

SPECTRUM *PATHOLOGIE*

KONTINUIERLICHE MEDIZINISCHE FORTBILDUNG FÜR PATHOLOGEN



Univ.-Prof.
Dr. Renate Kain



Univ.-Prof.
Dr. Martin Klimpfinger

WHO Blue Books
Goldstandard für die Diagnostik

„Scientific Corner“
Pathogenese-Forschung

Focus

Molekularpathologie des Gastrointestinaltrakts



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH



FOCUS

- 4 Bedeutung der WHO-Klassifikation für die Diagnostik und Behandlung von Tumoren
S. Lax
- 8 Molekularpathologie des kolorektalen Karzinoms
R. Langer
- 12 Carcinoma of the anal canal and anal margin
N. Zidar
- 14 Regressionsgraduierung von gastrointestinalen Tumoren nach neoadjuvanter Therapie
R. Langer
- 17 Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Gastrointestinaltrakts
K. Wöran, F. Offner
- 21 Gastrointestinale Stromatumoren – ein Update
I. Brčić, B. Liegl-Atzwanger
- 25 Update zu gastrointestinalen B-Zell-Lymphomen
A. Chott
- 30 Molekulare Pathologie ermöglicht Patientenbehandlung auf hohem Niveau
Interview mit Ch. Zielinski; Redaktion: K. Ostermann



PANORAMA

- 31 Die Pathologie als integraler Teil des interdisziplinären Tumorboards
Interview mit L. Müllauer, S. Petschnak, G. Höfler;
Redaktion: K. Ostermann
- 33 Pathologie als Basis der Pathogenese-Forschung
R. Kain, D. Kerjaschki

IMPRESSUM

Verlag und Medieninhaber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: 01/407 31 11-0; E-Mail: office@medmedia.at. **Projektleitung:** Mag. Nora Sunshine. **Produktion:** Jutta Nägele. **Redaktion:** Dr. Katharina Ostermann. **Aboverwaltung:** Alexandra Kogler, Mail: abo@medmedia.at. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Print:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Druckauflage:** 3.700 Stück. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift ist zum Einzelpreis von 9,50 Euro plus MwSt. zu beziehen. **Grundsätze und Ziele von SPECTRUM Pathologie:** Kontinuierliche medizinische Fortbildung für Pathologen. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gem. §26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers und müssen nicht die Meinung von Herausgeber oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden die Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind natürlich gleichwertig auf alle Geschlechter bezogen. Ausgewählte Artikel dieser Ausgabe finden Sie auch unter www.medmedia.at zum Download. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 MedienG finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

OFFENLEGUNG gemäß §25 Mediengesetz:

Verlag: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Geschäftsführer:** Mag. Gabriele Jerlich, Dr. Wolfgang Tüchler. **Inhaber:** 100 % Futuro Holding GmbH. **Gegenstand des Unternehmens:** Herstellung und Vertrieb von Medien aller Art. **Darlegung der Beteiligungsstruktur – Futuro Holding GmbH (FN 234142b):** 56 % P & V Holding AG, 19,5 % Mag. Wolfgang Chlud, 10,5 % Dr. Bartosz Chlap, 10,5 % Wolfgang Maierhofer Privatstiftung, 3,5 % Mag. Gabriele Jerlich. **P&V Holding AG (FN 174722 w):** 73 % „Familia“ Beteiligungsgesellschaft m.b.H. und 27 % Hans Theodor Pfeleiderer. **„Familia“ Beteiligungsgesellschaft m.b.H. (106317z):** 26 % Martha Taus, 25 % Dr. Josef Taus und 49 % Renate Waldhäusl-Taus. **Wolfgang Maierhofer Privatstiftung (FN 192733g):** Stifter: Wolfgang Maierhofer. **Medieninhaber:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH. **Redaktion:** Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Hersteller:** Print Alliance HAV Produktions GmbH.

Alle Beiträge online abrufbar unter www.spectrum-pathologie.at



**Univ.-Prof.
Dr. Renate Kain, PhD**
Präsidentin der
ÖGPath/IAP Austria,
Leiterin Klinisches
Institut für
Pathologie der
MedUni Wien



**Univ.-Prof.
Dr. Martin Klimpfinger**
Vorstandsmitglied der
ÖGPath/IAP Austria,
Gastprofessor
Klinisches Institut
für Pathologie der
MedUni Wien

Update der klinischen Pathologie und Molekularpathologie des Gastrointestinaltrakts

Das Fach Pathologie hat in den letzten Jahrzehnten durch die Standardisierung der klinischen Pathologie, aber vor allem auch durch die Fortschritte der Molekularpathologie eine wesentliche Weiterentwicklung erfahren. Dem wurde 2015 auch in der neuen Ärztegesetznovelle mit der neuen Bezeichnung „Klinische Pathologie und Molekularpathologie“ Rechnung getragen. In den letzten Jahrzehnten wurde die Immunhistochemie, die Molekularpathologie auf der Proteinebene, substanziell weiterentwickelt und hat auch in die Tumorklassifikation in der gastrointestinalen Pathologie Einzug gehalten.

Der nächste große Entwicklungsschritt des Faches war die Weiterentwicklung der Molekularpathologie auf der DNA- bzw. RNA-Ebene, was vielfach auch als Molekularpathologie im engeren Sinne angesehen wird. Entwicklungen aus der Wissenschaft (siehe auch „Scientific Corner“), in der die molekulare die histologische Diagnostik nicht nur ergänzt, sondern für sie zentral ist, wie z. B. das sogenannte molekulare Mikroskop*, stellen einen diagnostischen Durchbruch in Richtung Präzisionsmedizin dar.

Die zuletzt 2019 aktualisierte WHO-Klassifikation für gastrointestinale Tumoren stellt eine ausgezeichnete Zusammenfassung von reichhaltiger diagnostischer Erfahrung durch ein internationales Expertenteam dar. Dabei wurde in der Neufassung ganz wesentlich auf die einerseits differenziertere Tumorklassifikation und andererseits auf die Reproduzierbarkeit mit möglichst geringer Inter-Observer-Variation geachtet.

Beispielsweise werden heute kolorektale Karzinome vielfach immunhistochemisch auf das Vorliegen von Defekten in wichtigen DNA-Repair-Genen (Mikrosatelliteninstabilität – MSI) untersucht. Bei entsprechenden immunhistochemisch nachgewiesenen Defekten wird eine weitere Diagnosesicherung mittels molekularpathologischer DNA-Technologie auf MSI durchgeführt. Dieser Weiterentwicklung kommt einerseits große Bedeutung für die Erfassung hereditärer Tumorsyndrome, andererseits für die prädiktive Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu. Zunehmend an Gewicht haben heute auch moderne Mutationsanalyseverfahren, wie z. B. das Next Generation Sequencing (NGS), gewonnen, bei dem multiple Mutationsanalysen beispielsweise von KRAS, BRAF, NRAS oder PIC-3CA in einem Arbeitsgang durchgeführt werden können. Hier entscheidet der molekularpathologische Befund über die adjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern.

Die gastrointestinale Pathologie hat aber auch ihren Stellenwert in der Krebsprävention in der adäquaten Diagnostik und der darauf basierenden therapeutischen Entfernung von kolorektalen Krebsvorstufen, z. B. der Adenome.

Wie kein zweites Fach eignet sich daher die Pathologie für die Symbiose der klassischen Morphologie mit der Molekularpathologie, was das Fach wesentlich aufgewertet, gleichzeitig aber auch die Ansprüche an die personelle und apparative Ausstattung von Pathologieinstituten und Ordinationen sowie an die fachärztliche Ausbildung signifikant erhöht hat.

Digitale Pathologie: Längerfristig kommt zu den oben genannten substanziellen Fortschritten in der klinischen Pathologie und Molekularpathologie die Einführung der digitalen Pathologie als Basis für den späteren Einsatz neuronaler Netzwerke in der Standardisierung von bestimmten morphologischen Parametern hinzu. Allerdings muss angemerkt werden, dass, während in der Radiologie die Bilder primär in digitaler Form generiert werden und damit ein unmittelbarer technischer und zeitlicher Nutzen erzielt werden kann, die histopathologischen Präparate erst in einem zusätzlichen Schritt mit hohem technischem Aufwand digitalisiert werden müssen. Was die Einholung von Zweitmeinungen betrifft, wird dies mittels digitaler Pathologie allerdings auch nur eingeschränkt möglich sein, da für diffizile Konsiliarbefunde in vielen Fällen die zusätzliche Herstellung histologischer Präparate und die Durchführung immunhistochemischer Analysen im Referenzlabor erforderlich bleiben werden.

Den erfreulichen grundlegenden Fortschritten muss daher künftig auch in der Finanzierung dieses integralen interdisziplinären diagnostischen Faches vermehrt Rechnung getragen werden, sowohl vonseiten der Versicherer als auch der Krankenhausträger.

Mit kollegialen Grüßen
Univ.-Prof. Dr. Renate Kain, PhD
Univ.-Prof. Dr. Martin Klimpfinger

* Transkriptomische Analysen in der Diagnostik von Abstoßungen. Recent Advancements in the Assessment of Renal Transplant Dysfunction with an Emphasis on Microarray Molecular Diagnostics. Barner M, DeKoning J, Kashi Z, Halloran P. Clin Lab Med 2018 Dec; 38(4):623–35. DOI: 10.1016/j.cll.2018.07.005

- **WHO Blue Books:** Goldstandard für eine einheitliche Tumordiagnostik als Grundlage für die moderne Tumorthherapie und zeitgemäße Tumorklassifikation durch evidenzbasiertes Wissen und erfahrene Experten.



Bedeutung der WHO-Klassifikation für die Diagnostik und Behandlung von Tumoren

Ohne Pathologie keine Therapie“ lautet ein wesentliches Grundprinzip der modernen Medizin. Damit soll zum Ausdruck gebracht werden, dass speziell im onkologischen Bereich ohne eine exakte histopathologische und molekulare pathologische Diagnose keine zeitgemäße Therapie durchgeführt werden kann. Dieser Leitsatz trifft zwar für viele Bereiche der Medizin zu, ist jedoch außerhalb der Pathologie zu wenig im Bewusstsein. Eine exakte pathologische Diagnostik benötigt aber international gültige Standards, so wie ein Maßsystem internationale Gültigkeit braucht.

WHO Blue Books: internationaler Standard für die Tumordiagnostik

Seit mehr als 50 Jahren versucht die WHO eine international verständliche und gültige Tumornomenklatur zu schaffen (https://en.wikipedia.org/wiki/WHO_Blue_Books). Für die ersten beiden Ausgaben, die im Zeitraum von 1967 bis 2002 (1st Edition 1967–1981, 2nd Edition 1982–2002) veröffentlicht wurden, war der am Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) in Washington, D.C., tätige Dr. Leslie Sobin verantwortlich. Ein wesentliches Ziel war es, einen nomenklatorischen Konsens mit Experten aus verschiedenen geografischen und politischen Teilen der Welt zu erzielen. Die Bände (25 in der 2. Auflage) wurden in mehreren Sprachen veröffentlicht, neben Englisch auch in Spanisch und Russisch.

Ab der 3. Auflage (2000) übernahm die International Agency for Cancer Research (IARC) in Lyon die Herausgabe und Veröffentlichung der WHO Blue Books, un-

ter der Führung von Prof. Paul Kleihues (gemeinsam mit Dr. Sobin). Die IARC ist eine Agentur der WHO mit dem Ziel, internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Krebsforschung zu unterstützen. Die 3. Auflage, die bis 2005 fertiggestellt wurde, umfasste nur mehr 10 Bände in einem neuen Format und enthielt nahezu ausschließlich Abbildungen in Farbe. Im Gegensatz zu den beiden ersten Ausgaben wurden zahlreiche Teilkapitel konzipiert, die von einer großen Anzahl von Autoren verfasst wurden. Ein ganz wesentliches Ziel war die Produktion zu geringen Kosten, um die Faszikel relativ preisgünstig und für Entwicklungsländer zu einem deutlich reduzierten Preis anbieten zu können. In der 3. Auflage wurde mit dem Untertitel „Pathology and Genetics“ erstmals die Integration molekularer Forschungsergebnis-



Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax^{1, 2}

¹ Institut für Pathologie des LKH Graz II, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz

² Medizinische Fakultät der Johannes Kepler Universität Linz

Tab. 1: Bereits publizierte und geplante Bände der 5th Edition der WHO Blue Books

Themenbereich	Erscheinungsdatum
Digestive tract	5/2019
Breast tumours	11/2019
Soft tissue & Bone tumours	5/2020
Female genitale tumours	10/2020
Thoracic tumours	5/2021
Central nervous system	geplant für Herbst 2021
Paediatric tumours*	geplant für Herbst 2021
Urogenital tract	geplant für Frühjahr 2022
Head and neck tumours	geplant für Herbst 2022
Endocrine tumours	geplant für Herbst 2022
Haematolymphoid tumours	geplant für 2023
Skin tumours	geplant für 2023
Ophthalmic tumours	geplant für 2024
Hereditary tumour syndromes	geplant für 2024

* 2 Bände vorgesehen

se und hereditärer Tumorerkrankungen versucht.

Die 4. Ausgabe (2006–2018) umfasste 12 Bände und wurde von einem Team von Editoren – Fred T. Bosman, Elaine S. Jaffe, Sunil R. Lakhani und Hiroko Ohgaki – konzipiert und ausgeführt. Dabei wurde ganz wesentlich ein Schritt zur molekularpathologischen bzw. „morphomolekularen“ Tumorklassifikation gemacht, indem die molekulare Tumorphathologie in die einzelnen Kapitel integriert wurde.

5th Edition der WHO Blue Books: molekular und digital

Die Arbeit an der 5th Edition der WHO Blue Books wurde 2018 unter der Leitung von Prof. Ian Cree begonnen. Sie wird voraussichtlich 15 Bände umfassen (Tab. 1) und soll bis 2023 abgeschlossen sein (<https://whobluebooks.iarc.fr/>). Abgesehen von einigen formellen Änderungen wie der Farbe des Einbands und der Anordnung des Textes gibt es einige ganz



Abb. 1: 4th und 5th Edition der WHO Blue Books unterscheiden sich äußerlich nicht nur durch den Farbton.

wesentliche Änderungen zur 4th Edition (Abb. 1). Erstmals erscheint die gesamte Ausgabe nicht nur gedruckt, sondern auch online, zum Teil unter Verwendung von „Whole Slide Images“ (WSI) und Hyperlinks. Die Online-Version erfährt außerdem ein laufendes Update ihres Inhalts.

Einige Prinzipien der 3rd und 4th Edition (zahlreiche Autoren aufgrund der großen Anzahl an Subkapiteln, günstiger Preis speziell für die Entwicklungsländer) wurden beibehalten. Besonderer Wert wird auf eine hohe Qualität des Bildmaterials gelegt, das aufgrund der Online-Ausgabe noch reichlicher verwendet wird. ▶



Abb. 2: Gruppenfoto vom abschließenden Treffen des Editorial Boards für den Band „Digestive Diseases“ im Juli 2018 vor dem IARC-Gebäude in Lyon

Die 5th Edition ist aber durch einige wesentliche Änderungen gegenüber den bisherigen Auflagen gekennzeichnet. Im Gegensatz zur bisher kleinen Anzahl an Editoren gibt es in der 5th Edition ein Editorial Board mit Standing Members, die für mehrere Bände bzw. die gesamte Edition verantwortlich sind, und Expert Members, die für jeweils einen Band verantwortlich sind (**Abb. 2**). Die Gruppe der Standing Members umfasst etwa 25 praktisch tätige Pathologen, die unter anderem auf Vorschlag internationaler Fachgesellschaften ausgewählt wurden, unterschiedliche fachliche Schwerpunkte abdecken und aus unterschiedlichen geografischen Regionen kommen. Die Struktur der einzelnen Kapitel ist für die gesamte Auflage konsistent und beinhaltet unter anderem alle für die Definition, Pathogenese und Diagnostik einer Tumorentität wesentlichen Inhalte und Kriterien.

Spezielle Neuerungen in der 5th Edition der WHO Blue Books

Tumoren werden nach anatomischer Lokalisation, Kategorie, Familie, Typ und Subtyp kategorisiert (**Tab. 2**). Der Begriff „Variante“ sollte wegen der üblichen Verwendung im Bereich der Genetik vermieden werden, dies wurde bis auf wenige Ausnahmen auch eingehalten. Bei den diagnostischen Kriterien wird zwischen notwendig („essential“) und wünschenswert („desirable“) unterschieden, wobei die notwendigen Kriterien meist nur auf der Hämatoxylin & Eosin (H&E)-Morphologie basieren. Immunhistochemie und molekulare Diagnostik sind bis auf Ausnahmen den „desirable criteria“ vorbehalten, um den eingeschränkten Ressourcen in vielen Regionen der Welt, insbesondere den Entwicklungsländern, Genüge zu leisten.

Tab. 2: Organisation der Tumorklassifikation anhand eines Beispiels

Klassifikation (Bezeichnung)	Name
Anatomische Lokalisation (Site)	Magen
Kategorie	Epitheliale Tumoren
Familie	Maligne epitheliale Tumoren (Karzinome)
Typ	Adenokarzinom
Subtyp	Muzinöses Adenokarzinom

Eine Reihe von Tumoren wird aber nach molekularen und ätiologischen Gesichtspunkten klassifiziert, wie z. B. die Karzinome des unteren Genitalbereichs nach ihrem Bezug zu HPV (HPV-assoziiert bzw. HPV-unabhängig). Sind die entsprechenden Untersuchungstechniken (im gegenständlichen Fall p16-Immunhistochemie oder HPV-Tests wie In-situ-Hybridisierung und PCR) nicht verfügbar, erfolgt die Klassifikation als NOS. Für eine Reihe von Tumoren findet eine auf dem The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Projekt basierende molekulare Klassifikation Anwendung, wie z. B. beim Adenokarzinom des Magens und beim endometrioiden Endometriumkarzinom. Auch prädiktive Biomarker, wie z. B. HER2 für die Therapie bei Karzinomen des Magens, der gastroösophagealen Junktion und der Mamma sowie Östrogenrezeptoren bei Mammakarzinomen, sind integrale Bestandteile der neuen Klassifikation.

Die Erfassung des Mitosegehalts eines Tumors erfolgt nunmehr für alle Tumorentitäten aus Gründen der Standardisierung und entsprechend dem zunehmenden Einsatz der digitalen Technologie neben den traditionellen Gesichtsfeldern (high power fields – HPF) auch in mm².

Neuroendokrine, mesenchymale und hämatolymphoide Tumoren werden abgesehen von wenigen Ausnahmen für einen Band jeweils in einem gemeinsamen Kapitel (und nicht in den jeweiligen Organkapiteln) behandelt und von jeweils denselben Editoren betreut. Für die

neuroendokrinen Neoplasien wird die WHO-Klassifikation aus 2018 verwendet. In jedem Band gibt es außerdem ein eigenes Kapitel über hereditäre Tumorerkrankungen (hereditäre Tumorsyndrome), wobei ebenfalls auf Konsistenz zwischen den einzelnen Bänden geachtet wird. Für die Genetik wird die Nomenklatur der Human Genome Variation Society (HGVS) verpflichtend umgesetzt.

Die Neuerungen für die „Digestive Diseases“ wurden von einer Gruppe von Expert und Standing Members gesondert publiziert.^{1, 2}

Strikter Zeitplan als Rahmen

Die Arbeit an den Bänden ist zeitlich streng getaktet und dauert vom ersten Meeting bis zur Veröffentlichung etwa 14 Monate. Für die Erstellung eines Bandes treffen sich Editorial Board und Editorial Team insgesamt zweimal im Abstand von fünf Monaten. Im Rahmen eines eintägigen Start Meetings wird vom Editorial Board die Grundstruktur eines Bandes bis zu den einzelnen Kapiteln und der grundlegenden Klassifikation festgelegt. Außerdem wird die Auswahl der Autoren initiiert. Die Manuskripte werden bis zum zweiten Meeting erstellt, das drei Tage dauert und im Wesentlichen der konsentierten Fertigstellung der einzelnen Kapitel dient. Im Anschluss folgen, falls erforderlich, abschließende Arbeiten an den Kapiteln und das technische Editing. Durch die COVID-19-Pandemie bedingt finden die Treffen seit 2020

nicht mehr in Lyon, sondern ausschließlich online über Zoom statt.

