

Folge 5 Magenkarzinom

Durch blick

Dr. med. Simon Schallenberg

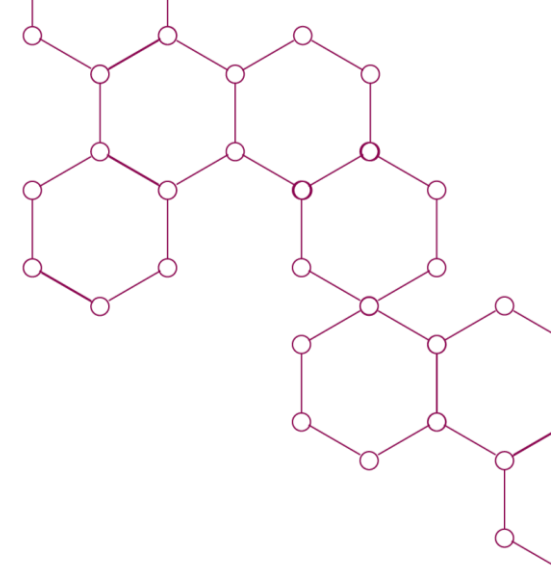
Dr. med. Mihnea Dragomir

Eine Fortbildung von AstraZeneca

25.01.2024

DE-66703-24

Durchblick – ein Tutorial für junge Patholog:innen



Motto:

Junge Patholog:innen für junge Patholog:innen
als Weggefährt:in in die Welt der Pathologie

Housekeeping



Bitte beachten Sie, dass
dieses Meeting
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE



Stellen Sie Ihre Fragen
gern jederzeit im Q/A Chat

Housekeeping

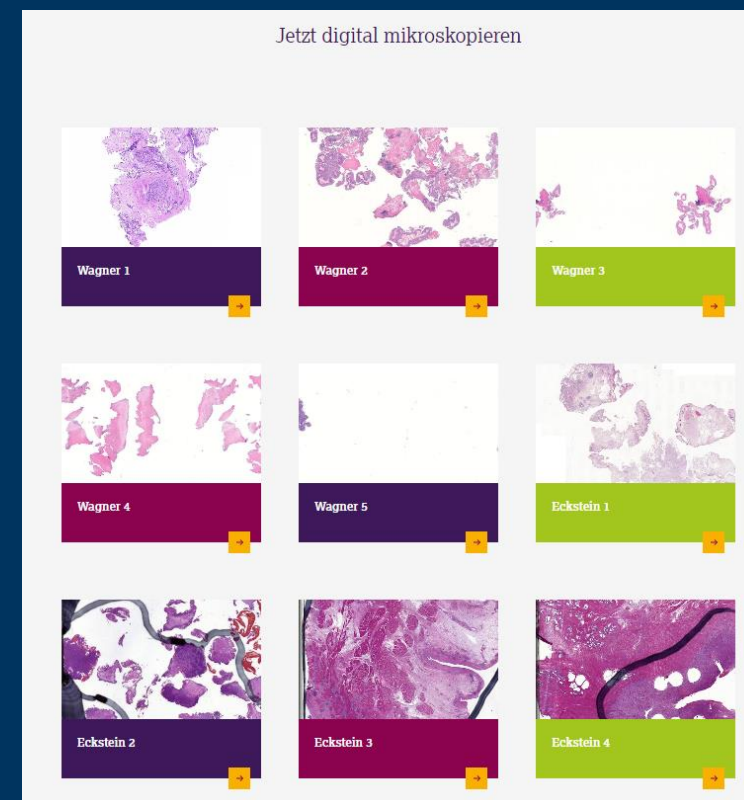


Bitte beachten Sie, dass
dieses Meeting
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE

<https://www.diagnostik-durchblick.de/module/webinar-1/>



Housekeeping



Bitte beachten Sie, dass
dieses Meeting
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE



