



Tierklinik Hofheim

Was ist ein Tumor?

Wie entsteht er und was macht ihn bösartig
Grundlagen der Tumorbilogie

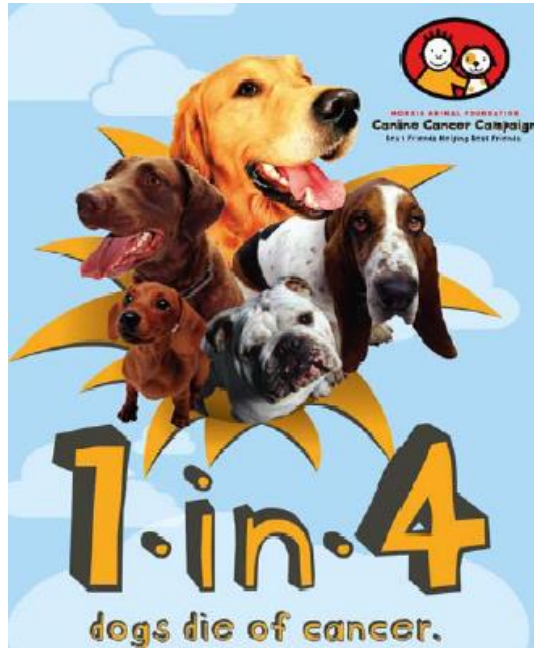
Martin Kessler

Dipl ECVIM Onkologie

Fachtierarzt für Kleintiere

Leiter Abteilung Onkologie Tierklinik Hofheim

Krebserkrankungen beim Kleintier



Ca. 25 % der Hunde und 30%
aller Katzen > 10 Jahre sterben an
einer Tumorerkrankung !

Was ist Krebs ?

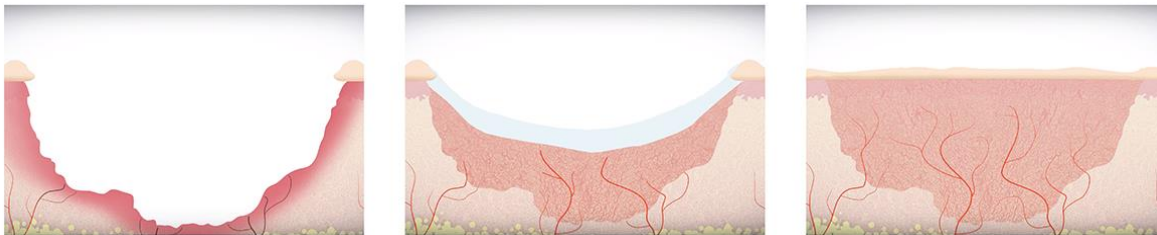
Krebs ist das Endergebnis einer Serie **genetischer** und **nicht-genetischer** Vorgänge, die sich über einen **langen Zeitraum** abspielen und bei der **Zellen die Fähigkeit** erlangen, das **Gleichgewicht** aus Zellvermehrung und natürlichem Zelltod zu **umgehen**, sich **unbegrenzt zu teilen**, umliegende Strukturen zu **zerstören** und sich an **andere Orte** im Körper auszubreiten



Krebs-Gene

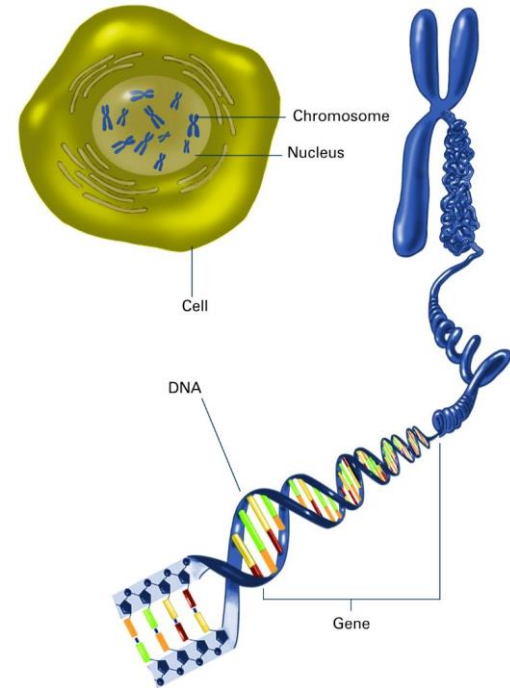
Protoonkogene und Onkogene

- Zellteilung und Gewebeneubildung ist ein natürlicher Vorgang
- viele Gewebe erneuern sich ständig
 - natürlicher Zelltod, Zellneubildung
 - z.B. Wundheilung
- alle **Vorgänge durch Gene** gesteuert



Protoonkogene und Onkogene (= Krebs-Gene)

- es gibt sehr viele Gene, die Zellwachstum, Zellteilung und den „natürlichen Zelltod“ steuern
- diese Gene werden als **Proto-Onkogene** bezeichnet
 - wachstumsfördernde Gene (Tumorgene)
 - wachstumshemmende Gene (Tumorsuppressorgene)
- dies sind lebenswichtige Gene, solange sie richtig funktionieren...
 - bei Fehlfunktion: „Gene mit Krebspotential“



Zelluläre Homöostase

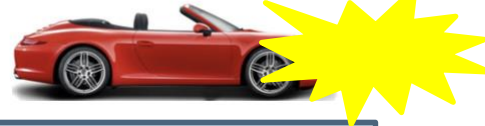
- Normale Zelle



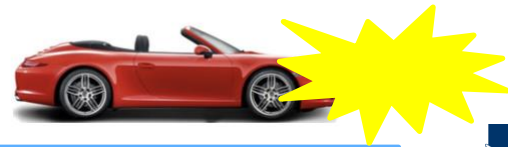
Tumorsuppressorgen (Bremse)

Proto-Onkogen (Gaspedal)

- Tumorzelle



Proto-Onkogen → Onkogen (**Vollgas**)

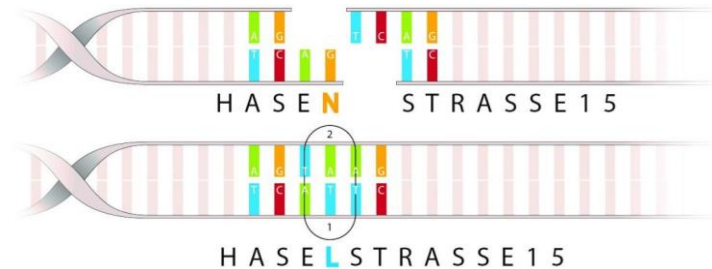


Inaktivierung der Tumorsuppressorgene (**keine Bremse**)

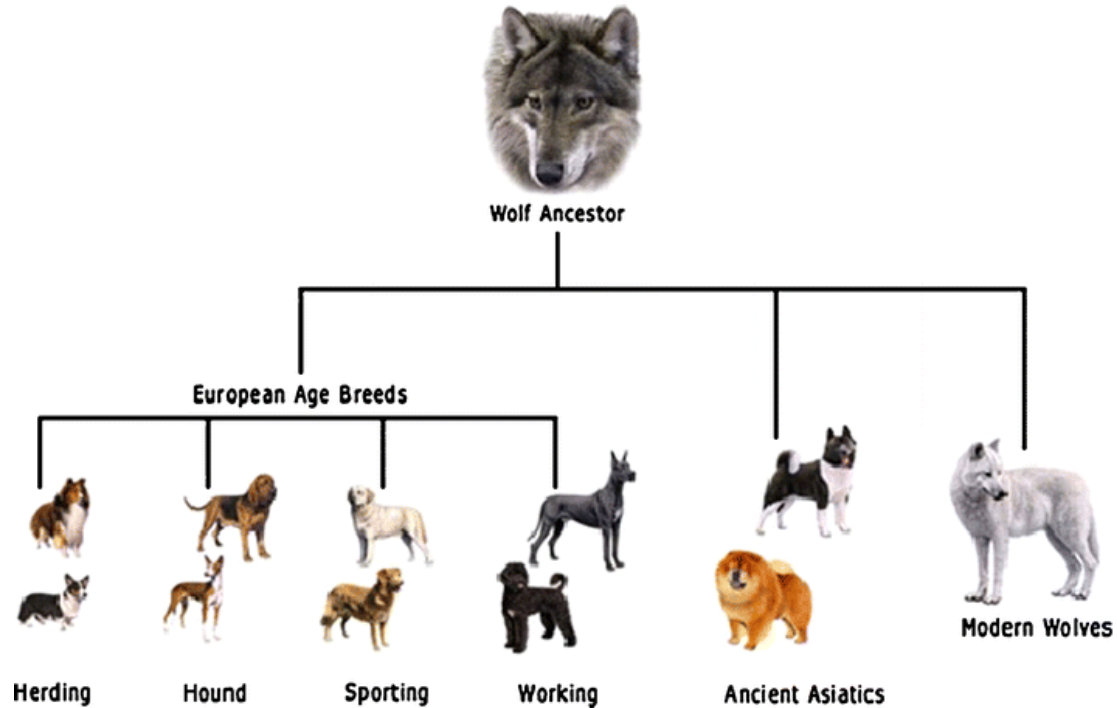


Protoonkogene und Onkogene (= Krebs-Gene)

