

Gastroenterologie  
<https://doi.org/10.1007/s11377-024-00769-9>  
 Angenommen: 6. Februar 2024

© The Author(s) 2024

#### Redaktion

Irene Esposito, Düsseldorf  
 Andrea Tannapfel, Bochum  
 Eva Wardelmann, Münster



# Mesenchymale Tumoren im Gastrointestinaltrakt

Eva Wardelmann · Kim Falkenberg · Wolfgang Hartmann

Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

## In diesem Beitrag

- **Gastrointestinale Stromatumoren**  
 Epidemiologie · Histopathologische Diagnosestellung · Bestimmung des biologischen Potenzials · Molekulare Diagnostik · Therapie
- **Myogene Tumoren**  
 Leiomyome · Leiomyosarkome · Rhabdomyosarkome
- **Gastrointestinale Tumoren der Nerven und Nervenüllgewebe**  
 Granularzelltumoren · Maligne periphere Nervenscheidentumoren · Gastrointestinale neuroektodermale Tumoren · Inflammatorische floride Polypen · Inflammatorische myofibroblastäre Tumoren · Desmoidfibromatosen · Adipozytäre Tumoren · Vaskuläre Tumoren · *GLI1*-assoziierte Tumoren · Weitere differenzialdiagnostisch relevante Tumoren im Gastrointestinaltrakt

## Zusammenfassung

Mesenchymale Tumoren im Gastrointestinaltrakt sind deutlich seltener als epitheliale Neoplasien. Am häufigsten handelt es sich um gastrointestinale Stromatumoren, die allerdings von diversen anderen Tumorentitäten abgegrenzt werden müssen. Die verschiedenen Liniendifferenzierungen decken das gesamte Spektrum der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Weichgewebstumoren aus dem Jahr 2020 ab. So sind myogene und neurogene Tumoren ebenso anzutreffen wie vaskuläre, perizytäre, adipozytäre und translokationsassoziierte Neoplasien, letztere sind aufgrund ihrer erst kürzlichen Erstbeschreibung, teilweise noch nicht in der WHO-Klassifikation vertreten. Die folgende Übersicht liefert hierzu einen Überblick inklusive der relevanten diagnostischen Vorgehensweise.

#### Schlüsselwörter

Sarkom · Gastrointestinale Stromatumoren · Myogene Tumoren · Immunhistochemie · Molekularpathologie

## Hintergrund

Mesenchymale Tumoren sind im Gastrointestinaltrakt deutlich seltener anzutreffen als epitheliale Neoplasien und machen etwa 1 % aller Tumoren in diesem Organsystem aus. Dabei handelt es sich hauptsächlich um spindelzellige Tumoren, aber auch epitheloide und gemischte Phänotypen kommen vor. Die überwiegende Mehrzahl der mesenchymalen Läsionen im Gastrointestinaltrakt ist gastrointestinales Stromatumoren (GIST) zuzuordnen. Der GIST ist gleichwohl nicht die einzige mesenchymale Tumorentität in diesem Organsystem, weshalb im folgenden Beitrag auch die wichtigsten Differenzialdiagnosen behandelt werden.

## Gastrointestinale Stromatumoren

### Epidemiologie

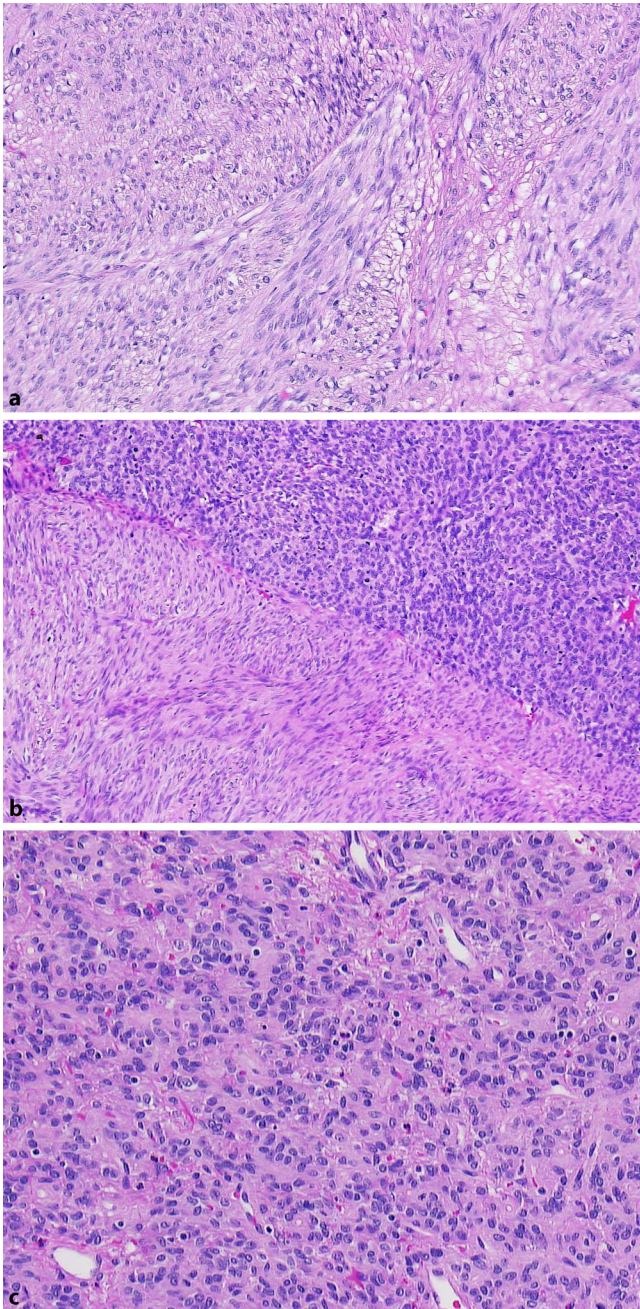
Auch wenn GIST bevorzugt im höheren Lebensalter mit einem Altersgipfel zwischen der 6. und 7. Lebensdekade auftreten, können doch alle Altersgruppen betroffen sein. Selbst Kinder mit GIST sind beschrieben. Dies gilt insbesondere im Kontext einer hereditären oder syndromalen Prädisposition. Aktuell wird von einer Inzidenz von 10–15 neu auftretenden GIST pro 1 Mio. Menschen und Jahr ausgegangen [1]. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

» Am häufigsten finden sich GIST im Magen

Am häufigsten finden sich GIST im Magen (mit etwa zwei Dritteln), gefolgt vom Dünndarm (mit etwas weniger als einem Drittel) sowie selten im Oesophagus und



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ◀ Typische Histomorphologie von verschiedenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST): **a** Spindelzellig-faszikulärer Tumor mit spindelzelligem und epitheloidem Anteil. **c** Epitheloidzelliger gastrointestinaler Stromatumor mit Anklängen an einen Glomustumor oder eine neuroendokrine Neoplasie

im Kolon, hier fast ausnahmslos im Rektum. Mit einer Häufigkeit von <5% treten diese Tumoren primär im Mesenterium bzw. Peritoneum auf, ohne dass ein direkter Bezug zum tubulären Gastrointestinaltrakt hergestellt werden kann (sog. E-GIST; [1]).

### Histopathologische Diagnosestellung

Die GIST können eine sehr vielfältige und heterogene Morphologie aufweisen (▣ Abb. 1). Gerade die epitheloiden

Subtypen bereiten nicht selten differenzialdiagnostische Schwierigkeiten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist dann aber mittels Immunhistochemie eine sichere Diagnose möglich. Als sensitivster Marker für diese Tumorentität gilt das als „detected on GIST 1“ (DOG1) bezeichnete Kalziumkanalprotein. Es gibt nur wenige Einzelfälle von GIST, in denen DOG1 nicht nachgewiesen werden kann [2].

