

Pathologe 2017 · 38:75–86  
DOI 10.1007/s00292-016-0259-4  
Online publiziert: 13. Januar 2017  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist  
eine Open-Access-Publikation.

Schwerpunktherausgeber  
G. Baretton, Dresden



C. Röcken

Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland

# Tumoren und Tumorvorstufen des Magens

## Epidemiologie

In Deutschland zählt das Adenokarzinom des Magens zur fünf- (Männer) bzw. sechsthäufigsten (Frauen) krebbedingten Todesursache und nimmt bei der Inzidenz den 8. (Männer) und 9. (Frauen) Rang ein. Nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, herausgegeben vom Robert-Koch-Institut in Berlin [8], erkrankten jedes Jahr in Deutschland ca. 16.000 Menschen an einem Magenkarzinom, davon entfallen 9200 Fälle auf Männer. Die altersstandardisierte Inzidenz ging zwischen 1990 und 2004 bei Frauen um 38 % und bei Männern um 30 % zurück. Die Mortalität fiel in diesem Zeitraum um 45 % [8]. Die Fünfjahresüberlebensrate hat sich seit 1980 verbessert und liegt bei 35 % (Männer) bzw. 31 % (Frauen). Trotz dieser positiven Tendenz hat das Magenkarzinom allgemein eine schlechte Prognose. Jedes Jahr versterben noch ca. 10.000 Menschen daran. Es ist v. a. eine Erkrankung des Alters. Die altersspezifische Erkrankungsrate nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu und erreicht bei Männern und Frauen den Gipfel erst jenseits des 85. Lebensjahrs. Im internationalen Vergleich liegt die Erkrankungs- und Sterberate in Deutschland an zweiter Stelle hinter Polen und Tschechien [8].

Adenokarzinome der Kardia werden in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes nicht separat aufgeführt. Sie sind vermutlich sowohl bei den Karzinomen des Magens (C16.0) als auch bei denen des Ösophagus (C15.9) enthalten, wenn bei fortgeschrittenem Tumorleiden die Zuordnung zum Ausgangspunkt nicht mehr möglich ist.

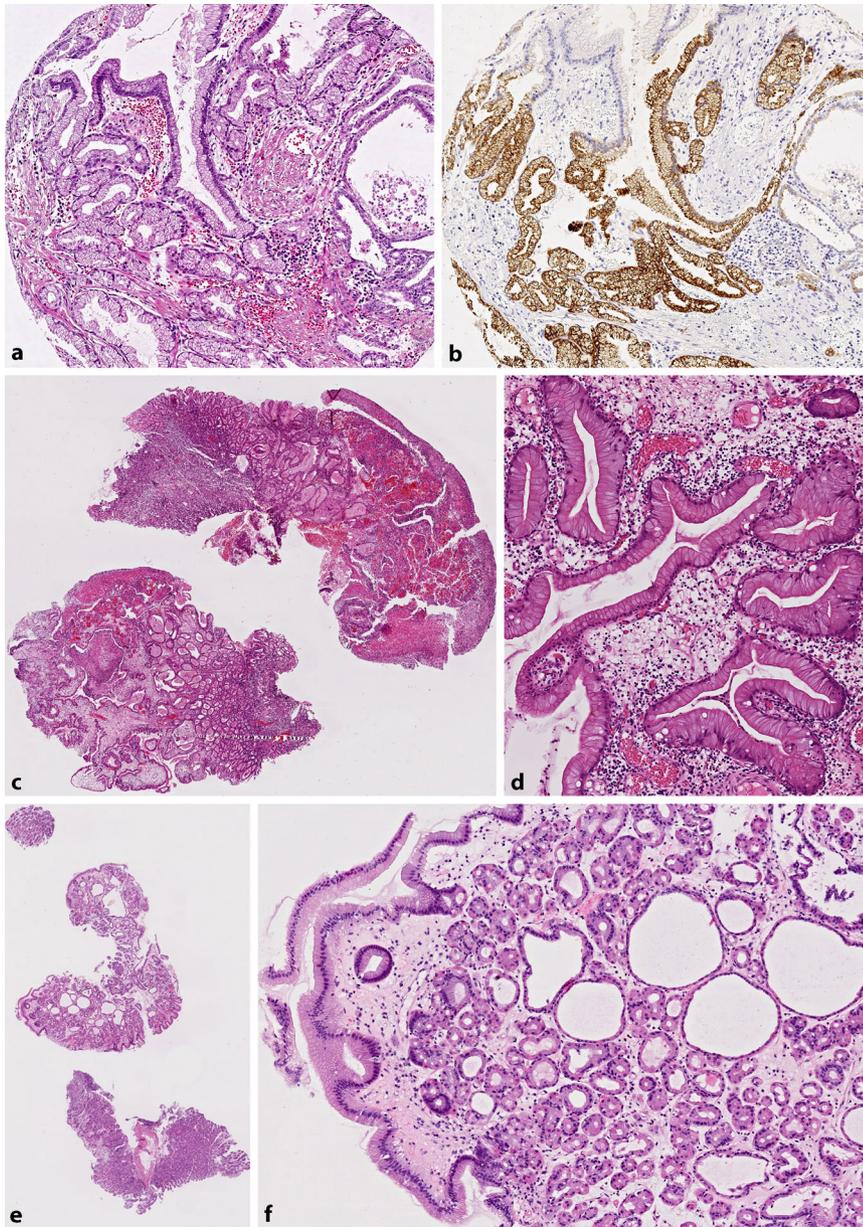
## Ätiopathogenese

Das Magenkarzinom tritt sporadisch, familiär und hereditär auf. Correa [10] beschrieb 1988 ein Modell für die Karzinogenese des sporadischen Magenkarzinoms. Eine chronische atrophisierende Gastritis führt zu einer intestinalen Metaplasie, dem Auftreten von Epitheldysplasien und schließlich zum Karzinom. Im initialen Modell wurden eine salzhaltige Kost und Medikamente als wesentliche Ursachen für die Entstehung der Magenschleimhautentzündung aufgeführt. Später wurde das Modell revidiert, nachdem Barry J. Marshall und J. Robin Warren *H. pylori* als Auslöser der chronischen bakteriellen Gastritis (Typ B) identifiziert hatten [11]. Inzwischen liegen epidemiologische, tierexperimentelle und therapeutische Beweise für den Kausalzusammenhang zwischen einer chronischen *H. pylori*-assoziierten Gastritis und dem Auftreten von Magenkrebs vor. *H. pylori* wurde 1994 von der International Agency on Cancer zu einem humanen Karzinogen der Gruppe 1 erklärt. Die chronische Besiedlung des Magens durch *H. pylori* kann zu unterschiedlichen Phänotypen der Magenschleimhautentzündung führen. Bei der Antrum-prädominanten Gastritis können Magen- und Duodenalulzera auftreten, ohne dass ein erhöhtes Entartungsrisiko vorliegt. Die Korpus-prädominante Gastritis prädisponiert zur Schleimhautatrophie mit Hypazidität und ist mit einem deutlich erhöhten Entartungsrisiko verbunden [40]. Die indolente Form der *H. pylori*-assoziierten Gastritis führt weder zu Ulzera, noch ist

sie mit einem erhöhten Entartungsrisiko verknüpft.

Ein Teil der familiär gehäuft auftretenden Magenkarzinome ist auf gemeinsame Risikofaktoren zurückzuführen (*H. pylori*-Infektion, Ernährungsgewohnheiten, risikobehaftete Genpolymorphismen z. B. in pro- und antiinflammatorischen Zytokin-Genen). Bei ca. 5–10 % der Patienten mit Magenkarzinom liegt eine Keimbahnmutation zugrunde und damit ein hereditäres Magenkarzinom im eigentlichen Sinne [29]. Bei 30–40 % der Fälle mit einem hereditären Magenkarzinom vom diffusen Typ findet sich eine Mutation im *CDH1*-Gen, das für E-Cadherin kodiert. Es wurden über 50 verschiedene Mutationen des *CDH1*-Gens beschrieben, die auf dem gesamten Gen verteilt vorkommen. Weitere potenzielle Kandidatengene für das hereditäre Magenkarzinom vom diffusen Typ sind  $\alpha$ -E-Catenin [23], der Insulinrezeptor (*INSR*), F-Box-Protein 24 (*FBXO24*) und DOT1-ähnliche Histon H3K79 Methyltransferase (*DOT1L*) [14]. Kürzlich gelang die Beschreibung eines hereditären Magenkarzinoms vom intestinalen Typ bei Patienten mit proximaler Polyposis [46], die auf eine Mutation im *APC*-Promoter *1B* zurückgeführt wird [20]. Weiterhin können Magenkarzinome bei anderen hereditären Tumorleiden auftreten, wie z. B. [41]:

- der familiären adenomatösen Polyposis (*APC*),
- dem Lynch-Syndrom (*hMLH1*, *hMLH2*),
- dem Cowden-Syndrom (*PTEN*),
- der juvenilen Polyposis,
- dem Li-Fraumeni-Syndrom (*TP53*),



**Abb. 1** ▲ Benigne Tumoren der Magenschleimhaut. Adenome vom gastrischen Typ (sog. „pyloric gland adenoma“) zeigen Ähnlichkeiten mit dem Epithel von Pylorusdrüsen und verhalten sich immunreaktiv für MUC6, außer in oberflächlichen Lagen (a, b). Die häufigsten benignen Tumoren der Magenschleimhaut sind der hyperplastische Magenschleimhaut- (c, d) und der Fundusdrüsenpolyp, hier flankiert von 2 Magenkorpusbiopsaten (e, f). Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung (a, c–e); anti-MUC6-Antikörper (b). Originalvergrößerungen 1:1 (e), 1:1,2 (c) und 100:1 (a, b, d, f)

- der *MUTYH*-assoziierten adenomatösen Polypose (*MUTYH*),
- dem Peutz-Jeghers-Syndrom (*STK11*) und
- bei hereditärem Brust- und Eierstockkrebs (*BRCA1/2*).