- kommt es durch **Genmutation** zu einer Funktionsstörung von Proto-Onkogenen werden sie zu **Onkogenen** (Krebsgenen)
- Mutationen sind z.T. bereits **angeboren** oder **entstehen** durch äußere Einflüsse
 - z.B. chemische Substanzen, Viren, ionisierende Strahlung,...



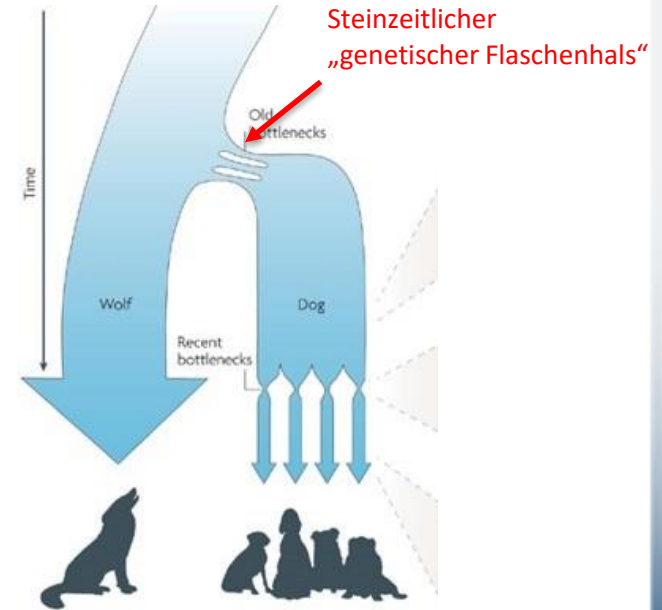
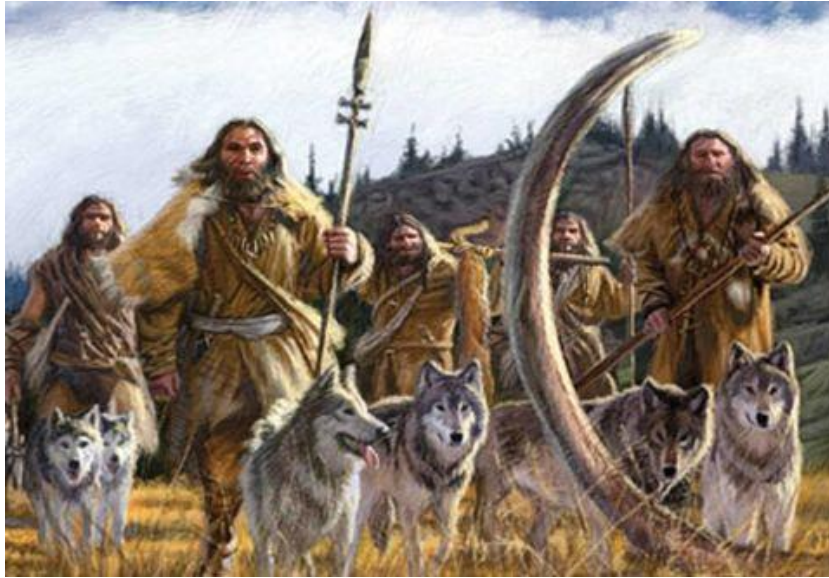
Angeborene Genmutationen



Angeborene Genmutationen

Der genetische Flaschenhals der Rassehunde

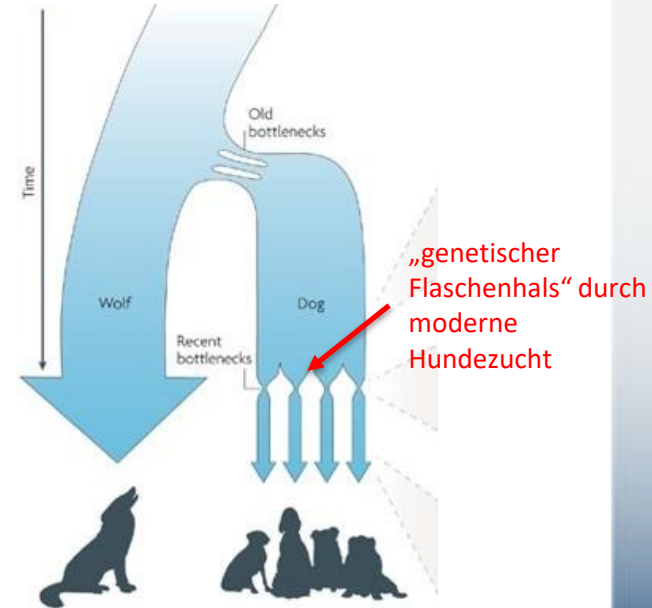
- Aufnahme einiger Wolfwelpen durch Steinzeitmenschen



Angeborene Genmutationen

Der genetische Flaschenhals der Rassehunde

- natürliche Genmutationen führten zu Hunden mit bestimmtem Aussehen oder Eigenschaften → Rassehundezucht
- gezieltes Züchten durch Selektion und oft Inzucht



Angeborene Genmutationen

Der genetische Flaschenhals der Rassehunde

- Rassehunde haben erwünschte aber auch unerwünschte Genmutationen, z.B. mutierte Proto-Onkogene
- erhöhte Tumorneigung (Prädisposition) bestimmter Hunderassen für bestimmte Tumoren



Merke:

Alle Hunderassen stammen vom Wolf ab und sind Ergebnis der Zucht
Hundezucht führt zu erwünschten Eigenschaften, aber auch zu „defekten Genen“

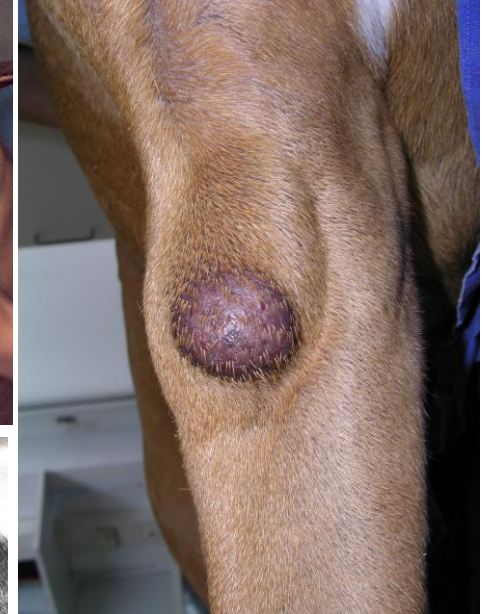


Tierklinik Hofheim

Angeborene Genmutationen

Rasseprädispositionen Hunde

- **Boxer, Möpse, French Bullis, Shar Peis**
 - Prädisposition u.a. für Mastzelltumoren
- Riesenschnauzer
- Berner Sennenhunde
- Große-/Riesenrassen
- ...