Stellen Sie Ihre Fragen
gern jederzeit im Q/A Chat

Vorstellung der Referierenden



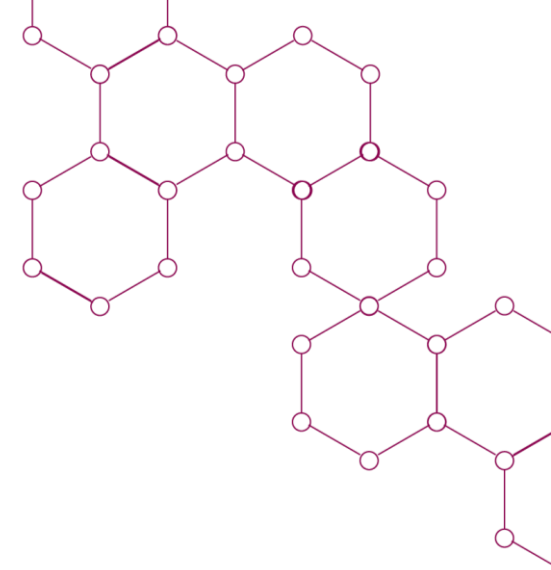
Dr. med. Simon Schallenberg

Facharzt für Pathologie
Charité Berlin



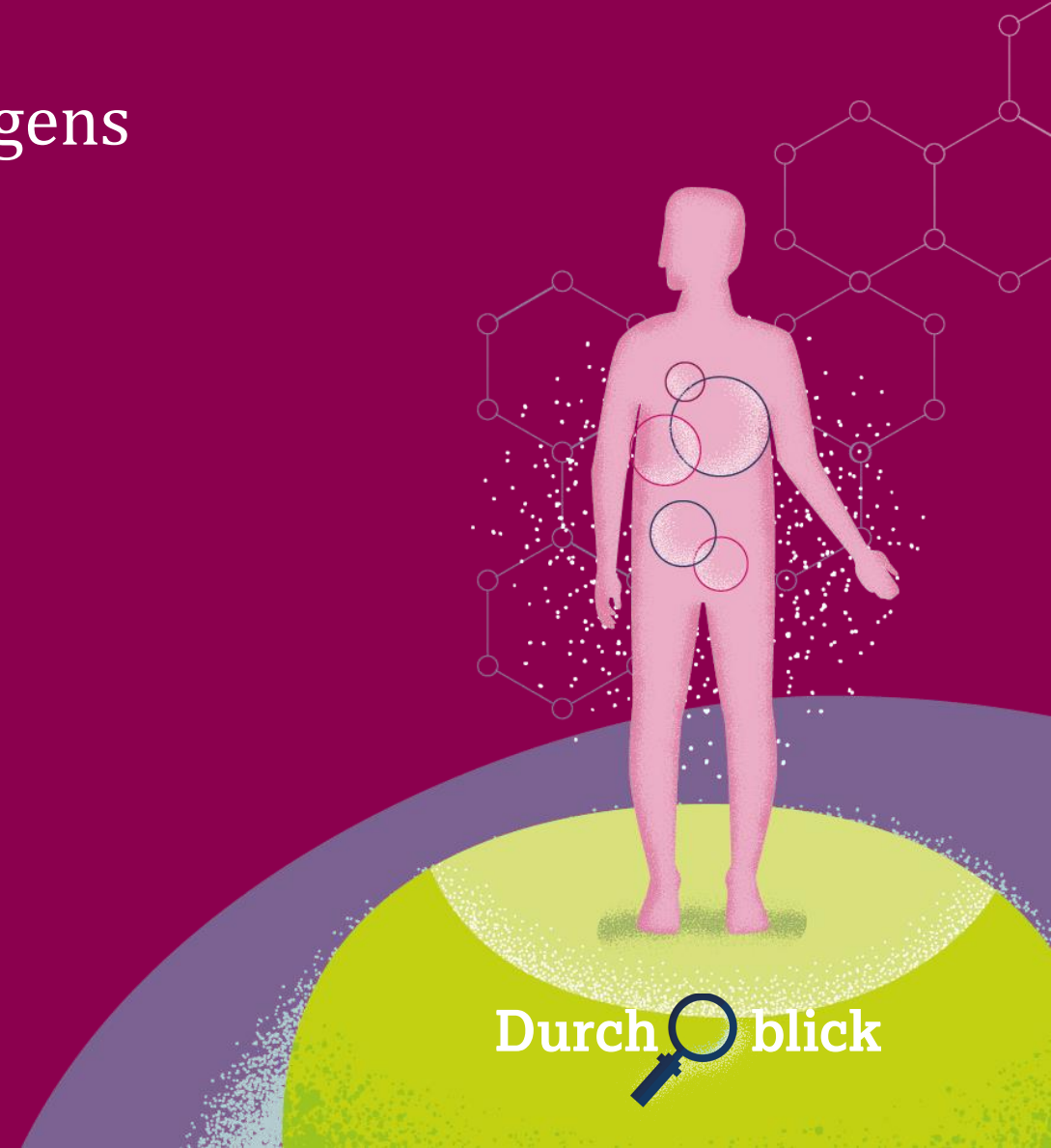
Dr. Mihnea P. Dragomir

Assistenzarzt für Pathologie
Charité Berlin

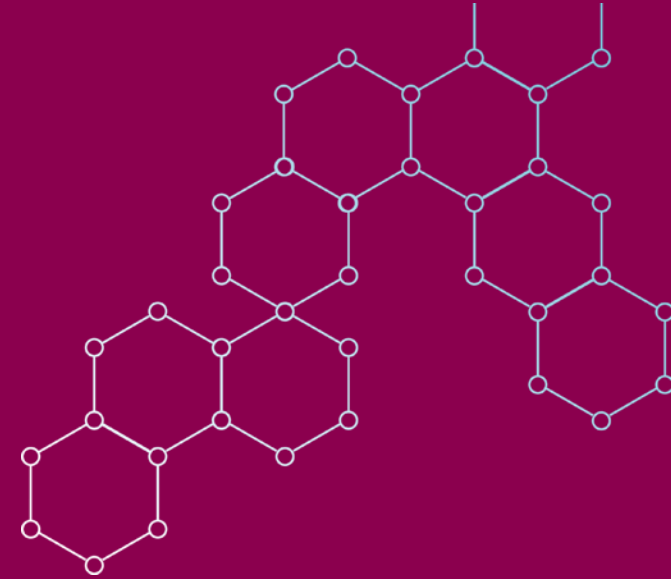


Agenda

1. Einführung – Adenokarzinom des Magens
2. 11 Fälle
3. Ausblick – Save the date

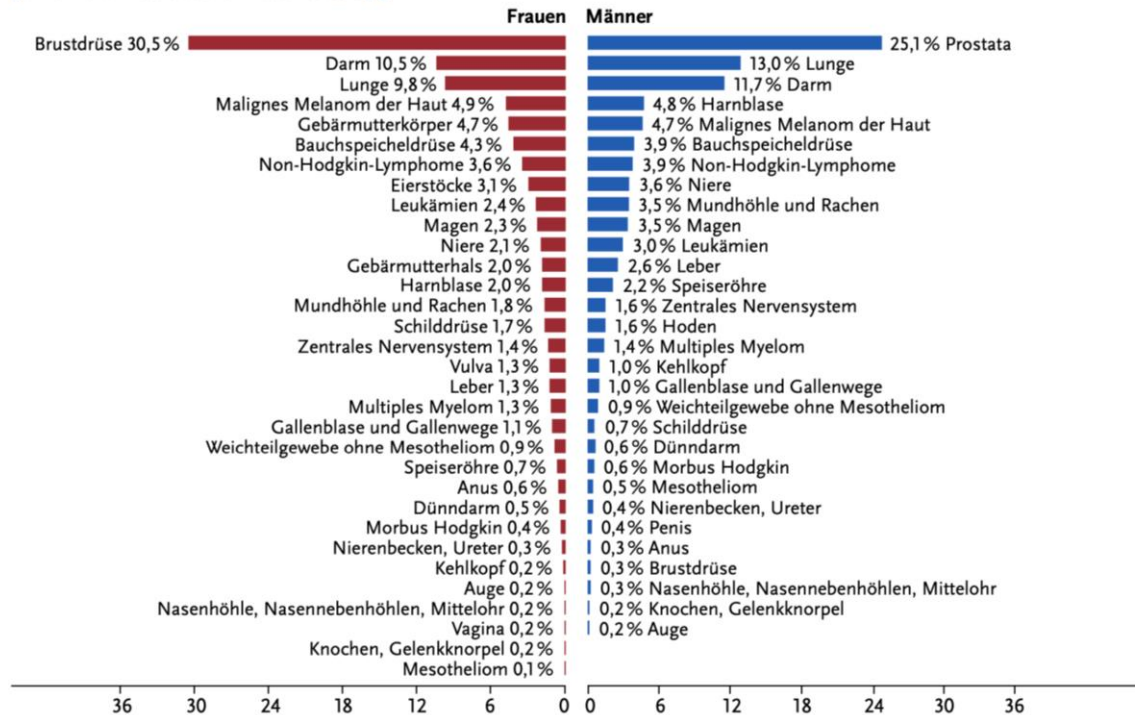


Einführung – Im Bauch von Leviathan

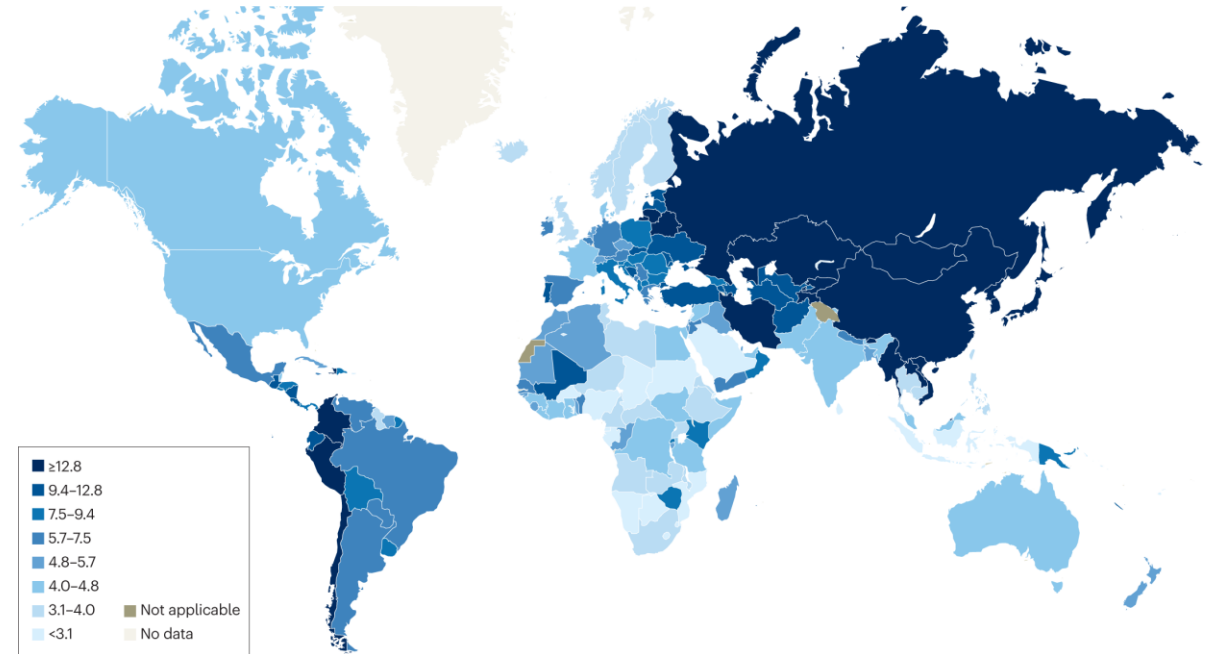


Epidemiologie

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020
(ohne nicht-melanotischen Hautkrebs, C44)