### Vorläuferläsionen und benigne Tumoren der Magenschleimhaut

Im Correa-Modell wird die intraepitheliale Neoplasie (ehemals Dysplasie) als Vorläuferläsion des Magenkarzinoms aufgeführt. Grundsätzlich unterscheidet die WHO die intraepitheliale Neoplasie vom intestinalen und vom gastrischen

Typ [19]. Mischformen (intestinal und gastrisch) kommen vor. Die Graduierung unterscheidet die Low-grade- von der High-grade-intraepithelialen Neoplasie. Die intraepithelialen Neoplasien können polypoid, flach oder eingesunken sein. Der Begriff Adenom wird im europäischen Raum seltener verwendet als im asiatischen und die WHO vermeidet eine klare Definition zu dessen Gebrauch. In der aktuellen Leitlinie zum Magenkarzinom finden sich noch keine Handlungsempfehlungen bei Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie [27]. Bei fortgeschrittenem Magenkarzinom sind oft keine Reste einer Vorläuferläsion mehr nachweisbar.

Zu den Adenomen der Magenschleimhaut zählt das Adenom vom gastrischen Typ („pyloric gland adenoma“), das häufig *GNAS*-, *KRAS*- und *APC*-Mutationen aufweisen kann und in bis zu 30 % der Fälle zu einem Magenkarzinom fortschreitet [15, 17, 25]. Adenome vom gastrischen Typ nehmen etwa 3 % aller Magenschleimhautpolypen ein, treten häufiger im fortgeschrittenen Patientenalter und bei Frauen auf. Das Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern beträgt 3:1. Sie finden sich bevorzugt im Magenkorpus und bei Patienten mit atrophisierender (Typ A) Korpusgastritis und pseudopylorischen Metaplasien. Die Adenome vom gastrischen Typ weisen eine tubuläre Grundarchitektur auf mit wechselndem Drüsenkaliber, bestehen aus kubischen bis prismatischen Zellen mit hellem Zytoplasma und weisen Ähnlichkeiten mit dem Epithel der Pylorusdrüsen auf. Die Kerne sind klein, rund bis oval und enthalten kleine unauffällige Nukleolen. Immunhistologisch exprimieren die Adenome durchgehend MUC6 außer in oberflächlichen Lagen (Abb. 1a, b). Dort findet sich eher eine Expression von MUC5A, das aber gelegentlich auch in tieferen Lagen nachweisbar sein kann. MUC2 und CD10 werden in der Regel nicht exprimiert.

Häufiger finden sich Vorläuferläsionen, die zytologisch identisch sind mit ihren Gegenspielern im Dickdarm: hochprismatische Zellen mit länglichen Kernen, die achsenparallel ausgerichtet und stratifiziert gelagert sind, im Sinne einer

Low-grade-intraepithelialen Neoplasie oder eines Adenoms vom intestinalen Typ. Die Architektur dieser Läsionen ist initial tubulär. Eine progrediente Entartung führt zum Verlust der Polarität der Kerne, die vesikulär werden, und dem Auftreten von Sekundärarchitekturen (tubuloglandulär und kribriiform). Bei diesen Läsionen ist Vorsicht geboten. Sie können fließende Übergänge in ein invasiv wachsendes Karzinom aufweisen. Intertubuläres Wachstum zeichnet sich durch das Einwachsen des Tumors zwischen die präexistente Foveolen und Drüsen aus und sollte gezielt gesucht werden. Eine Immunfärbung mit einem Panzytokeratinantikörper kann helfen, das intertubuläre Wachstum besser darzustellen. Auch Vereinzellungen können damit leichter erkannt werden. Die intestinal differenzierten Neoplasien/Adenome exprimieren MUC2 und CD10 und sind i. d. R. negativ für MUC5A und MUC6.

Die WHO weist weiterhin die intraepithelialen Läsionen von Siegelringzelltyp aus, in Form eines *In-situ-Siegelringzellkarzinoms* [19]. Diese Läsionen sind Raritäten und v. a. bei Familien mit hereditärem Magenkarzinom vom diffusen Typ zu finden. Bei den sporadischen Formen haben wir diese Läsionen bislang noch nicht beobachtet. Vermutlich treten sie in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung auf und sind bei den üblicherweise erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostizierten Patienten nicht mehr nachweisbar.

Der häufigste benigne Tumor der Magenschleimhaut ist der *hyperplastische Magenschleimhautpolyp* (Abb. 1c, d). Auch wenn es meist gutartige Läsionen sind, können Dysplasien auftreten und Mutationen (z. B. *TP53* oder *PIK3CA*) nachweisbar sein [34]. Eine Progression zum Magenkarzinom ist möglich. Hyperplastische Magenschleimhautpolypen fallen v. a. durch ihre zelluläre und architekturelle Vielgestaltigkeit auf und durch die Kombination stark verlängerter und manchmal auch geschlängelter verlaufender Drüsen, die von einem hypertrophen Epithel ausgekleidet werden. Die Zellen sind meist hochprismatisch mit wechselndem Zytoplasma, das intensiv eosinophil sein kann. Die Foveolen

Pathologe 2017 · 38:75–86 DOI 10.1007/s00292-016-0259-4  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

C. Röcken

## Tumoren und Tumorstadien des Magens

### Zusammenfassung

Das Magenkarzinom ist die fünft- (Männer) bzw. sechsthäufigste (Frauen) krebserzeugende Todesursache in Deutschland. Trotz rückläufiger Inzidenz des distalen Magenkarzinoms liegt seine Fünfjahresüberlebensrate weiterhin bei 35 % (Männer) bzw. 31 % (Frauen). Die Karzinome des Magens sind meistens Adenokarzinome und treten sporadisch, familiär und hereditär auf. Zu den Vorläuferläsionen zählen intraepitheliale Neoplasien und Adenome. Umfassende molekulare Untersuchungen beschreiben aktuell 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms: chromosomal instabiles, genomisch stabiles, Epstein-Barr-Virus-assoziiertes und mikrosatellitenin-

stabiles Magenkarzinom. Außer der TNM-Klassifikation gibt es zurzeit keinen anderen in der täglichen Diagnostik validierten Prognosemarker. Neben den Karzinomen treten im Magen neuroendokrine Neoplasien des Typs 1–3 auf sowie Weichteiltumoren, zu denen der gastrointestinale Stromatumor und der inflammatorische fibroide Polyp zählen. Diese Übersichtsarbeit gibt einen Überblick über die aktuelle WHO-Klassifikation der Tumoren des Magens.

### Schlüsselwörter

Magenkarzinom · Intraepitheliale Neoplasie · WHO-Klassifikation · GIST · Inflammatorischer fibroider Polyp · Neuroendokrine Neoplasie

## Gastric tumors and tumor precursors

### Abstract

Gastric cancer is the fifth (men) and sixth (women) most common cause of cancer-related death in Germany. Despite a declining incidence of distal gastric cancer, the prognosis remains dismal: the 5-year survival rate ranges between 35% for women and 31% for men. The majority are adenocarcinomas, which occur sporadically, familial or hereditary. Adenomas and intraepithelial neoplasms are considered as precursor lesions. Recently, whole genome sequencing and comprehensive molecular profiling described four molecular subtypes of gastric cancer: Epstein-Barr virus (EBV) positive, microsatellite unstable, chromosomal unstable and genomically stable gastric cancer. Currently, only the

TNM classification has stood the test of time for the assessment of patient prognosis. Neuroendocrine tumor types 1–3 and soft tissue tumors occur significantly less often in the stomach. Gastrointestinal stromal tumors and inflammatory fibroid polyps are among the more common soft tissue tumors of the stomach and show distinct phenotypes. This review gives an overview of the current World Health Organization (WHO) classification of gastric tumors.