Angeborene Genmutationen

Rasseprädispositionen Hunde

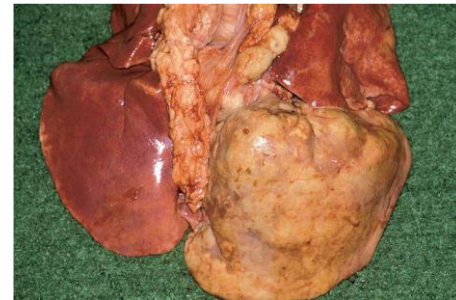
- Boxer, Möpse, French Bullis
- **Riesenschnauzer**
 - Prädisposition für Plattenepithelkarzinome des Nagelbetts
 - >90% der Tumorfälle finden sich beim Schnauzer!
 - jede „Nagelbettentzündung“ beim Schnauzer ist verdächtig für ein Plattenepithelkarzinom!
- Berner Sennenhunde
- Große-/Riesenrassen
- ...



Angeborene Genmutationen

Rasseprädispositionen Hunde

- Boxer, Möpse, French Bullis
- Riesenschnauzer
- **Berner Sennenhunde**
 - „maligne Histiozytose“
 - alle Zuchtlinien betroffen
 - Risiko für diesen Tumor beim Berner mehr als 250 x höher als bei anderen Rassen!
- Große-/Riesenrassen
- ...



Angeborene Genmutationen

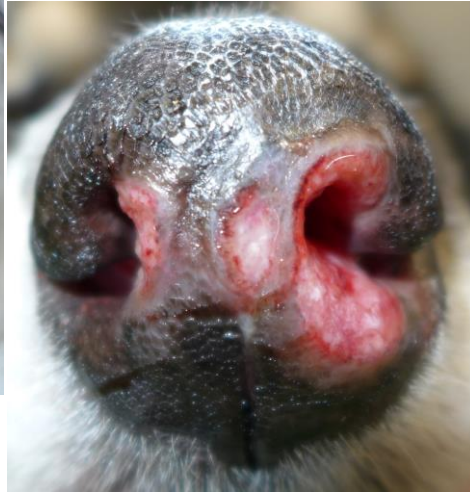
Rasseprädispositionen Hunde

- Boxer, Möpse, French Bullis
- Riesenschnauzer
- Berner Sennenhunde
- **Große-/Riesenrassen**
 - Risiko für Knochentumoren (Osteosarkome) allgemein erhöht bei großen und Riesenrassen
- ...



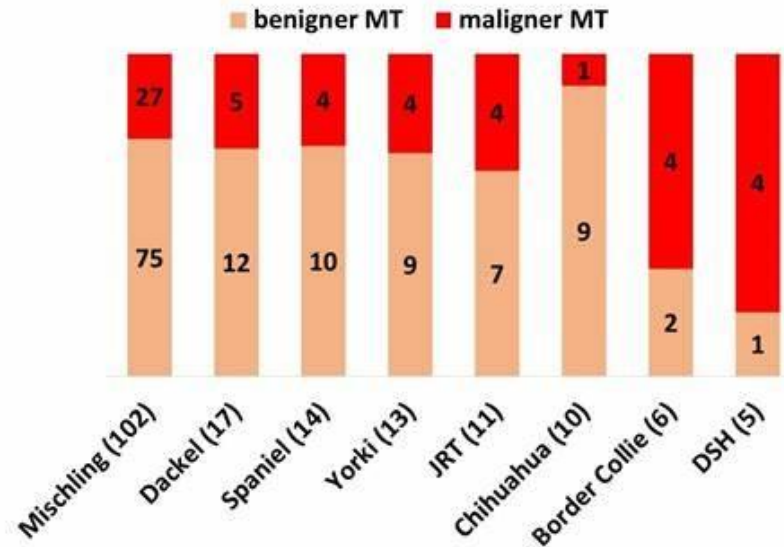
Rasseprädisposition

Plattenepithelkarzinom des Nasenspiegels



Rasseprädisposition böartige Mammatumoren

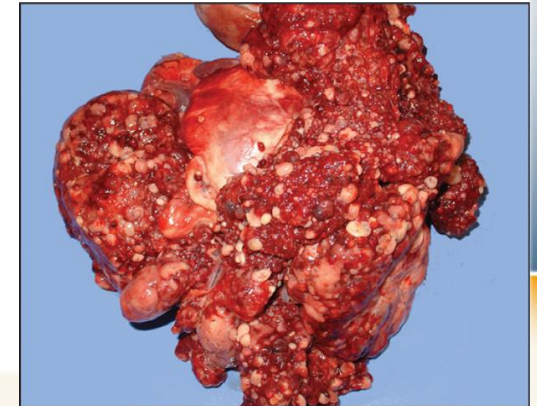
- bestimmte Rassen bekommen häufiger böartige Mammatumoren
- „RASSEPRÄDISPOSITION“



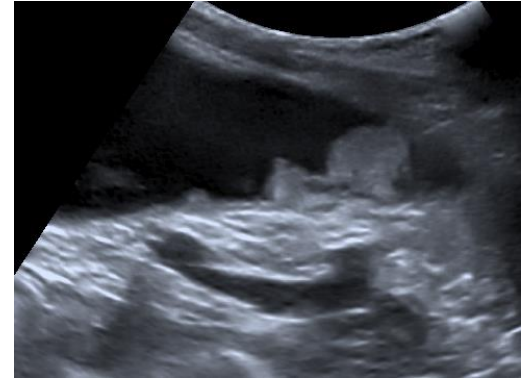
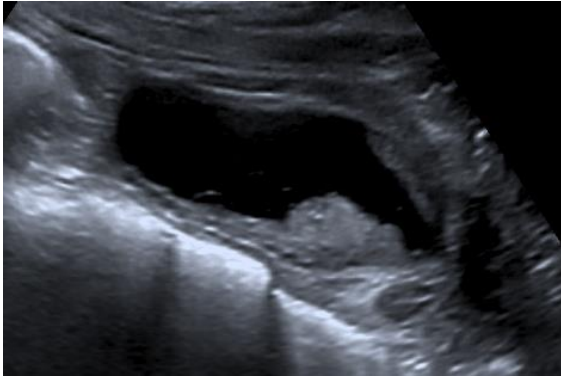
Tumorentstehung

Äußere Faktoren — Chemische Substanzen

- viele chemische Substanzen können Tumorbildung fördern
- Inhalation oder orale Aufnahme für die Gene toxischer Substanzen („Karzinogene“)
 - z.B. Tabakrauch, Asbest, Abgase
 - chemische Umweltgifte
- beim Menschen >> 100 chemische Karzinogene bekannt
- auch bei Hunden (und Katzen) chemische Karzinome bekannt
 - evtl. passives Rauchen (?)
 - Pflanzenvernichtungsmittel
 - ...
- allerdings: Expositionszeit aufgrund der begrenzten Lebensdauer von Tieren gering



Harnblasentumoren – Umweltgifte?



Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht

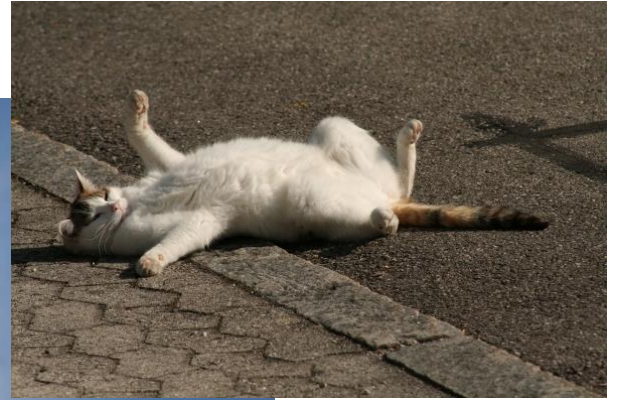
- UV-Licht (Sonnenbaden)



Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht

- UV-Licht (Sonnenbaden)



Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht

- UV-Licht (Sonnenbaden)



Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht

- UV-Licht (Sonnenbaden)



Aus dem Sonnenbrand wird langsam ein Tumor

Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht

- UV-Licht (Sonnenbaden)



Am Schluss frisst der invasive Tumor das Ohr weg!