Krebsdaten.de

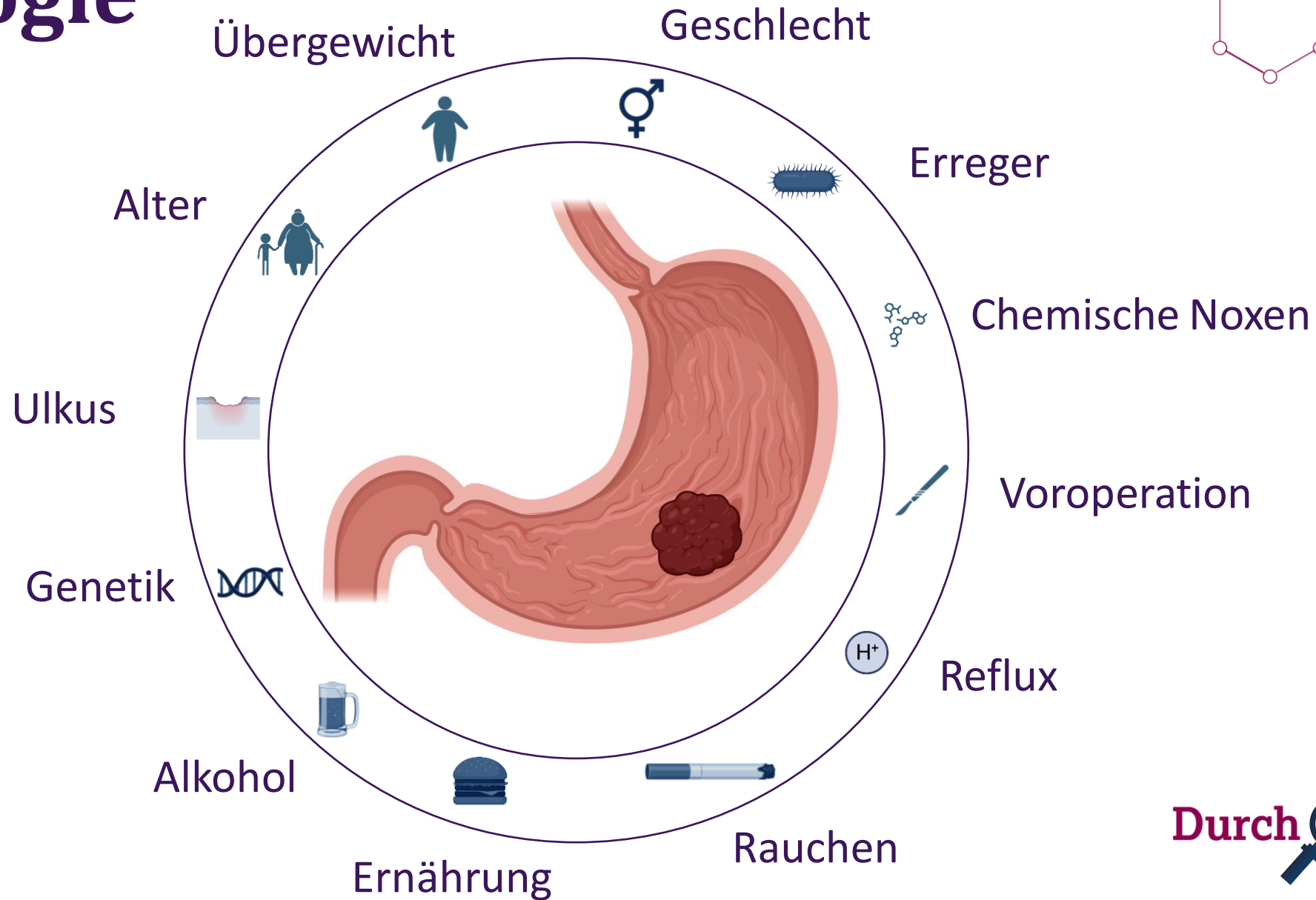


Thrift, A. P. et al. 2023

- Inzidenz: Ca. 16000/ Jahr
- 6-/ 7-häufigste Todesursache in Deutschland

Durch**blick**

Ätiologie



Morphologische Subtypen/ Klassifikation nach Laurén

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

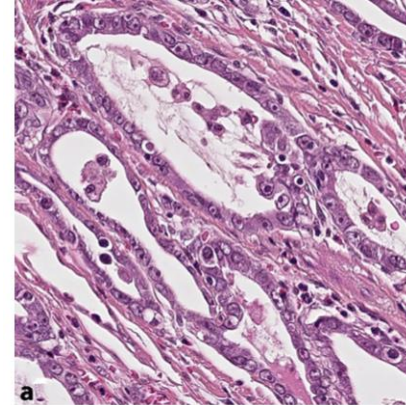
Epitheliale Tumoren	ICD-O M
Adenokarzinom	8140/3
1) Tubuläres Adenokarzinom	8211/3
2) Papilläres Adenokarzinom	8260/3
3) Muzinöses Adenokarzinom	8480/3
4) Gering kohäsives Karzinom (einschließlich Siegelringzellkarzinom und anderer Varianten)	8490/3
5) Gemischtes Adenokarzinom	8255/3
Adenosquamöses Karzinom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