Klassifikationen im Spannungsfeld zwischen Evidence-based Medicine und Expert Opinion

Ein wesentlicher Punkt, der auch immer wieder von Kritikern angeführt wird, ist die Art und Weise, wie die Klassifikationen tatsächlich zustande kommen. Überwiegend werden die Klassifikationen von Experten auf Basis der publizierten Literatur erstellt, beeinflusst durch deren subjektive Meinung und im Konsens mit anderen Experten.³ Um einen möglichen Einfluss subjektiver Meinung auf die wissenschaftliche Evidenz zu minimieren, werden wesentliche Entscheidungen über Terminologie und Klassifikationen vom Editorial Board (bestehend aus Standing und Expert Members) nach entsprechender Prüfung getroffen. Dennoch fließt auch hier wieder Expertenmeinung ein, die im medizinischen Bereich und speziell in der Pathologie unvermeidlich ist.³ Der Mangel an Zeit, um umfassende Literaturrecherchen bei der unermesslichen Fülle an Publikationen effizient durchführen zu können, ist dabei ein wesentlicher limitierender Faktor für eine mögliche Beschränkung subjektiver Elemente. Es muss aber festgehalten werden, dass IARC, Editorial Team und Autoren kontinuierlich um maximale Objektivität und Sachlichkeit bemüht sind und große Offenheit gegenüber allen Teilen der wissenschaftlichen Community besteht.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die eingeschränkte praktische Relevanz vieler Tumorentitäten, wesentlich bedingt durch ihre Seltenheit und die dadurch geringe wissenschaftliche Evidenz. Editoren und Autoren der 5th Edition scheuen nicht davor zurück, fehlende Evidenz

und limitierte praktische Relevanz klar und deutlich zum Ausdruck zu bringen. Vom Editorial Team wurde vorgeschlagen, das Instrument des systematischen Reviews verstärkt einzusetzen, um die Verlässlichkeit der Entscheidungen des Editorial Boards zu verbessern und subjektive Expertenmeinung einzuschränken. Andererseits sollten systematische Reviews darauf beschränkt werden, bestimmte wissenschaftliche Fragestellungen mit direktem Einfluss auf die Tumorklassifikation oder mit Folgen für die Tumordiagnostik zu beantworten.

Schließlich wurden 4 unverzichtbare Kernelemente für die Literatursuche postuliert, die es einzuhalten gelte: Transparenz, Genauigkeit bei der Suche, doppelte Überprüfung der Ergebnisse sowie Bestimmung des Risikos einer Voreingenommenheit.³

Kooperationen mit anderen internationalen Organisationen und wissenschaftliche Aktivitäten

Mit der International Union Against Cancer (UICC) gibt es seit der 3. Auflage eine enge Kooperation, wobei die jeweils aktuellen TNM-Klassifikationen in die Kapitel integriert sind. Daneben gibt es eine intensive Kooperation mit der International Collaboration for Cancer Reporting (ICCR), die in der Folge und auf Basis der jeweiligen aktualisierten WHO-Klassifikation diagnostische Standards zu den jeweiligen Entitäten entwickelt und publiziert.

Ein weiteres wesentliches Element der Klassifikation stellt der ICD-O-Code dar, auf Basis einer Kooperation mit der Gruppe der International Classification of Diseases for Oncology der WHO. Schließlich wird vonseiten der IARC versucht, unter dem Namen International Collaboration for Cancer Classification and Re-

search (IC³R) eine neue wissenschaftliche Kooperation zu etablieren.⁴

WHO Blue Books: In Zukunft ausschließlich digital?

Während die Arbeit an der 5th Edition gut im Zeitplan liegt, wird konzeptuell bereits an der nächsten Edition gearbeitet. In Zukunft soll sich der Schwerpunkt noch mehr in Richtung des digitalen Formats verschieben, das bereits jetzt sehr erfolgreich umgesetzt wurde. Gerade WSI bilden eine ausgezeichnete Ergänzung zum konventionellen Bildmaterial und ermöglichen es, viel mehr bildlich darzustellen als nur mittels Detailfotos. Das Online-Format ermöglicht außerdem ein rasches und kontinuierliches Update von Inhalten, das der unglaublich dynamischen Entwicklung des Wissens im Bereich der Pathologie sehr entgegenkommt.

Resümee

Die WHO Blue Books sind ein wesentliches Instrument, um als Basis für konsistente Tumordiagnostik und als Grundlage für moderne Tumorthherapie eine international einheitliche Tumorklassifikation und -nomenklatur zu etablieren. Die derzeit in Entwicklung befindliche 5th Edition bringt wesentliche Änderungen gegenüber den bisherigen Auflagen und berücksichtigt wesentlich die Erkenntnisse der Molekularpathologie. Das Editorial Team versucht dies mithilfe eines breit aufgestellten Editorial Boards auf optimale Weise im Spannungsfeld zwischen evidenzbasierter Medizin und Expertenmeinung umzusetzen. ■

¹ Nagtegaal ID et al., *Histopathology* 2020; 76(2):182–88

² Washington MK et al., *Int J Cancer* 2021; 148(5):1040–50

³ Uttley L et al., *Int J Cancer* 2020; 146(12):3516–21

⁴ Cree IA et al., *Int J Cancer* 2021; 148(3):560–71

- ▶ Das kolorektale Karzinom ist keine homogene Tumorentität. Es gibt vielmehr unterschiedliche **molekulare Entstehungsmechanismen**, die in der Regel molekulargenetisch, morphologisch und phänotypisch unterschiedliche Tumoren ausbilden.
- ▶ Die molekulargenetischen Unterschiede spiegeln sich in einer unterschiedlichen **Tumorbiologie und Tumoraggressivität** wider, stellen aber potenziell auch die Grundlage für die Anwendung unterschiedlicher und auf den **molekularen Subtyp abgestimmter Therapieoptionen** dar.



Molekularpathologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist eine auf molekularer Ebene heterogene Erkrankung, die auf dem Boden einer schrittweisen Akkumulation von genetischen und epigenetischen Veränderungen entsteht.¹⁻⁴ Die meisten KRK sind sporadisch, während ein kleiner Teil einen hereditären Hintergrund zeigt, d. h. im Kontext eines Syndroms entsteht. Basierend auf umfassenden Transkriptom- und Genomanalysen wurden in den letzten Jahren unterschiedliche molekulare Subtypen des KRK beschrieben.^{5, 6} Zudem gibt es molekulare Biomarker, die für die Prognoseabschätzung und das Vorhersagen des Ansprechens auf spezifische Therapieformen relevant sind.

Im Folgenden soll ein Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zu den molekularen Mechanismen der kolorektalen Karzinogenese, die beschriebenen molekularen Subtypen und die Rolle molekularer Tests bei der Behandlung von KRK gegeben werden.

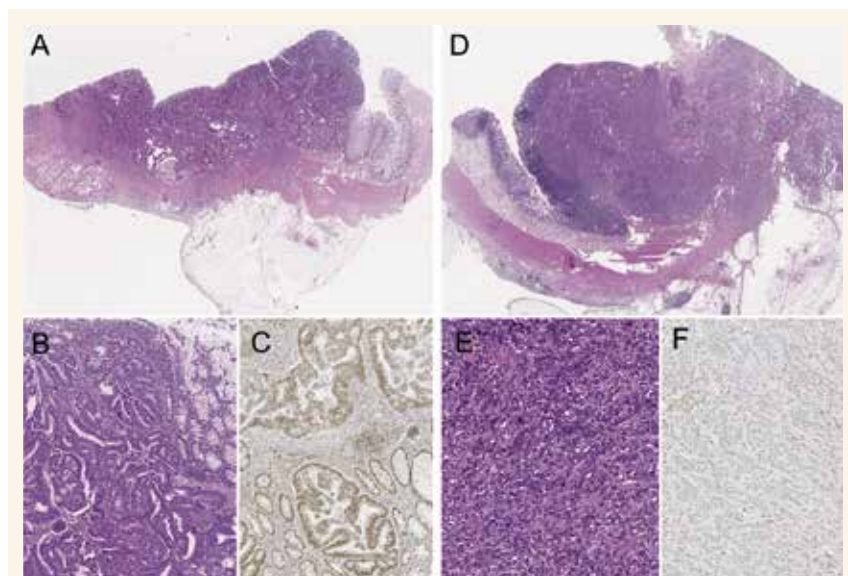
Adenom-Karzinom-Sequenz

Die meisten KRK entstehen aus präkanzerösen Polypen, die vereinfacht in konventionelle Adenome oder serratierte Läsionen kategorisiert werden.^{1, 6-8} Diese entstehen auf dem Boden von Alterationen von Mechanismen, welche die DNA-Reparatur und Zellproliferation regulieren, wobei es beim KRK zu sequenziellen Veränderungen in wichtigen wachstumsregulatorischen Genen kommt. Diese schrittweise Progression, deren spezifische genetische Veränderungen

mit sichtbaren und zunehmenden histologischen Aberrationen einhergehen, ist das Paradebeispiel für eine sequenzielle Tumorentstehung. Mutationen im APC (Adenomatosis Polyposis Coli)-Gen sind charakteristisch für konventionelle Adenome, BRAF-Mutationen findet man bei serratierten Läsionen. Nachfolgende genetische Alterationen sind je nach Pathway unterschiedlich, ebenso die Zeit, die bis zur Ausbildung eines invasiven Karzinoms vergeht. Die unterschiedlichen Pathways spiegeln sich auch in einer unterschiedlichen histologischen und klinischen Präsentation wider (**Abb. und Tab.**). In weniger als 10 % der Patienten



Univ.-Prof. Dr. Rupert Langer
Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, Kepler Universitätsklinikum Linz und Johannes Kepler Universität Linz



A-C: Rektumkarzinom, mikrosatellitenstabil mit typischem Bild eines tubulär wachsenden kolorektalen Karzinoms (A: HE-Färbung, Übersicht; B: HE-Färbung, Detail; C: MLH1-Immunhistochemie mit erhaltener nukleärer Expression; D: Medullärer Subtyp). **D-F:** Coecumkarzinom, mikrosatelliteninstabil mit solidem Wachstumsmuster und ausgeprägtem entzündlichem Begleitinfiltrat (D: HE-Färbung, Übersicht; E: HE-Färbung, Detail; F: MLH1-Immunhistochemie mit ausgefallener Reaktion bei positiver interner Kontrolle im entzündlichen Begleitinfiltrat)

Abb.: Beispiele von kolorektalen Karzinomen

Tab.: Gegenüberstellung molekularer Klassifikationen des kolorektalen Karzinoms: Cancer Genome Network(TCGA)-Klassifikation und Consensus Molecular Subtype(CMS)-Klassifikation

Cancer Genome Atlas (TCGA)	Consensus Molecular Subtype	Lokalisation
Hypermutiert MMRd/MSI, MLH1-silenced, CIMP-high, BRAFmut, SCNA-low	CMS1 MSI-immune hypermutiert, MMRd/MSI, MLH1-silenced, CIMP-high, BRAFmut	eher rechts
Ultramutiert POLEmut		
Nicht hypermutiert: CIN SCNA-high, MSS, Wnt-Pathway	CMS2 canonical SCNA-high, Wnt-Aktivierung	eher links
	CMS3 metabolic SCNA-low, CIMP-low, KRASmut, metabolisch dereguliert, epitheliale Signatur	eher rechts
	CMS4 mesenchymal SCNA-high, Stroma-infiltrativ, TGFb aktiviert, EMT	beide Lokalisationen
Variabel	(mixed)	beide Lokalisationen

EMT = epitheliale-mesenchymale Transformation; MMRd = Mismatch-Repair-defizient; MSI = mikrosatelliteninstabil; MSS = mikrosatellitenstabil; mut = mutiert; SCNA = Somatic Copy Number Alterations

liegt der Krebserkrankung ein erbliches Syndrom zugrunde. Das häufigste ist das Lynch-Syndrom (auch HNPCC-Syndrom – Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrome), gefolgt von der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und anderen seltenen Polyposen. Das Lebenszeitrisko, an einem KRK zu erkranken, beträgt bei solchen Patienten je nach Syndrom etwa 80–100 %. Die Tumoren treten hier häufig bereits in jüngem bis mittlerem Lebensalter auf und umfassen nicht nur KRK, sondern u. a. auch andere intestinale Karzinome oder syndromabhängig auch Karzinome des Genital- und Urogenitaltrakts.

Chromosomale Instabilität (CIN)

Rund 80 % der KRK entstehen über den CIN-Pathway.^{1–3, 5} Dieser ist in den meisten Fällen durch zahlreiche numerische (Somatic Copy Number Alterations – SCNA) und strukturelle chromosomale Aberrationen (Verluste und Amplifikationen, Aneuploidie, Translokationen, LOH) gekennzeichnet, die mit Alterationen z. B. in den Genen APC, KRAS, SMAD4 oder TP53 einhergehen, aber nicht hypermutiert sind. KRK, die auf dem Boden von konventionellen Adenomen ent-

stehen, folgen in der Regel dem CIN-Weg. Klinisch relevante Signalwege, die an CIN beteiligt sind, sind z. B. der Wnt- und MAPK-Weg unter Einbeziehung von anderen Molekülen, wie z. B. Beta-Catenin, das sich im Zellkern anreichert und die Transkription aktiviert. Die Latenz zur Karzinomentstehung über CIN beträgt oft mehr als 10 Jahre.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Die MSI, die bei etwa 15 % der KRK zu finden ist, ist gekennzeichnet durch eine generalisierte Instabilität kurzer, tandemartig wiederholter DNA-Sequenzen, die Mikrosatelliten genannt werden. MSI-Tumoren weisen bis zu 100-mal mehr somatische Mutationen auf als nicht-hypermutierte Karzinome, wie z. B. die CIN-KRK.^{1, 6, 8} MSI kann durch Mutationen der Mismatch-Reparatur(MMR)-Gene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 bedingt sein oder durch Silencing des MLH1-Promotors durch Hypermethylierung. Das Lynch-Syndrom geht mit einer MSI einher und basiert auf einer Keimbahnmutation in einem der MMR-Gene.³ Die Bestimmung einer Mikrosatelliteninstabilität erfolgt diagnostisch entweder molekularpathologisch durch

Analyse eines definierten Markerpanels oder – in Annäherung – mittels Immunhistochemie für die Produkte der MMR-Gene.

CpG-Insel Methylation-Phänotyp (CIMP)

Sporadische MSI-Tumoren können auch durch Methylierung der CpG-reichen Promotorsequenz (CpG-Insel Methylation-Phänotyp – CIMP) z. B. im MLH1-Gen entstehen, was dann zu einer MMR-Defizienz führt.^{1, 2, 5} MSI-Tumoren mit Hypermethylierung machen drei Viertel der hypermutierten KRK aus, diejenigen mit somatischen Mutationen in den MMR-Genen ein Viertel. Der CIMP-Weg zeigt Überlappungen mit dem MSI-Weg. CIMP-positive Tumoren sind jedoch eine spezifische Untergruppe mit hohem Anteil an BRAF-Mutationen und zeigen somit eine starke Assoziation mit serratierten Läsionen als Vorläufer. Ein hoher Prozentsatz von sogenannten Intervallkarzinomen (d. h. Karzinome, die sich innerhalb des empfohlenen Vorsorgeintervalls von 10 Jahren entwickeln) entstehen über diesen Weg, wobei die Latenz zur Tumorentwicklung bei 3–5 Jahren liegt.³ ►

Molekulare Subtypisierung

Da die molekulare Grundlage von Tumoren nicht nur deren Biologie bestimmt, sondern auch das Ansprechen auf verschiedenste Therapieformen, wurde in einer Vielzahl von Studien versucht, das KRK umfassend molekular zu charakterisieren und Subtypen zu erarbeiten. Neben genetischen und epigenetischen Klassifikationen, wie z. B. jene von Jass oder Ogino, die auf Kombinationen von CIN, CIMP und MSS/MSI und dem BRAF-Status basieren,⁹ wurde das KRK vom Cancer Genome Atlas Project (TCGA) durch eine genomweite Analyse, einschließlich mRNA- und miRNA-Expressionsanalysen, in unterschiedliche Subtypen klassifiziert:¹⁰

a) Hypermutierte Karzinome

(ca. 15 %), wobei in dieser Gruppe ca. 75 % eine MSI aufgrund von Hypermethylierung und MLH1-Silencing auswiesen, während 25 % der Tumoren somatische MMR-Gen- oder Polymerase-E(POLE)-Mutationen zeigten

b) Nicht hypermutierte Karzinome

(85 %), die im Allgemeinen eine CIN zeigen. In dieser Gruppe waren Kolon- und Rektumkarzinome zu finden, die wider Erwarten beträchtliche Übereinstimmungen in ihren genomischen Alterationen zeigten.

Das Colorectal Cancer Subtyping Consortium stellte genomische Datenbanken mit über 4.000 Tumoren, einschließlich der TCGA-Quelle, zusammen und kombinierte diese mit eigenen Transkriptomanalysen.⁸ Dadurch konnten 4 sogenannte molekulare Konsensus-Subtypen (CMS) mit unterschiedlichen molekularen Eigenschaften und unterschiedlicher Histomorphologie identifiziert werden:

a) **CMS1** („immune“; ca. 14 %) ist hypermutiert, CIMP-positiver Phänotyp, mit BRAF-Mutation mit hohem Level an MSI. Dadurch kommt es zur Hochregulation von Immungenen. CMS-1-KRK sind mit dem serratierten Pathway assoziiert,

zeigen ein eher solides, „medulläres“ Wachstum mit ausgeprägter entzündlicher Begleitreaktion und finden sich eher im rechten Kolon. Sie werden als Kandidaten für eine Immuntherapie angesehen.

b) **CMS2** („canonical“; ca. 40 %) ist nicht hypermutiert und weist die höchste chromosomale Instabilität aller vier Gruppen auf. CSM-2-Tumoren sind MSS, haben eine hohe SCNA und zeigen oft einen aktivierten Wnt- und Myc-Signalweg. Die meisten entstehen auf dem konventionellen Adenom-Karzinom-Weg und sind „klassische“, nicht-muzinöse, drüsenbildende Karzinome ohne auffallende Infiltration von Immunzellen.

c) **CSM3** („metabolic“; ca. 15 %) ist durch die Deregulierung von Stoffwechselwegen und Mutationen im KRAS-Gen gekennzeichnet. Daneben zeigten CSM-3-Tumoren gemischte genomische und epigenomische Muster, teils hypermutiert, teils mit moderater oder niedriger MSI und intermediärem CIMP-Status und einem ebenfalls gemischten Phänotyp.

d) **CMS4** („mesenchymal“; ca. 30 %) ist MSS, zeigt eine CpG-Hypermethylierung und fällt durch die hohe Anzahl von SCNA auf. CMS-4-Tumoren wachsen über die Aktivierung einer epithelialen-mesenchymalen Transformation stark infiltrativ mit ausgeprägter Angiogenese. Sie sprechen sehr schlecht auf eine Standardtherapie an und haben die schlechteste Prognose der vier CMS-Typen.

Ein fünfter Subtyp zeigte einen gemischten Phänotyp ohne eine eindeutige Zuordenbarkeit.

Prädiktive molekulare Biomarker

Diagnostisch eingesetzte molekulare Alterationen, die mit einem Ansprechen auf bestimmte Therapieformen assoziiert sind, sind Mutationen des RAS-Gens,

des BRAF-Gens, der PIK3CA und die MSI.^{2, 7}

Die RAS-kodierten Proteine sind an der zellulären Signaltransduktion beteiligt. RAS-Gene (insbesondere KRAS, aber auch NRAS und HRAS) sind in bis zu 50 % der sporadischen KRK mutiert, wobei KRAS-Mutationen bereits früh in der Karzinogenese beobachtet werden. Die Mutationen, die in den KRAS-Codons 12 und 13 von Exon 2 sowie Codon 61 von Exon 3 auftreten, führen zur Aktivierung des RAS/MAPK-Signalweges und des PI3K-AKT-Signalweges. Tumoren mit KRAS- und NRAS-Wildtyp sprechen besser auf eine Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab oder Panitumumab an.

BRAF, ein Onkogen der RAF-Threonin-Kinasen, kodiert für eine Serin/Threonin-Kinase und wird durch seine Interaktion mit RAS-GTP aktiviert. Mutationen des BRAF-Gens – und fast ausschließlich die V600E-Missense-Mutation – kommen gesamthaft in ca. 10 % der KRK vor. Dies induziert eine Aktivierung des MEK-Weges unabhängig von KRAS. Während bei sporadischen Tumoren eine BRAF-Mutation nur in weniger als 10 % nachgewiesen wird, ist die Rate der sporadischen MSI-Karzinome mit bis zu 80 % deutlich höher. Die Bestimmung von BRAF-Mutationen wird genutzt, um ein Lynch-Syndrom bei MSI-KRK auszuschließen. RAS- und BRAF-Mutationen schließen einander in der Regel gegenseitig aus.