Tierklinik Hofheim

Tumorentstehung

Äußere Faktoren — UV-Licht



Kutanes Hämangiosarkom bei wenig behaarten Hunderassen



Tierklinik Hofheim

Tumorentstehung

Äußere Faktoren - Viren

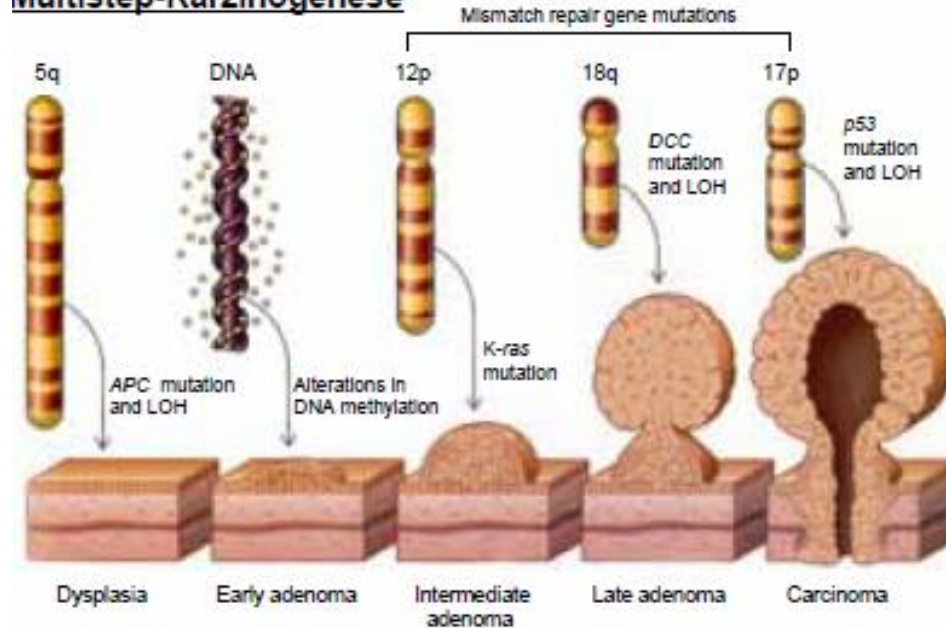


Virale Papillomatose (echte „Viruswarzen“)



Mehrstufige Krebsentstehung Darmkrebs Mensch

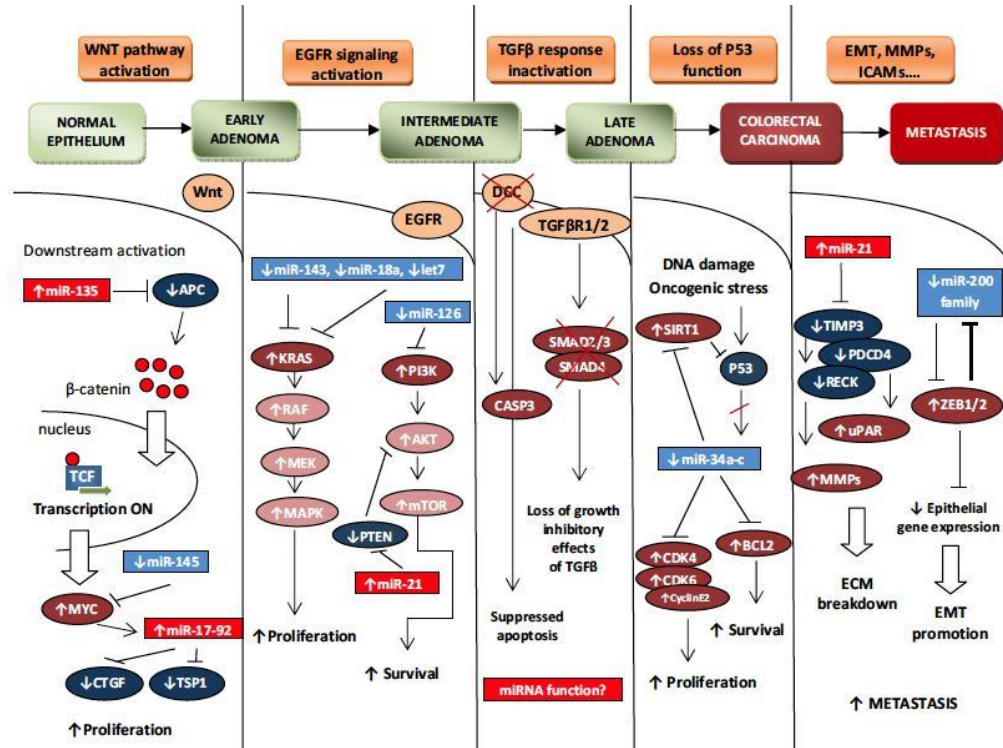
Multistep-Karzinogenese



Merke: für die Entstehung einer Krebserkrankung sind oft mehrere Mutationen erforderlich

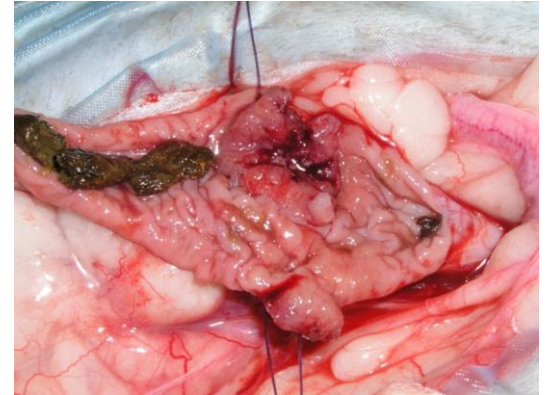
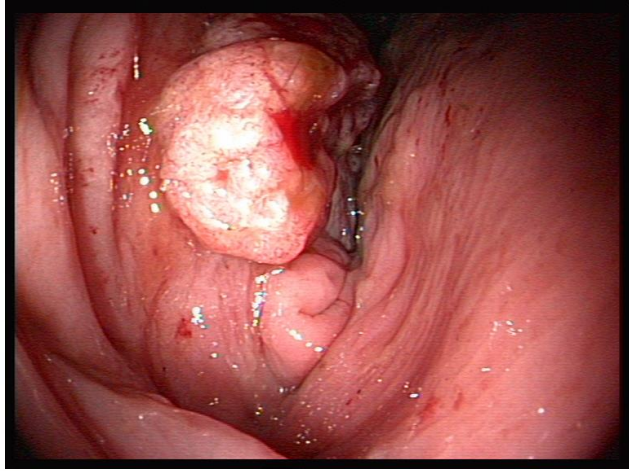


Mehrstufige Krebsentstehung Darmkrebs Mensch

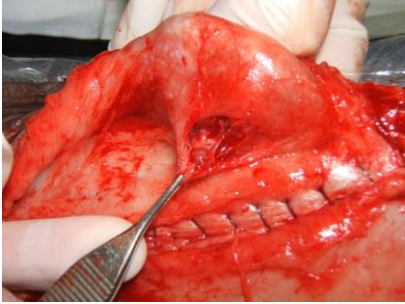


Mehrstufige Krebsentstehung

Rektaler Polyp – Rektales Karzinom Hund



Mehrstufige Krebsentstehung Mammatumor Hund



Merke: bei einigen Tumoren (z.B. Brustkrebs des Hundes) entwickeln sich gutartige Tumoren langsam zu bösartigen weiter → je größer der Tumor desto größer das Risiko für Bösartigkeit

Mehrstufige Krebsentstehung

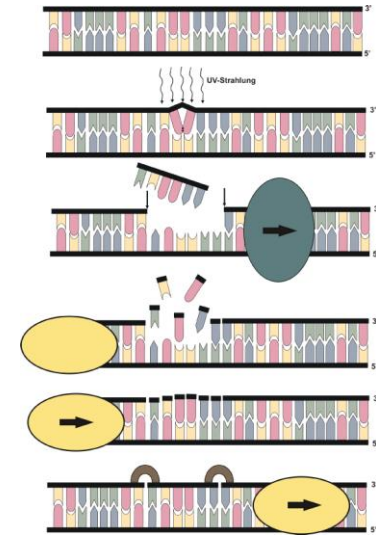
1. Früherkennung ist wichtig!
2. Vorsorgeuntersuchungen?!
3. wenn ein Tumorknoten erkannt wird, kann ein „Abwarten, ob er wächst“ am Ende tödlich sein!
4. wer zu spät kommt, den bestraft das Leben (bzw. der Tumor)



Warum steigt das Krebsrisiko im Alter?