Ein ebenfalls sehr häufig nachzuweisendes weiteres Protein ist der KIT-Rezep-

tor, eine Typ-III-Rezeptor-Tyrosinkinase, die membranär, zytoplasmatisch und dort ggf. dotterförmig exprimiert werden kann [3]. Zusätzlich kann die Immunhistochemie durch eine CD34-Darstellung ergänzt werden, da dieser Marker in 70–80% der GIST nachzuweisen ist. Bei der immunhistochemischen Analytik von GIST ist es außerdem hilfreich, einen immunhistochemischen Marker gegen die Succinatdehydrogenase B (SDHB) einzusetzen, um die Möglichkeit einer inaktivierenden *SDH*-Mutation auszuschließen (▣ Abb. 2). Diese Konstellation einer SDH-Defizienz findet sich in bis zu 10% aller GIST [4], in einem Teil der Fälle als Hinweis auf eine syndromale bzw. erbliche Prädisposition.

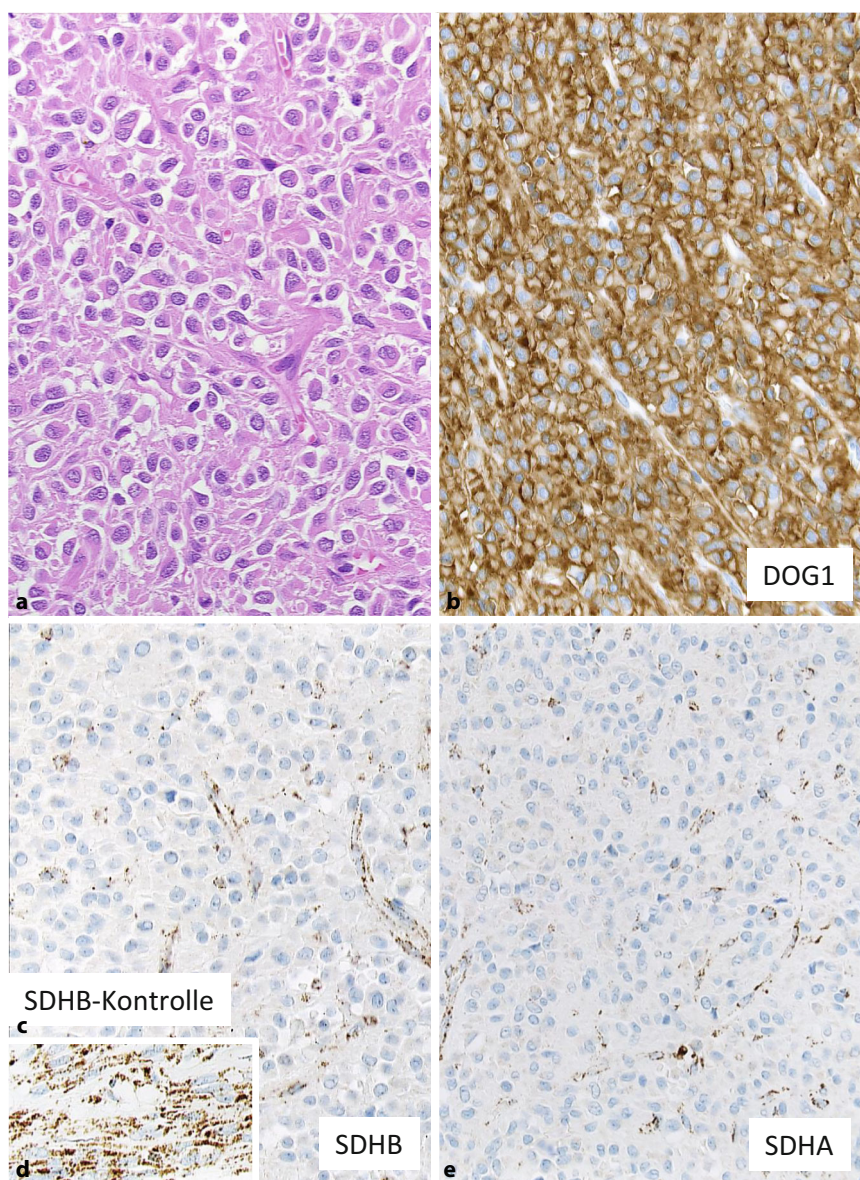
### Bestimmung des biologischen Potenzials

Im Gegensatz zu epithelialen Tumoren gelingt bei GIST eine definitive Einordnung in gutartig und bösartig auf morphologischer oder immunhistochemischer Ebene oft nicht. Wie bei anderen Weichgewebstumoren auch werden Scoringssysteme eingesetzt, bei denen mehrere Parameter in eine Risikoklassifikation einfließen. Bei GIST ist die gängigste Einteilung nach wie vor die von Miettinen und Lasota im Jahr 2006 eingeführte Risikoklassifikation [3], bei der Größe, Lokalisation und Mitosezahl pro 5 mm<sup>2</sup> als Prognoseparameter einfließen (siehe ▣ Tab. 1). Bei der Einordnung des biologischen Potenzials sollte außerdem die Frage nach einer Tumorruptur (intraoperativ oder auch präoperativ) mitberücksichtigt werden, da diese das drastisch erhöht [5, 6].

### Molekulare Diagnostik

Bei Tumoren mit mindestens intermediärem Rückfallrisiko (▣ Tab. 1) wird heute die Mutationsanalytik als obligater Bestandteil der Initialdiagnostik angesehen [7]. Dabei ist in etwa 75–85% der Fälle damit zu rechnen, dass eine *KIT*-Mutation nachzuweisen ist, weitere 10–15% der Tumoren tragen alternativ eine *PDGFRA*-Mutation. Bei therapienaiven GIST schließen sich die beiden Genorte gegenseitig aus, d.h. *KIT*-mutierte GIST haben keine zusätzliche *PDGFRA*-Mutation und umgekehrt [8–10].





**Abb. 2** ▲ Epitheloidzelliger gastrointestinaler Stromatumor (a–d) des Magens bei einer 25-jährigen Frau mit Carney-Stratakis-Syndrom. Kräftige Positivität für DOG1 (b) und Verlust von SDHB (c) und SDHA (d). *DOG1* „detected on GIST 1“, *SDH* Succinatdehydrogenase

Die Mehrzahl der in diesen beiden Genen gefundenen Mutationen führt zu einer Sensitivität für den als Goldstandard etablierten Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib. Lediglich eine vergleichsweise häufig im Magen vorkommende Punktmutation in Exon 18 von *PDGFRA* (p.Asp842Val) führt zu einer primären Resistenz gegenüber Imatinib. Insofern ist gerade diesem Mutationstyp in der Primärdiagnostik besonderes Augenmerk zu schenken, bevor eine vom Rückfallrisiko abhängende Therapie mit Imatinib in Betracht kommt [11, 12].

Alternativ zu den *KIT*- oder *PDGFRA*-Mutationen werden sehr selten somatische Mutationen in *NF1*, *SDHA-D*, *BRAF* oder *RAS* gefunden. Kasuistisch sind zudem exzeptionell seltene Translokationen beschrieben [13, 14].