### Keywords

Gastric cancer · Intraepithelial neoplasia · WHO classification · Gastrointestinal tract · Inflammatory fibroid polyp · Neuroendocrine neoplasia

sind in ein ödematös aufgelockertes Stroma eingebettet mit wechselnd dichtem Entzündungsinfiltrat. Häufig liegen oberflächliche Erosionen vor, die mit reaktiven Epithelveränderungen einhergehen und nicht mit Dysplasien/intraepithelialen Neoplasien verwechselt werden dürfen.

Der Fundusdrüsenpolyp („fundic gland polyp“) gilt allgemein als gutartiger Tumor der Magenschleimhaut und findet sich auch gehäuft bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP; Abb. 1e, f). Kürzlich publizierte Fallserien bestätigen das meist gutartige

Verhalten [45]. Aber auch bei Fundusdrüsenpolypen lassen sich Mutationen nachweisen, weshalb sie echte Neoplasien sein können [15]. Der Fundusdrüsenpolyp ist durch zystisch erweiterte Drüsen vom Korpus-/Fundustyp charakterisiert. Sie werden von Parietal- und Belegzellen ausgekleidet. Kombinationen mit Zeichen einer vorangegangenen Protonenpumpeninhibitortherapie sind möglich.

Der Nachweis und die korrekte Klassifikation von Polypen, Adenomen und intraepithelialen Neoplasien der Magenschleimhaut haben klinische und prog-

**Tab. 1** WHO-Klassifikation der Karzinome des Magens [19]

Epitheliale Tumoren	ICD-O M
Adenokarzinom	8140/3
1) Tubuläres Adenokarzinom	8211/3
2) Papilläres Adenokarzinom	8260/3
3) Muzinöses Adenokarzinom	8480/3
4) Gering kohäsives Karzinom (einschließlich Siegelringzellkarzinom und anderer Varianten)	8490/3
5) Gemischtes Adenokarzinom	8255/3
Adenosquamöses Karzinom	8560/3
Karzinom mit lymphoidem Stroma (medulläres Karzinom)	8512/3
Hepatoides Adenokarzinom	8576/3
Plattenepithelkarzinom	8070/3
Undifferenziertes Karzinom	8020/3

nostische Relevanz. Bei Biopsien sollte die Sicherheit des Nachweises einer intraepithelialen Neoplasie angegeben werden. Die modifizierte Wien-Klassifikation unterscheidet 5 Kategorien [39]:

- **Kategorie 1** entspricht dem fehlenden Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie,
- in **Kategorie 2** fallen Befunde, die als unsicher eingestuft werden,
- ein sicherer Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie fällt in **Kategorie 3** („low grade“) und
- **Kategorie 4** (4.1 – „high grade“, 4.2 – nichtinvasives Karzinom, 4.3 – Verdacht auf invasives Karzinom, 4.4 – intramukosales Karzinom),
- **Kategorie 5** fasst submukosal invasiv wachsende Karzinome zusammen.

Magenfrühkarzinome sind invasiv wachsende Tumoren (Wien-Kategorie 4.4 und 5), die unabhängig vom Nodalstatus auf die Mukosa bzw. Mukosa und Submukosa beschränkt sind. Sie weisen i. d. R. einen Durchmesser von 2–5 cm auf.

## Histologie der Magenkarzinome

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) brachte 2010 eine neue Klassifikation der malignen Tumoren des Gastrointestinaltrakts heraus [19]. Dabei gab es Neuerungen für das Magenkarzinom, die auch für die Tumoren der Kardia gelten (Tab. 1). Bei den Adenokarzinomen

wurde das gering kohäsive Magenkarzinom eingeführt (einschließlich des Siegelringzellkarzinoms), das gemischte Adenokarzinom als Untergruppe der Adenokarzinome aufgeführt, das Karzinom mit lymphoidem Stroma (medulläres Karzinom) und das hepatoide Adenokarzinom aufgenommen. Für die Verwendung historischer Klassifikationssysteme wurde keine Empfehlung ausgesprochen [19]. Trotzdem findet die Laurén-Klassifikation in der aktuellen Literatur und in zahlreichen Studien immer noch eine breite Anwendung [18]. Die Laurén-Klassifikation unterscheidet das Karzinom vom intestinalen Typ, vom diffusen Typ, das gemischte und das unklassifizierbare Karzinom [18]. Nachfolgend wird auf die WHO-Klassifikation Bezug genommen.

### Tubuläres Adenokarzinom

Das tubuläre Adenokarzinom des Magens besteht aus tubulären und tubuloglandulären Formationen teils kubischer oder flacher Tumorzellen mit gelegentlicher Schleimbildung (Abb. 2a). Klarzellige Varianten können vorkommen und auch das sog. Pyloric-gland-Adenokarzinom kann in diese Gruppe fallen, da die WHO hierfür keine eigene Untergruppe gebildet hat. Das Ausmaß der nukleären Atypien der tubulären Adenokarzinome reicht von gering bis hochgradig. Bei einigen Varianten kann die Tubulusbildung stark reduziert und dann schwer vom gering kohäsiv wachsenden Karzinom zu unterscheiden sein. Das Ausmaß der desmoplastischen Stromareaktion ist variabel. Wir haben mehrere Fälle in unserer Kohorte, die auffällig monomorphe Tubuli haben mit kubischen Tumorzellen und fast vollständigem Fehlen einer Stromadesmoplastie in der Tiefe. Diese Tumoren können im Schnellschnitt bei Schnittrandproben schwer zu erkennen sein und es hilft dann nur die atypische anatomische Lage der neoplastischen Drüsen.

### Papilläres Adenokarzinom

Das papilläre Adenokarzinom des Magens zeigt meist Tumoren mit zystisch erweiterten Drüsen, in denen Tumorzellen enthalten sind mit fibrovaskulä-

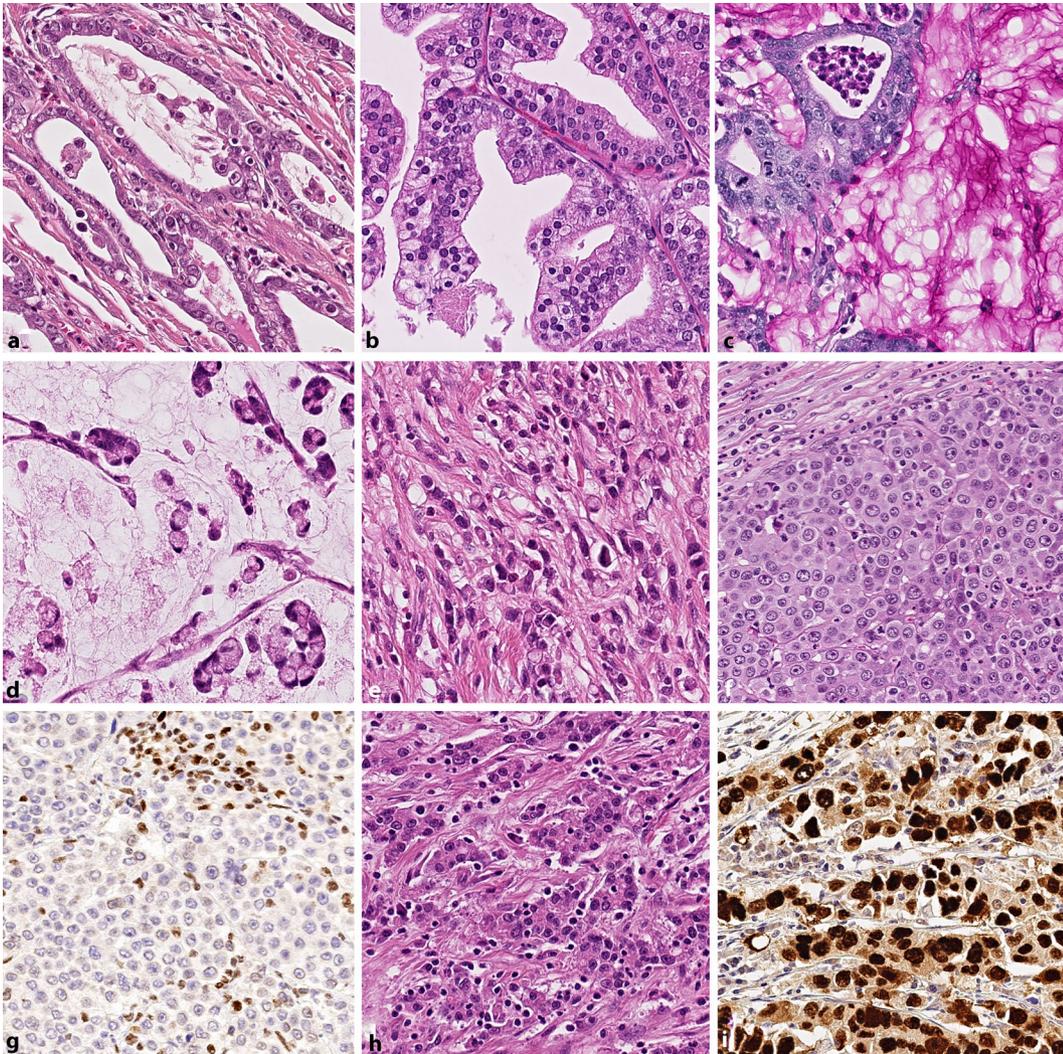
rem Stromakern und einem kubischen bis hochprismatischen Tumorepithel (Abb. 2b). Dieser Tumortyp enthält im fibrovaskulären Stromakern PD-L1- und PD-1-positive Zellen, zukünftige Studien sollten prüfen, ob dieser Tumortyp u. U. auch für eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie infrage kommt [6]. Bei einigen Magenkarzinomen finden sich auch mikropapilläre Epithelproliferate, wie sie vom Adenokarzinom der Lunge bekannt sind. Die WHO führt diese architekturellen Veränderungen in der Gruppe der papillären Adenokarzinome auf. Ob dieser Phänotyp einen eigenen Subtyp rechtfertigt, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.