Reparatur von Mutationen

- täglich kommt es bei jedem von uns zu Mutationen der Gene
 - die meisten Mutationen sind nicht bedeutsam
 - trotzdem entstehen auch jeden Tag Krebsgene
- viele Mutationen werden vom Körper erkannt und repariert
 - zunehmendes Alter → unzuverlässiger arbeitendes Reparatursystem der Gene → Krebsrate steigt mit dem Alter



Merke: Das Krebsrisiko steigt mit dem Alter, weil die Fähigkeit des Körpers genetische Schäden zu erkennen und zu reparieren nachlässt

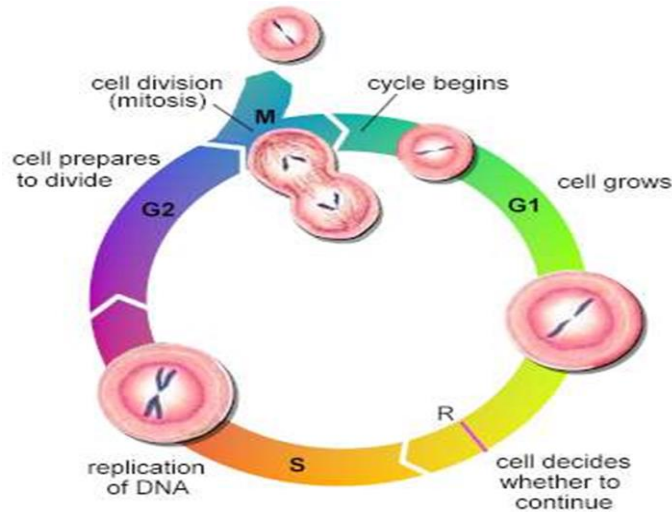
Was macht Tumorzellen so gefährlich?

1. können sich prinzipiell **unendlich oft teilen** (→ sind potenziell unsterblich)
 - stimulieren sich selber zur Teilung
 - ignorieren wachstumshemmende Signale aus der Zell-Umgebung
2. können die Bildung von Blutgefäßen zur Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes initiieren (**Angiogenese**)
3. können in benachbartes Gewebe eindringen (**Invasion**)
4. Können sich im Körper ausbreiten (Tochtergeschwülste, **Metastasen**)



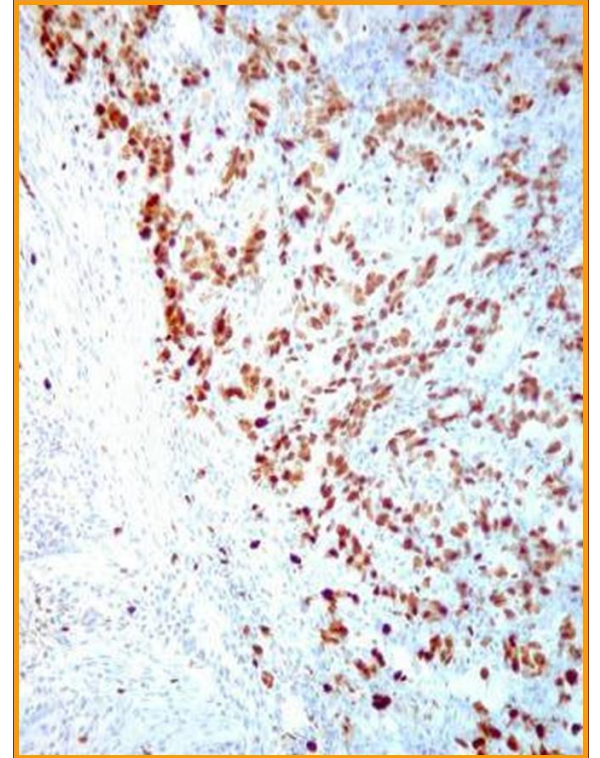
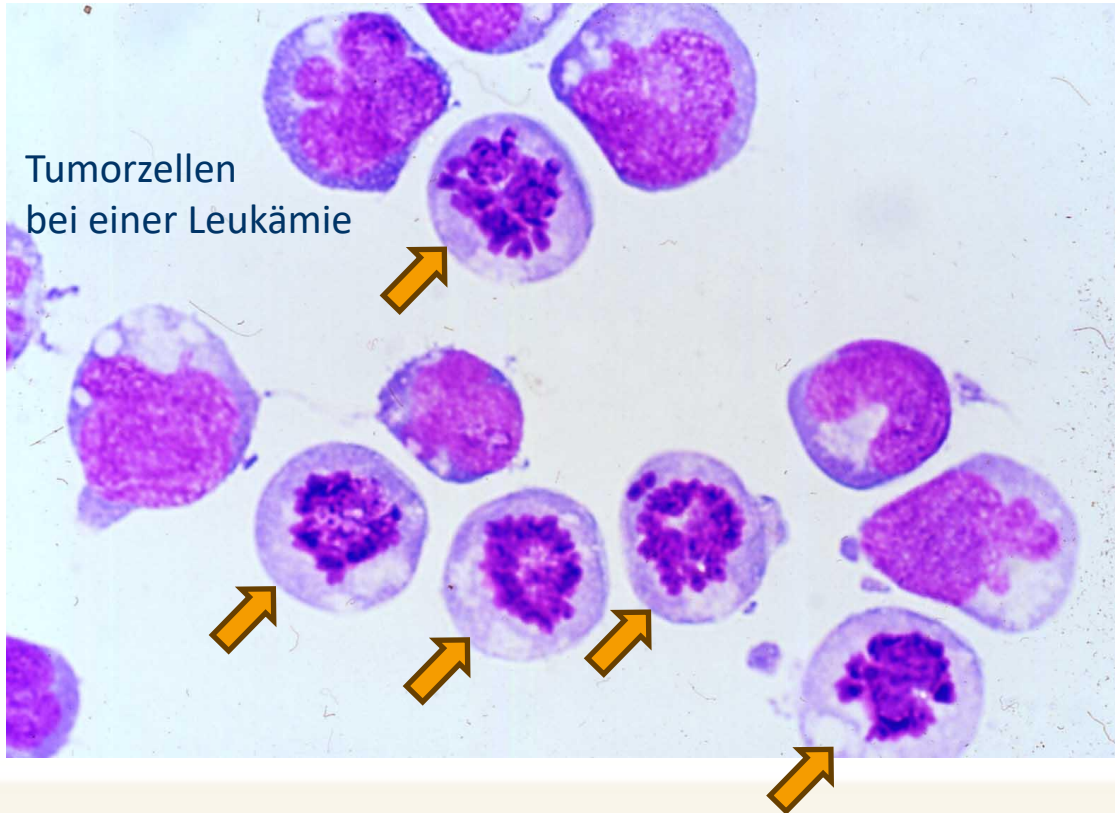
Was macht Tumorzellen so gefährlich?