### » Keimbahnmutationen in *KIT* oder *PDGFRA* sind sehr selten

Keimbahnmutationen in *KIT* oder *PDGFRA* sind sehr selten. Sie gehen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens mehrerer synchroner oder metachroner GIST einher, fer-

ner fakultativ mit weiteren Erkrankungen wie Mastozytose, Hyperpigmentierungen und Dysphagie im Fall von *KIT* oder mit großen Händen und weiteren mesenchymalen, fibrolipomatösen Tumoren im Gastrointestinaltrakt bei *PDGFRA*-Keimbahnmutationen [15–18]. Eine hereditäre Prädisposition für GIST besteht auch bei der Neurofibromatose Typ 1 sowie bei Mutationen im *SDH*-Komplex im Kontext eines Carney-Stratakis-Syndroms, das außerdem mit Paragangliomen einhergeht. Der *SDH*-Komplex kann auch epigenetisch dysreguliert sein. Die betroffenen, zumeist weiblichen Personen entwickeln neben GIST auch Paragangliome und pulmonale Chondrome, die Erkrankung wird als Carney-Triade bezeichnet. Bei GIST von Kindern oder jungen Erwachsenen sind deutlich mehr weibliche als männliche Personen betroffen, als Besonderheit sind die GIST fast ausschließlich im Magen zu finden und führen hier nicht selten zu Lymphknotenmetastasen [19].

### Therapie

Der Goldstandard in der neoadjuvanten, adjuvanten und additiven Therapie bei lokalisiertem oder metastasiertem GIST ist nach wie vor die Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, wobei sich die Dosierung von 400 mg vs. 800 mg nach dem zugrunde liegenden Mutationstyp richtet [11, 12]. Die aktuellen internationalen Leitlinien empfehlen bei adjuvanter Behandlung eine Mindestbehandlungsdauer von 3 Jahren [20]. Als etablierte Zweitlinientherapie gilt der Einsatz von Sunitinib, in der dritten Linie wird Regorafenib eingesetzt. Für die als resistent geltende Punktmutation in Exon 18 von *PDGFRA* wurde ebenfalls kürzlich eine inhibitorische Substanz zugelassen (Avapritinib; Übersicht bei [21]).

### Myogene Tumoren

Diese Tumorgruppe umfasst ebenfalls spindelzellige und epitheloide Phänotypen, die mit GIST durchaus große Ähnlichkeit aufweisen können. Insofern ist ihre differenzialdiagnostische Abgrenzung auch aus therapeutischer Sicht von zentraler Bedeutung. Es kommen sowohl gutartige als auch bösartige Vertreter in dieser Gruppe vor.

**Tab. 1** Rückfallrisiko bei gastrointestinalen Stromatumoren (etwa 2000 Fälle). (Modifiziert nach Miettenin und Lasota [2])

Gruppe	Größe (cm)	Mitosenzahl (mm <sup>2</sup> )	Risiko			
			Magen	Jejunum/ Ileum	Duodenum	Rektum
1	≤ 2	≤ 5/5	∅	∅	∅	∅
2	> 2–5	≤ 5/5	Sehr niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
3a	> 5–10	≤ 5/5	Niedrig	Moderat	Hoch	Hoch
3b	> 10	≤ 5/5	Moderat	Hoch	Hoch	Hoch
4	≤ 2	> 5/5	∅*	Hoch*	Hoch	Hoch
5	> 2–5	> 5/5	Moderat	Hoch	Hoch	Hoch
6a	> 5–10	> 5/5	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch
6b	> 10	> 5/5	Hoch	Hoch	Hoch	Hoch

∅ kein relevantes Risiko  
\*Sehr geringe Fallzahl

### Leiomyome

Leiomyome sind im Gastrointestinaltrakt deutlich seltener anzutreffen als GIST. Lediglich im distalen Oesophagus/proximalen Magen finden sie sich öfter als GIST [22]. Sie sind im Gastrointestinaltrakt häufig eher zellarm und faszikulär aufgebaut, die Tumorzellen präsentieren sich mit kräftiger Eosinophilie und typischen zigarrenförmigen Zellkernen. Kalzifikationen und regressive Hyalinisierungen kommen vor. Typischerweise exprimieren Leiomyome kräftig glattmuskuläres Aktin, Desmin und H-Caldesmon und sind im Unterschied zu anderen Manifestationsorten vimentinnegativ. Sie sind negativ für die typischen GIST-Marker KIT, CD34 und DOG1, gleichwohl sind sie oft reich an diese Marker exprimierenden Mastzellen und interstitiellen Cajal-Zellen, was die Morphologie eines GIST vorgaukeln kann. Im Zweifel ist der zusätzliche Einsatz von Mastzelltryptase bei der Identifizierung eingestreuter Mastzellen hilfreich.

Während sich im oberen Gastrointestinaltrakt Leiomyome zumeist intramural in der Muscularis propria finden, besitzen Leiomyome im unteren Gastrointestinaltrakt zumeist einen breiten Bezug zur Lamina muscularis mucosae und präsentieren sich als submuköse kleine derbe polypenartige Knoten [23]. Die molekulare Charakterisierung von Leiomyomen des Gastrointestinaltrakts spielt bislang diagnostisch keine Rolle.

### Leiomyosarkome

Leiomyosarkome sind im Gastrointestinaltrakt sehr selten mit bevorzugtem Auftreten im Dünndarm oder Kolon und deutlich seltener mit jeweils etwa 10% in Magen oder Speiseröhre anzutreffen [24]. Während im Dünndarm und Kolon Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind, überwiegen im Ösophagus und Magen männliche Patienten mit 2,5:1 [25]. Das mediane Patientenalter beträgt 60 Jahre. Typischerweise imponieren Leiomyosarkome polypös mit intraluminalen Tumoranteil und hier Ausbildung von Ulzerationen mit der Folge einer blutungsbedingten Anämie. Die Mehrzahl der Leiomyosarkome ist hochpolymorph und proliferationsaktiv und somit einem „high grade“ Sarkom zuzuordnen.

#### » Die Mehrzahl der Leiomyosarkome ist hochpolymorph und proliferationsaktiv

Die leiomyosarkomatöse Differenzierung lässt sich immunhistochemisch durch Nachweis von glattmuskulärem Aktin, Caldesmon und Desmin belegen (■ Abb. 3). Eine aberrante Keratinexpression und eine CD34-Positivität können die Diagnosefindung erschweren. Die Abgrenzung gegenüber GIST gelingt über deren immunhistochemische Markerexpression. Eine kleine Subgruppe von Leiomyosarkomen tritt Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziiert auf, insbesondere im Kontext einer bestehenden Immunsuppression [26]. Die Prognose ist mit einer lokalen

Rezidivrate von 40–80% und Metastasen in bis zu 70% der Fälle ungünstig. Die molekulare Diagnostik spielt bei diesen Tumoren bezüglich der weiteren Therapieplanung und auch prognostisch bislang keine Rolle. Zumeist sind Leiomyosarkome durch polymorphe Karyotypen mit multiplen, nichtrekurrenden Aberrationen gekennzeichnet.