### Muzinöses Adenokarzinom

Das muzinöse Adenokarzinom besteht definitionsgemäß zu über 50 % aus extrazellulärem Schleim, in dem entweder randlich oder innerhalb der Schleimseen die Tumorepithelien vorliegen (Abb. 2c). Gelegentlich finden sich auch siegelringzellig differenzierte Tumorzellen und erschweren dann die Abgrenzung zu einem gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinom des Magens (Abb. 2d). Hier muss gezielt nach einem verstreutzelligen Wachstum gesucht werden, um die Diagnose eines gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinoms zu rechtfertigen (Abb. 2e).

### Gering kohäsives Adenokarzinom

Das gering kohäsiv wachsende Adenokarzinom besteht aus einzeln und verstreut wachsenden Tumorzellen, die meistens in eine kräftige desmoplastische Stromareaktion eingebettet sind (Abb. 2e). Die Tumorzellen sind u. U. pleomorph mit großen entrundeten Kernen, die ein geöffnetes Chromatingerüst und Nukleolen aufweisen. Schwierigkeiten bereiten diese Tumoren bei immunhistologischen Biomarkeruntersuchungen, da nicht gefärbte Tumorzellen sich oft nur sehr schwer von Stromazellen unterscheiden lassen. Die wahre Ausdehnung der Tumoren lässt sich oft erst durch eine Immunfärbung mit Panzytokeratinantikörpern darstellen.



**Abb. 2** ▲ Histologische Phänotypen des Magenkarzinoms. Die WHO unterscheidet das tubuläre Adenokarzinom (a), das papilläre Adenokarzinom (b), das muzinöse Adenokarzinom (c, d) und das gering kohäsiv wachsende Adenokarzinom (e). Die gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinome (e) können fokal eine Schleimbildung aufweisen und lassen sich dann schwer vom muzinösen Karzinom unterscheiden (c und d sind Aufnahmen desselben Tumors). Das mikrosatelliteninstabile Karzinom weist oft einen medullären Phänotyp auf mit „pushing margins“ (f). Immunhistochemisch lässt sich ein Verlust der DNA-Reparaturproteine nachweisen, wie z. B. MLH1 (g, intratumorale Entzündungszellen dienen als interne Positivkontrolle). Die Epstein-Barr-Virus-assoziierten Magenkarzinome weisen oft ein dichtes lymphatisches Entzündungsinfiltrat auf (h) und lassen sich mit der EBER-in-situ-Hybridisierung sicher diagnostizieren (i). Hämatoxylin-und-Eosin(HE)-Färbung (a, b, c-f, h), PAS-Reaktion (c), anti-MLH1-Antikörper (g), EBER-in-situ-Hybridisierung (i). Originalvergrößerungen 400:1

Vorsicht ist bei Schnittranduntersuchungen im Schnellschnitt geboten. Der Tumor fällt oft primär durch die Stromareaktion auf und liegt gern in der Tiefe der Wandung. Ein „eisbergartiges“ Wachstum unter intakter Schleimhaut ist typisch für diesen Tumor. Das Siegelringzellkarzinom besteht überwiegend oder ausschließlich aus Siegelringzellen mit einer intrazytoplasmatischen Schleimvakuole. Eine Siegelringzellendifferenzierung kann nur fokal ausgebildet sein. Besondere Schwierigkeiten berei-

tet die Abgrenzung des gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinoms vom gering differenzierten tubulären Adenokarzinom des Magens, bei dem 3 bis 4 Tumorzellen eng beieinander liegen, die Lichtung nicht oder nur schwer abgrenzbar ist und dann leicht mit einem gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinom verwechselt werden kann.

Der immunhistologische Einsatz von Antikörpern gegen E-Cadherin hilft bei der Klassifikation der gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinome des

Magens, anders als bei den lobulären Mammakarzinomen, leider nicht. In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass ein substanzieller Teil der Tumorzellen E-Cadherin und  $\beta$ -Catenin exprimiert. Auch Lysozym, ein Marker, der das diffuse vom intestinalen Magenkarzinom unterscheiden soll, hilft nicht im Einzelfall, sodass die Klassifikation der Magenkarzinome nach wie vor eine überwiegend HE-morphologisch basierte Diagnostik bleibt [44]. In eigenen umfangreichen retrospektiven Studien ist immer wieder

**Tab. 2** Umfassende molekulare Untersuchungen beschreiben 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms [7]

<b>Chromosomal instabil</b>	Intestinaler Phänotyp
	<i>TP53</i> -Mutation
	Rezeptortyrosinkinase-RAS-Aktivierung
<b>Genomisch stabil</b>	Diffuser Phänotyp
	<i>CDH1</i> -, <i>RHOA</i> -Mutation
	<i>CLDN18-ARHGAP</i> -Fusion
	Zelladhäsion
<b>Epstein-Barr-Virus-assoziiert</b>	<i>PIK3CA</i> -Mutation
	PD-L1/2-Überexpression
	Epstein-Barr-Virus-CpG-Insel-Methylierungsphänotyp
	<i>CDKN2A</i> -Inaktivierung
	Immunzellsignalgebung
<b>Mikrosatelliteninstabil</b>	Hypermutation
	Magen-CpG-Insel-Methylierungsphänotyp
	<i>MLH1</i> -Inaktivierung
	Mitotischer Pathway

aufgefallen, dass die Magenkarzinome in oberflächlichen Anteilen phänotypisch anders aussehen als in der Tiefe der Magenwandung. Gerade die gering kohäsiv wachsenden Adenokarzinome können oberflächlich oft noch einen intestinalen Phänotyp andeuten, um dann in der Tiefe in ein gering kohäsiv wachsendes Karzinom überzugehen.

### Gemischtes Karzinom

In diese Gruppe fallen jene Tumoren, die Übergänge aufweisen zwischen einem tubulären und einem papillären Magenkarzinom oder gering kohäsiv wachsenden Magenkarzinom und einem Siegelringzellkarzinom. Unsere eigenen Untersuchungen haben gezeigt, dass gerade bei Vorliegen unterschiedlicher histologischer Phänotypen auch unterschiedliche Genotypen vorliegen können. Bei prädiktiven Biomarkeranalysen ist daher der Morphologie des Magenkarzinoms besonders Rechnung zu tragen [24].

### Hepatoide Adenokarzinom

Das hepatoide Adenokarzinom des Magens besteht aus großen polygonalen Tumorzellen mit einem eosinophilen Zytoplasma, das an Hepatozyten erinnert.  $\alpha$ -Fetoprotein kann in den Tumorzellen nachgewiesen werden. Es finden sich außerdem u. U. diastaseresistente PAS-

positive Globuli. Auch HepPar 1 kann in Magenkarzinomen exprimiert werden [30].

### Adenokarzinom mit lymphoidem Stroma

Zum Adenokarzinom mit lymphoidem Stroma zählen das lymphoepitheliom-ähnliche und das medulläre Karzinom. Hier findet sich oft nur eine allenfalls gering ausgeprägte tubuläre Architektur. Meist liegen solide und/oder diskohäsiv wachsende pleomorphe Tumorzellen vor, die in ein dichtes lymphatisches Stroma eingebettet sind. Gerade die mikrosatelliteninstabilen Adenokarzinome gehören in diese Gruppe und weisen oft eine scharf abgesetzte Invasionsfront auf (sog. „pushing margins“, **Abb. 2f**) und ein Crohn-ähnliches Entzündungsinfiltrat mit Lymphozytenaggregaten im Tumorrandbereich. Weiterhin zeigen auch die EBV-assoziierten Magenkarzinome diesen Phänotyp.