1. können sich unendlich oft teilen (→ potenziell unsterblich)
 - die Proliferation von Zellen in tumorösem und „normalem“ Gewebe ist prinzipiell gleich



Zellteilungs-Zyklus

...nur bei Tumorzellen unkoordiniert und ungehemmt

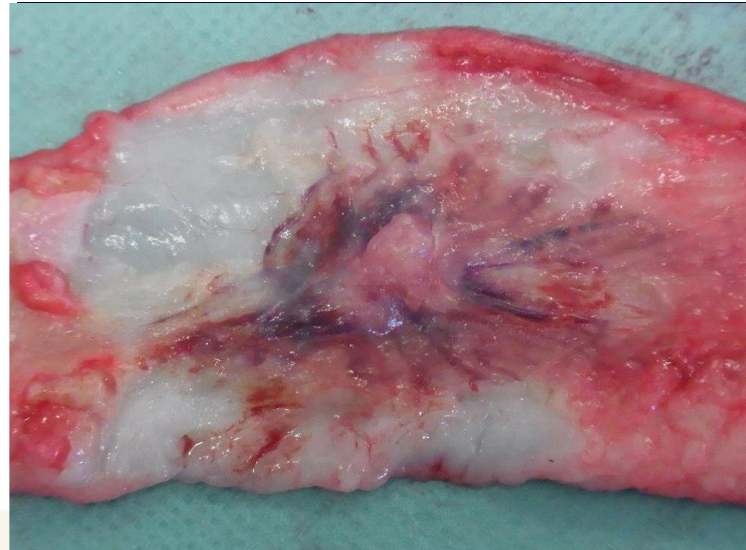
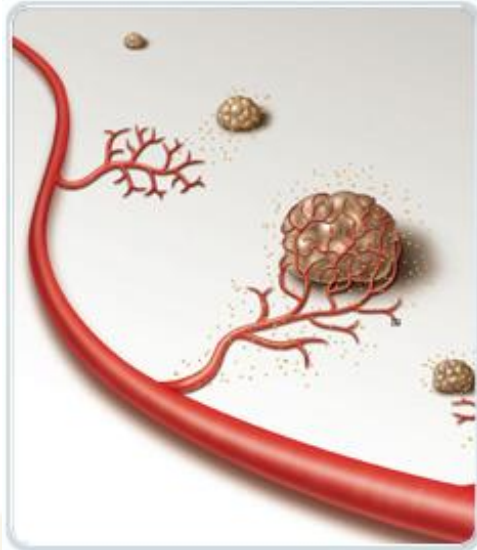


Was macht Tumorzellen so gefährlich?

Gefäßneubildung (Angiogenese)

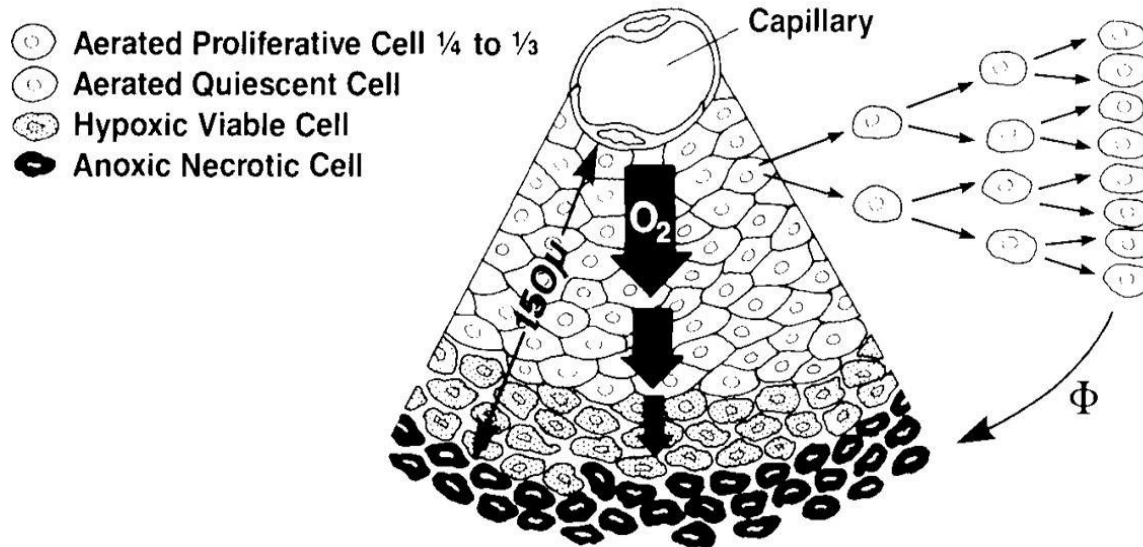
2. Angiogenese

- zur Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff muss der Tumor bereits früh die Bildung von Blutgefäßen initiieren
- der Tumor „verklavt“ also das normale Körpergewebe



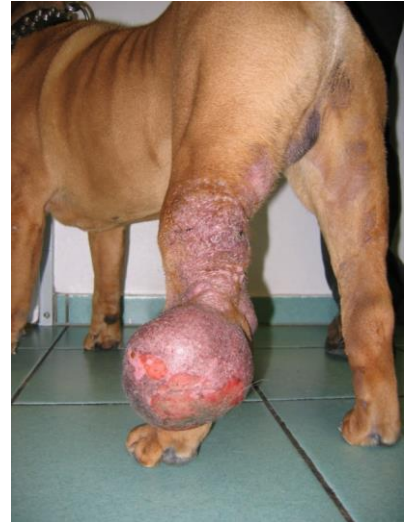
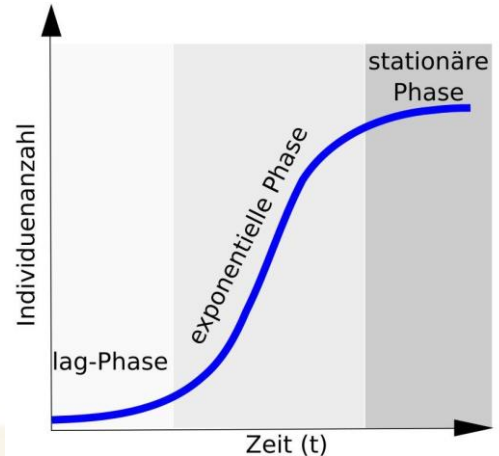
Gefäßneubildung (Angiogenese)

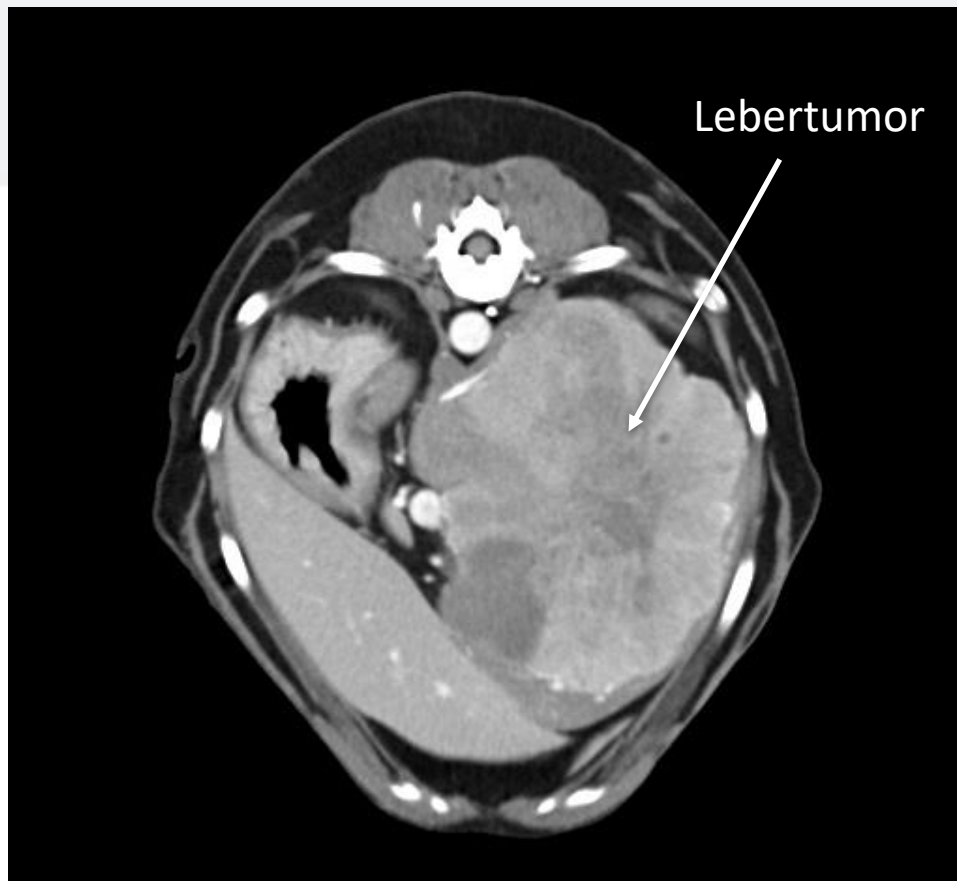
- die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff ist der limitierende Faktor für ein unbegrenztes Tumorwachstum