### Rhabdomyosarkome

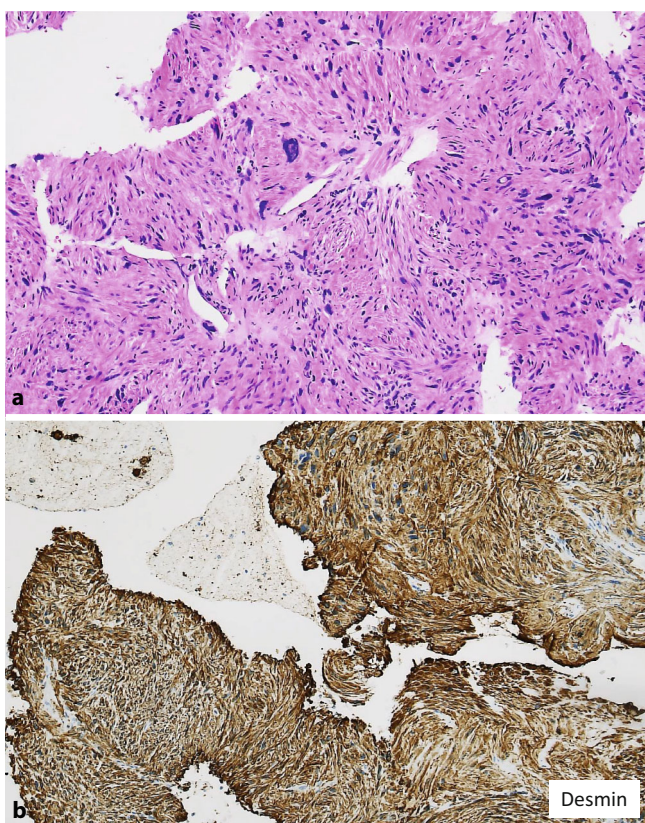
Im Gastrointestinaltrakt sind Rhabdomyosarkome absolute Raritäten. Diagnostische Voraussetzung für diese Diagnose ist neben dem Nachweis einer Desminexpression die nukleäre Positivität für „myogenic differentiation 1“ (MyoD1) und/oder Myogenin. Die Möglichkeit einer rhabdomyosarkomatösen Differenzierung in einem malignen peripheren Nervenscheidentumor oder einem dedifferenzierten Liposarkom sollte ausgeschlossen werden.

### Gastrointestinale Tumoren der Nerven und Nervenhiüllgewebe

Auch die neurogenen und perineuralen Tumoren im Gastrointestinaltrakt sind seltener als GIST, wobei gutartige Schwannome deutlich überwiegen. Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) sind sehr selten und zumeist im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 zu beobachten. Im Gastrointestinaltrakt gibt es zudem intramukosale Spindelzellproliferate, die endoskopisch als Polypen imponieren. Dabei können auch Hybridläsionen verschiedener Differenzierungsrichtungen beobachtet werden wie z. B. Kombinationen aus Schwannom und Perineuriom, Schwannom und Neurofibrom oder Neurofibrom und Perineuriom. Bei fehlender Liniendifferenzierung werden die intramukosalen Spindelzellproliferate auch als fibroblastische Polypen bezeichnet, die in einem hohen Prozentsatz *BRAF*-Mutationen tragen und teilweise auch kombiniert mit sessilen serratierten Läsionen auftreten [27–29].

Der häufigste Subtyp bei den soliden knotig imponierenden Tumoren ist das benigne Schwannom, das im Bereich der Pseudokapsel dieser scharf begrenzten Läsionen und intratumoral häufig wallartige lymphatische Herdinfiltrate aufweist





**Abb. 3** ◀ Leiomyosarkom (a, b) im Retroperitoneum mit kräftiger Expression von Desmin (b)

(▣ **Abb. 4**). Diese sind für diesen Tumortyp charakteristisch, während andere, sonst für Schwannome typische histomorphologische Eigenschaften, wie z. B. das Palisadieren von Zellkernen, komplett fehlen können. Einzelzelltypen sind nicht selten anzutreffen und degenerativer Natur [30]. Die Einordnung als Schwannom gelingt durch Einsatz von Antikörpern gegen das S100-Protein und Sox10 zumeist problemlos.

### Granularzelltumoren

Die histogenetische Herkunft von Granularzelltumoren wurde lange kontrovers diskutiert. Heute wird von einem neuroektodermalen Ursprung ausgegangen. Am häufigsten treten diese Tumoren im Gastrointestinaltrakt im Ösophagus auf, zumeist im distalen Drittel und häufig von einer reaktiven Plattenepithelhyperplasie begleitet. Grundsätzlich können aber auch alle übrigen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts sowie prinzipiell jede Körperregion von diesen Tumoren betroffen sein. In einem Teil der Fälle und bei multiplem Auftreten kann eine syndromale Erkrankung zugrunde liegen wie z. B. die Neurofibro-

matose Typ 1, das Noonan-Syndrom oder das LEOPARD-Syndrom [31].

» Bei multiplem Auftreten von Granularzelltumoren kann eine syndromale Erkrankung zugrunde liegen

Im Jahr 2018 wurde gezeigt, dass inaktivierende somatische Mutationen in den pH-Regulator-Genen *ATP6AP1* oder *ATP6AP2* in der überwiegenden Mehrzahl von Granularzelltumoren nachzuweisen sind. Hierdurch kommt es zur Akkumulation von intrazytoplasmatischen Granula, die dem Tumor den typischen histologischen Phänotyp verleihen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bei multifokalem Auftreten von Granularzelltumoren die verschiedenen Läsionen unterschiedliche inaktivierende Mutationen in den genannten Genen aufweisen können [32]. In seltenen Fällen verhalten sich Granularzelltumoren maligne und metastasieren, bei unvollständiger Entfernung können Rezidive auftreten.

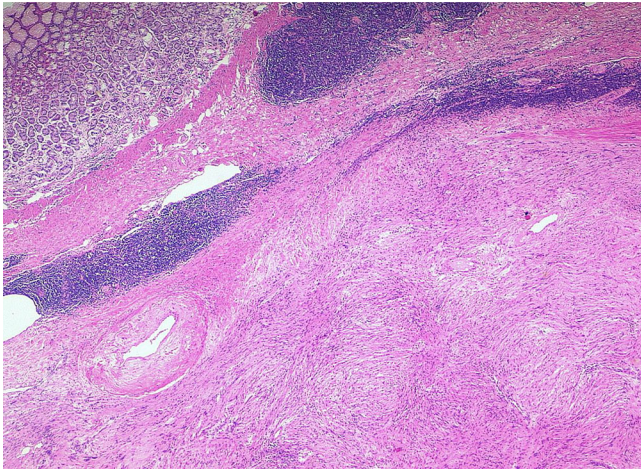
### Maligne periphere Nervenscheidentumoren

Die malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) finden sich nur äußerst selten im Gastrointestinaltrakt. Ihre Diagnosestellung ist schwierig, da das immunhistochemische Verhalten dieser Tumoren nicht eindeutig definiert ist. So zeigen gerade spindelzellige MPNST oft einen Verlust von S100-Protein und Sox10, während diese Marker in epitheloiden Subtypen weiterhin kräftig exprimiert werden. Als ein wichtiger Hinweis auf einen möglichen MPNST wird ein Verlust von H3K27me3 angenommen [33]. Die Diagnose fällt deutlich leichter, wenn eine Neurofibromatose Typ 1 vorbekannt ist. Ausgangspunkt sind hier zumeist vorbestehende Neurofibrome oder atypische neurofibromatöse Neoplasien mit unsicherem biologischen Potenzial (ANNUBP). Zumeist entwickelt sich die Progression molekularpathologisch durch den Verlust von Zellzyklusregulatoren wie p16 oder p14ARF [34].

