# 10 Mechanismen der malignen Progression

*"Unless the problems associated with interpretation of human data are recognized, there is disturbing possibility that unnecessarily complex and/or irrelevant mechanisms are being proposed for 'non-phenomena'." (Weiss 1992)*

## 10.1 Stadien der malignen Progression

Unter maligner Progression versteht man die Ausbreitung transformierter Zellen im Organismus. Auf der Basis von histologischen, zytologischen und zellbiologischen Untersuchungen lassen sich verschiedene Schritte der malignen Progression abgrenzen.

Die Progression von Karzinomen umfasst im Vergleich zu Sarkomen einige spezifische Schritte, die mit der Organisation des Epithels zusammenhängen. Die maligne Progression soll daher am Beispiel des Karzinoms dargestellt werden (Abb. 10.**1**).

Die morphologischen Veränderungen, die man innerhalb eines Epithels im Verlauf der malignen Transformation beobachten kann, lassen sich gut am Beispiel des Zervixkarzinoms darstellen, da aufgrund von Vorsorgeuntersuchungen eine differenzierte Beurteilung einzelner Stadien möglich ist. In dem unverhornten Plattenepithel teilen sich nur die an die Basalmembran angrenzenden Zellen. Zu den höheren Zellschichten hin werden die Zellen flacher und verlassen schließlich den Zellverband. Die mildeste morphologische Veränderung ist die Hyperplasie, in der das Epithel verdickt und der Anteil der Mitosen in den Zellen der basalen Zellschicht vermehrt ist. Im Stadium der Dysplasie finden sich Mitosen auch in Zellschichten oberhalb der basalen Zellschicht. Die Zellen sind morphologisch verändert (vielgestaltig, polymorph), weisen in den oberen Zellschichten aber noch Zeichen der Differenzierung auf. Im Carcinoma-in-situ (CIS) enthalten alle Zellschichten unreife, polymorphe und proliferierende Zellen. Der Karyotyp einiger Zellen ist verändert. Im CIS ist im Gegensatz zum Karzinom die Basalmembran noch intakt (Abb. 10.**1a**).

- Der Übergang vom normalen Epithel zum CIS ist somit durch eine zunehmend geringere Differenzierung gekennzeichnet, die sich u. a. in einer **veränderten Zellform**, einer **gestörten Position der Zellen zueinander** und einem zunehmenden **Verlust der Gewebsstruktur** äußert.
- Im weiteren Verlauf durchdringen die Tumorzellen die Basalmembran und erfüllen damit ein wesentliches Definitionskriterium maligner Tumoren (Abb. 10.**1b**).
- Ab einer bestimmten Größe sinkt die Sauerstoffspannung im Tumor unter eine kritische Grenze. Um in Gebiete mit besserer Sauerstoffversorgung zu gelangen, wandern Tumorzellen in das umgebende Bindegewebe ein (**Invasion**). Hierbei können sie aktiv Bestandteile des Bindegewebes abbauen (**Destruktion**).
- Die Tumorzellen treten in Kontakt mit ihrer Umgebung. Sie induzieren eine **Entzündungsreaktion**, die mit der Freisetzung von Botenstoffen und der Synthese von Bindegewebe (**Stroma**) einhergeht.
- Der Tumor induziert die Ausbildung neuer Blutgefäße, um sich mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen (**Angiogenese**).
- In invasiv wachsenden Karzinomen beobachtet man Tumorzellnester oder einzelne Tumorzellen, die sich aus dem Zellverband gelöst haben. Voraussetzung hierfür ist der **Verlust der Zell-Zell-Adhäsion**, die für den Zusammenhalt des normalen Epithels verantwortlich ist.
- Der **Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und/oder Blutgefäße** ist der erste Schritt zur Metastasierung. Dringen Tumorzellen in die Lymphabflusswege ein, bilden sich zunächst Absiedlungen in den regionären Lymphknoten. Über die Lymphabflusswege bzw. infiltrierte Blutgefäße gelangen Tumorzellen in die Blutbahn.
- Wenn adhärent wachsende Zellen den Substratkontakt, in vivo beispielsweise zur Basalmembran, verlieren, wird in der Regel Apoptose ausgelöst. In Tumorzellen, die in der Blutbahn über-