

Histopathologie des Magen- und Kardiakarzinoms

C. Röcken

- 2.1 Epidemiologie – 12
- 2.2 Histologie – 12
- 2.3 Ätiopathogenese – 13
- 2.4 Vorläuferläsionen – 13
- 2.5 Vom Phänotyp zum Genotyp – 14
- 2.6 TNM-Klassifikation – 14
- 2.7 Prognosemarker – 17
- 2.8 Regressionsgrading des Magenkarzinoms – 18
- 2.9 Prädiktive Diagnostik beim Magenkarzinom – 18
- 2.10 Danksagung – 19
- Literaturverzeichnis – 19

Das Karzinom der Kardia und des Magens ist in Deutschland die 5.- bzw. 6.-häufigste krebbsbedingte Todesursache und nimmt bei der Inzidenz den 8. (Männer) und 9. (Frauen) Rang ein. Trotz einer generell rückläufigen Inzidenz liegt die 5-Jahres-Überlebensrate weiterhin nur bei 35 % (Männer) bzw. 31 % (Frauen). Karzinome der Kardia und des Magens sind meistens Adenokarzinome, die sporadisch, familiär und hereditär auftreten können. Zu den Vorläuferläsionen zählen intraepitheliale Neoplasien und Adenome. Umfassende molekulare Untersuchungen beschreiben aktuell 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms (chromosomal instabiles Magenkarzinom, genomisch stabiles Magenkarzinom, Epstein-Barr-Virus-assoziiertes Magenkarzinom und mikrosatelliteninstabiles Magenkarzinom). Außer der TNM-Klassifikation gibt es zurzeit keinen anderen in der täglichen Diagnostik validierten Prognosemarker. In der Palliation ist die Bestimmung des HER2-Status bislang der einzige validierte prädiktive Biomarker.

Tab. 2.1 WHO-Klassifikation der Karzinome des Magens (Lauwers et al. 2010)

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

2.1 Epidemiologie

Nach Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, herausgegeben vom Robert-Koch-Institut in Berlin, müssen wir in Deutschland jedes Jahr mit 16.000 Neuerkrankungen rechnen, davon entfallen 9200 Fälle auf Männer. Die altersstandardisierte Inzidenz ist zwischen 1990 und 2004 bei Frauen um 38 % und bei Männern um 30 % zurückgegangen. Noch deutlicher war in dieser Zeit der Rückgang der Mortalität um jeweils 45 % (Caspritz et al. 2015). Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich seit 1980 verbessert und liegt bei 35 % (Männer) bzw. 31 % (Frauen). Trotz dieser generell positiven Tendenz hat das Magenkarzinom allgemein eine schlechte Prognose. Jedes Jahr sterben noch ca. 10.000 Menschen am Magenkarzinom. Es ist vor allem eine Erkrankung des Alters. Die altersspezifischen Erkrankungsraten nehmen kontinuierlich mit dem Alter zu und erreichen bei Männern und Frauen den Gipfel erst jenseits des 85. Lebensjahres. Im internationalen Vergleich liegt die Erkrankungs- und Sterberate an zweiter Stelle hinter Polen und Tschechien (Caspritz et al. 2015).

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

2.2 Histologie

Im Jahr 2010 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine neue Klassifikation der malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes herausgegeben (Lauwers et al. 2010). Dabei gab es Neuerungen für das Magenkarzinom, die auch für die Tumoren der Kardia gelten (Tab. 2.1). Bei den Adenokarzinomen wurde das gering kohäsive Magenkarzinom eingeführt (einschließlich des Siegelringzellkarzinoms), das gemischte Adenokarzinom als Untergruppe der Adenokarzinome aufgeführt, das Karzinom mit lymphoidem Stroma (medulläres Karzinom) und das hepatoides Adenokarzinom aufgenommen. Besonders erwähnenswert ist, dass keine Empfehlung für die Verwendung historischer Klassifikationssysteme ausgesprochen wurde (Lauwers et al. 2010). Trotzdem findet die Laurén-Klassifikation in der aktuellen Literatur und in zahlreichen Studien immer noch eine breite Anwendung. Die Laurén-Klassifikation unterscheidet das Karzinom vom intestinalen Typ, vom diffusen Typ, das gemischte und das unklassifizierbare Karzinom (Lauren 1965).

Zu den selteneren Tumorentitäten zählen die neuroendokrinen Neoplasien des Magens (NEN), die entweder im Rahmen einer atrophisierenden Korpusgastritis (Typ 1), einer multiplen endokrinen Neoplasie (Typ 2) oder sporadisch (Typ 3) auftreten können. Zu den primär im Magen auftretenden Weichteiltumoren gehört vor allem der gastrointestinale Stromatumor. Andere Weichteiltumoren sind eine Seltenheit im Magen.