„Vierfach negative“ KRK mit KRAS-, NRAS-, BRAF- und PIK3CA-Wildtyp sprechen eher auf eine gezielte Anti-EGFR-Therapie an.

PIK3CA-Mutationen, überwiegend in Exon 9 und 20, findet man in ca. 10–20 % der KRK. In RAS-Wildtyp-KRK ist das Vorliegen einer PIK3CA-Mutation mit einer höheren Tumoraggressivität und einem schlechteren Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie assoziiert. Allerdings sprechen diese Tumoren besser auf eine

adjuvante Therapie mit Acetylsalicylsäure an.

Die Testung auf MSI ist essenziell für die Diagnostik des Lynch-Syndroms. Abgesehen davon zeigen sporadische mikrosatelliteninstabile KRK insgesamt eine bessere Prognose als MSS. Allerdings sprechen MSI-KRK weniger gut auf eine 5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie an. Molekulare Eigenschaften von Tumoren beeinflussen auch das Tumormikroenvironment und die Immunantwort auf den Tumor. Hypermutierte KRK (wie z. B. MSI-Tumoren) zeigen in der Regel eine ausgeprägtere Immunreaktion und eine Hochregulierung von Immun-Checkpoint-Molekülen (u. a. PD-1, PD-L1, CTLA-4). MSI ist somit ein wichtiger prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wobei aktuell der Anti-PD-1-Inhibitor Pembrolizumab als Drittlinientherapie für MSI-H-KRK eingesetzt werden kann. Die Bedeutung der immunhistochemischen Analyse von PD-L1 als Biomarker für eine Immuntherapie muss klinisch erst noch etabliert werden.

Neben der Immuntherapie gibt es auch noch weitere vielversprechende und zielgerichtete Therapien, die z. B. gegen c-Met oder HER2/neu gerichtet sind und bei denen molekulare „druggable“ Alterationen in diesen Genen oder deren Genprodukten als potenzielle prädiktive Biomarker dienen könnten.¹¹

- 1 Al-Sohaily S et al., J Gastroenterol Hepatol 2012; 27:1423–31
- 2 Harada S, Morlote D. Adv Anat Pathol 2020; 27:20–26
- 3 Nguyen LH et al., Gastroenterology 2020; 158:291–302
- 4 WHO 2019
- 5 Müller MF et al., Virchows Archiv 2016; 469:125–34
- 6 Dienstmann R et al., Nat Rev Cancer 2017; 17:79–92

- 7 Gonzalez RS et al., Applied Cancer Research 2017; 37:13
- 8 Guinney J et al., Nat Med 2015; 21:1350–56
- 9 Singh MP et al., Genes Dis 2021; 8:133–45
- 10 Muzny DM et al., Nature 2012; 487:330–37
- 11 Martini G et al., Ther Adv Med Oncol 2020; 12:1758835920936089

Nur einen Fingerdruck entfernt!



Der Top-Newsletter in der Onkologie

Regelmäßige Updates zu Themenschwerpunkten, neuen Studien und Fortbildungsangeboten.



Jetzt kostenlos anmelden:
www.medmedia.at/nl/so



- ▶ **Anal carcinoma and precancerosis** are rare and mostly associated with infection with high-risk HPV.
- ▶ **P16 immunohistochemistry** is a useful marker for diagnosing high-grade dysplasia.
- ▶ **Anal screening** for population at high risk is recommended.
- ▶ **Vaccination** could probably prevent the majority of anal cancers.



Carcinoma of the anal canal and anal margin

Anal carcinoma is rare, accounting for approximately 1.5 % of all gastrointestinal tract neoplasms. It exhibits a variety of tumour types reflecting the complexity of anal anatomy and histology. The vast majority are squamous cell carcinoma (SCC), representing approximately 80 % of all anal tumours; the remaining cases belong to adenocarcinoma, neuroendocrine carcinoma and basal cell carcinoma. It is important to distinguish between carcinoma of the anal canal and anal margin; the latter is also referred to as “perianal carcinoma” and resembles skin carcinoma.^{2, 5, 11}

Squamous cell carcinoma is a rare disease in the general population, with about 1.5 cases per 100,000 people per year. The vast majority of anal SCC are related to human papillomavirus (HPV) infection, the overall prevalence is around 85–95 %. HPV 16 is by far the prevalent genotype, followed by HPV 18, 52, 33 and 51^{2, 5}. Risk factors for anal SCC include anal intercourse, history of HPV-mediated genital tract disease, HIV seropositivity, immunosuppression, heavy cigarette smoking and radiation⁷. Macroscopically, anal SCC usually presents as hard, ulcerated tumours with raised edges; it can be exophytic or flat. If large, they may extend outside the anal canal. Microscopically, anal SCC shows various patterns, from well-differentiated, keratinising tumours to basaloid and poorly differentiated tumours that may require immunohistochemistry to confirm the diagnosis and exclude other tumours^{4, 11}. Morphology alone is not help-

ful in determining the relation of carcinoma to HPV infection and has little impact, if any, on the prognosis. The 5-year survival of anal SCC is between 40 and 75 %, and even below 20 % for those who have pelvic lymph node metastases at presentation^{2, 11}.

Anal precancerosis – also referred to as “anal intraepithelial neoplasia” (AIN), “squamous intraepithelial lesion” (SIL) or “squamous intraepithelial dysplasia”, is a precursor lesion to anal SCC. Two-tiered grading is now recommended. The prevalence in the general population is estimated at 2 to 3 per 1,000 individuals, but may be as high as 26–36 % in HIV-positive men^{1, 11}.

Microscopically, AIN is characterised by the loss of maturation of the squamous epithelium, with nuclear enlargement, increase in nuclear-to-cytoplasmic ratio, cellular pleomorphism, cellular crowding and increased mitotic figures (**Fig. 1**). In low-grade dysplasia, these features are limited to the lower third of the epitheli-



Prof. Nina Zidar, MD, PhD
Institute of Pathology, Faculty of Medicine,
University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

um, whereas in high-grade dysplasia, they involve the upper two-thirds or the entire thickness of the epithelium^{2, 5, 11}. Progression of dysplasia is largely related to the immune status of the patient. In up to two thirds of immunocompromised patients, it will progress from low- to high-grade dysplasia within two years, and up to 5 % of patients with high-grade dysplasia will ultimately develop SCC. Anal dysplasia in immunosup-

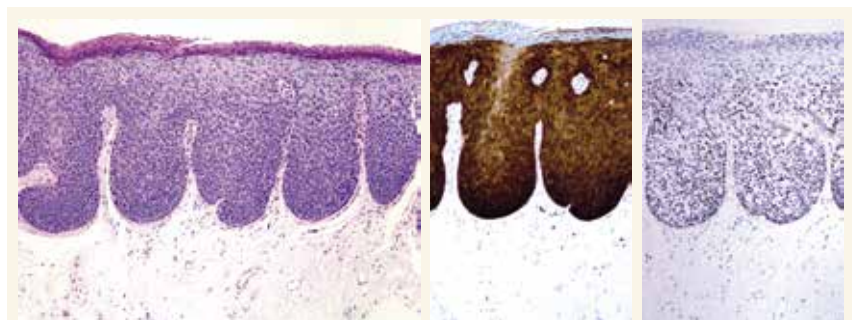


Fig. 1: High-grade anal dysplasia (left) with p16 overexpression (middle) and positive in situ hybridisation for high-risk HPV E6/E7 mRNA

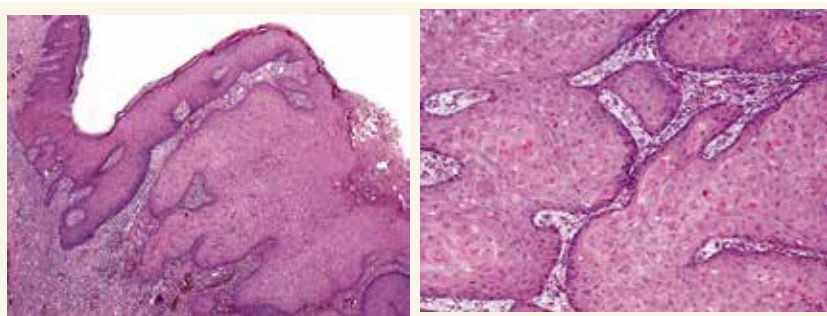


Fig. 2: Anal verrucous carcinoma

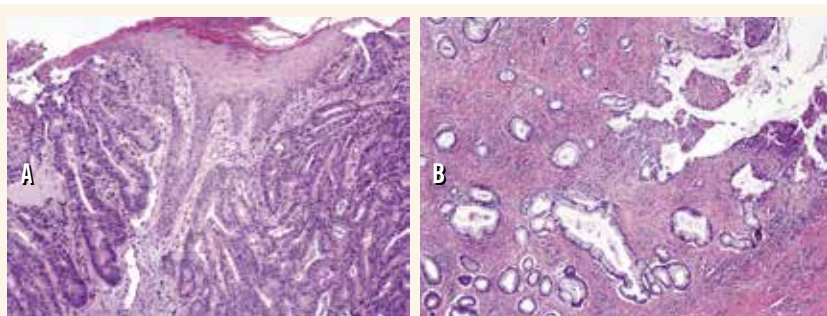


Fig. 3: Rectal adenocarcinoma extending into the anal canal (A); adenocarcinoma arising in perianal fistula (B)

pressed patients therefore demands closer surveillance and more aggressive treatment. Spontaneous regression and healing can occur in up to two-thirds of patients^{2, 5, 11}.

Immunohistochemistry for p16 and various methods for HPV detection is nowadays regarded as a helpful adjunct (Fig. 1), but morphologic features remain the most important criterion for diagnosing anal carcinoma and precancerosis. P16 immunohistochemistry with characteristic nuclear and cytoplasmic overexpression in at least 70 % of the lesion can be used as a surrogate marker of infection with high-risk HPV, high-grade dysplasia and SCC^{10, 13}.

Verrucous carcinoma is a well-differentiated SCC which grows slowly and does not metastasise. Despite its name, it is not related to infection with HPV. It consists of thickened, club-shaped filiform projections with prominent surface keratinisation and blunt stromal invaginations lined by thick, well-differentiated squamous epithelium, composed of a few layers of basal cells and multiplied, voluminous spinous cells lacking cytologic criteria of malignancy. Mitoses are present only in the basal layer. The tu-

mour invades the subjacent stroma with a well-defined, pushing margin (Fig. 2). It must be distinguished from giant condyloma (Buschke-Löwenstein tumour), which is a benign tumour caused by HVP infection¹². Verrucous carcinoma has a significantly better prognosis than conventional SCC.

Anal adenocarcinoma is defined as adenocarcinoma arising in the epithelium of the anal canal, including the mucosal surface, the anal glands and the lining of fistulous tracts. Three types of adenocarcinoma occur in the anal region^{1, 2, 11}:

1. *Colorectal adenocarcinoma* (Fig. 3A):

It may extend to the anal mucosa or skin from the rectum or may arise from islands of colorectal glands scattered in the transition zone. It can be recognised by morphology and immunophenotype (CDX2+, SAT B2+, CK20+, CK7-).

2. *Adenocarcinoma of the anal glands*:

It is defined as carcinoma originating from anal glands and ducts. It is extremely rare, and the morphologic criteria are poorly defined. It consists of small glands and ducts with scant mucin production, haphazardly arranged in the stroma⁶.

3. *Adenocarcinoma in perianal fistula*

(Fig. 3B): It can arise in chronic fistula in patients with or without Crohn's disease. Clinical signs are similar in benign fistula and in fistula with carcinoma, and these carcinomas are therefore frequently overlooked and diagnosed late. These patients usually present with persistent pain or non-healing wound.

Anal basal cell carcinoma: Basal cell carcinomas (BCC) are uncommon in the anal and perianal region, comprising less than 1 % of tumours at this location. They are mostly located in the perianal skin, but few cases have been reported to extend to the anal canal. BCC rarely occurs at non-sun-exposed areas, and other risk factors have been proposed in anal BCC such as radiotherapy and chronic skin irritation. There is no evidence for HPV infection. The prognosis is favourable, no metastases were reported in a series of 15 patients with anal/perianal BCC, with a 5-year-follow-up³. The most important differential diagnosis is basaloid SCC because of the obvious different clinical behaviour and prognosis. Immunohistochemistry may be useful, as SCC is positive for CK5/6, p16 and SOX2, while BCC is BCL2-positive and BerEp4-positive. Another distinguishing feature is the presence of HPV in anal SCC, but not in BCC⁹.

Conclusion

Anal carcinomas are rare and mostly caused by high-risk HPV, sharing many similarities with cervical carcinoma. They are associated with significant morbidity and mortality. It is hoped that HPV vaccination will reduce the incidence of anal carcinoma and anal precancerous lesions⁸.

- 1 Dawson H, Serra S, J Clin Pathol 2015; 68: 971–81
- 2 Fléjou JF, Histopathol 2015; 66: 147–60
- 3 Gibson GE, Ahmed I, J Am Acad Dermatol 2001; 45: 68–71
- 4 Graham RP et al., Am J Surg Pathol 2016; 40: 354–60
- 5 Longacre TA et al., Adv Anat Pathol 2008; 15: 263–78
- 6 Meriden Z, Montgomery EA, Hum Pathol 2012; 43: 216–20
- 7 Morton M et al., Curr Probl Cancer 2018; 42: 486–92
- 8 Palefsky JM et al., Clin Infect Dis 2021. Epub ahead of print
- 9 Patil DT et al., Mod Pathol 2013; 26: 1382–9
- 10 Pirog EC, Semin Diagn Pathol 2015; 32: 409–18
- 11 Shia J, Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 1601–11
- 12 Zidar N et al., Histopathol 2017; 70: 938–45
- 13 Yang EJ et al., Adv Anat Pathol 2017; 24: 136–50

Correspondence address: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenia (nina.zidar@mfl.uni-lj.si)

- ▶ Die Regression von Tumoren des Gastrointestinaltrakts nach neoadjuvanter Therapie kann mithilfe eines **Tumorregressionsgrades (TRG)** charakterisiert und kategorisiert werden.
- ▶ Ein TRG hat **prognostische Relevanz** und sollte im pathologischen Befund angegeben werden.
- ▶ Es existiert jedoch aktuell noch **keine international verbindliche Empfehlung**, welcher der verschiedenen derzeit beschriebenen TRGs angewandt werden soll.



Regressionsgraduierung von gastrointestinalen Tumoren nach neoadjuvanter Therapie

Fast alle lokal fortgeschrittenen Karzinome des oberen Gastrointestinaltrakts und des Rektums werden mit einer multimodalen Therapie, in der Regel einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie und anschließender Resektion (+/- postoperative Therapie), behandelt.^{1, 2} Man sieht bei diesen Tumoren somit makroskopisch und histologisch Zeichen der Reaktion auf diese Therapie. Es hat sich gezeigt, dass eine quantitative Graduierung der Tumorregression eine Abschätzung der Prognose der Tumorpatienten nach der multimodalen Therapie erlaubt.^{3, 4} Im Folgenden werden die für eine Tumorregression charakteristischen Veränderungen sowie Graduierungssysteme vorgestellt und aktuelle Entwicklungen diskutiert.

Histopathologische Aufarbeitung

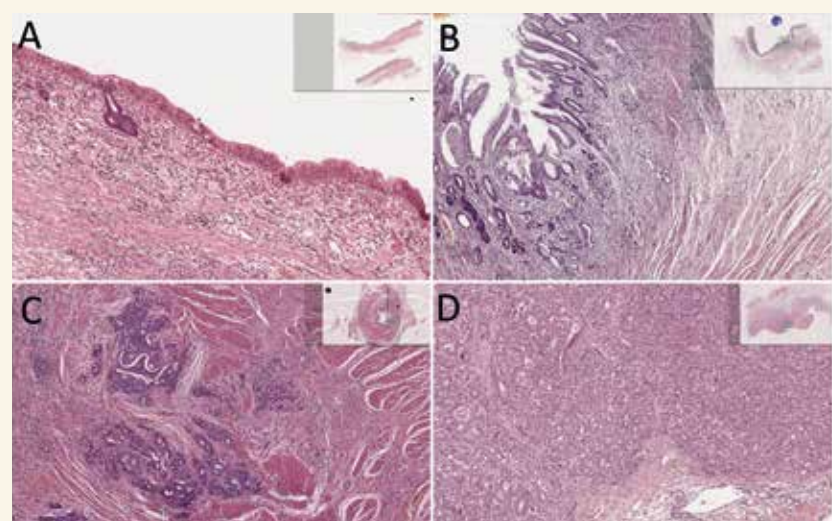
Bei der makroskopischen Beurteilung eines Tumorresektats nach neoadjuvanter Therapie ist bereits eine erste grobe Abschätzung der Regression möglich. Noch wichtiger ist die Abschätzung der Ausdehnung des sogenannten Tumoralagers (= das Areal, das der Tumor ursprünglich eingenommen hat), um eine korrekte Einbettung für die histologische Untersuchung zu gewährleisten. Hierbei sollte im Idealfall das gesamte Tumoralager histologisch aufgearbeitet werden. Oftmals genügt die standardmäßige Hämatoxylin-Eosin-Färbung zur Bewertung der Regression und zur Detektion von Residualtumoren. Eine immunhistochemische Zytokeratin-Färbung kann hilfreich sein,

um atypische Stromazellen oder Histiozyten sicher von Karzinomzellen zu unterscheiden.^{3, 4} Wenngleich in den meisten Pathologieinstituten zumindest intern standardisierte Protokolle verwendet werden, gibt es diesbezüglich international allerdings bislang keine verbindliche Empfehlung.^{5, 6}

Die Tumorregression stellt grundsätzlich eine subakute bis chronische Entzündung nach vorangegangenem zytotoxischem Schaden dar, da die meisten Tumoren mit einer gewissen Verzögerung nach Abschluss des letzten Zyklus der präoperativen Behandlung reseziert wer-



Univ.-Prof. Dr. Rupert Langer
Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, Kepler Universitätsklinikum Linz und Johannes Kepler Universität Linz



A = komplette Regression; **B** = subtotale Regression; **C** = partielle Regression; **D** = keine wesentliche Regression. Bei der Festlegung auf einen TRG sollte immer das ganze Tumoralager aufgearbeitet und der Residualtumor auf das ursprüngliche Areal des Tumors bezogen werden. Vgl. auch die Inserts in den einzelnen Bildern (mit Dank an Dr. Drolaiz Liu).

Abb.: Beispiele für unterschiedliche Kategorien der Tumorregression (hier in Magenkarzinomen)

den. Tumoren können unter der Therapie schrumpfen oder fragmentieren. Bei einer vollständigen Regression wird der Tumor durch die Therapie und/oder anschließende Entzündungs- und Abraumreaktion zerstört und durch Granulationsgewebe und später Narbengewebe ersetzt. Im Gegensatz dazu können Tumorresiduen hingegen reichlich vorhanden sein oder nur aus Einzelzellen, Zellclustern oder aus Tumorzellgruppen bestehen.

Konzepte der Tumorregressionsgraduierung

Die Tumorregression kann anhand eines sogenannten „Tumorregressionsgrades“ (TRG) kategorisiert werden. Rein deskriptiv können Tumoren eine vollständige Regression oder verschiedene Mengen bzw. Kategorien an Resttumor aufweisen: einige wenige verstreute residuelle Tumorzellen oder -gruppen innerhalb von Bereichen mit narbenartiger Fibrose, Entzündung oder Resorption („subtotale oder fast komplette Regression“), mehrere residuelle Tumorzellen oder -gruppen („partielle Regression“) oder eine signifikante Menge an Tumor mit oder ohne Anzeichen regressiver Veränderungen („keine signifikante Regression“) (Abb.).