### Seltene Karzinome

Zu den seltenen Karzinomen des Magens gehört das adenosquamöse Karzinom, das den gleichen Phänotyp wie adenosquamöse Karzinome anderer Lokalisationen aufweist. Primäre Plattenepithelkarzinome sind eine Rarität und müssen von Metastasen andernorts ge-

legener Primärtumoren unterschieden werden. Gemischte Adenokarzinome/ neuroendokrine Karzinome (MANEC) müssen definitionsgemäß zu mindestens 30 % eine neuroendokrine Differenzierung aufweisen.

### Graduierung

Die von der WHO beschriebene und lediglich für die tubulären und papillären Karzinome empfohlene Graduierung berücksichtigt überwiegend die architekturellen Veränderungen, wobei in der täglichen Praxis der Graduierung des Magenkarzinoms nur eine begrenzte Bedeutung beigemessen wird. Wichtiger sind hier prognostisch insbesondere der Resektionsstatus und der Phänotyp (intestinal vs. diffus nach Laurén). Auch wenn viele (unsere eigenen Studien eingeschlossenen) Untersuchungen dem Tumorgrading eine prognostische Relevanz beimessen, besteht hier sicherlich häufig ein Bias, da die gering kohäsiven und siegelringzellig differenzierten Adenokarzinome primär als geringgradig (G3) klassifiziert werden und somit eine Vermischung des Phänotyps mit der Graduierung vorliegt.

### Vom Phäno- zum Genotyp

Vor 2 Jahren wurde eine umfassende molekulare Untersuchung von 295 Magenkarzinomen veröffentlicht [7], die 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms beschreibt (**Tab. 2**):

- das chromosomal instabile (CIN),
- das genomisch stabile (GS),
- das Epstein-Barr-Virus-assoziierte (EBV) und
- das mikrosatelliteninstabile (MSI).

Diese Studie schlägt erstmals eine Brücke zwischen verschiedenen molekularen Genotypen des Magenkarzinoms und seinen Phänotypen und schafft gleichzeitig neue Ansätze für die Therapie des Magenkarzinoms [7]. Das chromosomal instabile Magenkarzinom weist demnach häufig eine intestinale Morphologie auf und geht mit Mutationen im *P53*-Tumorsuppressor-Gen sowie Aktivierungen von Rezeptortyrosinkinasen einher. Das genomisch stabile Magenkarzinom

weist meist einen diffusen Phänotyp auf, Mutationen im *CDH1*- und *RHOA*-Gen sowie Veränderungen von Zelladhäsionsmolekülen. Die Epstein-Barr-Virus-assoziierten und mikrosatelliteninstabilen Karzinome zeigen einen eher ungewöhnlichen Phänotyp (s. unten [7, 13]).

Unsere eigenen Validierungsstudien zeigten, dass die 4 Subtypen Überschneidungen aufweisen. Ein Magenkarzinom kann mikrosatellitenstabile und -instabile Areale nebeneinander enthalten [24]. *RHOA*-Mutationen finden sich auch bei Magenkarzinomen vom intestinalen Typ [33]. Amplifikationen des *HER2*- und *MET*-Gens können aufgeteilt auf verschiedene Tumorzellklone nebeneinander im selben Tumor vorliegen [26]. Diese Studienergebnisse weisen auf das Problem der Tumorerheterogenität beim Magenkarzinom hin. Zirka 30 % der Magenkarzinome sind heterogen und erschweren die molekulare Klassifikation in der Diagnostik und die daraus abzuleitenden Therapieentscheidungen. Bislang wird der Phänotyp des Magenkarzinoms nur sehr begrenzt genutzt, um daraus eine individualisierte/personalisierte Therapieentscheidung abzuleiten. Lediglich für das Magenkarzinom vom diffusen Typ ist belegt, dass dieses seltener Her2/neu überexprimiert als das Magenkarzinom vom intestinalen Typ [43].

Auf der Grundlage der vorgeschlagenen neuen molekularen Klassifikation

des Magenkarzinoms stellt sich die Frage, welcher Phänotyp dem jeweiligen Genotyp zugeordnet werden kann.

### Mikrosatelliteninstabiles Magenkarzinom (MSI-GC)

MSI-GC werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0–44,5 % beschrieben [24]. Der prozentuale Anteil der MSI-GC hängt von der Zusammensetzung einer Studienkohorte ab und von der verwendeten Analytik [24]. In unserer eigenen Magenkarzinomkohorte konnten wir 34 (7,5 %) Patienten identifizieren, die an einen MSI-GC erkrankt waren [24]. Einen ungewöhnlichen Phänotyp wiesen 21 der 34 (62 %) Magenkarzinome auf. Es fanden sich vornehmlich hochgradig pleomorphe Tumorzellen mit großen, vesikulären Kernen, die in Trabekeln, Nestern, mikroalveolären oder soliden Wuchsbildern vorlagen (Abb. 2f). Die Tumorzellgröße war variabel. Gelegentlich zeigten die Tumorzellen eine lymphozytäre oder blastäre Morphologie. Ein reichhaltiges tumorassoziiertes entzündliches Stroma aus Granulozyten und/oder Lymphozyten fand sich häufig bei diesen Fällen kombiniert mit einer auffällig gering ausgebildeten desmoplastischen Stromareaktion im Sinne eines medullären Magenkarzinoms.

Dreizehn Patienten zeigten mehrere dieser histologischen Eigenschaften, wohingegen bei 8 Patienten nur wenige dieser Eigenschaften vorlagen, wie

z. B. die sogenannten „pushing margins“ (Abb. 2f) und/oder das Entzündungsinfiltrat. Bei 3 Fällen fand sich nur ein Entzündungszellinfiltrat. Dreizehn Fälle (38 %) der mikrosatelliteninstabilen Magenkarzinome wiesen keinen besonderen Phänotyp auf und konnten nicht von den mikrosatellitenstabilen Magenkarzinomen unterschieden werden. Interessanterweise gab es keine reinen gering kohäsiv oder siegelringzellig differenzierten Karzinome in dieser Gruppe, wenngleich eine partielle Differenzierung in diese Richtung durchaus zum Morphologiespektrum einzelner MSI-GCs zählen konnte.

Die Klassifikation eines MSI-GC hat klinischen Wert, da die MSI-GC in unserer Kohorte eine sehr gute Prognose hatten [24]. Außerdem konnten wir zeigen, dass die MSI-GCs PD-L1 und PD-1 exprimieren und somit auch für eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren infrage kommen [6]. Für die Klassifikation und Identifikation der Mikrosatelliteninstabilität eignen sich die Antikörper gegen MLH1 (Abb. 2g), PMS2, MSH2 und MSH6 sowie der Einsatz der Mononukleotidmarker BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 und NR-27, wie sie auch beim Kolonkarzinom verwendet werden [24]. Bei unseren eigenen Untersuchungen deckte sich der immunhistologische Befund mit den molekularpathologischen Ergebnissen [24]. Sollte die Immunfärbung jedoch kein eindeutiges Ergebnis zeigen (z. B.

Hier steht eine Anzeige.

aufgrund fixationsbedingter Färbefaktoren), sollte der Mikrosatellitenstatus molekularpathologisch abgesichert werden.

### Epstein-Bar-Virus(EBV)-assoziertes Magenkarzinom

Die EBV-assozierten Magenkarzinome gehören ebenfalls zu der Tumorgruppe, die durch eine Entzündungsreaktion gekennzeichnet sind. Ihr Phänotyp ist variabler. In etwa zwei Dritteln der Fälle findet sich eine tubuläre bzw. intestinale Differenzierung. Am zweithäufigsten liegt ein undifferenzierter Phänotyp vor (lymphoepitheliomähnlich oder medullär, **Abb. 2h**). EBV-positive Magenkarzinome können aber auch einen gering kohäsiven Phänotyp oder einen Mischtyp aufweisen. Grundsätzlich sollte bei einem Magenkarzinom mit ungewöhnlich dichtem Entzündungsinfiltrat an ein EBV-assoziertes Magenkarzinom gedacht werden. Für den Nachweis eignet sich die EBER-in-situ-Hybridisierung, die ein nukleäres Signal zeigt (**Abb. 2i**). Der Einsatz von Antikörpern gegen EBNA2, LMP1 und ZEBRA ist beim Magenkarzinom weniger geeignet.