2.3 Ätiopathogenese

Das Magenkarzinom tritt sporadisch, familiär und hereditär auf. Im Jahre 1988 beschrieb Correa erstmals sein Modell für die Karzinogenese des sporadischen Magenkarzinoms: Eine chronische atrophisierende Gastritis führt zu einer intestinalen Metaplasie, dem Auftreten von Epitheldysplasien und schließlich zum Karzinom (Correa 1988). Im initialen Modell wurden eine salzhaltige Kost und Medikamente als wesentliche Ursachen für die Entstehung der Magenschleimhautentzündung aufgeführt. Später wurde das Modell revidiert, nachdem Barry J. Marshall und J. Robin Warren *Helicobacter* (H.) *pylori* als Auslöser der chronischen bakteriellen (Typ-B-)Gastritis identifiziert hatten (Correa 1992). Inzwischen liegen epidemiologische, tierexperimentelle und therapeutische Beweise für den Kausalzusammenhang zwischen einer chronischen H.-*pylori*-assoziierten Gastritis und dem Auftreten von Magenkrebs vor. H. *pylori* wurde 1994 von der International Agency on Cancer zu einem humanen Karzinogen der Gruppe 1 erklärt. Die chronische Besiedlung des Magens durch H. *pylori* kann zu unterschiedlichen Phänotypen der Magenschleimhautentzündung führen. Bei der Antrum-prädominanten Gastritis können Magen- und Duodenalulzera auftreten, ohne dass ein erhöhtes Entartungsrisiko vorliegt. Die Korpus-prädominante Gastritis prädisponiert zur Schleimhautatrophie mit Hypazidität und ist mit einem deutlich erhöhten Entartungsrisiko verbunden (Uemura et al. 2001). Die indolente Form der H.-*pylori*-assoziierten Gastritis führt weder zu Ulzera, noch ist sie mit einem erhöhten Entartungsrisiko verknüpft.

Ein Teil der familiär gehäuft auftretenden Magenkarzinome ist auf gemeinsame Risikofaktoren zurückzuführen (H.-*pylori*-Infektion, Ernährungsgewohnheiten, risikobehaftete Genpolymorphismen z. B. in pro- und antiinflammatorischen Zytokingenen). Bei ca. 5–10 % der Patienten liegt eine Keimbahnmutation zugrunde und damit ein hereditäres Magenkarzinom (Oliveira et al. 2015). Bei 30–40 % der Fälle mit einem hereditären Magenkarzinom vom diffusen Typ findet sich eine Mutation im *CDH1*-Gen, das für E-Cadherin kodiert. Es wurden über 50 verschiedene Mutationen des *CDH1*-Gens beschrieben, die auf dem gesamten Gen verteilt vorkommen. Weitere potenzielle Kandidatengene für das hereditäre Magenkarzinom vom diffusen Typ sind α -*E-Catenin* (Majewski et al. 2013), der Insulinrezeptor (*INSR*), F-Box-Protein 24 (*FBXO24*) und DOT1-ähnliches Histon H3K79 Methyltransferase (*DOT1L*) (Donner et al. 2015).

Kürzlich gelang die Beschreibung eines hereditären Magenkarzinoms vom intestinalen Typ bei Patienten mit

proximaler Polyposis (Worthley et al. 2012). Die zugrunde liegende Mutation ist bislang unbekannt.

Weiterhin können Magenkarzinome bei anderen hereditären Tumorleiden auftreten, wie z. B. der familiären adenomatösen Polyposis (APC), dem Lynch-Syndrom (*hMLH1*, *hMLH2*), dem Cowden-Syndrom (*PTEN*), der juvenilen Polyposis, dem Li-Fraumeni-Syndrom (*TP53*), der MUTYH-assoziierten adenomatösen Polyposis (*MUTYH*), dem Peutz-Jeghers-Syndrom (*STK11*), und bei hereditärem Brust- und Eierstockkrebs (*BRCA1/2*) (van der Post et al. 2015).

2.4 Vorläuferläsionen

Im Correa-Modell wird die intraepitheliale Neoplasie (ehemals Dysplasie) als Vorläuferläsion des Magenkarzinoms aufgeführt. Grundsätzlich unterscheidet die WHO die intraepitheliale Neoplasie vom intestinalen und vom gastrischen Typ. Mischformen (intestinal und gastrisch) kommen vor. Die Graduierung unterscheidet die Low-grade- von der High-grade-intraepithelialen Neoplasie. Die intraepithelialen Neoplasien können polypoid, flach oder eingesunken sein. Der Begriff Adenom wird im europäischen Raum seltener verwendet als im asiatischen. In der aktuellen Leitlinie zum Magenkarzinom finden sich noch keine Handlungsempfehlungen bei Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie (Moehler et al. 2011). Bei fortgeschrittenem Magenkarzinom sind oft keine Reste einer Vorläuferläsion mehr nachweisbar.