Wachstumsverhalten von Tumorgewebe

- Anteil der sich teilenden Zellen ändert sich im Laufe des Tumorwachstums
 - frühe Phase: Anzahl aktiv sich teilender Zellen hoch
→ steile (exponentielle) Wachstumskurve
 - später: Tumorwachstum erreicht Plateau
→ u.a. bedingt durch verschlechterte Blutgefäßversorgung im Tumor

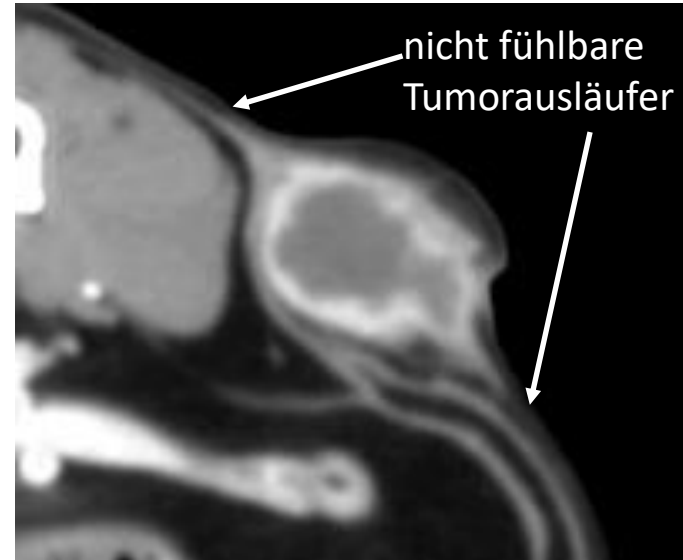




Tumoren können sehr groß werden, bis die Nährstoffversorgung nicht mehr ausreicht

Was macht Tumorzellen so gefährlich? In benachbartes Gewebe eindringen (Invasion)

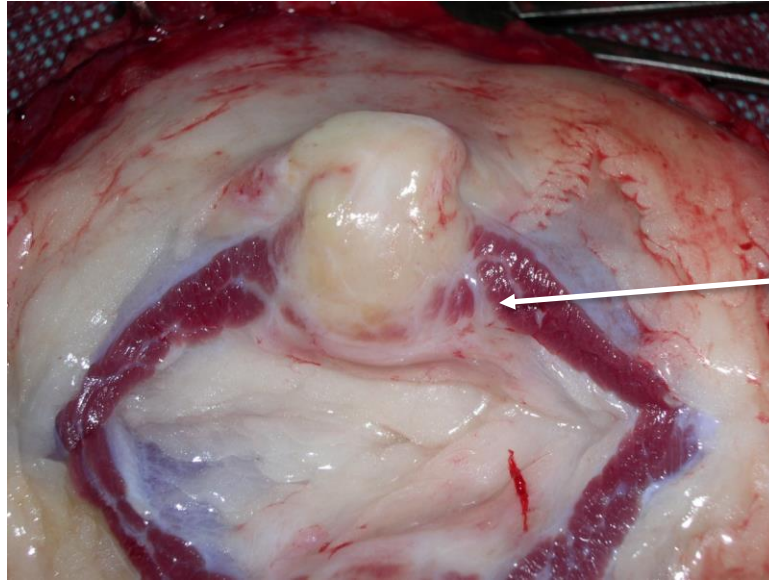
3. Invasion = Eindringen in das Umgebungsgewebe



Merke: Tumoren sind oft viel größer als man äußerlich sehen und fühlen kann

Was macht Tumorzellen so gefährlich? In benachbartes Gewebe eindringen (Invasion)

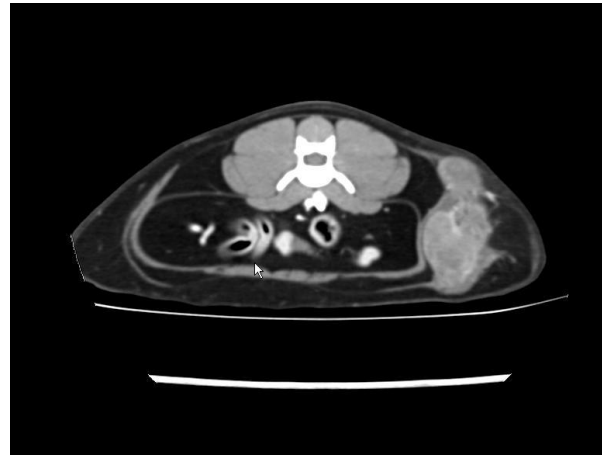
3. Invasion = Eindringen in das Umgebungsgewebe



Eindringen des Tumors
ins Umgebungsgewebe

Was macht Tumorzellen so gefährlich? In benachbartes Gewebe eindringen (Invasion)

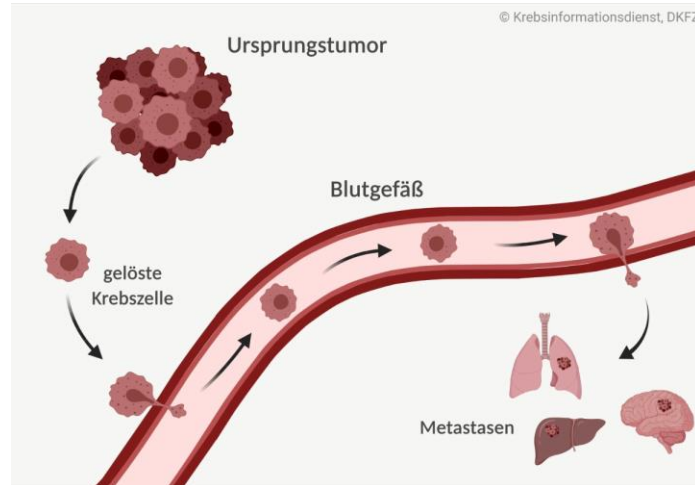
Nach unzureichender Resektion wächst der Tumor wieder nach (=„Lokalrezidiv“)



Was macht Tumorzellen so gefährlich?

Tochtergeschwulstbildung (Metastasierung)

- die Möglichkeiten eines Tumors für ein das lokale Wachstum sind begrenzt
 - Begrenzung durch Nährstoffe, Blutversorgung etc.
- der Tumor erschließt sich daher neue für ihn günstige „Lebensräume“
→ **Metastasierung** = der Tumor breitet sich im Körper aus

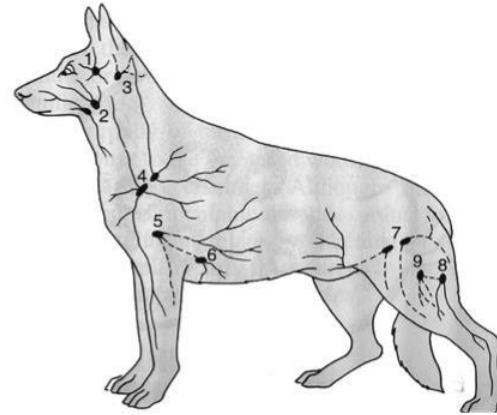


Was macht Tumorzellen so gefährlich? Tochtergeschwulstbildung (Metastasierung)

- Für die Metastasierung nutzt der Tumor die „natürlichen Straßen“ im Körper (= die Blut- und Lymphgefäße)



Lungenmetastasen über die Blutgefäße

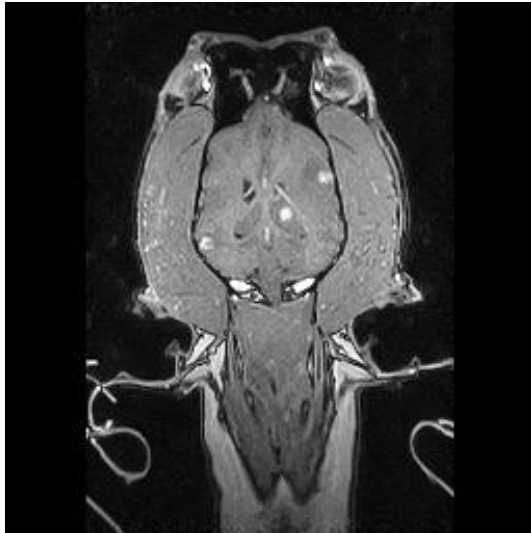


Lymphknotenmetastasen über die Lymphgefäße

Was macht Tumorzellen so gefährlich?