### Gastrointestinale neuroektodermale Tumoren

Die gastrointestinalen neuroektodermalen Tumoren (GNET) werden auch als klarzellsarkomartige Tumoren des Gastrointestinaltrakts bezeichnet, da sie eine genetische Verwandtschaft mit dem Klarzellsarkom des Weichgewebes aufweisen. Typischerweise tragen diese Tumoren rekurrende Translokationen mit Fusion von *EWSR1* und *ATF1* oder alternativ von *EWSR1* und *CREB1*. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 30–40 Jahren bei allerdings breitem Altersspektrum. Häufig finden sich schon bei Erstdiagnose Metastasen in regionären Lymphknoten und der Leber. Die Tumoren präsentieren sich als endophytische polypöse Läsionen oder auch intramurale Tumoren und imitieren makroskopisch nicht selten Karzinome. Das histomorphologische Erscheinungsbild ist sehr variabel mit vornehmlich nestförmigem und pseudopapillärem Wuchsmuster, aber auch Spindelzellarealen. Immunhistochemisch ist eine Expression von S100-Protein und Sox10 typisch, sodass zunächst an ein Melanom gedacht wird. Weitere melanocytäre Marker fehlen aber bei Positivität





**Abb. 4** ▲ Schwannom im Magen mit typischem lymphozytären Randwall

für CD56 und Synaptophysin. GIST-Marker werden nicht exprimiert.

» Zur Abgrenzung eines GNET von einem metastasierten Melanom ist die genetische Analytik unverzichtbar

Zur Abgrenzung von einem metastasierten Melanom ist die genetische Analytik unverzichtbar [35, 36]. Bei der abschließenden Einordnung muss bedacht werden, dass die für diese Läsionen typischen Translokationen auch in anderen Tumorentitäten vorkommen können (z. B. bei angiomatoiden fibrösen Histiozytom, myoepithelialen Tumoren, dem hyalinisierenden klarzelligen Karzinom und dem klarzelligen odontogenen Karzinom, Mesotheliomen und anderen myxoiden mesenchymalen Tumoren). Als weitere Besonderheit ist neben dem Fehlen von melanozytären Markern im Vergleich zu Klarzellsarkomen des Weichgewebes das häufige Auftreten von mehrkernigen histiozytären Riesenzellen als Charakteristikum zu erwähnen [37, 38].

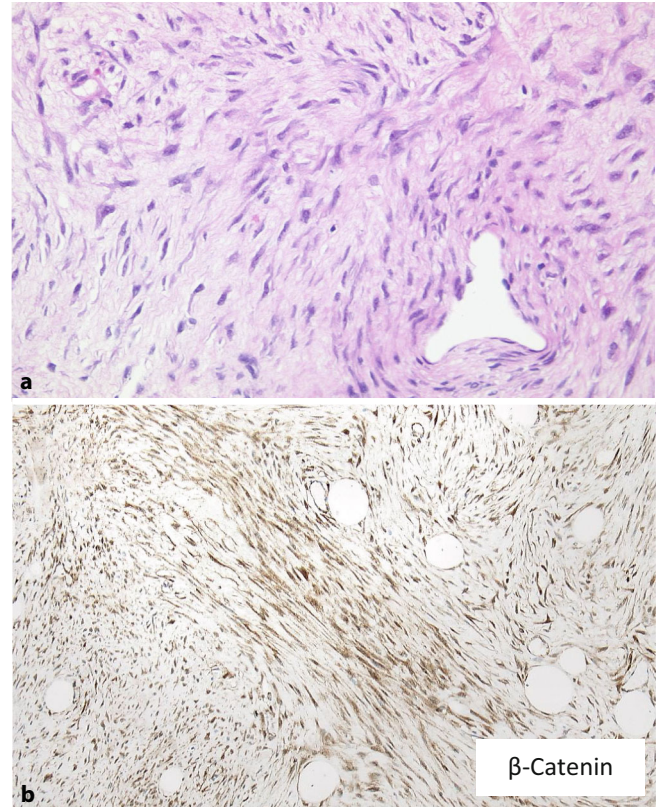
### Inflammatorische floride Polypen

Die inflammatorischen floriden Polypen (IFP) kommen ganz überwiegend im Magenantrum, seltener aber auch in anderen Magenabschnitten sowie im Dünndarm und sehr selten im Dickdarm vor. Dabei können diese Tumoren bis zu 10 cm groß werden und sich polypös ins Lumen vorwölben. Im Dünndarm führt dies nicht selten zu Invaginationen und gelegent-

lich zu einem akuten chirurgischen Notfall. Histologisch sind diese Tumoren eher unscheinbar und nicht selten mit einem eosinophilenreichen Entzündungsinfiltrat vor fibroblastischem myxoidem Hintergrund ausgestattet. Eine CD34-Expression der fibroblastenartigen Spindelzellen ist häufig, aber nicht immer zu finden. Typischerweise zeigen diese Tumoren häufig *PDGFRA*-Mutationen, die ganz ähnlich den in GIST gefundenen Mutationen sind. Dabei gibt es lokalisationsabhängige Schwerpunkte im *PDGFRA*-Gen [39, 40]. Die IFP sind obligat gutartig und können in den exzeptionell seltenen Fällen einer *PDGFRA*-Keimbahnmutation auch multipel auftreten.

### Inflammatorische myofibroblastäre Tumoren

Die inflammatorische myofibroblastären Tumoren (IMFT) werden auch als entzündliche Pseudotumoren oder Plasmazellgranulome bezeichnet und können aufgrund ihrer hohen Proliferationsaktivität auch für Sarkome gehalten werden. Es handelt



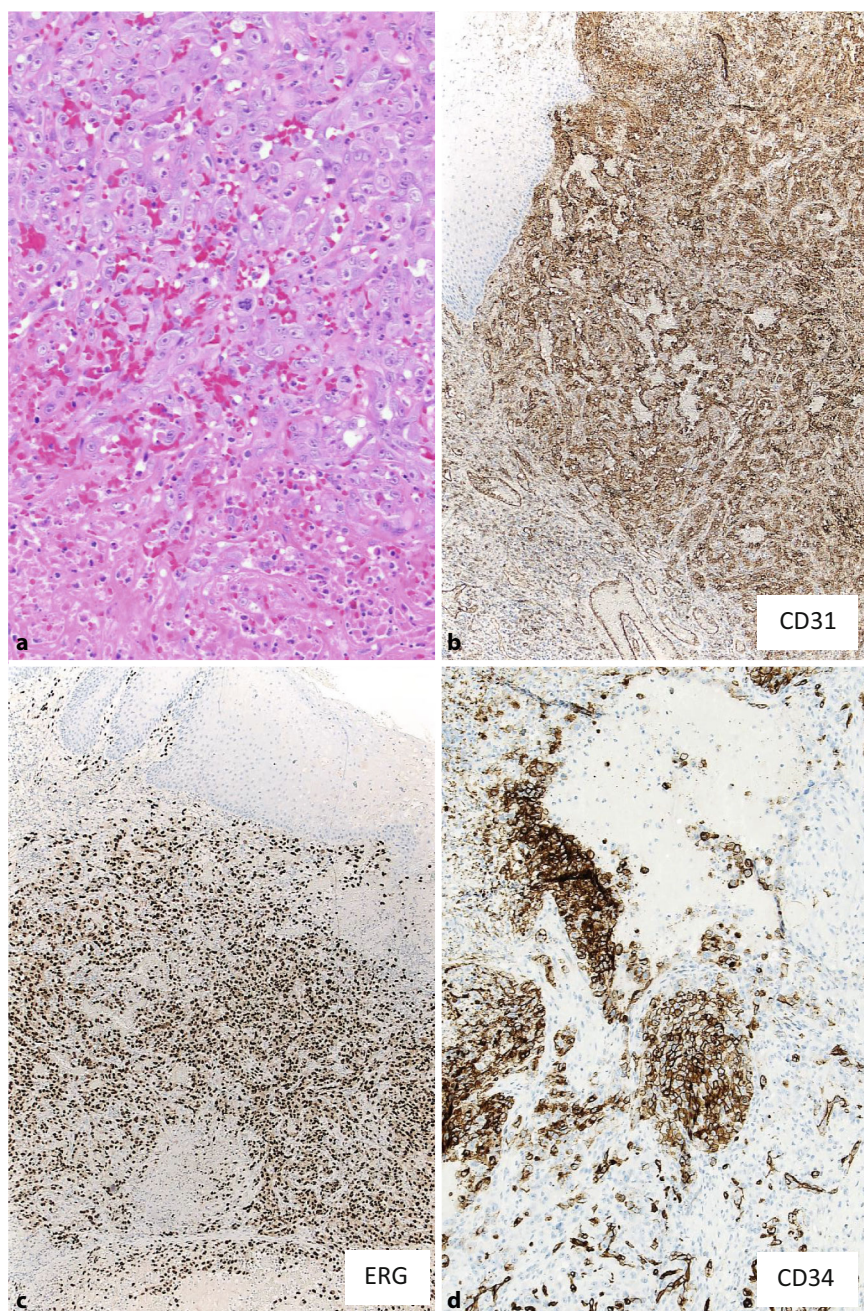
**Abb. 5** ▲ Desmoidfibromatose (a, b) mit kräftiger nukleärer Expression von  $\beta$ -Catenin (b)