In der Praxis haben sich zwei Konzepte zur Klassifizierung eines TRG etabliert: die quantitative Schätzung des Residualtumors oder die Schätzung der Relation zwischen Resttumor und regressiver Fibrose, jeweils bezogen auf den Primärtumor (also nicht unter Einbeziehung von Metastasen). Die TRGs nach Mandard⁷, Dworak⁸ sowie des American Joint Cancer Consortium (AJCC) bzw. des College of American Pathologists (CAP)⁹, das auf einer ursprünglich von Ryan¹⁰ basierten Graduierung basiert, sind Beispiele für TRGs, die sich auf das Verhältnis Tumor/Fibrose beziehen. Das Becker-System¹¹ hingegen verwendet den Prozentsatz des Resttumors als Referenz für die Kategorisierung (Tab.). Viele der TRG-Systeme werden aktuell noch nach den Erstbeschreibern benannt (wie die erwähnten TRGs nach Mandard – Plattenepithelkar-

Tab.: Beispiele für TRG-Systeme

Beispiele für Systeme zur Tumorregressionsgraduierung				
Deskriptiv	AJCC	Mandard	Becker	Dworak
Komplett	TRG0 keine residuellen Tumorzellen	TRG1 keine residuellen Tumorzellen	TRG1a keine residuellen Tumorzellen	TRG4 keine residuellen Tumorzellen
Subtotal	TRG1 Einzelzellen oder kleine Tumorzellgruppen	TRG2 wenige Tumorzellen	TRG1b < 10 % Residualtumor	TRG3 nur ganz vereinzelt Tumorzellen in der Fibrose mit oder ohne azellulärem Muzin
Partiell	TRG2 Residualtumor mit desmoplastischer Reaktion	TRG3 mehr Fibrose als Residualtumor	TRG2 10–50 % Residualtumor	TRG2 Prädominanz der Fibrose mit vereinzelt Tumorzellen (leicht histologisch zu sehen)
Keine Regression	TRG3 minimale Regression	TRG4 mehr Residualtumor als Fibrose	TRG3 > 50 % Residualtumor	TRG1 Prädominanz von Tumorzellen mit signifikanter Fibrose und/oder Vaskulopathie
		TRG5 keine Regression		TRG0 keine Regression

zinom des Ösophagus, Becker – Magenkarzinom oder Dworak – Rektumkarzinom) und wurden später auch an anderen Tumoren angewandt.

Prognostische Relevanz

Zahlreiche Studien haben die prognostische Relevanz von TRGs untersucht. Die stärkste Evidenz für den Zusammenhang zwischen TRG und dem Überleben der Patienten wurde bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts beobachtet.¹² Die Tumorregression ist neben dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ein in vielen Studien auch unabhängiger prognostischer Marker für das Überleben von Patienten mit Magen- und Ösophaguskarzinomen. Patienten mit vollständiger oder fast vollständiger Tumorregression haben im Allgemeinen die beste Prognose. Der TRG zeigt zudem in einzelnen Studien auch eine höhere prognostische Relevanz als beispielsweise die (y)pT-Kategorie der TNM-Klassifikation.¹³

Beim Rektumkarzinom sind die Daten zur klinischen Relevanz des TRG hingegen heterogener, was möglicherweise an der höheren Variabilität der verschiedenen Behandlungsprotokolle liegt. Die wichtigsten prognostischen Faktoren für Rektumkarzinome mit oder ohne neoadjuvante Therapie sind der Status des zirkumferentiellen Resektionsrandes und, wie im oberen Gastrointestinaltrakt, der Lymphknotenstatus. Die Tumorregression zeigt jedoch eine starke Korrelation mit beiden Faktoren.

Verwendung von Systemen zur Tumorregressionsgraduierung

Im Gegensatz zur AJCC/UICC-TNM-Klassifikation, die auf exakt definierbaren anatomischen Parametern beruht, gibt es bei der Verwendung des TRG bislang noch keinen international gültigen Konsens, welches System an welchen Tumoren (bzw. generell) verwendet werden soll. Es zeigen sich vielmehr starke ►

regionale und teils historisch bedingte Unterschiede bei der Verwendung der jeweiligen TRG-Systeme: Im deutschsprachigen Raum und zunehmend auch international ist die Becker-Klassifikation für Magen- und Ösophaguskarzinome neben der Mandard-Klassifikation verbreitet, für das Rektumkarzinom wird häufig die Dworak-Klassifikation verwendet. Im englischsprachigen Raum ist das TRG-System der AJCC/CAP gebräuchlich.⁶ Die Systeme unterscheiden sich jedoch nur geringfügig voneinander, teilweise bei den Cut-offs vor allem für Tumoren mit partieller Regression oder bei der Systematik der Graduierung (aufsteigend vs. absteigend). Auch bezüglich der Interobserver-Variabilität der Systeme und der prognostischen Relevanz gibt es nur marginale Unterschiede.^{14, 15}

Die International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) als interdisziplinäre und internationale Arbeitsgemeinschaft für die Standardisierung von Tumorberichten hat die Angabe der Tumorregression in Form eines TRG als sogenanntes „Core Item“ im standardisierten Tumorbericht für alle gastrointestinalen Tumoren vorgeschlagen, lässt aber offen, welches System verwendet werden soll¹⁶ – ebenso wie die WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstrakts.¹⁷ Eine international allge-

mein gültige Empfehlung zur standardisierten Verwendung eines TRG-Systems (und dies eventuell auch über alle Tumorklassifikationen hinweg) steht somit noch aus.

Ausblick

Trotz der genannten noch nicht gelösten Punkte ist die Tumorregressionsgraduierung gerade im Hinblick auf die Einführung entweder modifizierter Therapieansätze oder komplett neuer Therapieansätze wie Antikörper- oder Immuntherapie im neoadjuvanten Setting dennoch und in jedem Fall ein gut reproduzierbarer morphologischer Biomarker für das Therapieansprechen. Zum derzeitigen Stand ist es somit hauptsächlich wichtig, überhaupt einen TRG anzugeben, weiterhin zu spezifizieren, welche Klassifikation verwendet wird, und im Idealfall auch die Bedeutung des entsprechenden Grades wörtlich auszu-schreiben, um eine Vergleichbarkeit der Befunde aus unterschiedlichen Instituten (auch international) zu gewährleisten. Eine detaillierte Analyse von einzelnen histologischen Befunden, die mit einer Tumorregression zusammenhängen, kann Informationen über das Ansprechverhalten auf neuartige Therapien, wie z. B. die Immuntherapie, und mögliche

biologische Mechanismen der Tumorresponse und -resistenz geben. Derartige Untersuchungen werden aktuell vor allem in wissenschaftlichen Arbeiten – idealerweise im Rahmen von klinischen Studien, in denen die histologischen Schnittpräparate der entsprechenden Tumorpräparate für eine Analyse verfügbar sind – durchgeführt. Nachdem die prognostische Relevanz der TRGs in den letzten zwei Dekaden im Zusammenhang mit konventioneller Chemo- und Radiochemotherapie gezeigt wurde, wird sich ein TRG in Zukunft auch im Kontext von neuartigen, zielgerichteten Therapien etablieren müssen. ■

- 1 Lutz MP et al., European Journal of Cancer (Oxford, England 1990) 2019; 112:1–8
- 2 Lutz MP et al., European Journal of Cancer (Oxford, England 1990) 2016; 63:11–24
- 3 Langer R et al., Virchows Arch 2018; 472:175–86
- 4 Pai RK et al., Mod Pathol 2018; 31:4–23
- 5 Fanelli GN et al., International Journal of Surgical Pathology 2019; 27:816–35
- 6 Westerhoff M et al., Mod Pathol 2020; 33:676–89
- 7 Mandard AM et al., Clinicopathologic Correlations Cancer 1994; 73:2680–86
- 8 Dworak O et al., Int J Colorectal Dis 1997; 12:19–23
- 9 Amin MB et al., AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Springer International Publishing 2017
- 10 Ryan R et al., Histopathology 2005; 47:141–46
- 11 Becker K et al., Cancer 2003; 98:1521–30
- 12 Tomasello G et al., European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 2017; 43:1607–16
- 13 Becker K et al., Ann Surg 2012; 256:1002–07
- 14 Karamitopoulou E et al., Am J Surg Pathol 2014; 38:1551–56
- 15 Kim SH et al., Cancer Research and Treatment 2016; 48:998–1009
- 16 <http://www.iccr-cancer.org/>
- 17 WHO 2019

save the date

Wrap-Up Hämato-Onkologie ASH 2021

Österreichische Experten präsentieren die Highlights des 63. jährlichen Meetings der American Society of Hematology

Freitag, 17. Dezember 2021, 15:00–19:30 Uhr

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach, Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

Details und Anmeldungen unter: <https://medahead-fortbildung.at/event/wrap-up-ash-2021>

WRAP UP
ASH 2021

WEB
seminar

Ärztlicher Fortbildungsanbieter/
Wissenschaftlicher Kooperationspartner

Kooperationspartner

Organisation



- ▶ Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts stellen ein faszinierendes Universum morphologisch und biologisch äußerst **vielgestaltiger Tumoren** dar.
- ▶ Die **exakte diagnostische Einordnung** und die profunde Kenntnis der resultierenden Erkrankungsbilder sind für die Betreuung von Patienten mit NET oder NEC von **ausschlaggebender Bedeutung**.



Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Gastrointestinaltrakts

Neuroendokrine Tumoren (NET) zählen nach Kolonkarzinomen zu den häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT). Sie zeigen in vielen Fällen eine sehr charakteristische epitheloide Morphologie, können aber auch in Form schwer klassifizierbarer, hochmaligner, manchmal sogar spindelzelliger oder siegelringzelliger Malignome in Erscheinung treten. Sie gehen von einer Vielzahl biologisch distinkter neuroendokriner Zellen des Gastrointestinaltrakts aus und zeigen in Abhängigkeit von ihrer molekularen Pathogenese und Lokalisation eine äußerst vielfältige Pathobiologie. Die derzeit gültige WHO-Klassifikation der GI-NEN unterscheidet primär zunächst gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) und wenig differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) (Tab.).¹ Dabei werden NET nach ihrer Proliferationsaktivität (Mitoseanzahl/mm² bzw. Ki-67-Proliferationsindex) als G1, G2 oder G3 graduiert. Charakteristischerweise zeigen gut differenzierte NET ein nestartiges oder trabekuläres Wachstumsmuster mit uniformen Kernen (Abb. 1).

NEC sind hingegen Tumoren hohen Malignitätsgrades und werden, wenn möglich, als klein- oder großzellig klassifiziert (SCNEC bzw. LCNEC). NEC sind hochaggressive Tumoren und weisen meist ein solides Wachstumsmuster mit reichlich Mitosen und Nekrosen auf (Abb. 1). Schließlich gibt es auch gemischte Tumoren. Diese Neoplasien bestehen aus einer neuroendokrinen und einer nicht-neuroendokrinen Tumorkomponente und werden als MiNEN (mixed neuroendocrine-

non-neuroendocrine neoplasms) klassifiziert. Meist liegen dabei eine Komponente eines Adenokarzinoms und eine Komponente eines NEC vor. Man spricht dann von malignen adenoneuroendokrinen Karzinomen (MANEC) (Abb. 1).²

Zur exakten Diagnose und Differenzialdiagnose der Tumoren

kommen monoklonale Antikörper gegen diverse neuroendokrine Marker zum Einsatz, die immunhistologisch eine präzise Zuordnung ermöglichen. Meist werden diese Antikörper in sogenannten Panelen eingesetzt. Die häufigsten Marker sind Chromogranin, Synaptophysin und CD56, je nach Fragestellung werden diese durch weitere Antikörper gegen diverse spezifischere Peptide ergänzt (Abb. 1). NET exprimieren häufig Somatostatin-Rezeptoren (v. a. Somatostatin-Rezeptor 2), welche immunhistochemisch nachgewiesen werden können und sowohl bildgebend-diagnostisch (Tumornachweis mittels 68Ga-DOTA-Peptid PET/CT) als auch therapeutisch genutzt werden können.³

Trotz der uniformen Terminologie nach WHO gibt es wichtige organspezifische Unterschiede zwischen NET und NEC, welche sich in distinkter Pathogenese, hormoneller Funktion, Morphologie, Tumorgenetik, Prognose und therapeutischen Strategien widerspiegeln.

Auffallend ist bezüglich der Topografie ihr sehr unterschiedlich häufiges Auftreten.



Dr. Katharina Wöran

Institut für Pathologie,
Universitäres Lehrkrankenhaus Feldkirch



**Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Offner**

Neuroendokrine Tumoren des Ösophagus sind eine Rarität; lediglich etwa 0,04 % aller Fälle betreffen primär dieses Organ. Dagegen treten bis zu 40 % aller NET/NEC des Gastrointestinaltrakts im Magen auf (meist Typ-1-Tumoren nach WHO). Der Dünndarm zeigt ein bimodales Verteilungsmuster. Ein kleiner Gipfel zeigt sich im Duodenum mit 5–8 %, während das Jejunum mit 1 % aller Fälle kaum jemals betroffen ist. Hauptlokalisationspunkt im Dünndarm ist das Ileum mit etwa 25 % aller NET/NEC des GIT. Tumoren der Appendix machen knapp 20 % aus und etwa 35 % betreffen das Kolon, wobei hier ein deutlicher Gradient von proximal nach distal besteht. Die meisten Tumoren des Kolons betreffen das Rektum.

Molekulargenetisch sind NET und NEC interessanterweise nicht verwandt. NET weisen je nach Primärlokalisation ▶

Tab.: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien des Gastrointestinaltrakts

Terminologie	Differenzierung	Mitoserate (Mitosen/mm ²)	Ki-67-Index
NET, G1	gut differenziert	< 2	< 3 %
NET, G2		2–20	3–20 %
NET, G3		> 20	> 20 %
NEC, small-cell type (SCNEC)	wenig differenziert	> 20	> 20 %
NEC, large-cell type (LCNEC)		> 20	> 20 %
MiNEN	gut oder wenig differenziert	variabel	variabel

sehr heterogene genetische Profile auf. Mitunter konnten bisher Mutationen verschiedener Gene des mTOR-Pathways identifiziert werden.⁴ Selten sind NET assoziiert mit Tumorsyndromen; beispielsweise treten gastrale und duodenale NET häufig bei Patienten mit multiplen neuroendokrinen Neoplasien (MEN1) auf, mit klassischerweise Mutationen des MEN1-Gens. Hingegen weisen NEC, auch bei unterschiedlicher Primärlokalisierung, ähnlich wie bei Karzinomen, häufig Mutationen von TP53 und RB1 auf, jedoch sind nicht jene involviert die in der Entstehung von NET beteiligt sind.⁵

Bei NEC handelt es sich somit um eine distinkte Entität, die nicht aus einem ehemals gut differenzierten NET hervorgeht.

Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Organe des Gastrointestinaltrakts eingegangen.

Ösophagus

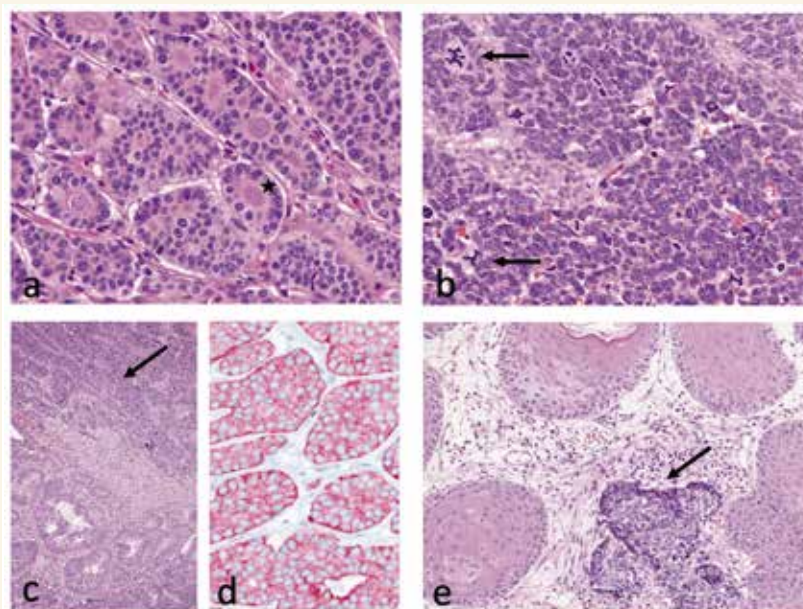
NEN im Ösophagus sind äußerst selten und können am gastroösophagealen Übergang in Assoziation mit einem Barrett-Ösophagus, aber auch im mittleren und oberen Drittel auftreten. In mehr als

90 % der Fälle liegen hochaggressive, meist kleinzellige neuroendokrine Karzinome (SCNEC) vor.^{6, 7}

Magen

Im Magen begegnen wir unterschiedlichen Subtypen von NET, die sich in Abhängigkeit von der Ausgangszelle und Topografie biologisch fundamental voneinander unterscheiden. Histamin-produzierende Enterochromaffin-like-cell (ECL-cell) NET treten im Korpus-/Fundusbereich, Somatostatin-produzierende D-cell NET und Gastrin-produzierende G-cell NET im Antrum und Serotonin-produzierende Enterochromaffin-cell (EC-cell) NET in Korpus/Fundus und Antrum auf.⁸

Typ-1 ECL-Zell NET: Der weitaus größte Teil der NET des Magens – etwa 80–90 % aller Magen-NET – gehört zur Gruppe der Histamin-produzierenden ECL-Zell NET (Typ-1 ECL-Zell NET nach WHO). Sie entwickeln sich über einen faszinierenden, noch nicht völlig entschlüsselten Pathomechanismus, nämlich auf dem Boden einer autoimmunen Gastritis. Durch den sukzessiven, durch die Immundestruktion bedingten Verlust der Drüsenkörperzellen der Korpus-Fundus-Schleimhaut kommt es zu einem Säuremangel und reaktiv in der Antrummukosa zu einer vermehrten Freisetzung von Gastrin, welches offensichtlich einen trophen, wachstumsfördernden Effekt auf die ECL-Zellen der Korpus-Fundus-Region hat. Möglicherweise spielen dabei aber auch TGF-beta und bFGF eine Rolle. Die ECL-Zellen proliferieren zunächst entlang der Basalmembran der Drüsen, tropfen dann in die Lamina pro-



a) Charakteristische Histologie eines hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumors (NET). Die mittelgroßen Zellen zeigen runde Kerne, granuläres Chromatin, wenige Mitosen und sind typischerweise in Nestern und Strängen angeordnet. Einige können auch Drüsenazini entwickeln, die PAS-positives Sekret enthalten können (*). **b)** Neuroendokrines Karzinome dagegen sind wesentlich zellreicher, mitotisch hochaktiv (*Pfeile*) und aus dicht an dicht gelagerten Tumorzellen aufgebaut, die große chromatinreiche Kerne mit schmalen oder auch breiteren Zytoplasmen aufweisen. Als Ausdruck des schnellen Tumorstadiums finden sich häufig Apoptosen oder auch Nekrosen. **c)** Manche Tumoren, vor allem des Kolons, zeigen eine glanduläre Adenokarzinomkomponente und eine Komponente eines NEC (*Pfeile*). Sie werden als gemischte adenoneuroendokrine Karzinome (MANEC) bezeichnet. **d)** Die neuroendokrine Differenzierung eines Tumors lässt sich immunhistologisch durch den Nachweis neuroendokriner Differenzierungsmarker nachweisen, wie hier durch eine zytoplasmatische Färbereaktion von Synaptophysin. **e)** NET bzw. NEC des Ösophagus sind eine Rarität und in der Regel aggressive kleinzellige neuroendokrine Karzinome. Der Tumor unterminiert das deckende Plattenepithel (*Pfeile*) der Speiseröhre.

Abb. 1: Histologie gastrointestinaler NET

pria ab und bilden meist multiple kleine Tumoren, die endoskopisch vor dem Hintergrund der atrophen Korpussschleimhaut deutlich als kleine Knötchen hervortreten (**Abb. 2**). Größere Tumoren infiltrieren auch die Submukosa und können hier zu einer Angioinvasion führen. Meist ist der Krankheitsverlauf dieses Subtyps allerdings indolent, Metastasen sind selten (Lymphknoten 5 %, Leber 2,5 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei nahezu 100 %. Therapeutisch können größere Tumoren endoskopisch abgetragen werden. Alternativ kommt eine Antrektomie oder Therapie mit Somatostatin-Analoga in Betracht.^{8, 9}

Typ-2 ECL-Zell NET: Bei Typ-2 ECL-Zell NET des Magens liegt keine autoimmune Gastritis bzw. Achlorhydrie vor, sondern es besteht eine externe Quelle überschüssigen Gastrins, die die ECL-Zellen der Korpus-Fundus-Region zur Bildung von Tumoren veranlasst.