Zu den Adenomen der Magenschleimhaut zählt das „pyloric gland adenom“, das häufig *GNAS*-, *KRAS*- und *APC*-Mutationen aufweisen kann und in Einzelfällen auch eine Progression zu einem Magenkarzinom (Hashimoto et al. 2015, Matsubara et al. 2013). Der häufigste benigne Tumor der Magenschleimhaut ist der hyperplastische Magenschleimhautpolyp. Auch wenn es meist gutartige Läsionen sind, können Dysplasien auftreten und Mutationen (z. B. *TP53* oder *PIK3CA*) nachweisbar sein (Salomao et al. 2015). Eine Progression zum Magenkarzinom ist möglich. Der Fundusdrüsenpolyp („fundic gland polyp“) gilt allgemein als gutartiger Tumor der Magenschleimhaut und findet sich auch gehäuft bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Kürzlich publizierte Fallserien bestätigen das meist gutartige Verhalten (Wood et al. 2014). Aber auch bei Fundusdrüsenpolypen lassen sich Mutationen nachweisen, weshalb sie echte Neoplasien sein können (Hashimoto et al. 2015).

Der Nachweis und die korrekte Klassifikation von Polypen, Adenomen und intraepithelialen Neoplasien der

Magenschleimhaut hat somit klinische und prognostische Relevanz. Bei Biopsien sollte die Sicherheit des Nachweises einer intraepithelialen Neoplasie angegeben werden. Die modifizierte Wien-Klassifikation unterscheidet 5 Kategorien (Stolte 2003):

Wien-Klassifikation der Neoplasien des Magens

- Kategorie 1: Fehlender Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie
- Kategorie 2: Befunde, die als unsicher eingestuft werden
- Kategorie 3: Ein sicherer Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie („low grade“)
- Kategorie 4: Hochgradige intraepitheliale Neoplasie der Schleimhaut wird unterteilt in
 - 4.1 High-grade-Adenom/intraepitheliale Neoplasie
 - 4.2 Nichtinvasives Karzinom
 - 4.3 Verdacht auf invasives Karzinom
 - 4.4 Intramukosales Karzinom
- Kategorie 5: Submukosal invasiv wachsende Karzinome

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

2.5 Vom Phänotyp zum Genotyp

Vor 2 Jahren wurde eine umfassende molekulare Untersuchung von 295 Magenkarzinomen veröffentlicht (Cancer Genome Atlas Research 2014), die 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms beschreibt: das chromosomal instabile (CIN), das genomisch stabile (GS), das Epstein-Barr-Virus-assoziierte (EBV) und das mikrosatelliteninstabile (MSI) Magenkarzinom (Tab. 2.2; Abb. 2.1). Diese Studie schlägt erstmal eine Brücke zwischen verschiedenen molekularen Genotypen des Magenkarzinoms und seinen Phänotypen und schafft gleichzeitig neue Ansätze für die Therapie des Magenkarzinoms (Cancer Genome Atlas Research 2014). Die 10 häufigsten Mutationen im sporadischen Magenkarzinom sind *TP53*, *CDH1*, *SMAD4*, *PIK3CA*, *RHOA*, *ARID1A*, *KRAS*, *MUC6* und *APC* (Cancer Genome Atlas Research 2014). Bei etwa einem Drittel der Magenkarzinome finden sich Amplifikation in Genen, die für Tyrosinkinaserzeptoren kodieren (Deng et al. 2012).

Erste Validierungsstudien zeigen jedoch auch, dass die 4 Subtypen durchaus Überschneidungen aufweisen können. So kann ein Magenkarzinom mikrosatellitenstabile und -instabile

Tab. 2.2 Umfassende molekulare Untersuchungen beschreiben vier verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms (Cancer Genome Atlas Research 2014)