sich zumeist um wechselnd zellreiche fibroblastische oder myofibroblastische Spindelzellproliferationen, die in unterschiedlichen Organsystemen auftreten können. Die Liste der zwischenzeitlich in diesen Neoplasien nachgewiesenen Translokationen ist lang, wobei am häufigsten *ALK* und am zweithäufigsten *ROS1* als Fusionspartner beteiligt sind. Fusionen sind aber auch mit Beteiligung von *NTRK1–3* möglich [41, 42]. Prinzipiell ist eine zielgerichtete Therapie gegen die genannten Rezeptorproteine möglich.

### Desmoidfibromatosen

Diese auch als sporadische Fibromatosen vom Desmoidtyp bezeichneten Läsionen können im Gastrointestinaltrakt makroskopisch eine große Ähnlichkeit zu den GIST aufweisen. Erschwerend kommt hinzu, dass je nach eingesetztem immunhistochemischem Protokoll in einem Teil der Desmoidfibromatosen auch eine KIT-Expression nachzuweisen ist. Die DOG1-Immunhistochemie fällt in Fibromatosen allerdings regelhaft negativ aus.





**Abb. 6** ▲ Angiosarkom der Magenwand (a–e) mit kräftiger Expression von CD31 (b) und ERG (c) bei nur partieller Positivität für CD34 (d)

Pathognomonisch ist der Nachweis einer nukleären  $\beta$ -Catenin-Expression, die als Folge einer *CTNNB1*-Mutation und einer daraus resultierenden Akkumulation des Proteins im Zellkern resultiert (▣ **Abb. 5**). In den seltenen hereditären Fällen einer familiären adenomatösen Polyposis mit *APC*-Keimbahnmutation kommt es ebenfalls zur nukleären Akkumulation von  $\beta$ -Catenin, deshalb treten bei Patient:innen mit familiärer adenoma-

töser Polyposis (FAP) gehäuft abdominelle Fibromatosen auf [43, 44]. Therapeutisch wird zunehmend neben einer operativen Entfernung der Läsion auch ein abwartendes Verhalten propagiert [45], außerdem wurde unlängst der Gamma-Secretase-inhibitor Nirogacestat zugelassen [46, 47].

## Adipozytäre Tumoren

Der häufigste primäre adipozytäre Tumor des Gastrointestinaltrakts ist das submuköse Lipom, das in einem Teil der Fälle invaginieren kann. Viel häufiger als ein Primärausgang der adipozytären Tumoren vom Gastrointestinaltrakt ist das sekundäre Einwachsen eines solchen aus dem Peritoneum oder dem Retroperitoneum. Hier kommen in erster Linie hoch- und differenzierte Liposarkome mit typischer *MDM2*-Clusteramplifikation in Betracht. Diese lässt sich mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Diagnostik relativ einfach und schnell nachweisen [48]. Demgegenüber sind andere Liposarkomsubtypen im Gastrointestinaltrakt exzeptionell selten und letztlich häufig als Metastase eines andernorts lokalisierten Primärtumors zu identifizieren. Dies gilt insbesondere für das myxoide und das pleomorphe Liposarkom.

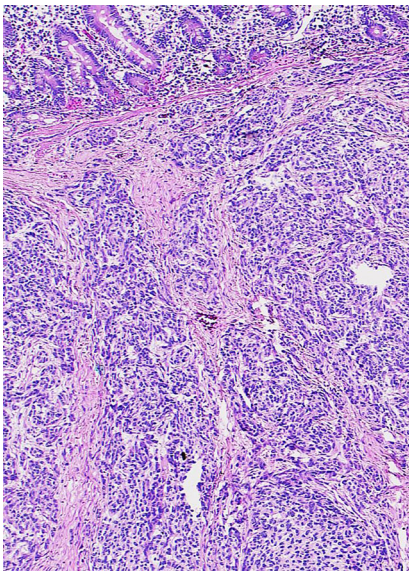
## Vaskuläre Tumoren

Die gutartigen vaskulären Tumoren teilen sich in Hämangiome, Lymphangiome und Angiodysplasien auf, die je nach Größe und Erscheinungsbild ganz unterschiedliche Biologien zeigen können. Nicht selten treten diese über gastrointestinale Blutungen in Erscheinung. Maligne vaskuläre Neoplasien sind im Wesentlichen das Kaposi-Sarkom, das endemisch oder auch im Rahmen einer AIDS-Erkrankung auftritt. Entscheidend ist bei Angiosarkomen generell, diese überhaupt differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Das Kaposi-Sarkom lässt sich immunhistochemisch leicht durch den Nachweis von humanen Herpesvirus 8 sichern und ist ebenso wie die prognostisch leider stets ungünstigen Angiosarkome durch die immunhistochemische Expression mehrerer endothelialer Marker, wie ERG, CD34 und/oder CD31, charakterisiert ([49]; ▣ **Abb. 6**).

## *GLI1*-assoziierte Tumoren

Zu der Gruppe der mit „glioma-associated oncogene homolog 1 [zinc finger protein]“ (*GLI1*) assoziierten Tumoren gehören verschiedene seltene Tumorentitäten: das plexiforme antrale Fibromyxom, das Gastroblastom, die maligne epitheloide Neo-





**Abb. 7** ▲ *GLI1::ACTB1*-translozierter Tumor im Jejunum

plasie mit *GLI1*-Fusion sowie ganz ähnliche Tumoren im Weichgewebe mit *GLI1*-Amplifikation. Nicht selten besteht eine morphologische Ähnlichkeit zu Glomustumoren oder myoepithelialen Neoplasien bei allerdings nicht passendem immunhistochemischem Expressionsverhalten. Aufgrund ihrer monomorphzelligen Histomorphologie wurden diese Tumoren früher als Perizytome bezeichnet (■ **Abb. 7**). Typische Fusionspartner in den verschiedenen Tumoren sind *GLI1* und *ACTB* ( $\beta$ -Aktin-Gen), *GLI1* und *MALAT1* sowie *PTCH1* und *GLI1* [50, 51]. Das *GLI1*-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 12 lokalisiert, sodass Amplifikationen nicht selten in Kombination mit denen aus hoch-/dedifferenzierten Liposarkomen bekannten *CDK4*- und/oder *MDM2*-Amplifikationen auftreten können. Die *GLI1*-assoziierten Tumoren sind noch nicht in die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Knochen- und Weichgewebstumoren aus dem Jahr 2020 aufgenommen.