Meist sind dies Gastrin-produzierende Tumoren des Duodenums oder Gastrinome des Pankreas, selten handelt es sich um Patienten mit einem klassischen MEN1-Syndrom. Nahezu alle Patienten weisen allerdings Gendefekte des MEN1-Gens auf. Im Gegensatz zum Bild einer atrophen Gastritis finden sich bei Patienten mit Typ-2 ECL-Zell NET in der an die Tumoren anschließenden Magenschleimhaut Züge einer hypertrophen Gastropathie, das heißt, der Drüsenkörper ist intakt und deutlich verbreitert. Etwa 5–7 % der gastralen NET gehören zu dieser Gruppe. Metastasen treten in 10–30 % auf (Lymphknoten 30 %, Leber 10 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 60–90 %.

Sowohl Typ-1- als auch Typ-2 ECL-Zell NET zeigen morphologisch meist eine geringe Proliferationsaktivität entsprechend einem Grad 1 nach WHO.^{6, 7}

Typ-3 ECL-Zell NET: Typ-3-NET des Magens schließlich zeigen ein völlig anderes biologisches Verhalten. Die molekularen Ursachen und die Pathogenese sind unklar, allerdings weisen 30–40 % der Tumoren Defekte des MEN1-Gens auf. Die Tumoren entwickeln sich unab-



Abb. 2: Typische NET des Gastrointestinaltrakts

hängig von Gastrin als solitäre knotige Läsionen auf dem Boden einer normalen Magenschleimhaut. Sie zeigen tendenziell eine höhere mitotische Aktivität entsprechend einem WHO-Grad 2 und sind bei ihrer Entdeckung auch meist etwas größer (**Abb. 2**). Schon bei relativ geringer Größe ist aber ihr Metastasierungspotenzial hoch und liegt bei etwa 50 %. Sie zeigen eine deutlich schlechtere Prognose, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei unter 50 %.⁷ Die chirurgische Sanierung bietet die einzige Chance auf Heilung. Sehr selten finden sich im Magen auch ECL-Zell NET bei intrinsischen Defekten der Säuresekretion (morphologisch im Anschluss an den Tumor Parietalzellhyperplasie!), Serotonin-produzierende ECL-Zell NET, Gastrin-produzierende G-Zell NET, Somatostatin-produzierende D-Zell NET und hochmaligne primäre neuroendokrine Karzinome (NEC) oder gemischte neuroendokrine-nicht-neuroen-

dokrine Neoplasien (MiNEN), wobei bei gemischten Tumoren meist Adenokarzinome gemeinsam mit einer NEC-Komponente vorliegen, also MANEC.⁷

Dünndarm

Duodenale NET sind relativ selten und entstehen meist in der ampullären oder periampullären Region. Vorwiegend (62 % der NET des Duodenums) handelt es sich um Gastrin-produzierende NET (Gastrinome), die mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom mit schweren gastroduodenalen Ulzera assoziiert sein können.¹⁰ Sie variieren in ihrer Größe von 0,1–2 cm, zeigen meist einen WHO-Grad 2 und sind in 25–33 % mit MEN1 vergesellschaftet. Daneben finden sich Somatostatin-produzierende NET (20 %), EC-Zell NET, undefinierbare NET, NET, die pankreatisches Polypeptid produzieren, sowie sehr selten NEC und Mi- ▶

Resümee

NEN.¹⁰ Im proximalen Jejunum können die oben genannten Tumoren ebenfalls auftreten, sind hier allerdings Raritäten. Auch NET des distalen Jejunums sind Raritäten. Hier finden sich Serotonin-produzierende EC-Zell NET, L-Zell NET und NET, die Glucagon-ähnliche Peptide oder pankreatisches Polypeptid produzieren.

Die überwältigende Mehrheit der NET des Dünndarms entwickelt sich im Ileum. Sie stellen 27 % aller NET des GIT dar.¹¹ Dabei handelt es sich meist um gut differenzierte Serotonin-produzierende EC-Zell NET. Sie sind 0,5–3 cm groß, in bis zu 30 % der Fälle multipel und neigen zu einer frühzeitigen Metastasierung, die so ausgedehnt sein kann, dass häufig erst dadurch die Erkrankung entdeckt wird. Nicht selten sind die Metastasen wesentlich größer als die Primärtumoren. In etwa 10 % der Fälle entsteht bei Lebermetastasen ein sogenanntes Karzinoid-Syndrom (charakterisiert durch Flush-Symptomatik, Diarrhö, Bronchospasmus und kardiale Symptomatik). Die Tumoren zeigen häufig eine gelbliche Farbe und sind manchmal mit einer erheblichen Tumordesmoplasie (Fibrosierung des Tumorstromas) vergesellschaftet, die für den Chirurgen beim Abtasten des Dünndarms auf der Suche nach dem Primärtumor hilfreich sein kann, die vollständige operative Entfernung der Metastasen aber erheblich erschwert (Abb. 2).

Appendix

NET der Appendix sind meist in der Spitze lokalisiert und in 80 % der Fälle ein Zufallsbefund im Rahmen einer Appendektomie bei Appendizitis.¹² Die Haupttumormasse ist meist in der Muscularis propria und Subserosa gelegen.¹³ Über-

- *Neuroendokrine Tumoren sind histo- und molekulopathologisch äußerst vielgestaltig.*
- *Ihre Biologie wird nicht nur durch den zugrunde liegenden Zelltyp oder den Malignitätsgrad nach WHO, sondern maßgeblich durch ihren topografischen Ausgangspunkt und manchmal auch durch andere zugrunde liegende Erkrankungen (autoimmune Gastritis) bestimmt.*
- *Sie sind als Malignome mit sehr variablem biologischem Verhalten zu betrachten.*
- *Das Spektrum reicht dabei von metastasierenden Tumoren mit nahezu 100 % Überlebensraten (Typ-1 ECL-Zell NET des Magens) bis zu hochmalignen NEC mit nahezu immer tödlichem Verlauf.*
- *Wissenschaftlich hochinteressant ist die Erforschung von MiNEN und MANEC.*

wiegend handelt es sich um EC-Zell NET und L-Zell NET Grad 1 nach WHO. 50–80 % der Tumoren zeigen eine Infiltration der Mesoappendix. Patienten mit einem NET der Appendix haben meist eine exzellente Prognose und sind mit einer Appendektomie ausreichend behandelt, und zwar auch dann, wenn kleinherdig die Serosa durchbrochen wird und ein pT4a-Stadium nach TNM vorliegt (Abb. 2). Der wichtigste prognostische Parameter ist die Tumorgroße. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung beträgt 0–11 % bei Tumoren mit einer Größe von 1 cm und 30–86 % bei einer Größe von > 2 cm. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei über 92 %.¹⁴ Der zusätzliche Überlebensvorteil der rechtsseitigen Hemikolektomie ist derzeit unklar. NEC und MiNEN der Appendix sind Raritäten.¹³

Kolon

NET oder NEC können im gesamten Kolon auftreten, allerdings zeigt sich ein

deutlicher Gradient von proximal nach distal, der sowohl die Häufigkeit als auch die Art der Tumoren betrifft. Vom Zökum bis zum Ascendens finden sich Serotonin-produzierende EC-Zell NET. Meist handelt es sich um Grad-1-NET nach WHO. Sie zeigen allerdings – wie auch die Tumoren des Ileums – ein hohes Metastasierungspotenzial. Zur Zeit der Diagnosestellung liegen bereits in 44 % der Fälle lokale Metastasen und in 38 % Fernmetastasen vor. Im distalen Kolon und Rektum finden sich vor allem L-Zell NET und NET, die Glucagon-ähnliches Peptid oder pankreatisches Polypeptid produzieren. Auch sie entsprechen meist einem Grad 1 nach WHO, sind allerdings prognostisch günstiger und zeigen nur in 11–18 % der Fälle Metastasen.¹⁵ Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung korreliert eng mit der Tumorgroße. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 72–89 %. NEC oder MANEC des Kolons sind selten. Interessanterweise zeigen MANEC in 15 % der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität.¹⁵

Anus

NEN des Analkanals sind sehr selten und stellen lediglich 1 % aller analer Tumoren dar. In dieser Lokalisation treten NEC häufiger als NET auf.¹⁶

¹ WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th Edition 2019

² Rindi G et al., Mod Pathol 2018; (12):1770–86

³ Sundin A et al., Neuroendocrinology 2017; 105(3):212–44

⁴ Zanini S et al., Front Endocrinol (Lausanne) 2020 Nov 16; 11:562505

⁵ Pizzi S et al., Cancer 2003; 98(6):1273–82

⁶ Huang Q et al., Am J Surg Pathol 2013; 37(4):467–83

⁷ Mastracci L et al., Pathologica 2021; 113(1):5–11

⁸ La Rosa S et al., J Clin Pathol 2014 Nov; 67(11):938–48

⁹ Vanoli A et al., Neuroendocrinology 2018; 107(2):114–26

¹⁰ Milione M et al., Pathologica 2021; 113(1):12–18

¹¹ Yao JC et al., J Clin Oncol 2008 Jun 20; 26(18):3063–72

¹² Rault-Petit B et al., Ann Surg 2019; 270(1):165–71

¹³ Volante M et al., Pathologica 2021; 113(1):19–27

¹⁴ Mehrvarz Sarshekeh A et al., Oncotarget 2017; 8(59):99541–51

¹⁵ La Rosa S et al., Am J Surg Pathol 2012; 36(4):601–11

¹⁶ André TR et al., J Gastrointest Oncol 2018; 9(2):354–57

- ▶ *KIT*- und *PDGFRA*-Mutationsanalysen sind bei allen GIST vor Einleitung einer medikamentösen Therapie angezeigt. Entsprechend den **internationalen Guidelines** sollte dies bei allen GIST erfolgen, mit Ausnahme von GIST im Magen, welche kleiner als 2 cm sind.
- ▶ Sollten die klassischen *KIT*- und *PDGFRA*-Mutationen nicht nachgewiesen werden, sollte vor Diagnose eines wt-GIST ein **Mutationsscreening mittels NGS** durchgeführt werden.
- ▶ ***NTRK*-Fusionsanalysen** sind notwendig, um eine kleine Gruppe exzellent therapierbarer GIST zu detektieren.



Gastrointestinale Stromatumoren – ein Update

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Die Mehrheit der GIST (ca. 85 %) weist entweder *KIT*- oder *PDGFRA*-Mutationen auf. Der Rest der Tumoren wurde initial unter dem Begriff „wild-type(wt)-GIST“ zusammengefasst, konnte aber in den letzten Jahren durch den zunehmenden Fortschritt der Molekularpathologie und speziell bedingt durch die breitere Verfügbarkeit von NGS (Next Generation Sequencing) exakter klassifiziert werden. Die genaue pathologische und molekulare pathologische Klassifikation von GIST ist das Rückgrat der GIST-Behandlung und basiert auf H&E-Morphologie, Immunhistochemie, Risikostratifizierung nach Miettinen und der molekulare pathologischen Klassifizierung. Eine molekulare pathologische Untersuchung ist entsprechend den ESMO Guidelines bei allen GIST durchzuführen, mit Ausnahme von GIST im Magen, welche kleiner als 2 cm sind. Hinzuweisen ist darauf, dass vor jeder geplanten medikamentösen Therapie eine molekulare Untersuchung des Tumorgewebes unumgänglich ist.

Morphologie und Immunhistochemie

Die Mehrheit der GIST zeigt eine spindelförmige (ca. 70 % der Fälle) oder epitheloide (bis zu 20 % der Fälle) Morphologie.^{1, 2} In etwa 10 % der Tumoren liegt eine gemischte Morphologie vor.

Spindelförmige GIST bestehen aus Zellen mit blassem eosinophilem fibrillärem Zytoplasma, ovalen Zellkernen und schlecht abgrenzbarem Zytoplasma. Die Zellen sind üblicherweise in kurzen Faszikeln angeordnet. Kernpalisaden, ein storiformes Wachstumsmuster sowie paranukleäre Vakuolen können auftreten. Epitheloide GIST bestehen aus runden Zellen mit eosinophilem oder klarem Zytoplasma, die in „Sheets“ und Nestern angeordnet sind. In allen Subtypen kann die Zellularität variieren und das Stroma kann kollagenfaserreich, sklerotisch oder myxoid sein. Pleomorphie und dedifferenzierte GIST treten äußerst selten auf, sollten aber differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Immunhistochemisch exprimiert die Mehrheit der GIST *KIT* und *DOG1* („discovered on GIST-1“),³ wobei *DOG1* vor allem *KIT*-negative GIST im Magen detektiert.⁴ Eine Expression von CD34 (60–70 %), SMA (30–40 %), S-100-Protein (5 %) und Desmin oder Keratin (1–2 %) wurde ebenfalls in GIST berichtet.⁵

SDHB-Immunhistochemie: Ein weiterer verfügbarer immunhistochemischer Marker, der für die Diagnostik von GIST eingesetzt werden kann, ist die sogenannte SDHB-Immunhistochemie. Die SDHB-Immunhistochemie wird als Screening-Instrument speziell bei Kindern und jun-



PD Dr. Iva Brčić



Univ.-Prof. PD Dr. Bernadette Liegl-Atzwanger

Diagnostik & Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

gen Erwachsenen verwendet, die mit einem GIST im Magen diagnostiziert werden. Mithilfe dieser Immunhistochemie ist es grundsätzlich möglich, alle GIST des Magens in zwei Gruppen einzuteilen: 1) SDH-kompetente GIST und 2) SDH-defiziente GIST, unabhängig davon, ob sie sporadisch oder familiär/genetisch auftreten.^{6, 7}

Der onkogenetische Mechanismus von SDH-defizienten wt-GIST ist ein Energiestoffwechseldefekt im SDH-Komplex (Succinat-Dehydrogenase-Komplex; Synonym: Komplex II mit Lokalisation in der inneren Mitochondrienmembran). Die Succinat-Dehydrogenase besteht aus den vier Untereinheiten SDHA, SDHB, SDHC und SDHD. Ein Verlust der Expression von SDHB in Tumorzellen weist auf einen Defekt in einer der Untereinheiten des SDH-Komplexes hin. Somit kann die SDHB-Immunhistochemie ▶

als praktisches gewebebasiertes Screening-Verfahren für genetische und epigenetische Veränderungen im SDH-Komplex verwendet werden.

SDH-defiziente GIST treten in der Regel bei Patienten unter 40 Jahren, im Magen, bevorzugt im Antrum und häufiger bei Frauen auf. Charakteristische morphologische Merkmale dieser Tumoren sind: a) ein multinoduläres/plexiformes Wachstumsmuster, b) das Auftreten multipler Tumoren im Magen, c) epithelioide oder gemischte epithelioide/spindelzellige Morphologie, d) eine lymphovaskuläre Infiltration und e) eine Lymphknotenmetastasierung. Die Risikostratifizierung nach Miettinen kann in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll angewendet werden.⁸

Risikostratifizierung und klinische Stadieneinteilung

Die Risikostratifizierung nach Miettinen sollte bei allen lokalisierten GIST am Operationspräparat durchgeführt werden. Die Parameter inkludieren Mitosezahl pro 5 mm², Tumorgöße und Lokalisation (Tab. 1). Bei Tumorrupturn oder intraabdomineller Blutung sollte von einem

hohen Rezidivrisiko ausgegangen werden. Die Risikostratifizierung nach Miettinen sollte bevorzugt verwendet⁹ und in jedem Befund angeführt werden.

Die klinische Stadieneinteilung nach UICC gilt für GIST des Magens und des Dünndarms. Die Kriterien für die Stadieneinteilung des Dünndarm-GIST können theoretisch auch auf GIST in selteneren Lokalisationen wie Ösophagus, Kolon, Rektum und Mesenterium angewendet werden. Die Kriterien für die Stadien des Magen-GIST können auf primäre solitäre GIST des Omentums angewendet werden (dafür gibt es aber keine Evidenz). Es ist anzumerken, dass extragastrointestinale GIST (sog. „primäre GIST des Omentums“) sehr kontrovers diskutiert werden.

Das Grading nach UICC basiert auf der Anzahl der Mitosen:

1. Niedrige Mitosezahl: 5 oder weniger pro 5 mm²
2. Hohe Mitosezahl: über 5 pro 5 mm²

Molekulare Klassifikation

Molekularpathologisch werden die GIST eingeteilt in: i) SDH-kompetente und ii)

SDH-defiziente GIST – unabhängig davon, ob eine verantwortliche Mutation erworben oder vererbt wird.⁷ Grundsätzlich ist anzumerken, dass SDH-defiziente Tumoren nur im Magen vorkommen sollten.

Die SDH-kompetente Gruppe umfasst:

1. *KIT*- und *PDGFRA*-mutierte GIST
2. GIST mit Mutationen in *BRAF*, *NF1*, *HRAS* und *NRAS*
3. GIST mit äußerst selten berichteten Mutationen in *ARID1A*, *ARID1B*, *CBL*, *FGFR1*, *ATR*, *LTK*, *SUFU*, *PARK2*, *ZNF217*, *KRAS*, *MEN1* und *PIK3CA*
4. GIST mit strukturellen chromosomalen Veränderungen wie *ETV6-NTRK3*, *FGFR1-HOOK3*, *FGFR1-TACC1*, *KIT-PDGFR* und *PRKAR1B-BRAF*

Die SDH-defiziente Tumorgruppe umfasst:

1. wt-GIST in Assoziation mit Carney-Triade (CT)
2. wt-GIST in Assoziation mit Carney-Stratakis-Syndrom (CSS)
3. sporadische pädiatrische GIST
4. sog. „Young Adult“-GIST

Tab. 1: Risikostratifizierung nach Miettinen inkl. UICC-Gruppen

UICC	Tumorparameter		Lokalisation in Bezug zum Progressions-/Rezidivrisiko in %			
Gruppe	Mitosezahl	Tumorgöße	Magen	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rektum
1	≤ 5 per 50 HPF*	≤ 2 cm	kein Risiko 0 %	kein Risiko 0 %	kein Risiko 0 %	kein Risiko 0 %
2		> 2 bis ≤ 5 cm	sehr gering 1,9 %	gering 8,3 %	gering 4,3 %	gering 8,5 %
3a		> 5 bis ≤ 10 cm	gering 3,6 %	hoch 34 %	moderat 24 %	hoch 57 %
3b		> 10 cm	moderat 12 %	hoch	hoch 52 %	hoch
4	> 5 per 50 HPF*	≤ 2 cm	kein Risiko**	k.A. (hoch)**	hoch 50 %	hoch 54 %
5		> 2 bis ≤ 5 cm	moderat 16 %	hoch 50 %	hoch 73 %	hoch 52 %
6a		> 5 bis ≤ 10 cm	hoch 55 %	hoch 86 %	hoch 85 %	hoch 71 %
6b		> 10 cm	hoch 86 %	hoch 86 %	hoch 90 %	hoch

* 50 HPF entsprechen 5 mm²; ** sehr kleine Fallzahlen; k.A. = keine Angaben

Tab. 2: Die GIST-Subgruppen mit den häufigsten Mutationen, Lokalisation und Therapieansprechen

GIST-Subgruppe	Häufigste Mutationen	Häufigkeit	Lokalisation im GI-Trakt	Therapie
KIT-mutiert				
Exon 8		< 0,1 %		
Exon 9	p.AY502-503	6 %	Dünn- und Dickdarm	Imatinib (800 mg/d)
Exon 11	p.V559D, del/ins codons 557-558	70 %	alle	Imatinib
Exon 13	p.K642E	1 %	alle (häufiger im Dünndarm)	Sunitinib (Sekundärmutationen zeigen eine Imatinib-Resistenz)
Exon 14		< 0,1 %		
Exon 17	p.N822H/K, p.D820Y	< 1 %	alle (häufiger im Dünndarm)	andere TKI, z. B. Regorafenib (Sekundärmutationen zeigen eine Imatinib- und Sunitinib-Resistenz)
PDGFRA-mutiert				
Exon 12	p.V561D	1 %	alle	Imatinib
Exon 14	p.N659K/Y	< 1 %	Magen	Imatinib
Exon 18	p.D842V	5 %	Magen	Avapritinib (Imatinib- und Sunitinib-Resistenz)
Exon 18	andere	1 %	alle	Ansprechen auf Imatinib beschrieben
KIT/PDGFRA „wild-type“				limitierte Daten
SDHB IHC+/SDH-kompetent SDHB-Färbung erhalten	NF1-Mutation (assoziiert mit RD)	< 1 %	Dünndarm	
	NRAS/HRAS/KRAS-Mutationen	< 1 %		
	BRAF-Mutation	1 %		
	andere seltene Mutationen/Fusionen			
SDHB IHC-/SDH-defizient SDHB-Färbung verloren	SDHA/B/C/D-Mutationen (assoziiert mit CSS)	2 %	Magen	
	assoziiert mit CT	1 %	Magen	
	SDHA-Mutation („young adults“)			
	wt-GIST (sporadisch, pädiatrisch)	1 %	Magen	