### Prognosemarker

Prognosemarker zählen zu den wichtigsten klinischen Instrumenten bei der Wahl einer geeigneten onkologischen Therapie und der Vorhersage der Patientenprognose vor Therapie. Beim Magenkarzinom ist die TNM-Klassifikation immer noch eines der wichtigsten und verbreitetsten Instrumente zur Prognoseabschätzung. Auch wenn die Stadieneinteilung nur eine begrenzte Trennschärfe aufweist [31, 32, 47], sind einzelne individuelle Kategorien der TNM-Klassifikation unstrittig von prognostischer Aussagekraft. Hierzu zählen das lokale Tumorwachstum (T-Kategorie), der Nodalstatus (N-Kategorie) und die Vollständigkeit der Resektion (R-Kategorie). Die Genauigkeit der Bestimmung des Nodalstatus hängt von der Anzahl der resezierten Lymphknoten ab und birgt bei einer zu geringen Zahl resezierter/untersuchter Lymphknoten das Risiko des „understaging“. Die Sta-

dieneinteilung des Magenkarzinoms korreliert generell mit der Prognose. Allerdings vereint das Stadium III eine prognostisch sehr heterogene Gruppe von möglichen T- und N-Kombinationen [32], und eine Modifikation der Stadiengruppe III wurde kürzlich vorgestellt [35]. Das Stadium IIIA nimmt nun die Kombinationen T4a N2 und T4b N0 auf (beide vormals Stadium IIIB), das Stadium IIIB nimmt T1 N3b (vormals IIB), T2 N3b (vormals IIIa), T4a N3a und T4b N2 (beide vormals IIIc) auf und das Stadium IIIC T3 N3b (vormals IIIB [35]).

Weiterhin korreliert die Prognose des Magenkarzinoms mit dem Tumortyp (diffus vs. intestinal), dem Mikrosatellitenstatus und zahlreichen anderen klinisch-pathologischen Charakteristika. Im klinischen Alltag hat sich bislang kein serum- oder gewebebasierter Surrogatmarker zur Prognoseabschätzung etablieren können. Dies schließt Ki67 ein, einen der am häufigsten in der klinischen Pathologie verwendeten Prognosemarker für maligne Tumoren. Eine kürzlich veröffentlichte eigene Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen dem am Resektat bestimmten Ki67-Index und dem Patientenüberleben herstellen [5].

### Regressionsgrading des Magenkarzinoms

Nur eine vollständige Resektion des Magenkarzinoms im frühen Stadium bietet die größte Chance einer kurativen Behandlung [27]. Seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie im Jahre 2006 [12] hat sich in Deutschland und Europa die perioperative Chemotherapie als ein Therapieverfahren beim Magenkarzinom etabliert. In der Folge hat auch die Evaluation des Therapieansprechens beim Magenkarzinom eine Bedeutung erlangt. Dazu haben Becker et al. [2] 2003 einen Vorschlag erarbeitet, der 4 Tumorregressionsgrade unterscheidet. Ein vollständiges Ansprechen ohne Nachweis residuellen Tumorgewebes entspricht einem Tumorregressionsgrad (TRG) 1a. Bei TRG1b nehmen die residuellen Tumorfiltate weniger <10% des originären Tumorbetts ein, bei TRG2 10–50% und bei TRG3 >50%. In 2 groß-

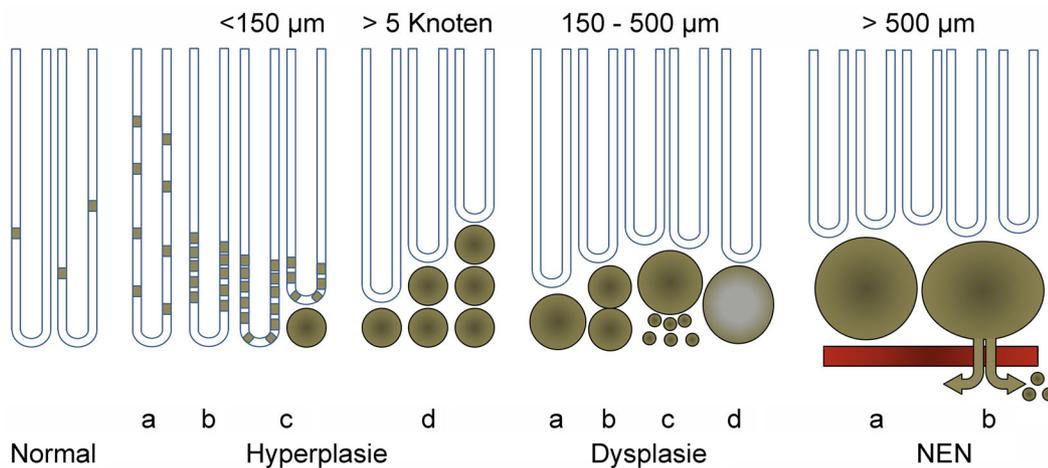
angelegten, prospektiven Nachfolgestudien konnten Becker et al. [3, 4] den prognostischen Wert des Tumorregressionsgrads eindrucksvoll belegen. Der Tumorregressionsgrad und der postoperative Nodalstatus erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren für das Patientenüberleben [3] nach adjuvanter oder perioperativer Chemotherapie. Beim multifaktoriellen Prognosescore (PRSC) wurden 2 weitere Tumorparameter (ypT und ypN) aufgenommen und differenziert Patientengruppen mit signifikant unterschiedlichen Überlebenskurven [4]. Bei einer umfassenden 2 Standorte übergreifenden Auswertung von 850 neoadjuvant behandelten ösophago-gastralen Adenokarzinomen bestätigte sich das Tumorregressionsgrading allerdings nicht als unabhängiger Prognosefaktor [37], wohingegen eine kürzlich publizierte Studie das Regressionsgrading als primären Studienendpunkt verwendet hat [1].

### Neuroendokrine Neoplasien des Magens

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Magens sind selten (Inzidenz <0,1%/Jahr/100.000 Individuen) und machen ca. 2–3% aller gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GepNEN) aus. Sie werden in 3 Typen unterteilt:

- NEN Typ 1 sind Folge einer chronischen atrophisierenden Typ-A-Gastritis,
- NEN Typ 2 finden sich bei einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) oder einem Zollinger-Ellison-Syndrom,
- NEN Typ 3 fassen die sporadischen Fälle zusammen, die weder NEN Typ 1 noch NEN Typ 2 zugeordnet werden können.

Sowohl bei NEN Typ 1 als auch Typ 2 können im Magen multiple Tumoren auftreten. Oft sind sie mit Vorläuferläsionen vergesellschaftet, die unverändert nach der von Solcia et al. [38] veröffentlichten Einteilung unterschieden werden können. Die Autoren unterteilten die nichtantralen Proliferationen gastraler endokriner Zellen in Hyper-



**Abb. 3** ▲ Einteilung der Vorläuferläsion neuroendokriner Neoplasien (NEN) des Magens nach Solcia et al. [38]. Die Hyperplasie untergliedert sich in einfach (diffus, a), linear (kettenförmig, b), mikronodulär (<150 µm, c) und adenomatoid (d). Die Dysplasie unterscheidet vergrößerte Mikroknoten (150–500 µm, a), verschmelzende Mikroknoten (b), Mikroinvasion (c) und Knoten mit Stromabildung (d). Das „Karzinoid“ (NEN, >500 µm) kann intramukös vorliegen (a) oder submukosainvasiv sein (b)

plasie, Dysplasie und „Karzinoid“ (NEN, **Abb. 3**). Die Hyperplasie untergliedert sich in einfach (diffuser), linear (kettenförmig), mikronodulär (<150 µm) und adenomatoid. Die Dysplasie unterscheidet vergrößerte Mikroknoten (150–500 µm), verschmelzende Mikroknoten, Mikroinvasion und Knoten mit Stromabildung. Das „Karzinoid“ (NEN, >500 µm) kann intramukös vorliegen oder submukosainvasiv sein (**Abb. 3**). Solcia et al. verwendeten in ihrer Originalarbeit noch den Begriff Karzinoid, der im europäischen Raum inzwischen durch den Begriff neuroendokrine Neoplasie (NEN) ersetzt wurde. NEN Typ 1 und 2 lassen sich u. U. schon histologisch voneinander unterscheiden, da bei NEN Typ 1 eine Atrophie des Drüsenkörpers im Magenkorpus zu finden ist, die bei NEN Typ 2 fehlt. Bei Vorliegen einer NEN Typ 2 sollte ein extragastrales Gastrinom (z. B. im Duodenum) ausgeschlossen werden. Die Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) führt zwar zu einer Hypergastrinämie und kann auch mit einer enterochromaffin-ähnlichen (ECL)-Zell-Hyperplasie einhergehen [22], allerdings wurde die Koinzidenz von Langzeit-PPI-Therapie und gastralem NEN bislang nur kasuistisch beschrieben [9, 28]. Das Risiko eines PPI-induzierten gastralen NEN wird deshalb bislang als eher niedrig eingeschätzt.