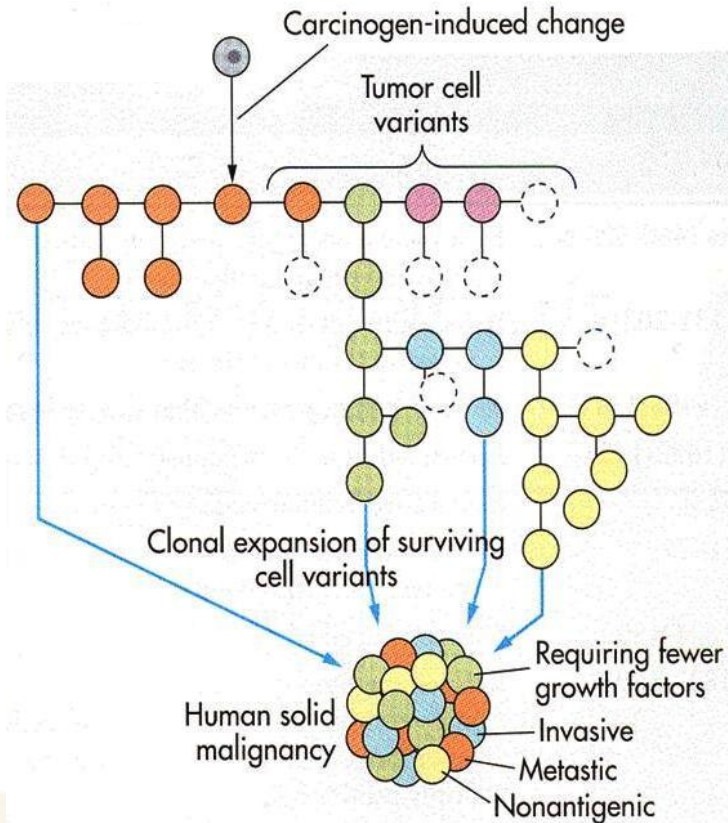
Tochtergeschwulstbildung (Metastasierung)

- Für die Metastasierung nutzt der Tumor die „natürlichen Straßen“ im Körper (= die Blut- und Lymphgefäße)

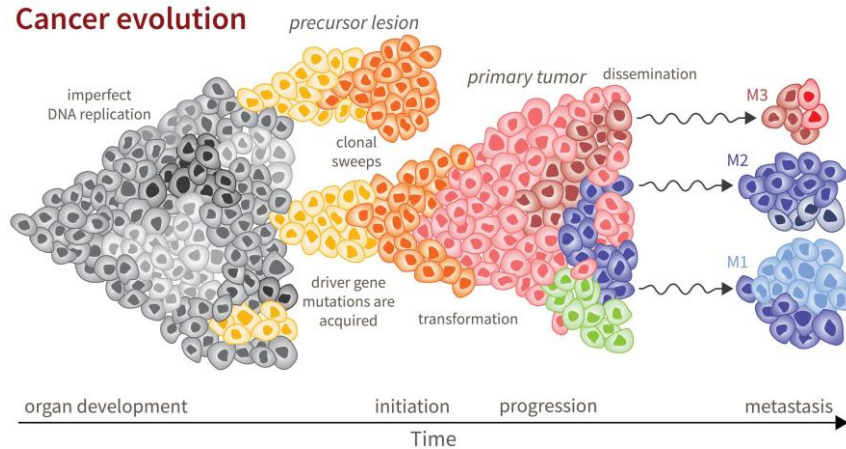


Gehirn- oder Knochenmetastasen über die Blutgefäße

Tumorheterogenität



Tumorheterogenität



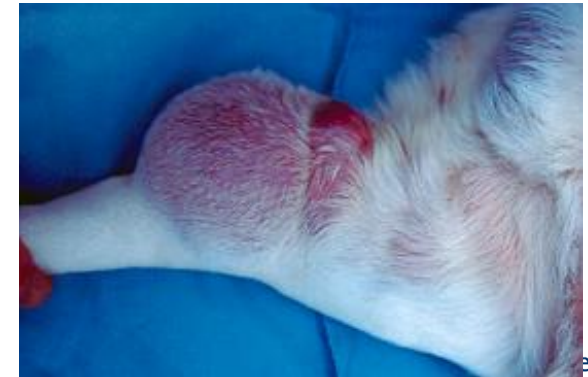
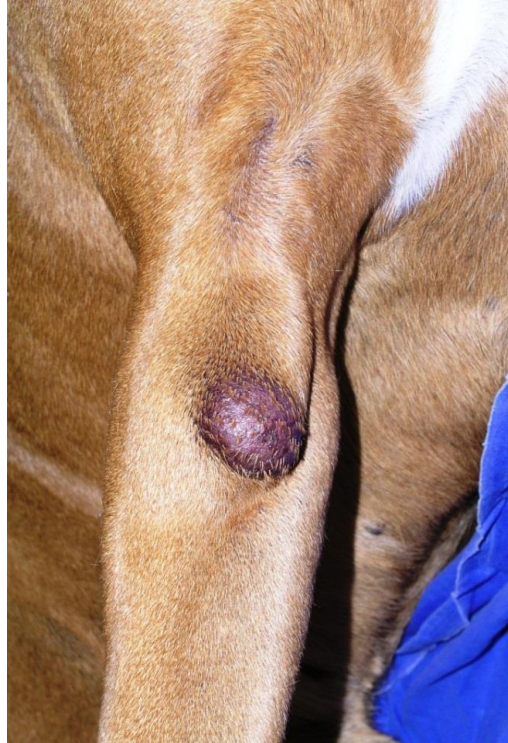
Der Tumor ändert durch weitere Mutationen seine Eigenschaften

- kann bösartiger werden
- besteht zunehmend aus Zellen mit unterschiedlichen Fähigkeiten und Eigenschaften

→ früh erkannt und behandelt hat die beste Chance auf Heilung!



Was bedeutet dies für die Praxis?
Alle diese Patienten haben den gleichen Tumor!



Was bedeutet dies für die Praxis?

1. ältere Hunde (und Katzen) neigen zu Tumoren
 - ABER: Alter ist keine Krankheit!
2. bestimmte Hunderassen neigen zu bestimmten Tumoren
 - genetische Prädisposition durch angeborene Mutationen in Krebsgenen
3. auch ein bösartiger Tumor beginnt ganz klein (mit nur einer Zelle!)
 - Größe- und Erscheinungsbild sagt wenig über die Art und Bösartigkeit des Tumors aus
 - manche Tumoren sind anfänglich gutartig und werden dann mit zunehmender Größe immer bösartiger
4. „Abwarten und Beobachten“ kann tödlich sein!
 - je größer der Tumor desto gefährlicher



Was bedeutet dies für die Praxis?

5. Aussehen und Tastbefund bösartiger und gutartiger Tumoren ist oft ähnlich

→ Diagnose durch „Abfühlen“ i.d.R. nicht möglich

→ „Das fühlt sich gutartig an“ – gibt es nicht!!

6. Invasion – eine inadäquate Resektion kann zu Rezidiven führen!

→ knappes „Herausschälen“ oder weite Resektion?!

→ Wissen um Art des Tumors vor der Therapie ist wichtig

7. hat sich der Tumor erst einmal ausgebreitet, wird eine Therapie schwierig oder unmöglich



Was bedeutet dies für die Praxis?

Viele Tiere müssten nicht an ihrem Tumor sterben

- wenn wir die Erkrankung von Anfang an ernst nehmen würden
- frühzeitig Maßnahmen vornehmen würden, um herauszufinden, ob der Tumor gut oder böse ist (Biopsie)
- je nach Tumorart rechtzeitig die richtige Therapie anwenden würden