CSS = Carney-Stratakis-Syndrom; CT = Carney-Triade; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; RD = Recklinghausen's disease

Die GIST-Subgruppen mit den häufigsten Mutationen, Lokalisation und Therapieansprechen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Resistenzmechanismen in GIST

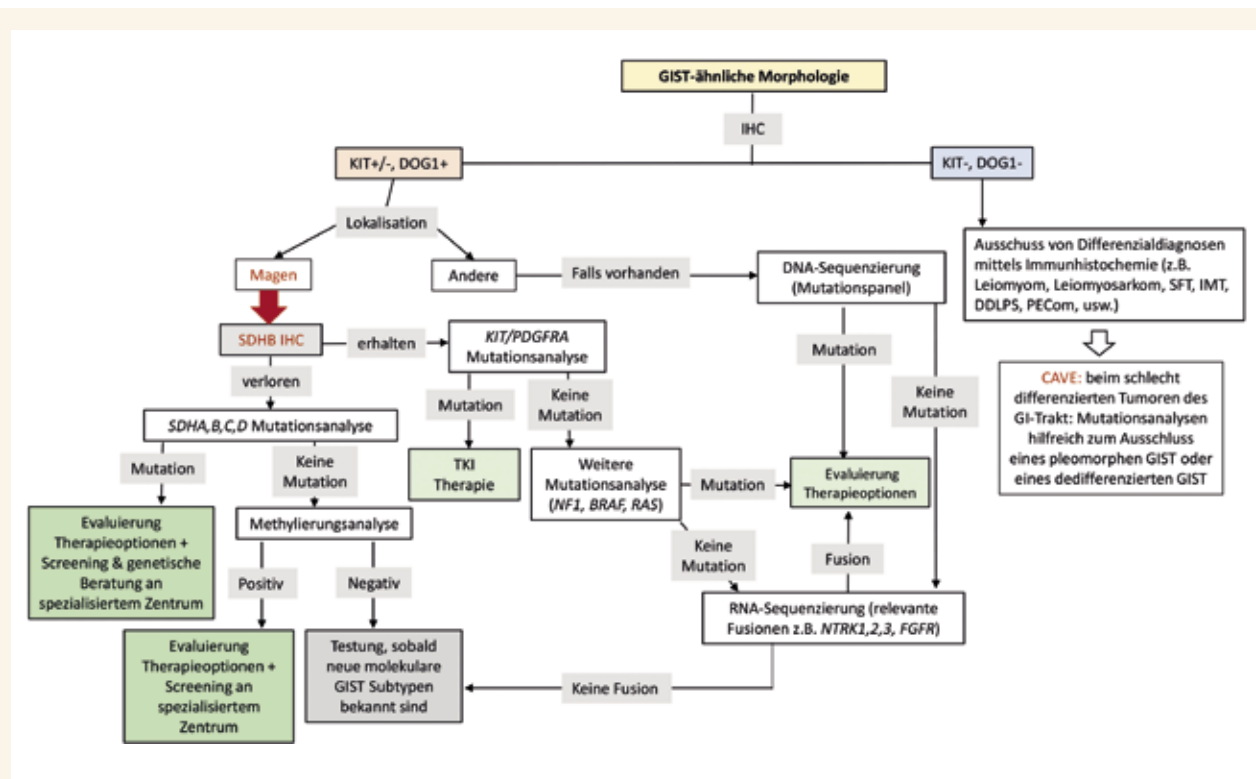
Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST, die Mutationen in *KIT* und *PDGFRA* aufweisen, spricht initial auf

eine Imatinib-Behandlung an. Resistenzen gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) können in zwei Gruppen unterteilt werden.

Unter primärer Resistenz versteht man eine Tumorprogression innerhalb der ersten 6 Monate unter Therapie mit einem TKI. In dieser Gruppe sind historisch Patienten mit GIST, die eine *PDGFRA-D842V*-Mutation aufweisen (Imatinib-Resistenzmutation), wt-GIST- und *KIT*-

Exon-9-mutierte GIST, die anfänglich nur mit 400 mg Imatinib behandelt wurden, überrepräsentiert.^{10, 11}

Obwohl die Mehrheit der Patienten unter Imatinib-Behandlung initial ein gutes Ansprechen oder eine stabile Erkrankung zeigt, tritt eine Tumorprogression in einer oder mehreren Metastasen häufig 12–36 Monate nach Therapiebeginn auf. Diese sekundären Resistenzen sind bedingt durch Mutationen im Bereich der *KIT*- ▶



DDLPS = dedifferenziertes Liposarkom; IMT = inflammatorischer myofibroblastärer Tumor; PECO = perivaskulärer epitheloidzelliger Tumor; SFT = solitärer fibröser Tumor; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor; IHC = Immunhistochemie

Abb.: Diagnostischer Algorithmus für die Routinediagnostik

ATP-Bindungsstelle (Exon 13 und 14) oder der *KIT*-Kinsedomäne (Exon 17 und 18). Sekundärmutationen sind bei GIST mit primären *KIT*-Exon-11-Mutationen signifikant häufiger als bei GIST mit Exon-9-Mutationen.

Für Patienten mit einem therapiebedürftigen GIST mit einer *PDGFRA-D842V*-Mutation steht eine neue Behandlungsoption mit dem potenten *KIT/PDGFRA*-Inhibitor Avapritinib zur Verfügung. Sekundäre Resistenzen gegen Avapritinib werden analog zu Imatinib ebenfalls durch sekundäre *PDGFRA*-Mutationen in den Exons 13, 14 oder 15 verursacht.¹²

GIST mit *ETV6-NTRK3*-Fusion

GIST mit einer *ETV6-NTRK3*-Fusion sind äußerst selten. Die Verfügbarkeit von hochwirksamen *NTRK*-Inhibitoren, die ein hervorragendes klinisches Ansprechen bei Patienten mit *NTRK*-Fusionstumoren zeigen, erfordert jedoch in therapiebedürftigen Fällen eines wt-GIST eine weiterführende molekulare Abklärung.^{13, 14}

Mittels Immunhistochemie kann die Expression des pan-TRK-Fusionsproteins sowie des Wildtyp-Proteins (nachzuweisen z. B. in glatten Muskeln, Hoden und Nervengewebe) detektiert werden. Die positive IHC-Expression von pan-TRK, insbesondere in Tumoren mit neuronaler und glattmuskulärer Differenzierung (wie z. B. GIST)¹⁵, zeigt deutlich, dass die Immunhistochemie nur als Screening-Methode angewendet werden kann. Eine Fusionsanalyse in therapiebedürftigen SDHB-kompetenten und mutationsnegativen GIST-Fällen ist notwendig, um molekulargenetisch eine *NTRK*-Fusion nachzuweisen und ein optimales Patientenmanagement zu ermöglichen.

Diagnostischer Algorithmus

Der in der Routine anwendbare diagnostische Algorithmus ist in der **Abbildung** dargestellt. Für detaillierte Informationen empfehlen wir unseren Review „Update on Molecular Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors“; *Diagnostics* (Basel) 2021; 11(2):194.

Resümee

Neue molekulargenetische Untersuchungen mittels NGS haben in den letzten Jahren die Diagnostik von GIST zunehmend verbessert. Die Detektion speziell neuer therapierelevanter Targets (*NTRK*-Fusionen) ermöglicht eine personalisierte, hocheffiziente Therapieoption für einen kleinen Prozentsatz der GIST-Patienten. Das Backbone jeder GIST-Therapie ist die Korrelation von Morphologie, Immunhistochemie und molekulargenetischem Befund durch die/den spezialisierte/n Pathologin/Pathologen. ■

- Miettinen M et al., *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466–78
- Liegl-Atzwanger B et al., *Virchows Arch* 2010; 456:11–27
- Sarliom-Rikala M et al., *Mod Pathol* 1998; 11:728–34
- Liegl B et al., *Am J Surg Pathol* 2009; 33:437–46
- Fletcher CD et al., *Int J Surg Pathol* 2002; 10:81–89
- Boikos SA et al., *JAMA Oncol* 2016; 2:922–28
- Brčić I et al., *Diagnostics* (Basel) 2021; 11:194
- Mason EF et al., *Am J Surg Pathol* 2016; 40:1616–21
- Casali PG et al., *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl. 4): iv68–iv78
- Debiec-Rychter M et al., *Eur J Cancer* 2006; 42:1093–103
- Heinrich MC et al., *J Clin Oncol* 2003; 21:4342–49
- Heinrich MC et al., *Lancet Oncol* 2020; 21:935–46
- Doebele RC et al., *Lancet Oncol* 2020; 21:271–82
- Hong DS et al., *Lancet Oncol* 2020; 21:531–40
- Brčić I et al., *Mod Pathol* 2021; 34:396–407

- ▶ Unter den indolenten B-Zell-Lymphomen des Gastrointestinaltrakts hat sich in den letzten Jahren das **follikuläre Lymphom vom duodenalen Typ** etabliert, bei den aggressiven Lymphomen kommt die Abgrenzung von DLBCL zu molekulargenetisch definierten **high-grade B-Zell-Lymphomen** hinzu.
- ▶ **Raritäten** wie das EBV+ mukokutane Ulkus und das großzellige Lymphom mit *IRF4*-Rearrangement können ebenfalls im Gastrointestinaltrakt auftreten.



Update zu gastrointestinalen B-Zell-Lymphomen

Gastrointestinale Lymphome sind Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Unter den extranodalen NHL repräsentieren die gastrointestinalen NHL mit ca. 30 % die größte Gruppe. Diese Übersicht widmet sich grundlegenden und neuen Erkenntnissen über gastrointestinale B-NHL, die mit zumindest 85 % weitaus häufiger als T-Zell-Lymphome vorkommen.

Das Marginalzonenlymphom (MALT-Lymphom)

Epidemiologische und experimentelle Studien haben eine enge Beziehung zwischen *Helicobacter-pylori*-Infektion und Entstehung des gastrischen MALT-Lymphoms gezeigt. Einer Publikationsübersicht aus dem Jahr 2010 über Patienten mit gastrischem MALT-Lymphom zufolge lag die *Helicobacter-pylori*-Infektionsrate bei 89 %, sodass bei rund einem Zehntel der Patienten kein fassbarer Zusammenhang mit der Infektion bestand. In den letzten Jahren verdichtet sich nicht nur die Erfahrung einer verminderten gastrischen MALT-Lymphom-Inzidenz, sondern die nicht-*Helicobacter-pylori*-assoziierten Fälle haben auf 30–50 % zugenommen. Abgesehen von der *Helicobacter-pylori*-assoziierten chronischen Gastritis könnten auch Autoimmunerkrankungen eine ätiologische Rolle bei der gastrischen MALT-Lymphom-Entstehung spielen.

Unter einigen MALT-Lymphom-spezifischen strukturellen genetischen Aberrationen spielt die *t(11;18)(BIRC3-MALT1*

die Hauptrolle. Sie wird in 25 % der gastralen MALT-Lymphome detektiert und diese Lymphome sprechen oft nicht auf die *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie an. Ferner wird sie gehäuft in der Gruppe von nicht-*Helicobacter-pylori*-assoziierten gastralen MALT-Lymphomen gefunden.

Next-Generation-Sequencing(NGS)-Studien ergaben unterschiedliche Mutationsmuster an verschiedenen MALT-Lymphom-Lokalisationen. Rekurrente Mutationen finden sich vor allem in Genen, die in die Aktivierung des NF-kappa-B-Pathways (*TRAF3*: 33 %; *TNFAIP3*: 25 %) involviert sind.

Selbst bei sonst typischer Histologie sind andere primäre und sekundäre kleinzellige Lymphoproliferationen durch immunhistochemische Abklärung mit CD20, CD3, Cyclin D1, SOX11, LEF1, CD23 und Ki-67 auszuschließen.

Follow-up-Biopsien zur Remissionsbeurteilung nach *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie: Die Primärtherapie aller gastralen MALT-Lymphome ist die antibiotische Eradikation von *Helicobacter pylori*. Die erste histologische Remissionsbeurteilung kann 3–6 Monate nach Ende der Antibiotikatherapie erfolgen, wobei sich das von der GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte) vorgeschlagene Schema bewährt hat. Dabei werden histologische Details herangezogen, um komplette histologische Remission, mögliche minimale Resterkrankung, respondierende Resterkrankung und keine Veränderung gegenüber



Univ.-Prof. Dr. Andreas Chott
Institut für Pathologie und Mikrobiologie,
Klinik Ottakring, Wien

der Primärbioptie zu unterscheiden. Die völlige Rückbildung des lymphomatösen Infiltrats kann 1–2 Jahre dauern. Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine Watch-&-Wait-Strategie bei Lymphompersistenz verfolgt werden, da das Risiko einer Transformation in ein diffuses großzelliges B-NHL sehr gering ist.

Primäres versus sekundäres intestinales Mantelzelllymphom (MZL)

Primäre extranodale MZL sind selten, können aber in Mukosa-assoziierten Lokalisationen wie Waldeyer'schem Rachenring, okulärer Adnexe, Speicheldrüse und eben auch im Gastrointestinaltrakt auftreten. In Haut und Lunge sind sie als Primärneoplasie praktisch nicht existent. Die typische gastrointestinale Manifestation des MZL ist die lymphomatöse Polyposis mit Rasen kleiner Polypen vor allem im Kolorektum. Auch bei suspekten kolorektalen Lymphfollikeln, insbesondere ▶

im terminalen Ileum, ist eine entsprechende immunhistochemische Abklärung (CD20, CD5, CD23, Cyclin D1, SOX11, Ki-67) erforderlich. In bis zu 90 % findet man einen gastrointestinalen Befall sekundär bei nodalen MZL, wenn auch oft subklinisch und nur mikroskopisch. Rezente Studien über primäre gastrointestinale MZL zeigen, dass diese Patienten eventuell weniger aggressive Therapien benötigen und bei lokalisertem Befall, beispielsweise als singulärer Polyp, mit Watch & Wait verfolgt werden können. Generell ist bei der Diagnose MZL, die in den meisten Fällen aus dem Lymphknoten erfolgt, eine routinemäßige gastrointestinale Abklärung nicht erforderlich.

Die genomische Landschaft des MZL ist heterogen und umfasst Mutationen in DNA-damage-response-Genen (*ATM* und *TP53*), Notch-Signaling (*NOTCH1* und *NOTCH2*) und in Genen, die den RNA-Metabolismus und RNA-Splicing (*EWSR1*, *DAZAP1*, *HNRNP1*) involvieren. Mutationen in *TP53*, *SMARCA4*, *CELSR3*, *CCND1* und *KMT2D* können die Response auf Venetoclax-Therapie (BCL2-Inhibitor) negativ beeinflussen.

Follikuläre Lymphome im Gastrointestinaltrakt

Primäre follikuläre Lymphome (FL) machen 5–10 % aller primären intestinalen

Lymphome aus und die Hälfte der Fälle wird im Duodenum erstdiagnostiziert. Diese FL zeigen charakteristische Merkmale wie zufällige Diagnostik bei Endoskopie im Rahmen von Vorsorgeuntersuchung oder unspezifischen Magen-Darm-Beschwerden, low-grade Histologie, indolentes Verhalten ohne Generalisation oder Transformation und eine hervorragende Prognose.

Deshalb werden sie seit 2017 in der WHO-Klassifikation unter dem Begriff FL vom duodenalen Typ (FL-dT) als Variante des FL gelistet. Die wichtigsten Unterschiede zwischen FL-dT und konventionellem primärem intestinale FL sind in **Tabelle 2** gegenübergestellt. **Abbildung 1** zeigt die typische Endoskopie und Histologie eines FL-dT.

Im Biopsiematerial ist es unmöglich, zweifelsfrei zwischen FL-dT, konventionellem primärem intestinale FL und auch intestinaler Beteiligung bei primär nodalem FL zu unterscheiden, weshalb die definitive Diagnose FL-dT erst nach negativem Staging fixiert werden kann.

Molekulargenetik des FL vom duodenalen Typ

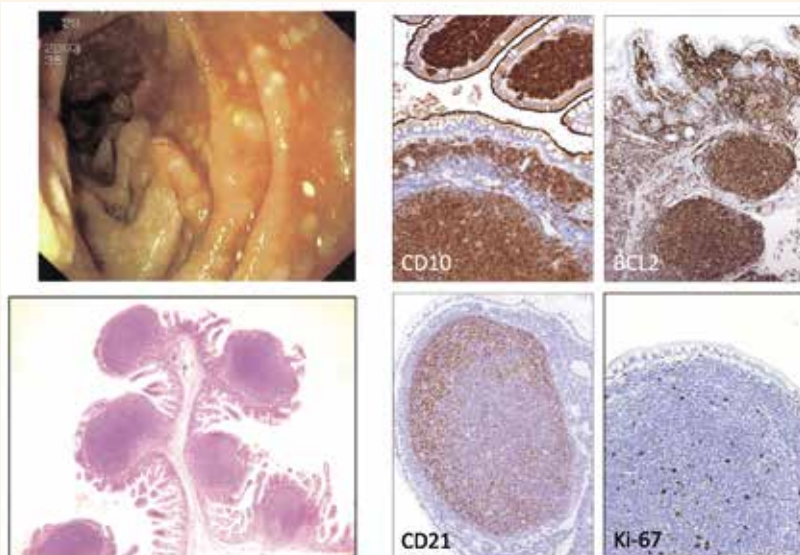
Die t(14;18) passiert im Knochenmark und ist bei > 50 % der gesunden Erwachsenen im peripheren Blut nachweisbar. Diese Zellen sind sehr wanderfreudig und haben viele Runden der Keimzentrumspassage hinter sich. Nur etwa 1 von 10.000 Personen mit zirkulierenden t(14;18)-Zellen entwickelt ein manifestes FL. Eine lokale Expansion von diesen t(14;18)-Zellen führt zu zwei Frühformen des FL: zur in-situ follikulären Neoplasie und eben zum FL-dT. Vergleichende Mutationsanalysen zwischen FL-dT und nodalem FL zeigen keine Unterschiede hinsichtlich *CREBBP*-, *TFNRSF14*- und *EZH2*-Mutationen, allerdings ist die Häufigkeit von multiplen *KMT2D*-Mutationen beim nodalen FL größer und mit weiter fortgeschrittener Erkrankung assoziiert. Unabhängig vom genetischen Profil können Einflüsse des

Tab. 1: B-NHL des Gastrointestinaltrakts: Häufigkeit und Verteilung

Entität	Häufigkeit (%)	
	Magen	Darm
Marginalzonenlymphom	40–50	5–15
Follikuläres Lymphom	sehr selten	1–10
Mantelzelllymphom	> 5	25
Burkitt-Lymphom	3	5
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	40–50	> 40
EBV-assoziierte Lymphoproliferationen	selten	selten

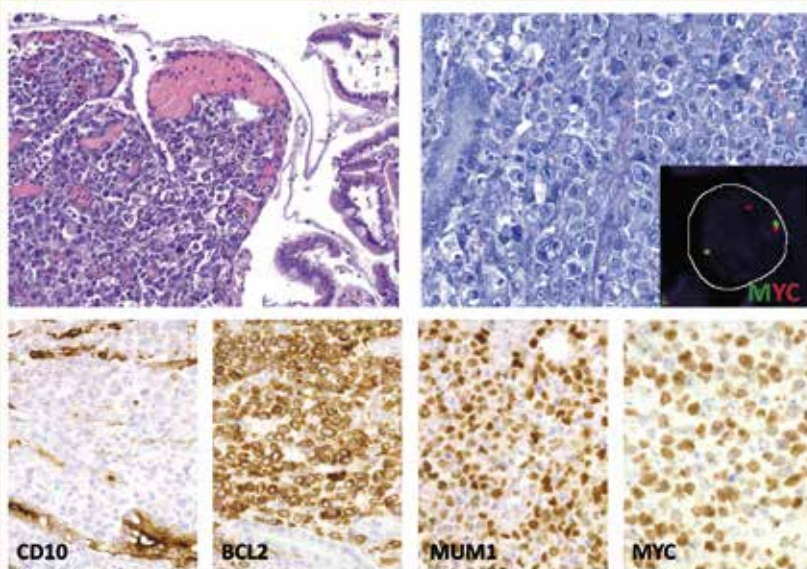
Tab. 2: Vergleich von follikulärem Lymphom vom duodenalen Typ und konventionellem primärem intestinale follikulärem Lymphom

	FL vom duodenalen Typ	Intestinales FL
Lokalisation	Pars descendens duodeni und simultan Jejunum/Ileum	Dünn- und Dickdarm
Makroskopie	wärzchenförmige Polypen in Mukosa/Submukosa	transmuraler Tumor
Ausbreitung	keine Lymphknotenbeteiligung	oft Lymphknotenbeteiligung
Alter/Symptome	um 60 Jahre; asymptomatisch oder Beschwerden wegen Reflux etc.	um 50 Jahre; Bauchschmerzen, Ileus, Blutungen
Großzellige Transformation	extrem selten	manchmal
Prognose	sehr gut	vergleichsweise schlecht
Histologie	follikulär, nur diskret diffus in Lamina propria, keine Sklerose	eher diffus als follikulär, oft Sklerose
Grading	immer low-grade (1/2)	low-grade häufiger als high-grade



Endoskopischer Aspekt der Pars descendens duodeni mit wärzchenförmigen Erhabenheiten. Darunter in der Übersicht sitzen die neoplastischen Keimzentren der Mukosa traubenförmig auf. Immunhistochemisch koexprimieren die Lymphomzellen CD10+ und BCL2+ und sind typischerweise auch außerhalb der neoplastischen Keimzentren im Zottenstroma anzutreffen. Die Netzwerke follikulärer dendritischer Zellen sind in der CD21-Färbung derangiert und in die Außenzone der neoplastischen Keimzentren verlagert. Die Proliferationsfraktion (Ki-67) ist im Gegensatz zur follikulären Hyperplasie minimal.