### Weitere differenzialdiagnostisch relevante Tumoren im Gastrointestinaltrakt

Im Gastrointestinaltrakt können perivaskuläre Epitheloidzelltumoren (PECome) auftreten, die typischerweise eine myo-melanozytäre Differenzierung aufweisen. Es finden sich somit melanozytäre und

glattmuskuläre Marker in unterschiedlicher Ausprägung. Die Morphologie und Biologie dieser Tumoren ist sehr variabel [52, 53]. Endometriale Stromasarkome können ebenfalls im Gastrointestinaltrakt auftreten, bei der „low grade“ Variante mit Hormonrezeptorpositivität und CD10-Expression, bei den „high grade“ Varianten des Stromasarkoms mit Verlust dieser Marker. Endometriale Stromasarkome zeigen typische Translokationen, sodass auch hier die RNA-Sequenzierung hilfreich sein kann [54]. Naturgemäß können verschiedenste Tumorentitäten auch das Vorliegen eines Weichgewebstumors bzw. Sarkoms vortäuschen wie z. B. sarkomatoide Karzinome, Mesotheliome, Melanome oder histiozytäre Sarkome.

### Fazit für die Praxis

- Die häufigsten mesenchymalen Tumoren im Gastrointestinaltrakt sind gastrointestinale Stromatumoren (GIST).
- Die GIST sind in 80–90% der Fälle durch Mutationen in den Rezeptortyrosinkinasen *KIT* oder *PDGFRA* charakterisiert und zumeist ggf. auch neoadjuvant durch Tyrosinkinaseinhibitoren behandelbar.
- Eine molekulare Analytik sollte bei GIST ab einem intermediären Rückfallrisiko bereits als Primärdiagnostik erfolgen.
- Abzugrenzen sind deutlich seltenere mesenchymale Tumoren mit anderen Liniendifferenzierungen, was zumeist immunhistochemisch gelingt, teilweise aber auch eine molekulare Zusatzdiagnostik erfordert.
- Bei zweifelhafter Diagnose sollte eine referenzpathologische Zweitmeinung eingeholt werden.

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. Eva Wardelmann**  
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie,  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D17,  
48149 Münster, Deutschland  
eva.wardelmann@ukmuenster.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E. Wardelmann, K. Falkenberg und W. Hartmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL (2013) Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 382(9896):973–983
2. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD (2009) Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 33:437–446
3. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23(2):70–83
4. Pantaleo MA, Urbini M, Schipani A, Nannini M, Indio V, DeLeo A, Vincenzi B, Brunello A, Grignani G, Casagrande M, Fumagalli E, Conca E, Saponara M, Gruppioni E, Altamari A, De Biase D, Tallini G, Ravegnini G, Turchetti D, Seri M, Ardizzoni A, Secchiero P, Astolfi A (2022) SDHA germline variants in adult patients with SDHA-mutant gastrointestinal stromal tumor. *Front Oncol* 11:778461
5. Nishida T, Hølmebakk T, Raut CP, Rutkowski P (2019) Defining tumor rupture in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 26(6):1669–1675. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07297-9>
6. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabc P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P (2012) Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 13(3):265–274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6)
7. Onkopedia-Leitlinien für Gastrointestinale Stromatumoren, Stand Dezember 2022
8. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D et al (2011) Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *Plos One* 6(8):e20294
9. Schildhaus H-U, Merkelbach-Bruse S, Büttner R et al (2009) Pathology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Radiologe* 49(12):1104–1108