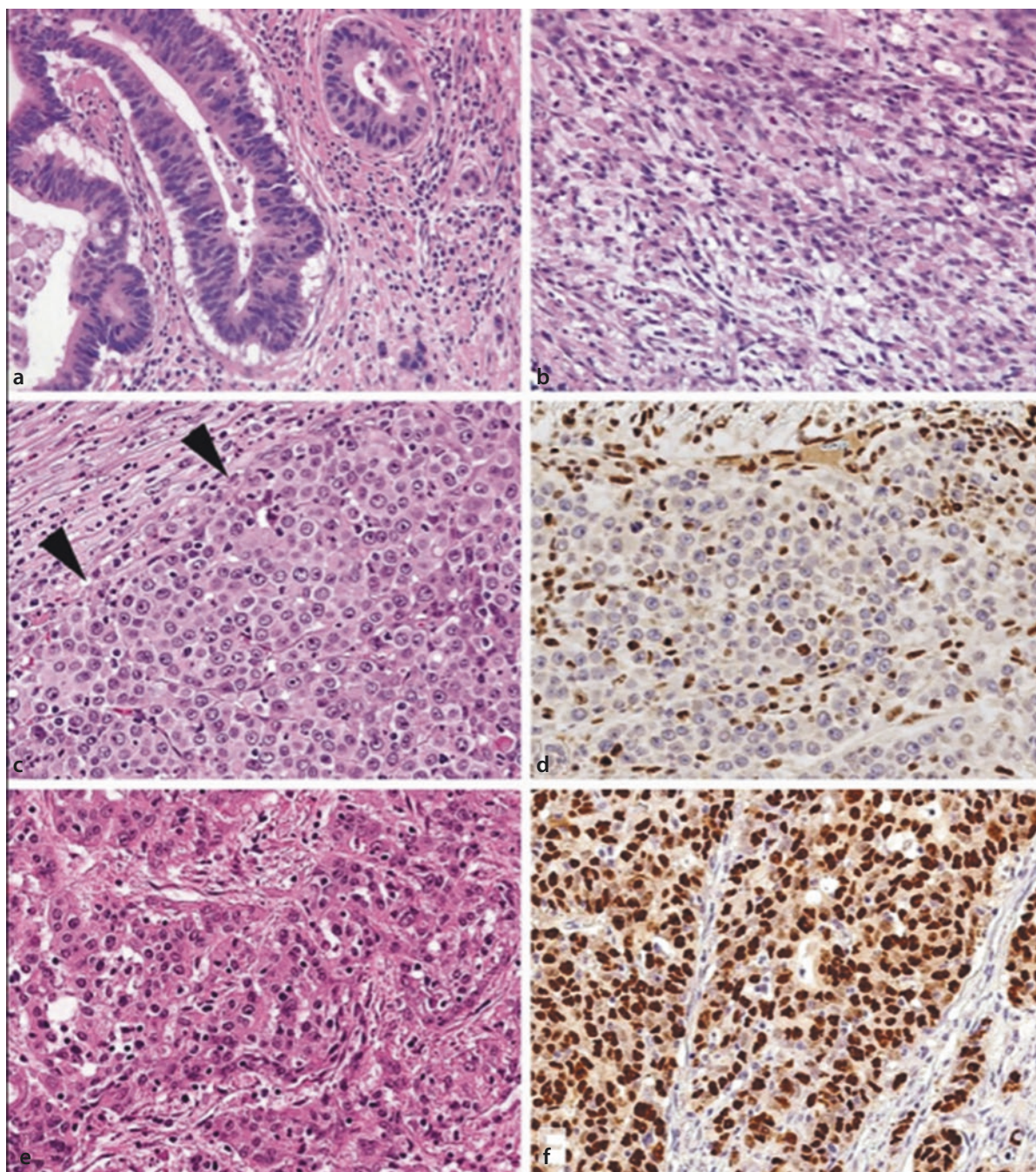
Chromosomal instabiles Magenkarzinom	Intestinaler Phänotyp <i>TP53</i> -Mutation Rezeptortyrosinkinase-RAS-Aktivierung
Genomisch stabiles Magenkarzinom	Diffuser Phänotyp <i>CDH1</i> -, <i>RHOA</i> -Mutation <i>CLDN18</i> - <i>ARHGAP</i> -Fusion Zelladhäsion
Epstein-Barr-Virus-assoziiertes Magenkarzinom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

Areale eng verwoben nebeneinander aufweisen (Mathiak et al. 2015). *RHOA*-Mutation finden sich nicht nur bei Magenkarzinomen vom diffusen Typ, sondern auch bei Magenkarzinomen vom intestinalen Typ (Röcken et al. 2016). Amplifikationen des *HER2*- und *MET*-Gens können aufgeteilt auf verschiedene Tumorzellklone nebeneinander im selben Tumor vorliegen (Metzger et al. 2016). Diese Studienergebnisse weisen auf das Problem der Tumorheterogenität beim Magenkarzinom hin. Ungefähr 30 % der Magenkarzinome sind heterogen und erschweren die molekulare Klassifikation in der Diagnostik und die daraus abzuleitenden Therapieentscheidungen.

Bislang wird der Phänotyp des Magenkarzinoms nur sehr begrenzt genutzt, um daraus eine individualisierte/personalisierte Therapieentscheidung abzuleiten. Lediglich für das Magenkarzinom vom diffusen Typ ist belegt, dass dieses seltener *HER2*/neu überexprimiert als das Magenkarzinom vom intestinalen Typ (s. unten). Trotzdem wird hier häufig noch eine *HER2*/neu-Diagnostik angefordert und der Morphologie nicht der Vorrang gegeben.

2.6 TNM-Klassifikation

Eines der wichtigsten Grundlagen für Therapieentscheidungen solider Tumoren ist die TNM-Klassifikation. Auch wenn sie kein prädiktives Diagnoseverfahren ist, stellt sie den einzigen international verbindlichen Standard für die Dokumentation eines Tumorstadiums dar. Sie soll dem Kliniker