Laurén

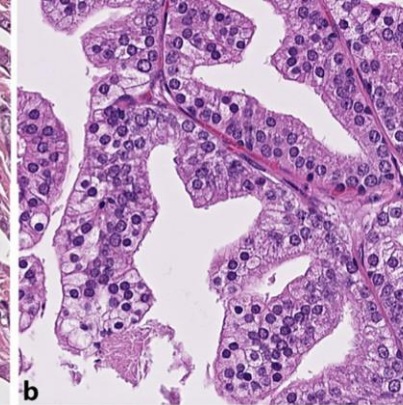
Intestinaler Typ

Diffuser Typ

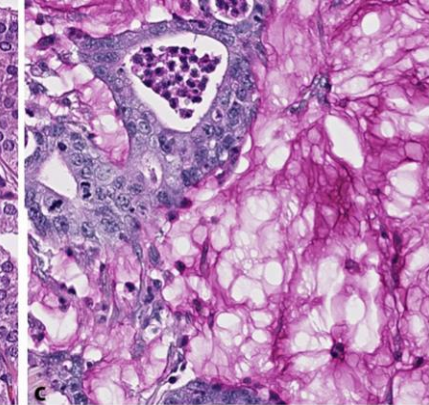
Indeterminiert



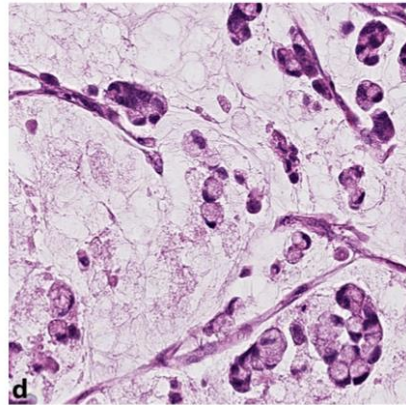
a Tubuläres Adenokarzinom



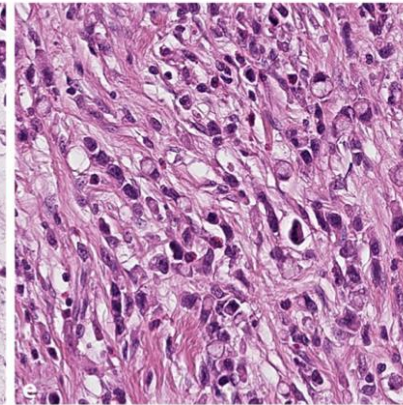
b Papilläres Adenokarzinom



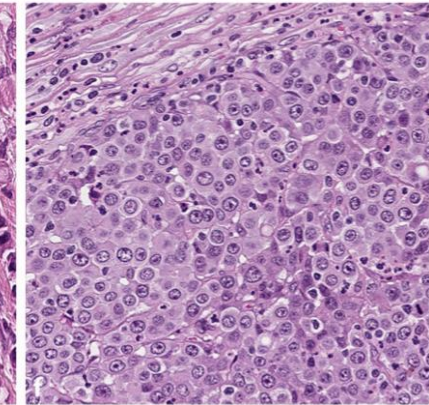
c Muzinöses Adenokarzinom



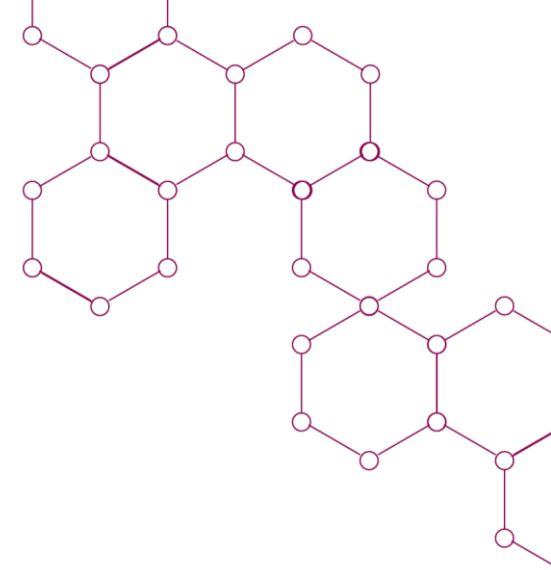
d Siegelringzellkarzinom



e Gering kohäsives Karzinom



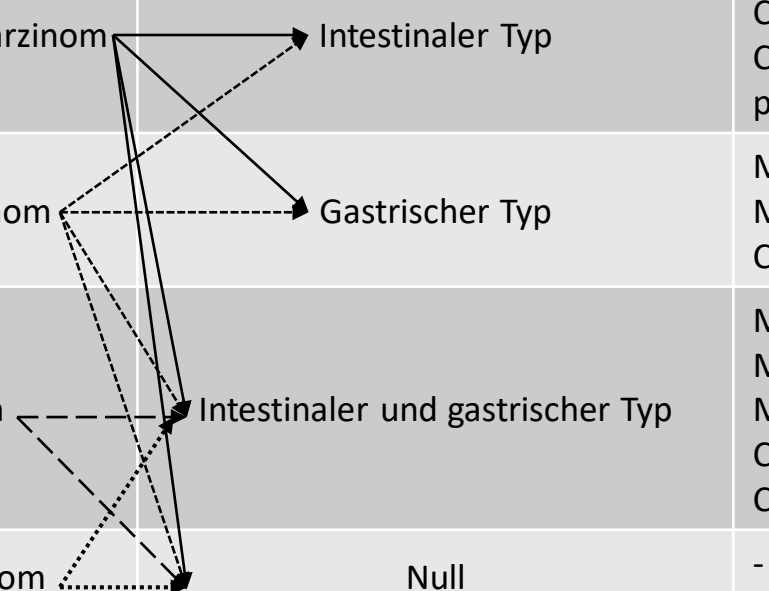
Medulläres Karzinom

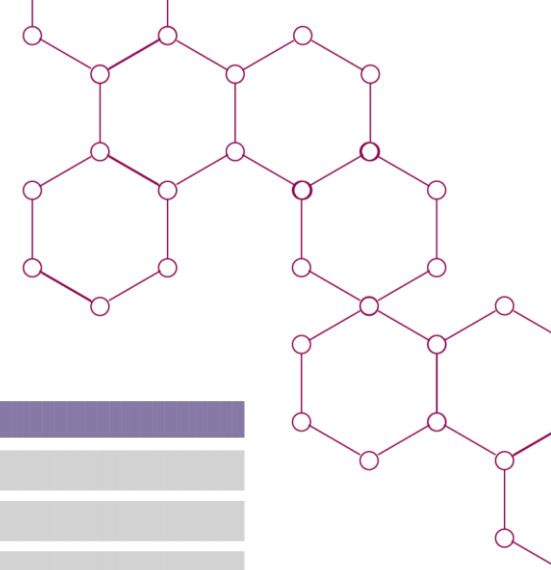


Phänotypische Klassifizierung

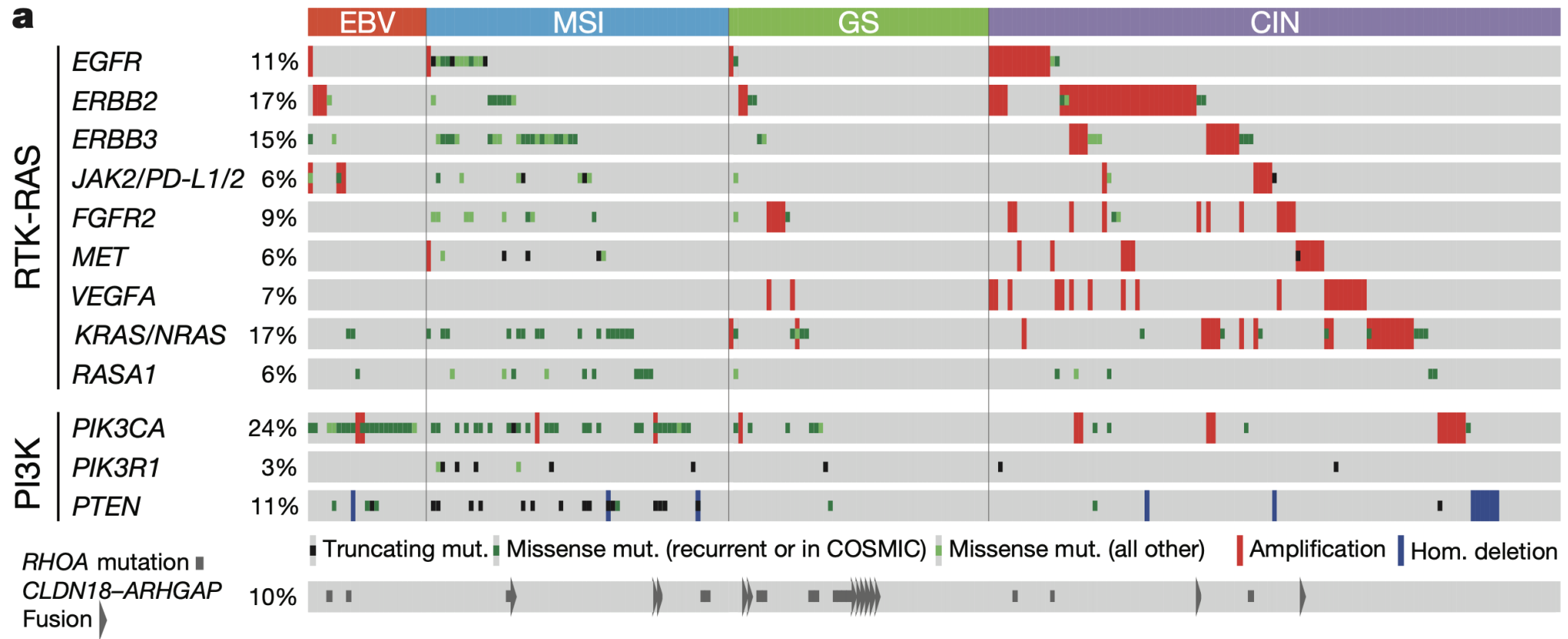
Phenotypische Einteilung nach Carneiro et al.

Histologie	Zelldifferenzierung	Marker
Tubuläres und papilläres Magenkarzinom	Intestinaler Typ	MUC2 CD10 CDX2 (high) p53 mut. pattern
Siegelringzelliges Magenkarzinom	Gastrischer Typ	MUC5AC MUC6 CDX2 (low)
Muzinöses Magenkarzinom	Intestinaler und gastrischer Typ	MUC5AC MUC6 MUC2 CD10 CDX2 (variable)
Undifferenziertes Magenkarzinom	Null	-