Für die Abschätzung der Prognose eines NEN ist die Ki67-Immunhistologie unersetzlich (G1 ≤2 %, G2 3–20 %, G3 >20 % [16]). Während die Graduierung der NEN-G3 meistens keine größeren Probleme bereitet, kann die Bestimmung des Ki67-Index bei NEN-G1 und G2 problematisch sein. Hier sollten in jedem Falle die Ki67-immunreaktiven Kerne in einem Hotspot ausgezählt werden. NEN des Magens verhalten sich immunreaktiv für Synaptophysin und Chromogranin. In Einzelfällen können Magenschleimhautmetastasen eines lobulären Mammakarzinoms mit einem NEN verwechselt werden, weshalb auf die immunhistologische Sicherung der Diagnose nicht verzichtet werden sollte. Weiterhin ist zu empfehlen, dass immunhistologische Färbungen auch die nichtneoplastische Magenschleimhaut mit einbeziehen. Damit lässt sich die ECL-Zell-Hyperplasie besser erkennen und klassifizieren. Gerade die lineare und mikronoduläre ECL-Zell-Hyperplasie kann im HE-gefärbten Schnittpräparat unauffällig sein.

### Lymphome des Magens

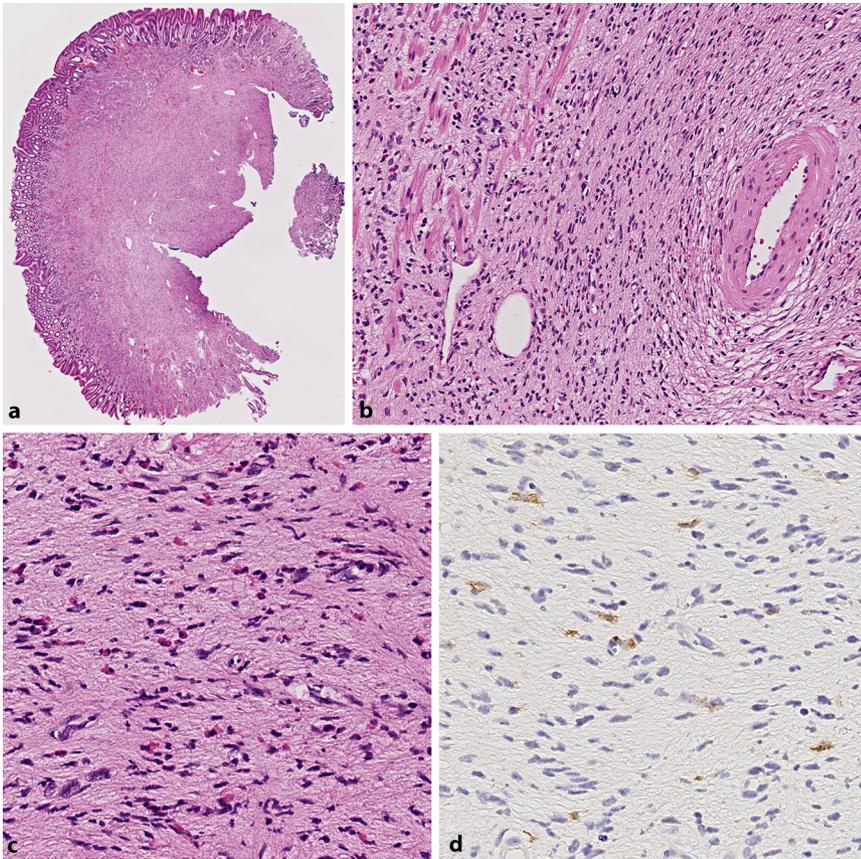
Lymphome des Magens sind seltene Tumoren. Meist handelt es sich um diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, Mantelzell- oder Marginalzonenlymphome des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes. Aber auch andere seltene Formen der Lymphome können im Magen auf-

treten, wie z. B. das Burkitt-Lymphom und T-Zell-Lymphome. Hier wird auf die weiterführende Fachliteratur verwiesen.

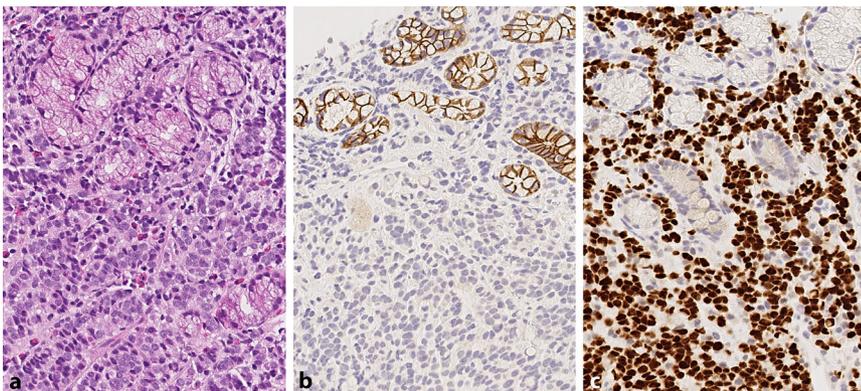
### Weichteiltumoren des Magens

Die Magenwand kann primärer Ausgangspunkt von Weichteiltumoren sein. Am häufigsten ist das der gastrointestinale Stromatumor (GIST). Aber auch Schwannome, inflammatorische myofibroblastäre Tumoren, Kaposi-Sarkome und andere seltene Sarkome wurden bereits beschrieben. Das Leiomyom findet sich häufiger im Ösophagus. Für die Diagnostik des gastrointestinalen Stromatumors eignen sich CD34, CD117 und DOG1. Die Molekularpathologie und Diagnostik der gastrointestinalen Stromatumoren sind in zahlreichen Arbeiten gut beschrieben worden und sollen hier nicht weiter vertieft werden.

Ein Tumor, der jedoch inzwischen häufiger insbesondere an Magenbiopsaten diagnostiziert wird, ist der inflammatorische fibroide Polyp (IFP, Vanéks „submuköses Granulom“). Er zeigt oft ein intertubuläres/interglanduläres Wuchsbild mit variabel dicht eingestreuten eosinophilen Granulozyten und länglichen meist spindeligen (fibroblastären) Zellen mit wirbelartiger Anordnung um Drüsen und Blutgefäße (**Abb. 4**). Der IFP exprimiert CD34 und PDGFRA und verhält sich typischerweise immunnegativ für CD117 und DOG1 [21, 36].



**Abb. 4** ▲ Inflammatorischer fibroide Polyp. Der inflammatorische fibroide Polyp zeigt in der Übersicht eine verwaschene Struktur der Magenwandung (a) mit nur noch schemenhaft abgrenzbarer Muscularis mucosae. Der Tumor wächst von der Submukosa in die Mukosa ein und spleißt die Muscularis mucosae auf (b). Er besteht aus spindelförmigen Zellen mit wirbelförmiger Anordnung um Drüsen und Blutgefäße (b) und variablem Gehalt an eosinophilen Granulozyten (c). Immunhistochemisch verhält sich der Tumor negativ für CD117 (d, Mastzellen als interne Positivkontrolle). Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung (a–c), anti-CD117-Antikörper-Färbung (d). Originalvergrößerungen 1,2:1 (a), 100:1 (b) und 400:1 (c, d)



**Abb. 5** ▲ Magenschleimhautmetastase eines lobulären Mammakarzinoms. Der Magen kann Sitz von Metastasen sein. Hierbei stellt insbesondere die Metastase eines lobulären Mammakarzinoms eine Herausforderung dar, da sie mit einem gering kohäsiv wachsenden Magenkarzinom verwechselt werden kann. Die Metastase zeigt ein verstreuzelliges Wachstum (a) und weist einen Verlust der E-Cadherin-Expression auf (b). Klinische Angaben und der Nachweis der nukleären Expression von GATA-3 (c) führen zur richtigen Diagnose (c). Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung (a), anti-E-Cadherin-Antikörper-Färbung (b), anti-GATA-3-Antikörper-Färbung (c). Originalvergrößerungen 400:1

Die Läsion geht von der Submukosa aus und wächst in die Mukosa ein, dabei spleißt er die Muscularis mucosae auf mit unregelmäßig gelagerten Achsen der verbliebenen Muskelbündel (■ Abb. 4). Der Tumor ist meist ein Zufallsbefund, misst wenige Millimeter bis Zentimeter und kommt häufiger im Antrum und bei Frauen vor [21, 36]. Er kann bei oberflächlichen Biopsaten, geringer Materialmenge und dichtem eosinophilen Infiltrat leicht mit einer Entzündung verwechselt werden. Er lässt sich molekularpathologisch durch den Nachweis der PDGFA-Rezeptor-Mutation bestätigen [36]. Der IFP unterscheidet sich vom GIST durch seine Lokalisation und das Immunprofil.