■ **Abb. 2.1a-f** 4 verschiedene molekulare Subtypen des Magenkarzinoms. **a** Chromosomal instabiles Magenkarzinom mit einem prädominant intestinale Phänotyp, **b** genomisch stabiles Magenkarzinom mit einem gering kohäsiven/diffusen Phänotyp, **c** mikrosatelliteninstabiles Magenkarzinom, **d** hier mit Verlust der Expression von *MLH1*, **d** Epstein-Barr-Virus-(EBV)-assoziiertes Magenkarzinom **e** mit Nachweis von EBV in den Tumorzellkernen. Beachte das Entzündungsinfiltrat und die „pushing margin“ beim mikrosatelliteninstabilen Magenkarzinom (**c**; Pfeilspitzen). (Cancer Genome Atlas Research 2014)

bei der Behandlungsplanung helfen, Hinweise auf die Prognose geben, zur Auswertung der Behandlungsergebnisse beitragen, den Informationsaustausch erleichtern und zur Kontrolle von Krebserkrankungen beisteuern, z. B. über das Führen klinischer und epidemiologischer Krebsregister

(Sobin et al. 2009). In der 7. Auflage der TNM-Klassifikation zählt das Magenkarzinom zu den wenigen Krebsarten, bei der die meisten Änderungen vorgenommen wurden (■ Tab. 2.3). Mit der Einführung der 7. Auflage sind aus ehemals 7 nun 9 verschiedene Stadien entstanden. Beim

■ Tab. 2.3 TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms im Überblick

	5. Edition (1997)	6. Edition (2002)	7. Edition (2010)
Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX	TX	TX
Kein Anhalt für Primärtumor	T0	T0	T0
Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria (CIS)	Tis	Tis	Tis
Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa	T1	T1	
Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae			T1a
Tumor infiltriert Submukosa			T1b
Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa	T2		
Tumor infiltriert Muscularis propria		T2a	T2
Tumor infiltriert Subserosa		T2b	T3
Tumor perforiert Serosa	T3	T3	T4a
Tumor infiltriert benachbarte Strukturen	T4	T4	T4b
Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	NX	NX	NX
Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	N0	N0
Metastasen in 1 bis 6 regionären Lymphknoten	N1	N1	
Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten			N1
Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten	N2	N2	
Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten			N2
Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten	N3	N3	
Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten			N3a
Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymphknoten			N3b
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2 a/b	N0	M0
Stadium II/Stadium IIA (7. Edition)	T1	N2	M0
	T2 a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA/Stadium IIB (7. Edition)	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4 a	N0	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIB/Stadium IIIA (7. Edition)	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T2	N3	M0
Stadium IV/Stadium IIIB (7. Edition)	T4	N1,N2,N3	M0
	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T1,T2,T3	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IIIC (7. Edition)	T4a	N3	M0
	T4b	N2,N3	M0
Stadium IV (7. Edition)	Jedes T	Jedes N	M1

Wechsel von der 6. in die 7. Auflage unterliegen zwischen 32 und 65 % der Patienten einer Stadienmigration (Fang et al. 2011, Reim et al. 2013, Röcken u. Behrens 2015, Warneke et al. 2011).

Dies wirft 2 Fragen auf: Auf der Grundlage welcher Evidenzen wird eine TNM-Klassifikation erstellt oder revidiert und warum ist die Resonanz auf die Änderungen so verhalten? Die erste Frage kann nicht beantwortet werden, da anders, als bei der Erarbeitung von S3-Leitlinien, bei der Veröffentlichung der TNM-Klassifikation die Entscheidungsgrundlagen nicht mitveröffentlicht werden. Die seit der Veröffentlichung der 7. Auflage durchgeführten Validierungsstudien können in 2 Gruppen unterteilt werden: Asiatische Studien (Ahn et al. 2010, Fang et al. 2011, Kim et al. 2011, Qiu et al. 2011, Sun et al. 2012) und europäische Studien (Marrelli et al. 2012, Reim et al. 2013, Warneke et al. 2011). Asiatische Studien belegen mit beeindruckenden Patientenzahlen weitgehend den großen prognostischen Wert der neuen Stadieneinteilung (Ahn et al. 2010, Fang et al. 2011, Kim et al. 2011, Qiu et al. 2011, Sun et al. 2012). Europäische Studien kommen zu differenzierteren Aussagen (Marrelli et al. 2012, Reim et al. 2013). Asiatische Studien beinhalten fast zu 61 % (Sun et al. 2012) adjuvant behandelte Patienten und können damit streng genommen nicht für die Validierung einer Klassifikation herangezogen werden, die dem Zwecke der Prognoseabschätzung (vor der medikamentösen Therapie) dient.

Zwei retrospektive europäische Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die seit der 5. Auflage verwendeten Stadieneinteilung des Magenkarzinoms den in der Einleitung ausgewiesenen Prinzipien der TNM-Klassifikation widersprechen und bereits in den Tumorstadien I und II metastasierte Magenkarzinome einschließen und damit Patienten mit einer guten und einer schlechten Prognose miteinander vermischen (Marrelli et al. 2012, Warneke et al. 2011). Eine dritte retrospektive Studie aus Deutschland validiert zwar die prognostische Aussagekraft der 7. Auflage, kommt aber auch zu dem Schluss, dass eine Vereinfachung der komplexer gewordenen Stadieneinteilung wünschenswert sei (Reim et al. 2013). Auch in dieser Studie waren bereits 25,6 % der Patienten adjuvant oder perioperativ chemotherapiert worden (Reim et al. 2013). Die perioperative Chemotherapie des Magenkarzinoms steigert die 5-Jahres-Überlebensrate hochsignifikant von 23 auf 36 % (Cunningham et al. 2006). Eine retrospektive Auswertung von 6136 Magenkarzinompatienten aus der amerikanischen SEER-Datenbank bestätigt die schlechte Trennschärfe der aktuellen Stadieneinteilung (insbesondere der Stadien IIB, IIIA, IIIB und IIIC), wenn die onkologische Therapie und der Umfang der Lymphknotenresektion explizit berücksichtigt werden (Röcken u. Behrens 2015).