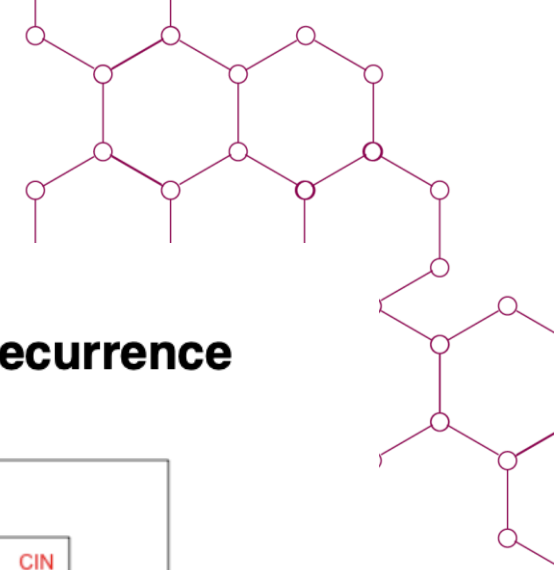


Molekulare Subtypen

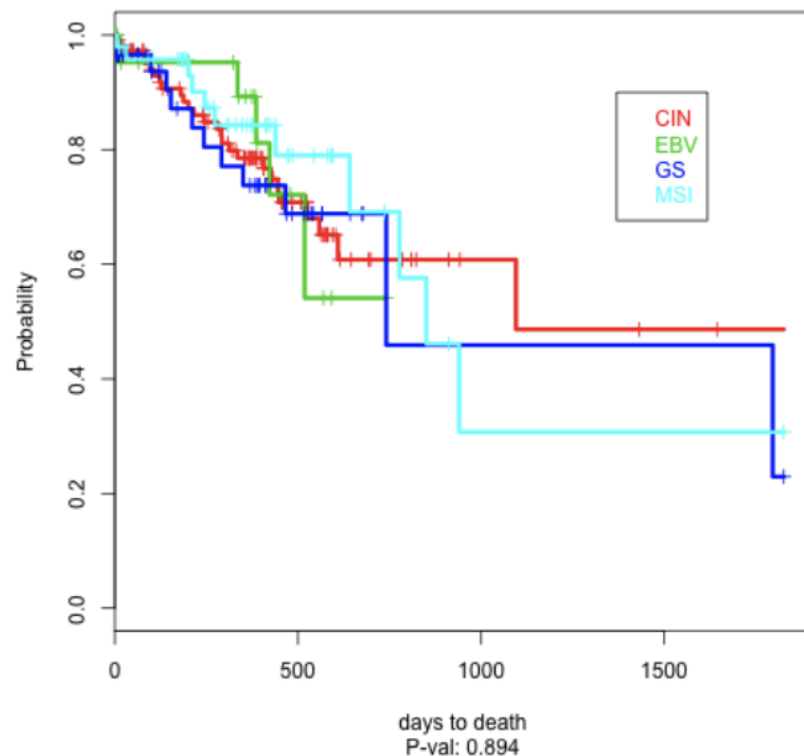


Cancer Genome Atlas Research Network 2014

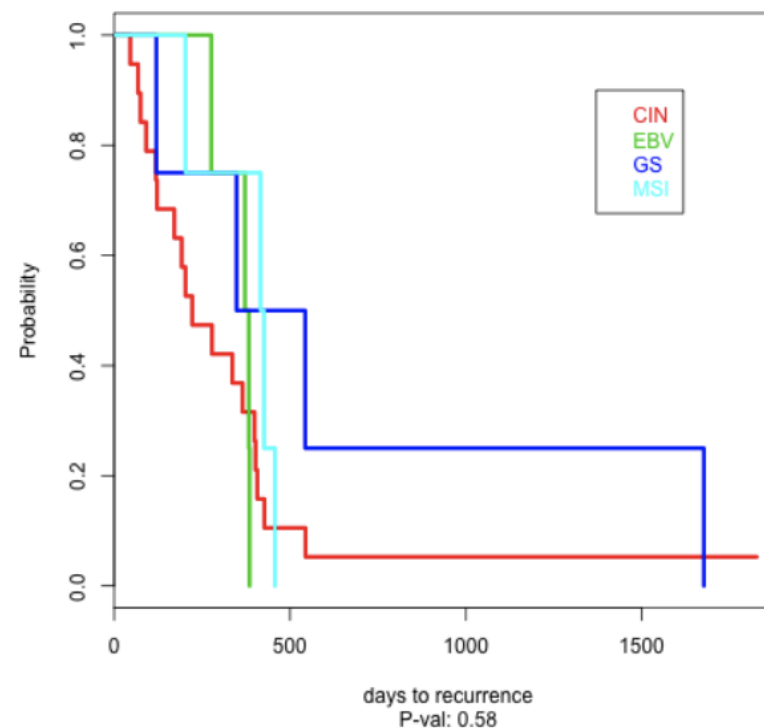
Molekulare Subtypen - Prognose



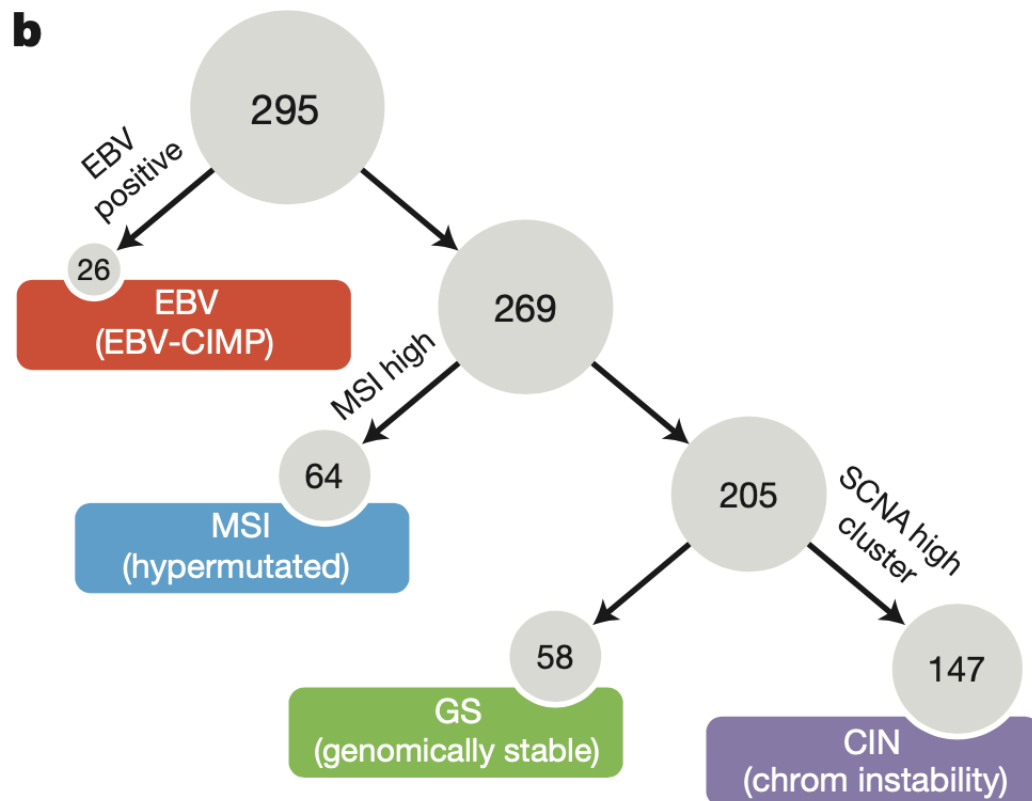
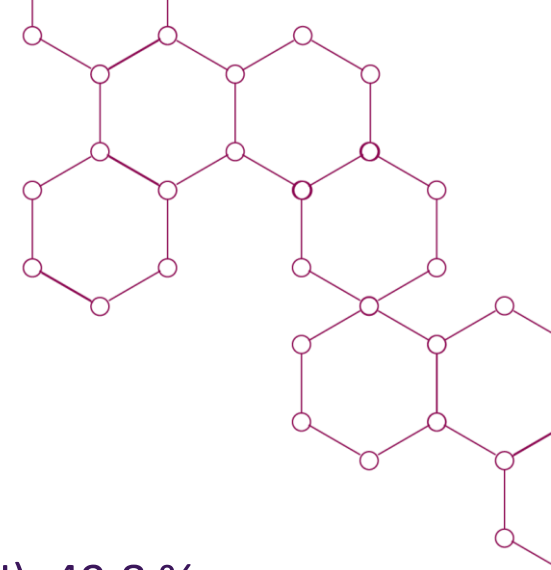
Molecular Subtype and Overall Survival



Molecular Subtype and Recurrence



Molekulare Subtypen - Verteilung



Cancer Genome Atlas Research Network 2014

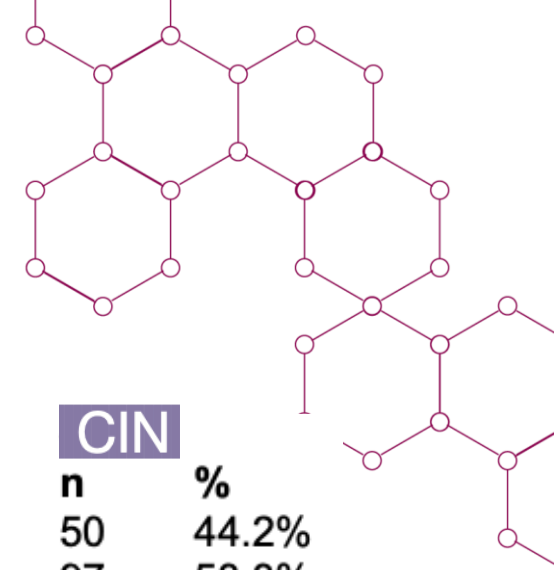
TCGA (n=295)

1. Chromosomal instabil (CIN): 49,8 %
2. Mikrosatelliteninstabil (MSI): 21,7 %
3. Genomisch stabil (GS): 19,7 %
4. EBV positiv: 8,8 %