10. Brčić I, Argyropoulos A, Liegl-Atzwanger B (2021) Update on molecular genetics of gastrointestinal Stromal tumors. *Diagnostics* 11(2):194
11. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom A, Blay J, Leyvraz S, Stul M, Casali P, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeyer A, Judson I, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, The Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group (2006) KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 42:1093–1103
12. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, Ryan CW, von Mehren M, Blanke CD, Rankin C, Benjamin RS, Bramwell VH, Demetri GD, Bertagnoli MM, Fletcher JA (2008) Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 26:5360–5367
13. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkötter B, Hartmann W, Trautmann M, Gevensleben H, Büttner R, Schildhaus HU, Wardelmann E (2017) Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR $\alpha$  wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol* 62:206–214. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.01.005>
14. Hechtman JF, Zehir A, Mitchell T, Borsu L, Singer S, Tap W, Oultache A, Ladanyi M, Nafa K (2015) Novel oncogene and tumor suppressor mutations in KIT and PDGFRA wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 54(3):177–184. <https://doi.org/10.1002/gcc.22230>
15. Gopie P, Mei L, Faber AC, Grossman SR, Smith SC, Boikos SA (2018) Classification of gastrointestinal stromal tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 25(2):R49–R58. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0329>
16. Ricci R (2016) Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hered Cancer Clin Pract* 14:15. <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0055-4>
17. Ricci R, Martini M, Cenci T, Carbone A, Lanza P, Biondi A, Rindi G, Cassano A, Larghi A, Persiani R, Larocca LM (2015) PDGFRA-mutant syndrome. *Mod Pathol* 28(7):954–964. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.56>
18. Manley PN, Abu-Abed S, Kirsch R, Hawrysh A, Perrier N, Feilotter H, Pollett A, Riddell RH, Hookey L, Walia JS (2018) Familial PDGFRA-mutation syndrome: somatic and gastrointestinal phenotype. *Hum Pathol* 76:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.02.014>
19. Brčić I, Argyropoulos A, Liegl-Atzwanger B (2021) Update on molecular genetics of gastrointestinal Stromal tumors. *Diagnostics* 11(2):194. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020194>
20. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al (2022) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33(1):20–33
21. Schaefer IM, DeMatteo RP, Serrano C (2022) The GIST of advances in treatment of advanced gastrointestinal Stromal tumor. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 42:885–899
22. Agaimy A, Wünsch PH (2007) True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbecks Arch Surg* 392(1):75–81
23. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J (2001) Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. *Am J Surg Pathol* 25:1121–1133
24. Yamamoto H, Handa M, Tobo T, Setsu N, Fujita K, Oshiro Y, Mihara Y, Yoshikawa Y, Oda Y (2013) Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 63(2):194–207. <https://doi.org/10.1111/his.12159>
25. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019) Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1). <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31>
26. Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, Cheuk W, Toh HC, Kesavan S, Chan EW, Weiss SW (2006) Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events: a clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. *Am J Surg Pathol* 30(1):75–82
27. Groisman G, Polak-Charcon S, Appelman H (2006) Fibroblastic polyp of the colon: clinicopathological analysis of 10 cases with emphasis on its common association with serrated crypts. *Histopathol* 48:431–437
28. Agaimy A, Stoehr R, Vieth M, Hartmann A (2010) Benign serrated colorectal fibroblastic polyps/intramucosal perineuromas are true mixed epithelial-stromal polyps (hybrid hyperplastic polyp/mucosal perineuroma) with frequent BRAF mutations. *Am J Surg Pathol* 34:1663–1671
29. Hornick J, Bundock E, Fletcher C (2009) Hybrid schwannoma/perineuroma. *Am J Surg Pathol* 33:1554–1561
30. Miettinen M, Shekita KM, Sobin LH (2001) Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 25(7):846–855
31. Pareja F, Brandes AH, Basili T, Selenica P, Geyer FC, Fan D, Da Cruz PA, Kumar R, Brown DN, Gularte-Mérida R, Alemar B, Bi R, Lim RS, de Bruijn I, Fujisawa S, Gardner R, Feng E, Li A, da Silva EM, Lozada JR, Blecua P, Cohen-Gould L, Jungbluth AA, Rakha EA, Ellis IO, Edelweiss MIA, Palazzo J, Norton L, Hollmann T, Edelweiss M, Rubin BP, Weigelt B, Reis-Filho JS (2018) Loss-of-function mutations in ATP6AP1 and ATP6AP2 in granular cell tumors. *Nat Commun* 9(1):3533
32. Dehner CA, Schroeder MC, Lyu Y, Bell R, Borchering DC, Moon T, Hirbe A, Chrisinger JSA (2023) Molecular characterization of multifocal granular cell tumors. *Am J Surg Pathol* 47(3):326–332
33. Schaefer IM, Fletcher CD, Hornick JL (2016) Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol* 29:4–13
34. Pemov A, Hansen NF, Sindiri S, Patidar R, Higham CS, Dombi E, Miettinen MM, Fetsch P, Brems H, Chandrasekharappa SC, Jones K, Zhu B, Wei JS, National Intramural Sequencing Center (NISC) Comparative Sequencing Program, National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Epidemiology and Genetics (CEG), Cancer Genomics Research Laboratory; Mullikin JC, Wallace MR, Khan J, Legius E, Widemann BC, Stewart DR, Mullikin JC, Wallace MR, Khan J, Legius E, Widemann BC, Stewart DR (2019) Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define premalignant neurofibromatosis type 1-associated atypical neurofibromas. *Neuro Oncol* 21(8):981–992. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz028>
35. Stockman DL, Miettinen M, Suster S, Spagnolo D, Dominguez-Malagon H, Hornick JL, Adsay V, Chou PM, Amanuel B, Vantuinen P, Zambrano EV (2012) Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 36(6):857–868
36. Li R, Cao J, Chen L et al (2020) Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumors: clinicopathological and prognostic features of 96 patients. *Oncotargets Ther* 13:9731–9740
37. Zambrano E, Reyes-Mugica M, Franchi A, Rosai J (2003) An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol* 11:75–81
38. Friedrichs N, Testi MA, Moiraghi L, Modena P, Paggen E, Plötner A, Wiechmann V, Mantovani-Löffler L, Merkelbach-Bruse S, Buettner R, Wardelmann E (2005) Clear cell sarcoma-like tumour with giant cells in the small bowel - further evidence for a new tumor entity? *Int J Surg Pathol* 13:313–318
39. Schildhaus HU, Cavar T, Binot E, Buettner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S (2008) Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol* 216:176–182
40. Huss S, Wardelmann E, Goltz D, Binot E, Hartmann W, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Schildhaus HU (2012) Activating PDGFRA mutations in inflammatory fibroid polyps occur in exons 12, 14 and 18 and are associated with tumour localization. *Histopathology* 61(1):59–68
41. Alassiri AH, Ali RH, Shen Y, Lum A, Strahlendorf C, Deyell R, Rassekh R, Sorensen PH, Laskin J, Marra M, Yip S, Lee CH, Ng TL (2016) ETV6-NTRK3 is expressed in a subset of ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 40:1051–1061
42. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, Al-Ahmadie H, Fletcher CD, Alaggio R (2015) Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol* 39:957–967
43. Huss S, Nehles J, Binot E, Wardelmann E, Mittler J, Kleine MA, Künstlinger H, Hartmann W, Hohenberger P, Merkelbach-Bruse S, Buettner R, Schildhaus HU (2013)  $\beta$ -catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 62(2):294–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04355.x>
44. Trautmann M, Rehkämper J, Gevensleben H, Becker J, Wardelmann E, Hartmann W, Grünewald I, Huss S (2020) Novel pathogenic alterations in pediatric and adult desmoid-type fibromatosis - A systematic analysis of 204 cases. *Sci Rep* 10(1):3368. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60237-6>
45. Penel N, Kasper B, van Der Graaf WTA (2021) Desmoid-type fibromatosis: toward a holistic management. *Curr Opin Oncol* 33(4):309–314
46. SpringWorks Therapeutics announces European Medicines Agency validation for marketing authorization application of nirogacestat for the

treatment of adults with desmoid tumors. News release. SpringWorks Therapeutics, Inc. February 29, 2024. Accessed February 29, 2024. <http://tinyurl.com/yzz53n8f>

47. Gounder M, Ratan R, Alcindor T, et al (2023) Nirogacostat, a  $\gamma$ -secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med*. 388(10):898-912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210140>
48. Creytens D, van Gorp J, Ferdinande L, Speel EJ, Libbrecht L (2015) Detection of MDM2/CDK4 amplification in lipomatous soft tissue tumors from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 23:126–133
49. Schizas D, Mastoraki A, Giannakodimos I, Giannakodimos A, Ziogou A, Katsaros I, Frountzas M, Koutelidakis I, Vassiliu P, Pikoulis E (2022) Primary Angiosarcoma of the gastrointestinal tract: a systematic review of the literature. *J Invest Surg* 35(2):400–408
50. Punjabi LS, Goh CHR, Sittampalam K (2023) Expanding the spectrum of GLI1-altered mesenchymal tumors-A high-grade uterine sarcoma harboring a novel PAMR1::GLI1 fusion and literature review of GLI1-altered mesenchymal neoplasms of the gynecologic tract. *Genes Chromosomes Cancer* 62(2):107–114
51. Liu J, Mao R, Lao IW, Yu L, Bai Q, Zhou X, Wang J (2022) GLI1-altered mesenchymal tumor: a clinicopathological and molecular analysis of ten additional cases of an emerging entity. *Virchows Arch* 480(5):1087–1099
52. Doyle LA, Hornick JL, Fletcher CD (2013) PEComa of the gastrointestinal tract: clinicopathologic study of 35 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 37(12):1769–1782
53. Zhao M, Huang Y, Yin X, Xu J, Sun Y, Wang J (2023) PEComa with ASPSCR1::TFE3 fusion: expanding the molecular genetic spectrum of TFE3-rearranged PEComa with an emphasis on overlap with alveolar soft part sarcoma. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.15087>
54. Kommos FKF, Stichel D, Schrimpf D, Kriegsmann M, Tessier-Cloutier B, Talhouk A, McAlpine JN, Chang KTE, Sturm D, Pfister SM, Romero-Pérez L, Kirchner T, Grünewald TGP, Buslei R, Sinn HP, Mechttersheimer G, Schirmacher P, Schmidt D, Lehr HA, Sahn F, Huntsman DG, Gilks CB, Kommos F, von Deimling A, Koelsche C (2020) DNA methylation-based profiling of uterine neoplasms: a novel tool to improve gynecologic cancer diagnostics. *J Cancer Res Clin Oncol* 146(1):97–104

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract

Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract are by far less frequent than epithelial neoplasms. The most frequent are gastrointestinal stromal tumors which have to be differentiated from numerous other types of tumors, covering most lines of lineage differentiation according to the current World Health Organization (WHO) classification for soft tissue tumors from 2020. Among them are myogenic, neurogenic, vascular, pericytic, adipocytic and translocation-associated neoplasms, some of which are not yet included in the WHO classification due to their recent description. The following review gives an overview covering the most relevant entities and includes relevant diagnostic approaches.

### Keywords

Sarcoma · Gastrointestinal stromal tumors · Neoplasms, muscle tissue · Immunohistochemistry · Molecular pathology