Das als Will-Rogers-Phänomen bezeichnete Problem der Mittelwertverschiebung bei der Zusammenführung

nodal-positiver und nodal-negativer Magenkarzinome im selben Tumorstadium (■ Tab. 2.3) scheint aber bislang keine Bedeutung für die Therapie des Magenkarzinoms gehabt zu haben. Die Gründe sind einfach:

- Anders als beim Kolonkarzinom war bis 2006 die Chemotherapie des Magenkarzinoms in Europa kein Standard. Beim Kolonkarzinom dient das Stadium II (keine Lymphknotenmetastasen) und das Stadium III (mit Lymphknotenmetastasen) als Trennlinie für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie.
- Die gängigen Verfahren zur präoperativen Entscheidung über das Vorliegen/Fehlen einer Lymphknotenmetastase sind unbefriedigend (Moehler et al. 2011).
- Die Resektion des Magens stellt einen schwerwiegenden Eingriff dar, als die Resektion eines Kolonteilstücks. Eine substanzielle Zahl von Patienten ist nach der Magenresektion nicht mehr imstande, eine adjuvante Chemotherapie durchzustehen. Somit kommt die schwache Trennschärfe einzelner Tumorstadien des Magenkarzinoms im klinisch-onkologischen Alltag nicht zum Tragen.

2.7 Prognosemarker

Prognosemarker zählen zu den wichtigsten klinischen Instrumenten bei der Wahl einer geeigneten onkologischen Therapie und der Vorhersage der Patientenprognose vor Therapie. Beim Magenkarzinom ist die TNM-Klassifikation immer noch eines der wichtigsten und verbreitetsten Instrumente zur Prognoseabschätzung. Auch wenn die Stadieneinteilung nur eine begrenzte Trennschärfe aufweist (Patel et al. 2013, Röcken u. Behrens 2015, Yoon et al. 2012), so sind einzelne individuelle Kategorien der TNM-Klassifikation unstrittig von prognostischer Aussagekraft. Hierzu zählen das lokale Tumorwachstum (T-Kategorie), der Nodalstatus (N-Kategorie) und die Vollständigkeit der Resektion (R-Kategorie). Die Genauigkeit der Bestimmung des Nodalstatus hängt von der Anzahl der resezierten Lymphknoten ab und birgt bei einer zu geringen Zahl resezierter Lymphknoten das Risiko der **Understaging**.

Weiterhin korreliert die Prognose des Magenkarzinoms mit dem Tumortyp (diffus vs. intestinal), dem Mikrosatellitenstatus und zahlreichen anderen klinisch-pathologischen Charakteristika. Im klinischen Alltag hat sich bislang kein Serum- oder Gewebe-basierter Surrogatmarker zur Prognoseabschätzung etablieren können. Dies schließt Ki67 ein, einen der am häufigsten in der klinischen Pathologie verwendeten Prognosemarker für maligne Tumoren. Eine kürzlich veröffentlichte eigene Studie konnte keinen

Zusammenhang zwischen dem am Resektat bestimmten Ki67-Index und dem Patientenüberleben herstellen (Böger et al. 2016).

2.8 Regressionsgrading des Magenkarzinoms

Nur eine vollständige Resektion des Magenkarzinoms im frühen Stadium bietet die größte Chance einer kurativen Behandlung. Im Stadium pT1a N0 M0 kann die endoskopische Resektion eines gut bis mittelgradig differenzierten Magenkarzinoms vom erhabenen (Durchmesser der Läsion <2 cm) oder flachen (Durchmesser der Läsion <1 cm) Typ erwogen werden (Moehler et al. 2011). Bei darüber hinaus gehenden, potenziell resektablen Tumorstadien stellt die chirurgische Resektion des Magenkarzinoms die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie dar (Moehler et al. 2011). Die Resektion zusammen mit den regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie) zielt auf die vollständige Entfernung des Karzinoms ab.

Seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie im Jahre 2006 (Cunningham et al. 2006) hat sich in Deutschland und Europa die perioperative Chemotherapie als weiteres Therapieverfahren beim Magenkarzinom etabliert. Bei lokalisierten Adenokarzinomen kann (Kategorie uT2) oder sollte (Kategorie uT3 oder resektable Kategorie uT4) eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Diese weist nach 4 Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4 % und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren um 12,5 % (36 vs. 23 %) auf. Eine präoperative Radiochemotherapie wird beim Magenkarzinom nicht empfohlen. Ebenso wenig liegt in Deutschland eine S3-Leitlinien-basierte Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie des primär R0-resezierten, lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms vor. Allerdings kann sie erwogen und angeboten werden (Moehler et al. 2011). Hier unterscheidet sich die europäische von der asiatischen Behandlungsstrategie. In Asien ist die adjuvante Behandlung mit 5-FU-basierten Schemata ein Standard.