Köln, GCGC (n=470)

1. Chromosomal instabil (CIN): 75,7 %
2. Mikrosatelliteninstabil (MSI): 11,3 %
3. Genomisch stabil (GS): 7,9 %
4. EBV positiv: 5,1 %

Molekulare Subtypen - Histologie



	Total		EBV		MSI		GS		CIN	
Gender	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
FEMALE	113	38.3%	5	4.4%	36	31.9%	22	19.5%	50	44.2%
MALE	182	61.7%	21	11.5%	28	15.4%	36	19.8%	97	53.3%
Lauren Class										
Diffuse	69	23.4	5	7.2%	6	8.7%	40	58.0%	18	26.1%
Intestinal	196	66.4	15	7.7%	48	24.5%	15	7.7%	118	60.2%
Mixed	19	6.4	3	15.8%	3	15.8%	3	15.8%	10	52.6%
Not specified	11	3.7	3	27.3%	7	63.6%	0	0.0%	1	9.1%
WHO Class										
Mixed	19	6.4	3	15.8%	3	15.8%	3	15.8%	10	52.6%
Mucinous	18	6.1	0	0.0%	7	38.9%	2	11.1%	9	50.0%
Papillary	22	7.5	1	4.5%	4	18.2%	2	9.1%	15	68.2%
Poor cohesive	69	23.4	5	7.2%	6	8.7%	40	58.0%	18	26.1%
Tubular	140	47.5	9	6.4%	35	25.0%	9	6.4%	87	62.1%
Not specified	27	9.2	8	29.6%	9	33.3%	2	7.4%	8	29.6%

Subtypisierung in der Praxis

Molekularer Subtyp	Immunhistochemische Marker
EBV	<ul style="list-style-type: none">• EBER-ISH• PD-L1+
MSI	<ul style="list-style-type: none">• MSH6-, PMS2- Ausfall• PD-L1+
GS	<ul style="list-style-type: none">• Diffuse-/ siegelringzellige Morphologie• Her2-• CDH1-
CIS	<ul style="list-style-type: none">• Intestinale Morphologie• Her2+• P53-Mutationsmuster