Abb. 1: Follikuläres Lymphom des Duodenums



Die HE-Färbung zeigt den Tumorrand mit Oberflächendefekt und diffuser Infiltration großer Zellen. In der Giemsa-Färbung besitzen die Lymphomzellen einen großen ovalen Kern mit einem solitären prominenten Nukleolus nach Art von Immunoblasten. Immunmorphologisch sind sie durch das CD10-MUM1+ Profil dem Nicht-Keimzentrumstyp (aktivierten B-Zelltyp) zuzuordnen. Die Koexpression von BCL2 und MYC ergibt nach Green den prognostisch ungünstigen double-hit Score DHS:2. Im Insert Bruch im MYC-Lokus.

Abb. 2: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom mit isoliertem MYC-Rearrangement des Dünndarms

Mikroenvironments die Ausbreitung des FL-dT im Darm beeinflussen. Genexpressionsanalysen zeigen eine Signatur der chronischen Entzündung bei FL-dT und im Gegensatz zum nodalen FL eine stärkere Anti-Tumor-Immunresponse.

Aggressive B-Zell-Lymphome

Unter den aggressiven B-NHL ist das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom NOS (DLBCL, NOS) das häufigste NHL des Gastrointestinaltrakts; Burkitt-Lymphome und high-grade B-Zell-Lymphome sind wesentlich seltener.

Das DLBCL, NOS tritt zumeist de novo auf, kann aber auch bei präexistentem FL vor allem im Dünndarm im Rahmen der großzelligen Transformation in Erscheinung treten. Wesentlich öfter erfolgt allerdings eine großzellige Transformation eines Marginalzonenlymphoms. Bei gastrischen DLBCL sollte (falls im Biopsiematerial möglich) der Helicobacter pylori-Status berichtet werden, da es Hinweise gibt, dass bei lokalisierten gastrischen DLBCL eine alleinige Eradikationstherapie effektiv sein kann. DLBCL, NOS sollten gemäß WHO-Empfehlung nach Ursprungszelle in Keimzentrumstyp bzw. Nicht-Keimzentrumstyp/aktivierter B-Zelltyp nach WHO 2017 unterteilt werden, wofür der immunhistochemische Qualifier nach Hans am beliebtesten ist. Ein Beispiel für ein intestinales DLBCL gibt **Abbildung 2**.

Im Magen entsprechen 60–70 % dem Nicht-Keimzentrumstyp, im Darm ist es umgekehrt. Die transformierten Marginalzonenlymphome sind häufig CD10-BCL2-BCL6+. Die Aufarbeitung sollte auch immunhistochemische BCL2- und MYC-Expression evaluieren, mit Cut-offs bei 70 % bzw. 40 %, da die sogenannten „double expressor“ BCL2+/MYC+ DLBCL aggressiver verlaufen. Darüber hinaus wäre noch mit FISH-Analyse der genetische MYC-Status zu klären und im positiven Fall auch BCL2 und BCL6 ►

im Hinblick auf eine etwaige Diagnoseanpassung hinsichtlich high-grade B-Zell-Lymphom mit *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Rearrangement zu untersuchen. *MYC*-Translokationen finden sich mit 10 % etwa so häufig wie bei nodalen Fällen, größere Studien über die Verteilung der gastrointestinalen high-grade B-Zell-Lymphome (double- oder triple-hit) gibt es nicht.

Nach eigener Erfahrung von 63 mit FISH untersuchten Fällen sind neun nur *MYC*-rearrangiert (14 %), zwei entsprechen high-grade B-Zell-Lymphomen mit *MYC*- und *BCL2*-Rearrangement und ein Fall ist ein „triple-hit Lymphom“. Zwei sehr aufwendige genetische Multiplattformstudien konnten eine genetische Subgruppe identifizieren, die durch strukturelle Veränderungen von *BCL6* und Mutationen von *NOTCH2* charakterisiert ist und Verwandtschaft zu Marginalzonelymphomen zeigen. Interessant ist, dass in diese Gruppe sowohl DLBCL vom Keimzentrumstyp als auch vom Nicht-Keimzentrumstyp fallen und die Prognose relativ gut ist.

Das großzellige B-Zell-Lymphom mit *IRF4*-Rearrangement: Dieses Lymphom macht 5 % aller DLBCL aus und kommt vor allem bei Jugendlichen in der Kopf-Hals-Region, inklusive Waldeyer'schem Rachenring, vor. Es gibt aber auch Fälle älterer und alter Patienten im Gastrointestinaltrakt mit ähnlichen histologischen Merkmalen eines follikulären oder follikulären/diffusen Musters bei charakteristisch starker *MUM1*- und *BCL6*-Expression. Recht häufig liegt neben dem *IRF4*- auch ein *BCL6*-Rearrangement vor, während *MYC* und *BCL2* intakt sind. Die Prognose der Patienten nach Immunchemotherapie ist besser als bei den meisten DLBCL, es gibt aber keine Studien, die eine weniger intensive Therapie empfehlen könnten.

EBV-assoziierte gastrointestinale Lymphoproliferationen

Für den Gastrointestinaltrakt kommen einige EBV-assoziierte Lymphoproliferati-

Tab. 3: Indikationen für EBER-Testung bei großzelliger B-Zell-Proliferation

Ältere Patienten
Isolierte Ulzeration
DLBCL mit Nicht-Keimzentrumstyp
CD30+ mit Hodgkin/Sternberg-artigen Zellen
Plasmablastisches Lymphom
Bei HIV+, post-transplant, Immundefizienz

onen infrage, gemeinsam ist ihnen eine zugrunde liegende (manchmal unbekannte) systemische oder lokale Immundysfunktion, sei es auch nur das fortgeschrittene Alter. Wann großzellige Lymphoproliferationen einer EBER-in-situ Hybridisierung unterzogen werden sollten, ist in **Tabelle 3** gelistet.

EBV+ DLBCL, NOS und EBV+ mukokutanes Ulkus

EBV+ DLBCL, NOS und EBV+ mukokutanes Ulkus umfassen klinisch-pathologische Eigenschaften, die von hochaggressiven Erkrankungen bis zu selbstlimitierten, lokalisierten Erscheinungsformen – mit einiger Überlappung – reichen. Die Läsionen bestehen aus großen EBV+ CD20+ Zellen, die CD30+ und in 50 % der Fälle auch CD15+ sind, an Hodgkin und Sternbergzellen erinnern und vor einem polymorphen entzündlichen Hintergrund liegen.

EBV+ DLBCL, NOS kommt in Patienten ohne bekannte Immundefizienz in jedem Alter vor, bevorzugt aber bei älteren Patienten. In einer asiatischen Studie fanden sich unter primären gastrischen DLBCL 7–10 % EBV+ DLBCL, NOS und der EBV-Status war mit schlechterem Verlauf assoziiert. Das EBV+ DLBCL, NOS betrifft primär oft den Magen.

Das EBV+ mukokutane Ulkus tritt als oberflächliche Haut- oder Schleimhautulzeration vor allem im unteren Gastrointestinaltrakt auf, in Zusammenhang mit fortgeschrittenem Alter, bei iatropher Immunsuppression wegen rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, bei HIV-Infekt oder nach Organtransplantation.

Das plasmablastische Lymphom

Das plasmablastische Lymphom besteht aus großen Zellen, die zytologisch als Immunoblasten/Plasmablasten mit oder ohne plasmazelluläre Ausreifung imponieren. Der Immunphänotyp ist der von Plasmazellen, das Plasmazelldifferenzierungsprogramm ist gestört. Das Transkriptom der plasmablastischen Lymphome steht dem Plasmazellmyelom näher als dem DLBCL, weshalb die Differenzialdiagnose vor allem Ersteres betrifft. Außerhalb der Mundhöhle, in der das plasmablastische Lymphom bei HIV-Infizierten erstbeschrieben wurde, kommt es am häufigsten im Gastrointestinaltrakt und bevorzugt im Magen sowie proximalen Dünndarm vor.

Heute sind die meisten Patienten HIV-negativ, anders immunsupprimiert, gelegentlich aber auch immunkompetent. Immunmorphologisch sind plasmablastische Lymphome negativ für CD45, CD20 und PAX5, negativ oder teilweise reaktiv für CD79a und positiv für CD38, CD138 und Vs38c, mit Expression der Transkriptionsfaktoren *MUM1*, *BLIMP1* und *XBPI*. EMA, CD30 und zytoplasmatisches Immunglobulin sind häufig nachweisbar, Leichtkettenrestriktion kappa ist häufiger als lambda.

In 50 % der Fälle findet man ein *MYC*-Rearrangement, oft mit *IGH* als Translokationspartner. Rekurrente Mutationen finden sich im JAK-STAT-, MAPK- und NOTCH-Pathway, woraus man sich therapeutische Ziele erwartet.

Das Burkitt-Lymphom

Das bei uns vorkommende sporadische Burkitt-Lymphom befällt im Gastrointestinaltrakt zumeist die Ileozökalregion,

aber auch Magen und Dünndarm; ein Rektumbefall ist eine Rarität. Vor allem die Ileozökalregion ist beim pädiatrischen und juvenilen Burkitt-Lymphom betroffen, die anderen Regionen auch bei Erwachsenen.

Das Hauptproblem der Diagnostik ist das oft spärliche und gequetschte Biopsiematerial. Hilfreich in dieser Situation, selbst wenn nur kleine Areale beurteilbar sind, ist die typische Histologie mit mittelgroßen, kohäsiv liegenden monomorphen Zellen, Sternhimmelzellen und dem charakteristischen Immunphänotyp CD20+, CD10+, BCL6+, MYC+ (> 80 % der Zellen), BCL2 und Ki-67 bei 100 %. Oft sind auch CD38+ TCL1+, während LMO2 negativ ausfällt. Sind diese Befunde zweifelsfrei zu erheben, ist die FISH-Testung auf MYC-Bruch bzw. MYC/IGH-Fusion optional. Die häufigsten Mutationen mit etwa 70 % betreffen den Transkriptionsfaktor *TCF3* und seinen negativen Regulator *ID3*. Die wichtigste Differenzialdiagnose betrifft high-grade B-Zell-Lymphome oder gelegentlich ein lymphoblastisches Lymphom, weshalb eine TdT-Immunhistochemie grundsätzlich mitlaufen sollte.

Resümee

In den meisten Fällen kann sich die Diagnose gastrointestinaler B-Zell-Lympho-

me auf Morphologie und Immunphänotyp verlassen, doch wird auch hier der zunehmende Bedarf an molekularen Anforderungen Einzug halten. Anamnese,

klinisches Bild und endoskopischer Aspekt bleiben wichtige zusätzliche Erfordernisse auf dem Weg zu einer therapeutisch relevanten Diagnose. ■

Kongressinformation





FRÜHJAHRSTAGUNG 2022

Anmeldung und
Abstract-Einreichung
unter
www.oegho.at

03.-05. März 2022
Messe Congress Graz

TAGUNGSPRÄSIDENT*IN
Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hildegard Greinix | Univ.-Prof. Dr. Philipp Jost

TAGUNGSSEKRETÄR*INNEN
Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Marija Balic
Assoz.-Prof. Dr. Martin Pichler
Priv.-Doz. Dr. Eduard Schulz
Dr.ⁱⁿ Barbara Uhl

TAGUNGSSEKRETARIAT
Mag.^a Ingrid Gaischek | ingrid.gaischek@medunigraz.at

OeGHO-GESCHÄFTSSTELLE
Walter Voitl-Bliem, MBA | office@oegho.at

AHOP-PFLEGETAGUNG
Harald Titze, BSc, MSc | office@ahop.at

TAGUNGSBÜRO & HOTELRESERVIERUNG
Mondial Congress & Events
T +43 (0)1 588 04-0 | office@mondial-congress.com

FACHAUSSTELLUNG & SPONSORING
OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH
T +43 (0)664 353 27 52
academy@onconovum.at



Literaturempfehlung:

- Foukas PG et al., Recent advances in upper gastrointestinal lymphomas: molecular updates and diagnostic implications. *Histopathology* 2021; 78:187–214

- Die molekularpathologischen Untersuchungen haben **zunehmende Bedeutung** auch bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts; eine **Vielzahl an Tumormarkern** ermöglicht es, den Patienten einer geeigneten Intervention zuzuführen.



Karzinome des Gastrointestinaltrakts

Molekulare Pathologie ermöglicht Patientenbehandlung auf hohem Niveau

Redaktion: Dr. Katharina Ostermann

Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, Vienna Cancer Center, im Gespräch mit SPECTRUM Pathologie über die bedeutende Rolle der Pathologie für die Behandlung von Tumoren des Gastrointestinaltrakts.

SPECTRUM Pathologie: Welchen Stellenwert haben molekularpathologische Untersuchungen bei Tumoren des GI-Trakts?

Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski: Die genaue Bestimmung der molekularen Biologie von Tumoren des Gastrointestinaltrakts gewinnt eine ähnlich hohe Bedeutung, wie dies bei Karzinomen der Lunge oder beim Mammakarzinom bereits der Fall ist. Nachdem es Substanzen gibt, die eindeutig auf bestimmte molekulare Targets zugeschnitten sind, ist die Bestimmung der dazugehörigen Marker notwendig. Die molekularpathologischen Untersuchungen sind auch Basis einer Vielzahl von Registrierungen, wie beispielsweise Immuncheckpoint-

Inhibitoren für den Einsatz beim Magen- und Speiseröhrenkarzinom. Die Molekularpathologie ist unumgänglich, wenn man Patienten auf einem hohen Niveau behandeln möchte.

Welche Tumormarker sind relevant?

Es wurde eine Vielzahl von molekularen Targets identifiziert, die man nicht übergehen kann. Beispielsweise ist die Bestimmung von BRCA1/2-Mutationen bei Tumoren der Bauchspeicheldrüse relevant, bei Tumoren des Dickdarms spielen BRAF-Mutationen eine Rolle. Auch die HER2/neu-Überexpression ist bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts von Bedeutung. Der Status einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI high) ist für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit Kolorektalkarzinom wichtig, da diese Patienten sehr gut auf die Immuntherapien ansprechen. Die MSI-Erhöhung wird von der



Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski
Vienna Cancer Center

amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) bereits als agnostischer Marker angesehen, um bestimmte Therapien einzusetzen, ohne dass die anatomische Lokalisation des Tumors eine wesentliche Rolle spielt. Auch die Analyse seltener Tumormarker wie NTRK ist bei häufigen Tumoren von Bedeutung, da die neu verfügbaren Therapien bei Vorliegen dieser Mutation hohe Wirksamkeit zeigen.

Welchen Stellenwert haben die Analyse des Mikrobioms und die Liquid Biopsy?

Eine gewisse Mikrobiomzusammensetzung spielt generell für die Prognose eine wichtige Rolle, weshalb Manipulationen des Mikrobioms in Zukunft von entscheidender Bedeutung sein könnten. Die Liquid Biopsy hat bei der Beurteilung von Krankheitsverläufen, beispielsweise bei Lungenkarzinomen, bereits einen bedeutenden Stellenwert. Für Therapieentscheidungen und Prognoseabschätzungen wird die Liquid Biopsy zusätzlich zur Tumorgewebsanalyse in unmittelbarer Zukunft auch bei den Karzinomen des Gastrointestinaltrakts wichtige Informationen liefern.

„Um Patienten für eine bestimmte therapeutische Intervention zu qualifizieren, muss eine Vielzahl an molekularpathologischen Untersuchungen durchgeführt werden. Die Molekularpathologie ist essenziell, wenn man Patienten auf einem hohen Niveau behandeln möchte.“

Vielen Dank für das Gespräch! ■

- ▶ Die Pathologie spielt für den Informationsfluss **molekulargenetischer Details** im Rahmen der Diagnosestellung eine tragende Rolle.
- ▶ Um **personalisierte Therapieentscheidungen** zu treffen, kommt der Pathologie eine wichtige beratende Funktion zu.
- ▶ Die **Ausweitung der genetischen Analysen** macht die Aufgaben für Pathologen zunehmend komplexer.



Die Pathologie als integraler Teil des interdisziplinären Tumorboards

Redaktion: Dr. Katharina Ostermann

SPECTRUM Pathologie: Welche Rolle nimmt der Pathologe im Tumorboard ein und wie funktioniert die Zusammenarbeit von Pathologie und Klinik?

Univ.-Prof. DDr. Leonhard Müllauer:

Pathologen nehmen bei Unklarheiten zur Diagnose und/oder Befundformulierung eine vorwiegend beratende Rolle in Tumorboards ein. Ferner sind sie für die Beantwortung von „Spezialfragen“ zu detaillierten Aspekten eines Befundes zuständig. Zudem werden Wünsche für weiterführende/ergänzende Untersuchungen von Pathologen aufgenommen und bezüglich Sinnhaftigkeit/Notwendigkeit/Machbarkeit diskutiert. Sofern notwendig, leiten die Pathologen Zusatzuntersuchungen, die im Tumorboard bestimmt werden, in die Wege.

Dr. Sophia Petschnak: Generell nimmt der Pathologe im Tumorboard eine wichtige Rolle ein, um sowohl die histologischen als auch die molekularen Befunde weiter zu erläutern bzw. um mit den klinischen Kollegen weitere mögliche Testungen zu diskutieren. Der Pathologe muss dabei auch up to date sein, welche prognostisch und therapeutisch relevanten weiteren immunhistochemischen oder molekularpathologischen Untersuchungen noch verfügbar sind und ob sie in dem speziellen Fall durchgeführt werden können (z. B. Evaluierung, ob genug Material vorhanden ist oder Kriterien für eine Testung erfüllt werden). Auch außerhalb des Tumorboards ist eine enge

Zusammenarbeit und Absprache zwischen Onkologen und Pathologen immer wieder notwendig und äußerst hilfreich, um eine adäquate immunhistochemische oder molekularpathologische Analyse des Materials zeitnah durchzuführen. Da die onkologische Therapie generell immer mehr in Richtung personalisierte Medizin rückt, werden diese Fallbesprechungen und auch die gezielten Biomarker-Austestungen zukünftig stärker notwendig sein.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler: Das interdisziplinäre molekulare Tumorboard wird in erster Linie von der Onkologie ausgerichtet. Vertreter aus klinischen Fachrichtungen, Pathologie und Humangenetik sind ein integraler Bestandteil der Entscheidungsfindung für jene Patienten, für die es keine etablierte Therapie mehr gibt. Für dieses Patientenkollektiv sind sehr viele Informationen notwendig, weshalb sich an der Universitätsklinik Graz ein zweistufiger Prozess etabliert hat. Zunächst findet eine Art Fallpräsentation zur Abklärung des physischen Zustands (ECOG PS) statt, seitens der Pathologie wird geprüft, ob ausreichend diagnostische Details zu dem Patienten vorliegen. Zu diesen Details zählen das verwendete Gen-Panel sowie Informationen zum Gewebe, das für die Analyse herangezogen wurde. Das Gewebe sollte nicht älter als sechs Monate sein und der Patient sollte zwischenzeitlich nicht mehr als zwei Therapielinien erhalten haben. Im Falle fehlender Informationen kann



**Univ.-Prof.
DDr. Leonhard
Müllauer**
Klinisches Institut
für Pathologie,
Medizinische
Universität Wien



**Dr. Sophia
Petschnak**
Path.-bakteriolo-
gisches Institut,
Klinik Favoriten,
Wien



**Univ.-Prof.
Dr. Gerald Höfler**
Diagnostik- &
Forschungsinstitut
für Pathologie,
Medizinische
Universität Graz

ein größeres Gen-Panel zur Mutations- und Fusionsanalyse respektive zur Bestimmung tumoragnostischer Marker angefordert werden. Bei unzureichendem Gewebematerial kann auch eine Analyse mittels Liquid Biopsy erfolgen. Nach Klärung aller Details erfolgt im Rahmen des offiziellen Tumorboards eine Bewertung der Mutation (pathogen oder wahrscheinlich pathogen oder variant of unknown significance). Die Mutations- respektive Pathogenitätsbewertung erfolgt mithilfe spezieller Datenbanken (z. B. VarSome). Als zusätzliche Information ist die Allelfrequenz anzugeben ▶

und ob der Verdacht auf eine Keimbahnmutation besteht. Bei ca. 10 % der Tumoren ist eine hereditäre Komponente vorhanden, was eventuell eine humangenetische Beratung notwendig macht. Seitens der Kliniker erfolgt schließlich die Bewertung der „Actionability“, sprich, ob eine „targeted therapy“ aufgrund der vorliegenden genetischen Veränderungen möglich ist.