Mit der Etablierung der adjuvanten und perioperativen Chemotherapie hat auch die Evaluation des Therapieansprechens beim Magenkarzinom eine Bedeutung erlangt. Dazu haben Becker et al. 2003 einen Vorschlag erarbeitet, der 4 Tumorregressionsgrade unterscheidet. Ein vollständiges Ansprechen ohne Nachweis residuellen Tumorgewebes entspricht einem Tumorregressionsgrad (TRG) 1a. Bei TRG1b nehmen die residuellen Tumorfunktionen <10 % des originären Tumorbetts ein, bei TRG2 10–50 % und bei TRG3 >50 % (Becker et al. 2003).

In zwei groß angelegten, prospektiven Nachfolgestudien konnten Becker et al. den prognostischen Wert des Tumorregressionsgrades eindrucksvoll belegen (Becker et al. 2011, 2012). Der Tumorregressionsgrad und der postoperative Nodalstatus erwiesen sich als unabhängige Prognosefaktoren für das Patientenüberleben (Becker et al. 2011) nach adjuvanter oder perioperativer Chemotherapie. Bei dem multifaktoriellen Prognosescore (PRSC) wurden 2 weitere Tumorparameter (ypT und ypN) aufgenommen und differenziert Patientengruppen mit signifikant unterschiedlichen Überlebenskurven (Becker et al. 2012). Bei einer umfassenden, 2 Standorte übergreifenden Auswertung von 850 neoadjuvant behandelten ösophagogastralen Adenokarzinomen bestätigte sich das Tumorregressionsgrading allerdings nicht als unabhängiger Prognosefaktor (Schmidt et al. 2014).

2.9 Prädiktive Diagnostik beim Magenkarzinom

In zunehmendem Maße kommen bei der Behandlung von Krebspatienten stufendiagnostische Verfahren an Biopsiegewebe zum Einsatz. Dies gilt insbesondere in der palliativen Situation. Dies wirft eine Reihe grundlegender neuer Probleme auf, die auch für das Magenkarzinom gelten. Das Magenkarzinom ist besonders durch seine Heterogenität gekennzeichnet. Dies lässt sich schon am Hämatoxylin/Eosin-gefärbten Schnittpräparat demonstrieren und hat zur Folge, dass bei der Bestimmung der HER2/neu-Status an der Biopsie ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für eine falsch-positive (3 %) und falsch-negative (24 %) Aussage besteht (Warneke et al. 2013). Dieses Problem ist tumorintrinsic und kann vielleicht durch eine standardisierte Probennahme verringert werden. Solche Standards sind aber bislang weder etabliert noch prospektiv validiert. Hier wurde kürzlich eine Expertenempfehlung erarbeitet. Anzustreben sind 5 tumortragende Biopsien aus verschiedenen Tumorarealen. Wenn die Anzahl der Biopsien für eine verlässliche HER2-Testung nicht ausreicht und/oder bei nicht eindeutigen Fällen (z. B. IHC2+, nicht auswertbares oder grenzwertiges ISH-Ergebnis), ist eine Rebiopsie zu fordern (Baretton et al. 2016).

Aus der HER2/neu-Diagnostik des Magenkarzinoms sind aber noch andere wichtige Lehren zu ziehen. Erkenntnisse, die an einer Tumorentität (z. B. Mammakarzinom oder kolorektales Karzinom) erhoben wurden, können nicht ungeprüft auf eine andere Tumorentität übertragen werden. Das HER2/neu-Scoring-System des Magenkarzinoms weicht vom Scoring-System des Mammakarzinoms ab und trennt außerdem die an einem Resektat und einem

Biopsat anzuwendenden Kriterien (Rüschoff et al. 2012). Die HER2/neu-Forschung am Magenkarzinom hat umfangreiche Ergebnisse hervorgebracht, die sich wie folgt zusammenfassen lassen (Chua u. Merrett 2012):

- Die HER2/neu-Überexpression korreliert signifikant mit der HER2-Genamplifikation
- Die HER2/neu-Überexpression ist im Primärtumor und in der Metastase heterogen
- HER2/neu ist häufiger in proximalen und intestinal differenzierten Tumoren überexprimiert

Es ist zurzeit unmöglich, der Literatur definitive Aussagen zur Bedeutung der HER2/neu-Überexpression und dem Patientenüberleben, dem lokalen Tumorwachstum (T-Kategorie), dem Nodalstatus (N-Kategorie) oder dem Tumorstadium (UICC) zu entnehmen (Chua u. Merrett 2012).