Panel

1. EBER-ISH
2. PD-L1
3. MSH6
4. PMS2
5. HER2
6. CDH1
7. p53

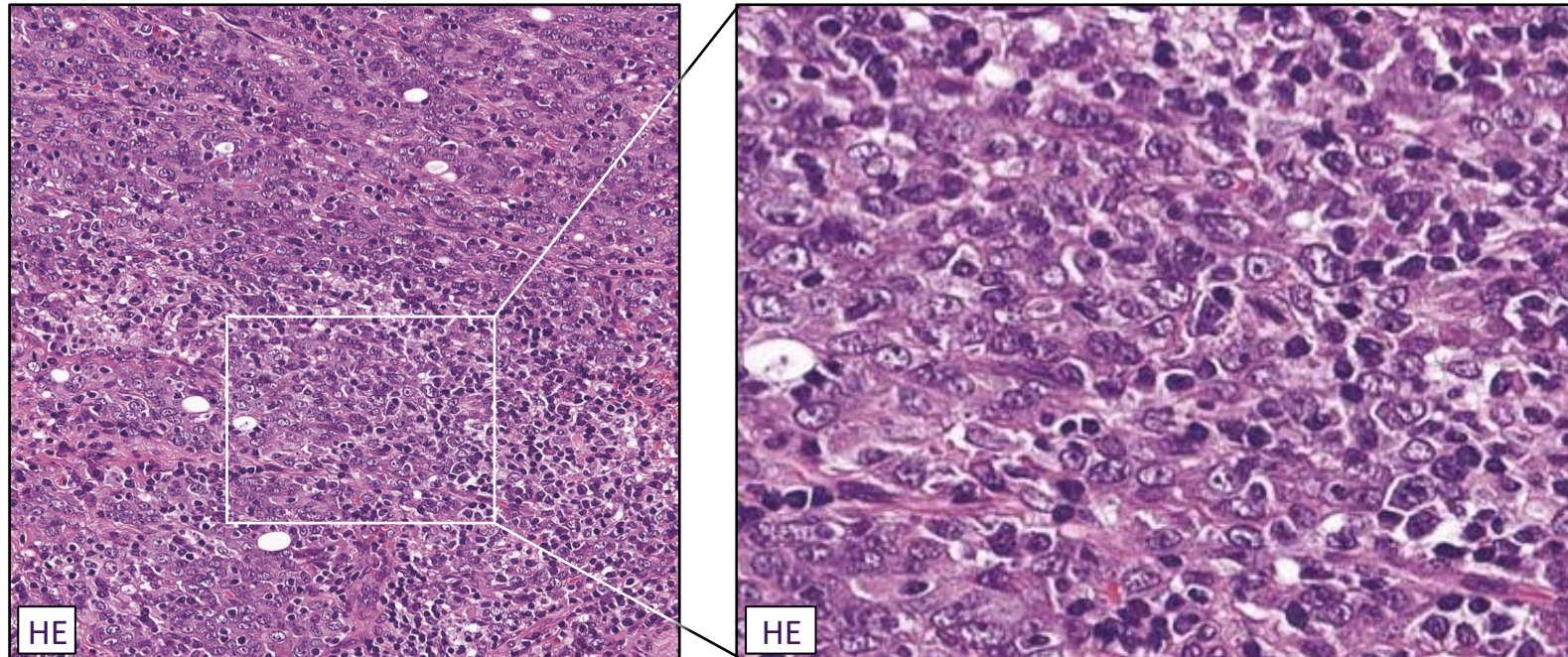
Fall 1

- 65 Jahre alter Patient
- Rezidivierendes Erbrechen
- Gewichtsabnahme



Altmeyers.org

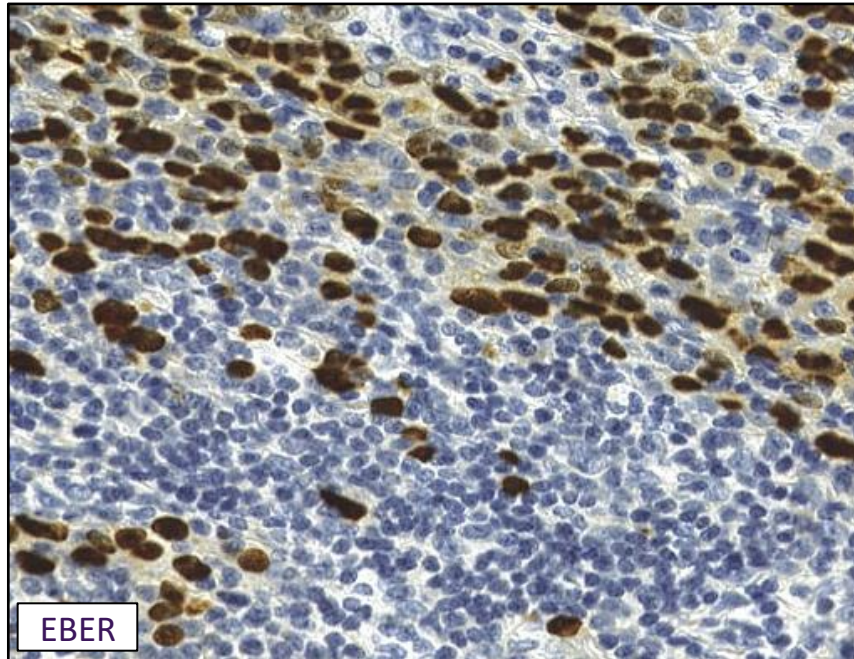
Fall 1 – EBV-assoziiertes Magenkarzinom



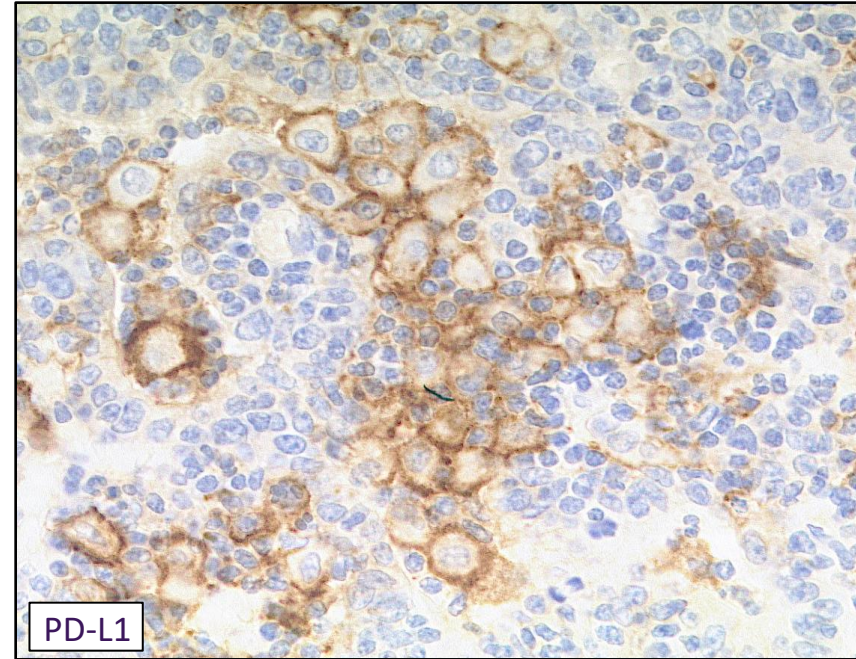
Tumourclassification.iarc.who.int

- Pleomorphe Karzinomzellen formen kleine, schlecht abgrenzbare Drüsen und Trabekel
- Lymphozytäres Begleitinfiltrat

Fall 1 – EBV-assoziiertes Magenkarzinom

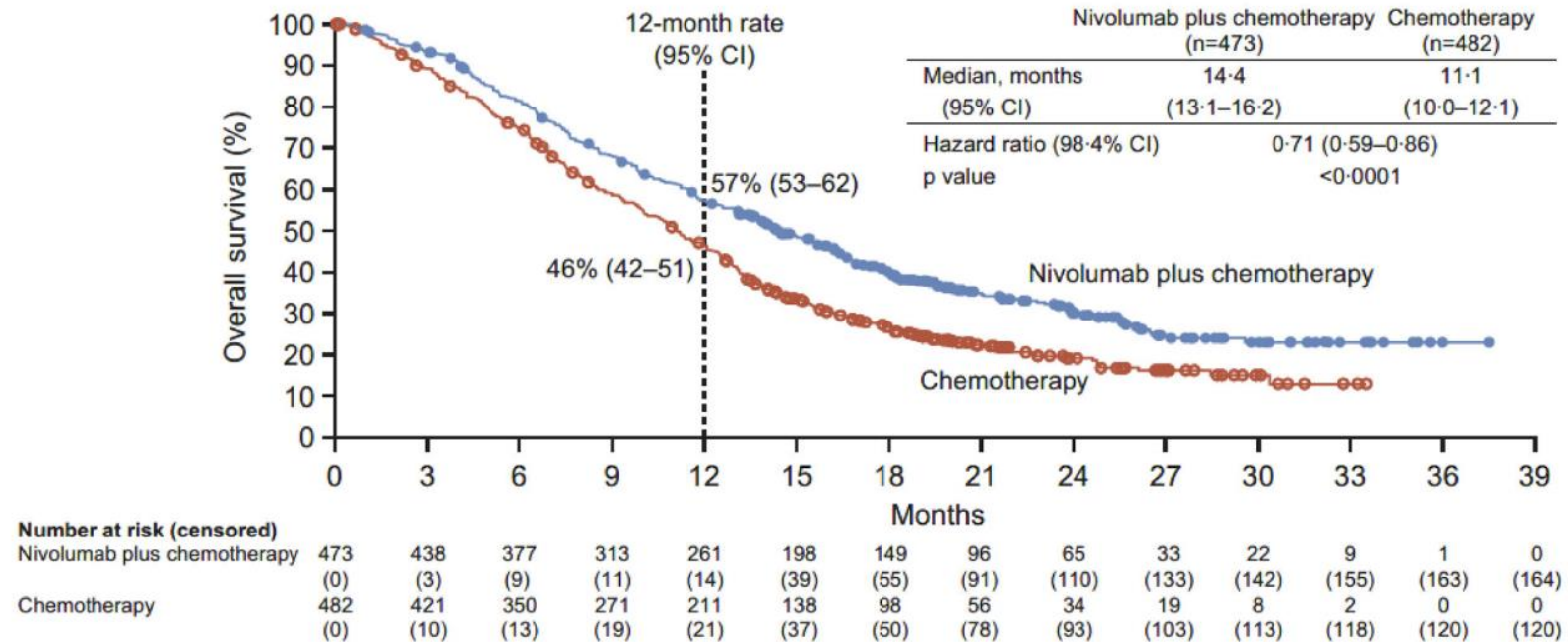
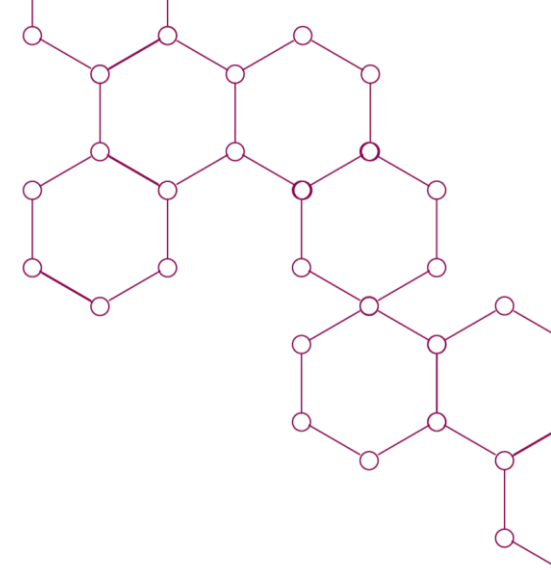


Tumourclassification.iarc.who.int



- Immunohistochemie: EBER-ISH, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, PD-L1
- Molekulare Subtypen: EBV, MSI

Fall 1 – EBV-assoziiertes Magenkarzinom



Janjigian, YY et al. 2021

- CheckMate-Study 649: Nivolumab + Chemotherapie zeigen verbessertes OS/ PFS als alleinige Chemotherpaie in unbehandelten Her2-negativen Magenkarzinomen bei CPS ≥ 1 und ≥ 5
- EMA-Zulassung: Nivolumab CPS ≥ 5 (Pembrolizumab ≥ 10)