### Magenmetastase

Magenmetastasen andernorts gelegener Primärtumoren kommen vor. Davon zu unterscheiden ist eine Infiltration des Magens von außen durch in der Nachbarschaft gelegene Primärtumoren wie z. B. Quercolon, Pankreas oder Leber. Magenschleimhautmetastasen lobulärer Mammakarzinome sind ein wiederkehrender Befund in der Biopsiediagnostik und stellen bei Fehlen klinischer Angaben ein differenzialdiagnostisches Problem dar (■ Abb. 5). Sollte histopathologisch ein Verdacht auf das Vorliegen einer Metastase bestehen, ist u. U. der Einsatz von Antikörpern gegen E-Cadherin und GATA-3 hilfreich (■ Abb. 5). Der Östrogen- und der Progesteronrezeptor werden u. U. auch in Tumoren des Gastrointestinaltrakts exprimiert und helfen nicht bei der Unterscheidung. E-Cadherin ist häufig im lobulären Mammakarzinom negativ, wohingegen gering kohäsiv wachsende Magenkarzinome durchaus noch E-Cadherin exprimieren können [42, 44].

### Fazit für die Praxis

- Die Überlebensrate beim Magenkarzinom hat sich seit 1980 zwar verbessert, es hat aber trotz dieser positiven Tendenz allgemein eine schlechte Prognose.
- Die Klassifikation der Magenkarzinome bleibt nach wie vor eine

überwiegend HE-morphologisch basierte Diagnostik.

- Die von der WHO für die tubulären und papillären Karzinome empfohlene Graduierung berücksichtigt überwiegend die architekturellen Veränderungen.
- In einer umfassenden molekularen Untersuchung wurden 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms beschrieben.
- Die TNM-Klassifikation ist immer noch eines der wichtigsten und verbreitetsten Instrumente zur Prognoseabschätzung.
- Für die Abschätzung der Prognose eines NEN ist die Ki67-Immunhistologie unersetzlich.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. C. Röcken

Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel  
Arnold-Heller-Straße 3/14, 24105 Kiel, Deutschland  
christoph.roecken@uksh.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Röcken gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17(12):1697–1708. doi:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C et al (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98:1521–1530
- Becker K, Langer R, Reim D et al (2011) Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 253:934–939
- Becker K, Reim D, Novotny A et al (2012) Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg* 256:1002–1007
- Böger C, Behrens HM, Röcken C (2015) Ki67-An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol* 113:46–54
- Böger C, Behrens HM, Mathiak M et al (2016) PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 7:24269–24283
- Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202–209
- Caspritz SCM, Ernst A, Folkerts J et al (2015) Krebs in Deutschland 2011/12. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin
- Cavalcoli F, Zilli A, Conte D et al (2015) Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: factor or coincidence? *Scand J Gastroenterol* 50:1397–1403
- Correa P (1988) A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 48:3554–3560
- Correa P (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52:6735–6740
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
- Deng N, Goh LK, Wang H et al (2012) A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 61:673–684
- Donner I, Kiviluoto T, Ristimäki A et al (2015) Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer* 14:241–246
- Hashimoto T, Ogawa R, Matsubara A et al (2015) Familial adenomatous polyposis-associated and sporadic pyloric gland adenomas of the upper gastrointestinal tract share common genetic features. *Histopathology* 67:689–698
- Klöppel G (2015) Neoplasien des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems des Gastrointestinaltrakts. *Pathologie* 36:237–245
- Kushima R, Vieth M, Borchard F et al (2006) Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer* 9:177–184
- Lauren T (1965) The two histologic main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:31–49
- Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY et al (2010) Tumours of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Hrsg) WHO classification of tumours of the digestive system, 4. Aufl. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, S48–80
- Li J, Woods SL, Healey S et al (2016) Point mutations in Exon 1B of APC reveal gastrics adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 98:830–842
- Liu TC, Lin MT, Montgomery EA et al (2013) Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. *Am J Surg Pathol* 37:586–592
- Lundell L, Vieth M, Gibson F et al (2015) Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 42:649–663
- Majewski IJ, Kluijff I, Cats A et al (2013) An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 229:621–629
- Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM et al (2017) Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25:12–24
- Matsubara A, Sekine S, Kushima R et al (2013) Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. *J Pathol* 229:579–587
- Metzger ML, Behrens HM, Böger C et al (2016) MET in gastric cancer – discarding a 10% cutoff rule. *Histopathology* 68:241–253
- Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al (2011) S3-Leitlinie Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs. *Z Gastroenterol* 49:461–531
- Nandy N, Hanson JA, Strickland RG et al (2016) Solitary gastric carcinoid tumor associated with long-term use of omeprazole: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 61:708–712
- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al (2015) Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 16:e60–70
- Osada M, Aishima S, Hirahashi M et al (2014) Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 45:1243–1250
- Patel MI, Rhoads KF, Ma Y et al (2013) Seventh edition (2010) of the AJCC/UICC staging system for gastric adenocarcinoma: is there room for improvement? *Ann Surg Oncol* 20:1631–1638
- Röcken C, Behrens HM (2015) Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer – a critical appraisal. *Eur J Cancer* 51:577–586
- Röcken C, Behrens HM, Böger C et al (2016) Clinicopathological characteristics of RHOA mutations in a Central European gastric cancer cohort. *J Clin Pathol* 69:70–75
- Salomao M, Luna AM, Sepulveda JL et al (2015) Mutational analysis by next generation sequencing of gastric type dysplasia occurring in hyperplastic polyps of the stomach: mutations in gastric hyperplastic polyps. *Exp Mol Pathol* 99:468–473
- Sano T, Coit DG, Kim HH et al (2016) Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. doi:10.1007/s10120-016-0601-9
- Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S, Binot E et al (2010) Inflammatorischer fibroider Polyp: Von Vanek's „submukösem Granulom“ zum Konzept einer submukösen mesenchymalen Neoplasie. *Pathologie* 31:109–114

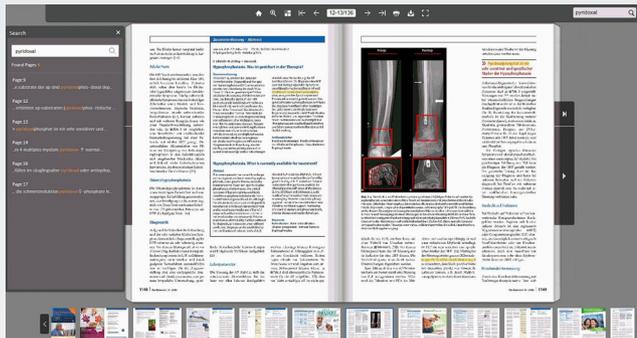
37. Schmidt T, Sivic L, Blank S et al (2014) Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 110:1712–1720
38. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W et al (1988) Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 41:185–200
39. Stolte M (2003) The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 442:99–106
40. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al (2001) Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345:784–789
41. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F et al (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 52:361–374
42. Warneke V, Behrens HM, Haag J et al (2013) Prognostic and putative predictive biomarkers of gastric cancer for personalized medicine. *Diagn Mol Pathol* 22:127–137
43. Warneke VS, Behrens HM, Böger C et al (2013) Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol* 24:725–733
44. Warneke VS, Behrens HM, Haag J et al (2013) Members of the EpCAM signalling pathway are expressed in gastric cancer tissue and are correlated with patient prognosis. *Br J Cancer* 109:2217–2227
45. Wood LD, Salaria SN, Cruise MW et al (2014) Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 38:389–393
46. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al (2012) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61:774–779
47. Yoon HM, Ryu KW, Nam BH et al (2012) Is the new seventh AJCC/UICC staging system appropriate for patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg* 214:88–96



## SpringerMedizin.de

### Lesen Sie Ihre Fachzeitschrift auch als ePaper!

Als Abonnent können Sie Ihre Zeitschrift in verschiedenen Formaten lesen. Wählen Sie je nach Vorliebe und Situation aus, ob Sie die Zeitschrift als Print-Ausgabe, in Form von einzelnen Beiträgen auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de) oder aber als komplette, elektronische ePaper-Ausgabe lesen möchten.



Die ePaper sind die identische Form der gedruckten Ausgaben. Sie sind nutzbar auf verschiedenen Endgeräten wie PC, Tablet oder Smartphone

#### Das sind die Vorteile des ePapers:

- Das verlinkte Inhaltsverzeichnis führt Sie direkt zum gewünschten Beitrag.
- Eine Suchfunktion ermöglicht das Auffinden von Schlagworten innerhalb der Zeitschrift.
- Jede Ausgabe kann als PDF heruntergeladen und damit auch offline gelesen werden bzw. auch gespeichert oder ausgedruckt werden.
- Als Abonnent haben Sie Zugang zu allen ePaper-Ausgaben ab 2016.

Sie finden die ePaper auf [SpringerMedizin.de](http://SpringerMedizin.de) bei der jeweiligen Ausgabe Ihrer Fachzeitschrift. Klicken Sie auf den Button „Zum ePaper“.