2.10 Danksagung

Die eigenen Studien zum Magenkarzinom werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (Ro 1173/11 und Ro1173/12).

Literaturverzeichnis

- Ahn HS, Lee HJ, Hahn S et al. (2010) Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer* 116: 5592–5598
- Baretton G, Dietel M, Geiser T et al. (2016) HER2-Testung beim Magenkarzinom – Ergebnisse eines deutschen Expertentreffens. *Pathologie* 37: 361–366
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C et al. (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98: 1521–1530
- Becker K, Langer R, Reim D et al. (2011) Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 253: 934–939
- Becker K, Reim D, Novotny A et al. (2012) Proposal for a multifactorial prognostic score that accurately classifies 3 groups of gastric carcinoma patients with different outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Ann Surg* 256: 1002–1007
- Böger C, Behrens HM, Röcken C (2016) Ki67 – An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol* 113: 46–54
- Cancer Genome Atlas Research (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202–209
- Caspritz SC, Ernst A, Folkerts J et al. (2015) Krebs in Deutschland 2011/12. Berlin, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Chua TC, Merrett ND (2012) Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes – a systematic review. *Int J Cancer* 130: 2845–2856
- Correa P (1988) A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 48: 3554–3560
- Correa P (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735–6740
- Cunningham D, Allum WH, Stenning (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11–20
- Deng N, Goh LK, Wang H et al. (2012) A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 61: 673–684
- Donner I, Kiviluoto T, Ristimäki A et al. (2015) Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer* 14: 241–246
- Fang WL, Huang KH, Chen JH et al. (2011) Comparison of the survival difference between AJCC 6th and 7th editions for gastric cancer patients. *World J Surg* 35: 2723–2729
- Hashimoto T, Ogawa R, Matsubara A et al. (2015) Familial adenomatous polyposis-associated and sporadic pyloric gland adenomas of the upper gastrointestinal tract share common genetic features. *Histopathology* 67: 689–698
- Kim SH, Ha TK, Kwon SJ (2011) Evaluation of the 7th AJCC TNM staging system in point of lymph node classification. *J Gastric Cancer* 11: 94–100
- Lauren T (1965) The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31–49
- Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY et al. (2010) Tumours of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 48–80
- Majewski IJ, Kluijft I, Cats A et al. (2013) An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 229: 621–629
- Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G et al. (2012) Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg* 255: 486–491
- Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM et al. (2015) Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Epub 2015 Sep 14
- Matsubara A, Sekine S, Kushima R et al. (2013) Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. *J Pathol* 229: 579–587
- Metzger ML, Behrens HM, Böger C et al. (2016) MET in gastric cancer – discarding a 10 % cutoff rule. *Histopathology* 68: 241.253
- Moehler et al. (2011) S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol* 49: 461–531
- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J et al. (2015) Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 16: e60–70
- Patel MI, Rhoads KF, Ma Y et al. (2013) Seventh edition (2010) of the AJCC/UICC staging system for gastric adenocarcinoma: is there room for improvement? *Ann Surg Oncol* 20: 1631–1638
- Post RS von der, Vogelaa IP, Carneiro F et al. (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 52: 361–374

- Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS et al. (2011) Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol* 18: 1869–1876
- Reim D, Loos M, Vogl F et al. (2013) Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 31: 263–271
- Röcken C, Behrens HM (2015) Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer – a critical appraisal. *Eur J Cancer* 51: 577–586
- Röcken C, Behrens HM, Böger C, Kruger S (2016) Clinicopathological characteristics of RHOA mutations in a Central European gastric cancer cohort. *J Clin Pathol* 69: 70–75
- Rüschoff J, Hanna W, Bilous M et al. (2012) HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 25: 637–650
- Salomao M, Luna AM, Sepulveda JL, Sepulveda AR (2015) Mutational analysis by next generation sequencing of gastric type dysplasia occurring in hyperplastic polyps of the stomach: Mutations in gastric hyperplastic polyps. *Exp Mol Pathol* 99: 468–473
- Schmidt T, Sivic L, Blank S et al. (2014) Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 110: 1712–1720
- Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C (2009) TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed, Wiley-Blackwell
- Stolte M (2003) The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 442: 99–106
- Sun Z, Wang ZN, Zhu Z et al. (2012) Evaluation of the seventh edition of American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer: results from a Chinese monoinstitutional study. *Ann Surg Oncol* 19: 1918–1927
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. (2001) Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784–789
- Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT et al. (2011) Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 29: 2364–2371
- Warneke VS, Behrens HM, Böger C et al. (2013) Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. *Ann Oncol* 24: 725–733
- Wood LD, Salaria SN, Cruise MW et al. (2014) Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 38: 389–393
- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al. (2012) Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61: 774–779
- Yoon HM, Ryu KW, Nam BH et al. (2012) Is the new seventh AJCC/UICC staging system appropriate for patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg* 214: 88–96

Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms

Kreis, M.; Seeliger, H. (Hrsg.)

2017, XIII, 211 S. 73 Abb., 54 Abb. in Farbe., Hardcover

ISBN: 978-3-662-53187-7