Sind zukünftige Entwicklungen absehbar, in denen sich die Rolle der Pathologie noch verändern oder erweitern könnte?

Univ.-Prof. DDr. Leonhard Müllauer:

Aus meiner Sicht wird die beratende Funktion der Pathologen bei den „targeted therapies“ in größeren Maßen notwendig sein. Zum einen müssen die Ergebnisse von Biomarker-Testungen vorgestellt und diskutiert werden. Zum anderen wollen Kliniker zunehmend eine Beratung über die bei einem bestimmten Biomarker verfügbaren Medikamente.

Dr. Sophia Petschnak: Wie schon erwähnt, rückt die onkologische Therapie generell immer mehr Richtung personalisierte Medizin. Genetische Testungen auf Varianten vieler verschiedener Gene mittels Next Generation Sequencing sind vielerorts schon durchführbar und bei einigen Fragestellungen auch mittlerweile reflexartig notwendig. In Zukunft wird es wohl notwendig sein, in onkologischen Zentren auch molekulare Tumorboards zu etablieren, um Patienten, die mit den bekannten Therapieschemata austherapiert sind, weitere Therapien basierend auf molekularen Markern zukommen lassen zu können. Der Pathologe sollte meiner Meinung nach auch hier in Zukunft verstärkt als Berater und zur Interpretationshilfe der Ergebnisse zur Verfügung stehen. Weitere Spezialisierungen einzelner Pathologen Richtung Molekularpathologie werden aber notwendig sein, um das immer komplexer werdende Fach und die ständig wachsende Informationsflut überschauen und diese beratende Funktion durchführen zu können.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler: Die Zahl der therapierelevanten Mutationen steigt

kontinuierlich und die Fragestellungen werden komplexer. Künftig wird eine größere genetische Mutationsanalytik mittels Whole Genome bzw. Whole Exome Sequencing die Analysen noch verfeinern und damit die Information erhöhen. Als Konsequenz wird sich der Arbeitsaufwand für die Auswertung beträchtlich erhöhen, und dafür wird die Pathologie eine noch bessere Softwareunterstützung brauchen.

Wann wird getestet respektive wie wichtig ist die zeitnahe Biomarker-Analyse?

Univ.-Prof. DDr. Leonhard Müllauer:

Der Zeitpunkt der Testungen ist abhängig von der Tumorentität und den verfügbaren Standardtherapien, beim Adenokarzinom der Lunge z. B. die „Upfront“-Testung von Biomarkern. Bei Tumoren mit zahlreichen Therapiemöglichkeiten wie dem Mammakarzinom erfolgen bestimmte Testungen (ausgenommen Hormonrezeptoren und HER2) erst später.

Dr. Sophia Petschnak: Die Testung auf molekularpathologische Marker ist stark von der Tumorentität abhängig. Einige Marker können und werden reflexartig immunhistochemisch oder molekularpathologisch bestimmt. Ein bekanntes Beispiel ist die Reflextestung auf RAS/RAF-Mutation beim metastasierten Kolonkarzinom oder die EGFR-Mutationsanalyse beim Adenokarzinom der Lunge. Eine zeitnahe Biomarker-Analyse ist äußerst wichtig, um die Befunde rechtzeitig zum nächsten Tumorboard bereitzustellen und eine möglichst schnelle Therapieentscheidung für den Patienten zu ermöglichen. Das Vorhandensein von Molekularpathologien direkt vor Ort in onkologischen Zentren hilft dabei, die Zeit von Beginn der Testung bis zum Tumorboardbeschluss möglichst kurz zu halten, und ermöglicht auch einen einfachen Zugang zu klinischen Informationen bzw. einen guten Austausch zwischen Onkologen und Pathologen. Vor allem dieser Austausch ist meiner Meinung nach äußerst wichtig, um die bestmöglichen diagnostischen Entscheidungen für den Patienten zeitnah treffen zu können.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler: In der Regel ist eine Analyse innerhalb von 5–7 Werktagen möglich, und in diesem Zeitrahmen ist eine ausreichend zeitnahe Befundstellung gegeben.

Welche Molekularpathologie steht an Ihrem Institut zur Verfügung und sind die Kapazitäten ausreichend?

Univ.-Prof. DDr. Leonhard Müllauer:

Fast alle derzeit notwendigen und international als halbwegs sinnvoll oder notwendig erachteten molekularpathologischen Untersuchungen sind verfügbar. Derzeit sind die Kapazitäten ausreichend.

Dr. Sophia Petschnak: Hier am pathologisch-bakteriologischen Institut der Klinik Favoriten führen wir seit Jahren eine Molekularpathologie mit stetig steigendem Angebot an Testungen durch. Wir bieten neben klassischer Real-Time-PCR, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder Fragmentlängenanalysen, um ein paar Beispiele zu nennen, auch Next Generation Sequencing an. Die klinischen Anfragen für molekularpathologische Untersuchungen vor allem im Tumorbereich steigen stetig. Neben unserer Klinik versorgen wir beispielsweise auch die Klinik Landstraße vor allem mit NGS-Untersuchungen von soliden Tumoren. Die Kapazitäten sind gut genutzt und ein Ausbau der Untersuchungen ist auch für die nächsten Jahre geplant. Bei stetig steigendem Wissen zu Möglichkeiten der personalisierten Therapie müssen auch weitere Etablierungen von zusätzlichen Gen-Panels immer wieder möglichst schnell umgesetzt werden.

Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler: Die Kapazitäten sind derzeit ausreichend, eine neue Sequenzierkapazität für Whole-Exome- und Whole-Genome-Analysen wird zusammen mit der Humangenetik und Hygiene durch Unterstützung der FFG (Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft) angeschafft. Dabei handelt es sich zunächst um einen Forschungsansatz, der Nutzen für die Diagnostik zeichnet sich jedoch schon klar ab. ■

Vielen Dank für das Gespräch!

- ▶ Die **feingeweblichen Veränderungen erkrankter Organe** sind ein idealer Ausgangspunkt für die Pathogenese-Forschung.
- ▶ Die **investigative Pathologie** integriert morphologische, zellbiologische und molekulare Befunde.



„Scientific Corner“

Pathologie als Basis der Pathogenese-Forschung

Pathologen beurteilen strukturelle Gewebsveränderungen und erkennen daraus krankheitstypische Muster. Diese Form der Diagnostik direkt aus dem Gewebe des Patienten mit allen rezenten technischen Verfeinerungen ist der „Goldstandard“ der klinischen Diagnostik. Zugleich drängt sich jedoch die Frage auf, welche zellulären und molekularen Mechanismen die vorliegende Erkrankung verursachen. Das detaillierte Verständnis der molekularen Krankheitsmechanismen und die Identifikation von therapeutischen Angriffspunkten bilden das Fundament für die Entwicklung ge-

zielter Therapien und sind Grundlage der personalisierten Präzisionsmedizin.

Beispiele erfolgreicher Pathogenese-Forschung

Klassischerweise generiert dieser Zugang pathogenetische Hypothesen, in die aktuelle Erkenntnisse aus allen Grundlagenwissenschaften wie molekulare Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie bis hin zur Big-Data-Informatik integriert werden. Der investigative Pathologe nimmt durch den direkten Zugang zu erkranktem humanem Gewebe

und zu entsprechenden In-vitro- und Tiermodellen der Krankheiten eine zentrale Position ein. Im Folgenden stellen wir einige Beispiele erfolgreicher Pathogenese-Forschung aus dem Klinischen Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Wien vor, die neue mechanistische Konzepte generiert haben, welche von vielen Laboratorien in der Welt aufgegriffen und weiterentwickelt werden.

Vaskulitis: Vaskulitiden kleiner Gefäße in ihren verschiedenen klinischen Formen sind durchwegs schwere Entzündungen, zumeist mit Beteiligung der Lungen- und Nierengefäße. Als Ursache werden Autoantikörper (ANCA) angesehen, die gegen lösliche Proteine in neutrophilen Granulozyten gerichtet sind. Noch immer werden die Patienten mit massiver systemischer Immunsuppression behandelt, gezielte kausale Therapien existieren nicht. Wir haben herausgefunden, dass die Autoantikörper vieler Patienten gegen ein Membranprotein in den Verdauungsvakuolen (Lysosomen) der neutrophilen Granulozyten gerichtet sind, aber darüber hinaus auch in den Endothelzellen der Patienten gebildet werden. Eine molekulare Analyse der Bindungsstelle der Antikörper ergab unerwarteterweise, dass sich eine Stelle mit identer Aminosäuresequenz auch in bestimmten Stämmen von Colibakterien findet. Damit wurde ein Zusammenhang zwischen bakteriellen Infektionen und dem Entstehen von Vaskulitiden entdeckt und so ein neues potenzielles Ziel für eine therapeutische Intervention aufgezeigt.^{1, 2}

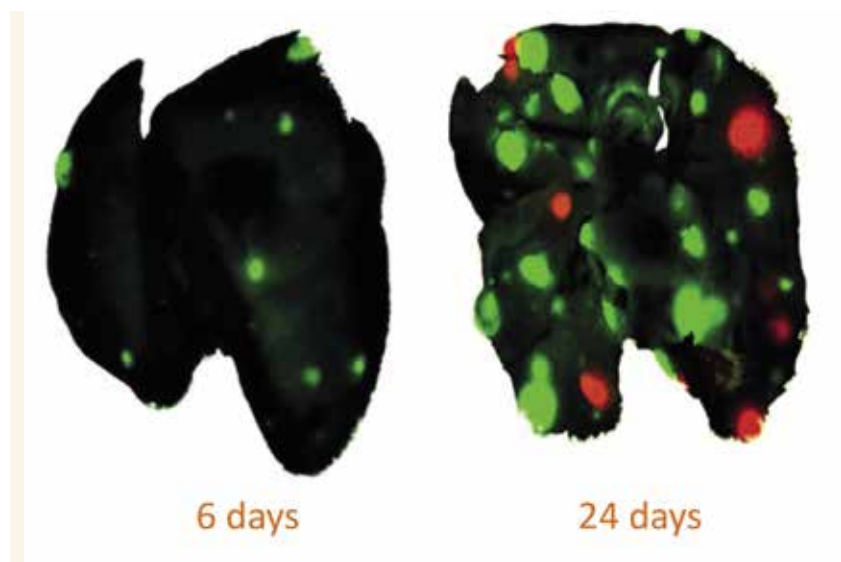


Abb. 1: Lungenmetastasen von Mäusen, die zur gleichen Zeit mit der gleichen Anzahl von syngenem Mammakarzinomzellen infundiert wurden. Tumorzellen, die orthotop in das normale Mammagewebe der Maus implantiert wurden, sind **rot** markiert, jene, die direkt in einen Lymphknoten infundiert wurden, sind **grün**. Während Lungenmetastasen nach 6 Tagen alle aus dem Lymphknoten stammen, benötigen jene aus dem Mammagewebe mehrere Wochen.



Univ.-Prof. Dr. med. Renate Kain, PhD
Leiterin des Klinischen Instituts für
Pathologie, Medizinische Universität Wien



**em. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. h.c.
Donscho Kerjaschki, FRCP (Edin)**
em. Leiter des Klinischen Instituts für
Pathologie, Medizinische Universität Wien

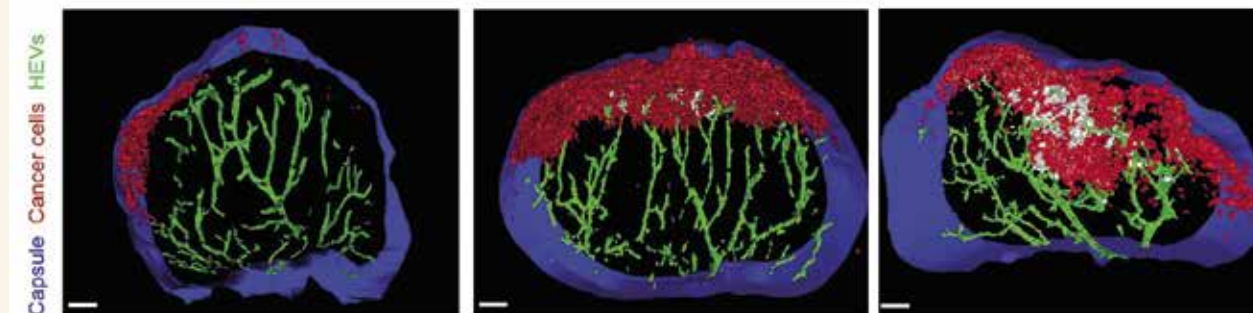


Abb. 2: Syngene Mammakarzinomzellen (rot) wurden in ein afferentes lymphatisches Gefäß eines Lymphknotens einer Maus infundiert und unmittelbar nach der Infusion (links), nach einem Tag (Mitte) und nach 3 Tagen (rechts) untersucht. Dargestellt sind die bindegewebige Kapsel des Lymphknotens (blau) und die *high endothelial venules* (HEV; grün). Weiß sind Tumorzellen markiert, die in die HEVs bereits nach 24 Stunden eingedrungen und damit in den Blutkreislauf gelangt sind.

Glomeruläre Erkrankungen der Niere:

Glomeruläre Epithelzellen (Podozyten) kontrollieren die Filtrationsleistung der Niere. Dazu bedarf es einer komplizierten, genau konservierten Zellgestalt, die ihrerseits von einem präzise organisierten zellulären Skelett aufrechterhalten wird, das von einem „Master-Gen“ (Wilms-Tumor-Gen 1 – WT1) kontrolliert wird. Störungen in diesem System führen zu einer Verplumpung der Epithelzellen mit Zusammenbruch der Filtrationsleistung und massivem Eiweißverlust in den Harn und enden in der Verödung der Glomeruli mit völligem Verlust der Nierenfunktion. Der Verlauf dieser Erkrankung, die segmentalfokale Glomerulosklerose genannt wird, ist bislang nicht gezielt behandelbar. Ein neuer Ansatz wurde unter Verwendung eines genetisch manipulierbaren Mausmodells dieser Krankheit gefunden: Wir haben schlüssig gezeigt, dass WT1 von einer MicroRNA gesteuert wird und dass die externe Regulation dieser MicroRNA – vorerst im Tierversuch – zu einer Normalisierung der Struktur und Funktion der Niere führt.³

Von der Niere zum lymphatischen Gefäß:

Unerwarteterweise unterstützte die Entdeckung eines Glykoproteins in glomerulären Podozyten, das wir „Podoplanin“ genannt haben und das zudem auch einer der ersten „Marker“ für lymphatische Endothelzellen ist, die Entwicklung eines ganzen neuen Forschungsgebiets, näm-

lich der Biologie und Pathologie von lymphatischen Gefäßen.⁴

Lymphatische Metastasierung: Maligne Tumoren setzen mit großer Regelmäßigkeit Metastasen in den tumornahen Lymphknoten, bevor Fernmetastasen in weiter entfernt gelegenen Organen entstehen. Die Rolle der Lymphknotenmetastasen, insbesondere des dem Tumor am nächsten liegenden „Sentinel-Lymphknotens“, ist zwar klinisch dokumentiert, aber die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind noch unzureichend erforscht. Mithilfe der neuen Marker für Lymphgefäße haben wir in einem kontrollierten Mausmodell von Brustkrebs gezeigt, dass in den Randsinus eines Lymphknotens infundierte Tumorzellen schnell über das Blutgefäßsystem des Lymphknotens in den Kreislauf gelangen und Lungenmetastasen setzen. Derzeit laufen klinische Studien zur Evaluation dieses neuen Konzepts, um die klinischen Konsequenzen der disseminierten Tumorausbreitung über Lymphknoten zu evaluieren.⁵

Die molekulare Basis der diabetischen Mikroangiopathie in humanen vaskulären Organoiden:

Obwohl die diabetische Schädigung der kleinen Blutgefäße zu Erblindung, diabetischen Ulzera und Nierenversagen führt, ist relativ wenig über die Krankheitsmechanismen bekannt. Dies ist durch das Fehlen von Mo-

dellsystemen in der Gewebekultur und von Tiermodellen bedingt, da offensichtlich nur menschliche Blutgefäße diese devastierenden Veränderungen aufweisen. Es war daher ein großer Schritt vorwärts, als es gelungen ist, aus einer einzelnen humanen Stammzelle ein Organoid zu züchten, das alle Abschnitte des humanen Gefäßbaums aufweist und sowohl in vitro als auch im Transplantat in einer immuninkompetenten Maus nach Behandlung mit Glukose eine typische diabetische Mikroangiopathie entwickelt. Dies erlaubt erstmals eine genaue Analyse der Ursachen sowie ein Massenscreening von potenziellen Antagonisten zur Entwicklung einer gezielten Therapie.⁶

Perspektive

Die angeführten Beispiele illustrieren die Möglichkeiten und Ergebnisse der Pathogenese-Forschung in der investigativen Pathologie. Wir erleben derzeit das Verschwinden der Grenzen der traditionellen Fächer in der zell- und molekularpathologischen Forschung, aber die Nähe zum erkrankten Gewebe und die genaue Kenntnis der strukturellen Veränderungen sind und werden wohl auch in Zukunft ein sehr günstiger Ausgangspunkt für die Ursachenforschung bleiben. ■

¹ Kain R et al., *Nature Med* 2008; 14(10):1088–96

² Kitching AR et al., *Nature Rev Dis Primers* 2020; 6(1):71

³ Gebeshuber CA et al., *Nature Med* 2013; 19(4):481–87

⁴ Breiteneder-Geleff S et al., *Am J Pathol* 1999; 154(2):385–94

⁵ Brown M et al., *Science* 2018; 359(6382):1408–11

⁶ Wimmer RA et al., *Nature* 2019; 565(7740):505–10

**Gemeinsame Fortbildungstagung
für Biomedizinische
AnalytikerInnen und ÄrztInnen**

11.-12. März 2022

TechGate Vienna, Donau City Wien

**Frühjahrstagung
2022**

© Christa Freibauer

www.oegpath.at



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR
KLINISCHE PATHOLOGIE UND MOLEKULARPATHOLOGIE

ÖSTERREICHISCHE ABTEILUNG DER
INTERNATIONALEN AKADEMIE FÜR PATHOLOGIE

mol-onko

Die Plattform für zielgerichtete Therapien

Was ist mol-onko?

mol-onko vereint alle von der EMA zugelassenen zielgerichteten Substanzen, die in der Hämatologie & Onkologie eingesetzt werden, auf einer übersichtlichen Plattform.

Das bietet mol-onko

Alles auf einen Blick:

- ▶ **Suchfilter** für Indikationen, Substanzen und Targets
- ▶ Laufende **EMA-Updates**
- ▶ Mehr als **120 Wirkstoffe**, Dosierungsempfehlungen, häufigste Nebenwirkungen
- ▶ Mehr als **60 Targets**
- ▶ Mehr als **40 Indikationen**



www.mol-onko.at