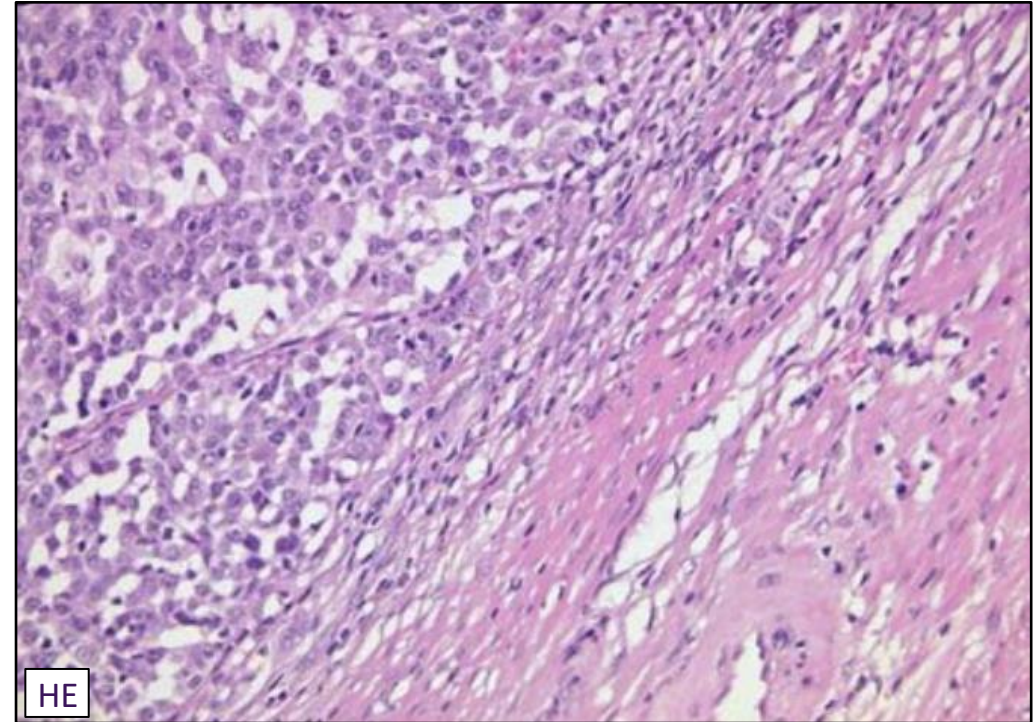
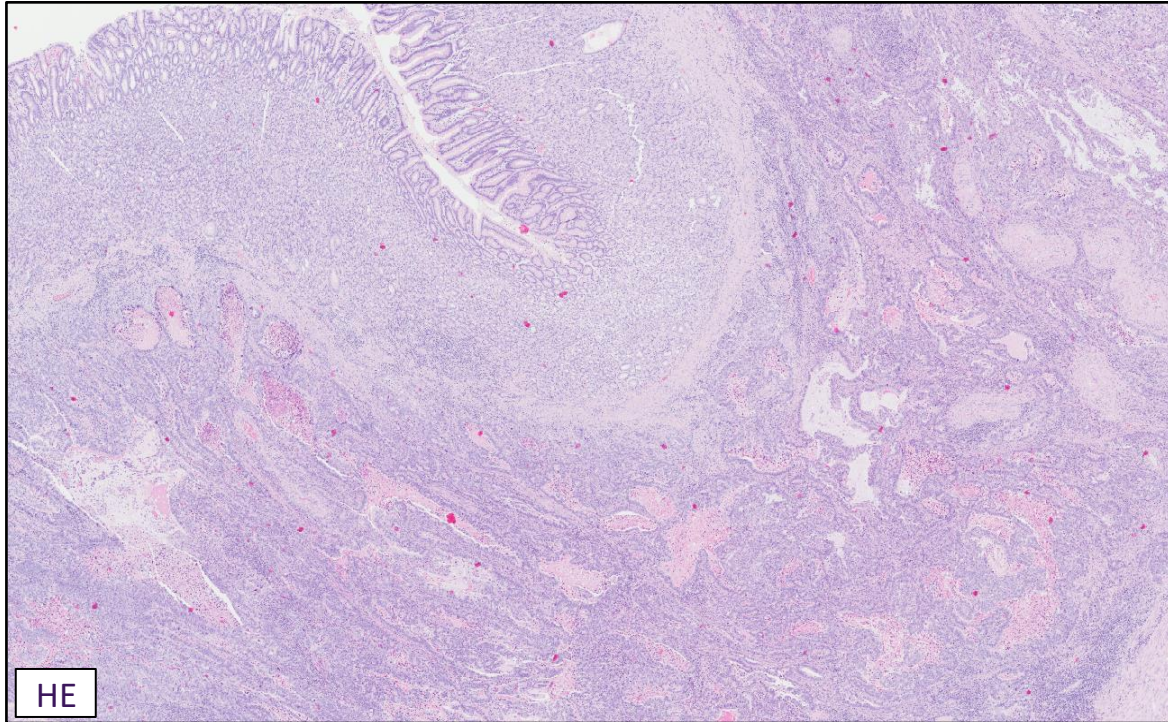
Fall 2

- 45 Jahre alte Patientin
- Inappetenz
- Druckgefühl im Oberbauch
- Foetor ex ore
- Rezidivierende Hauttumore



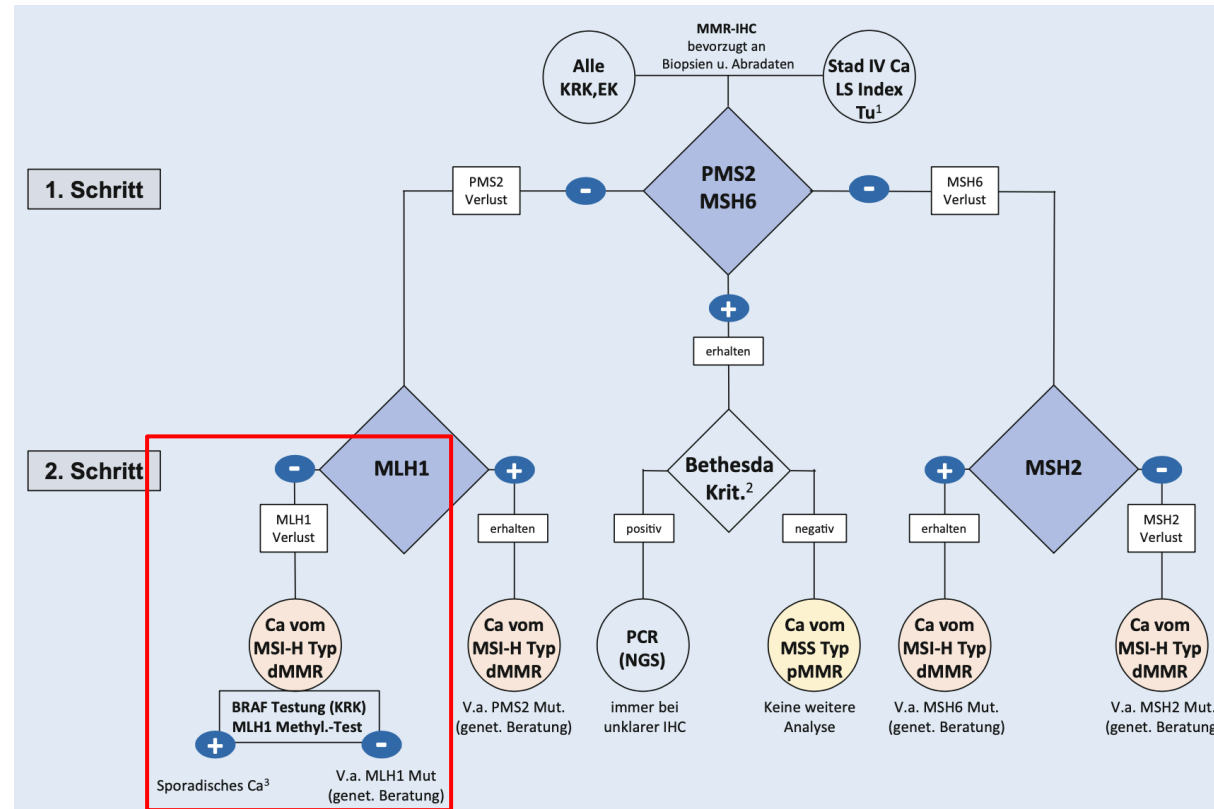
Altmeyers.org

Fall 2 – MSI Magenkarzinom



- Scharf abgesetzte Invasionsfront (sog. „pushing margin“)
- Crohn-ähnliches Entzündungsinfiltrat mit Lymphozytenaggregaten im Tumorrandbereich

Fall 2 – MSI Magenkarzinom



Rüschhoff, J. et al. 2021

- I. d. R. liegt eine Promotormethylierung von MLH1 als Ursache dem Verlust von MLH1 und PMS2 zugrunde
→ Keine BRAF-Testung sondern direkt MLH1-Methyl.-Test

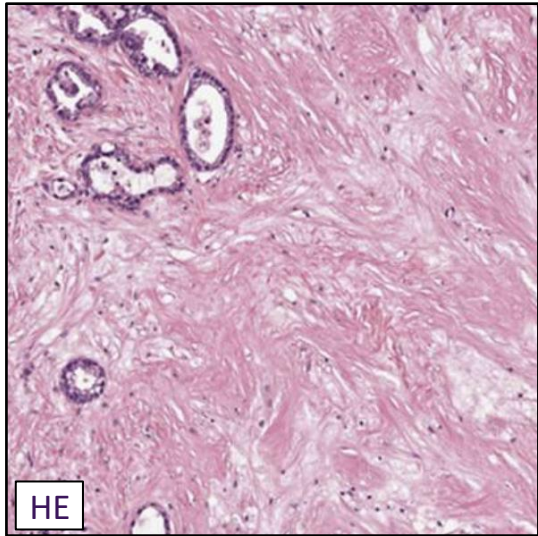
Fall 3

- 65 Jahre alter Patient
- Gewichtsabnahme
- Oberbauchschmerzen



Hejna M. et al. 2016

Fall X3 – neoadj. Magenkarzinom



Thies, S. et al. 2013

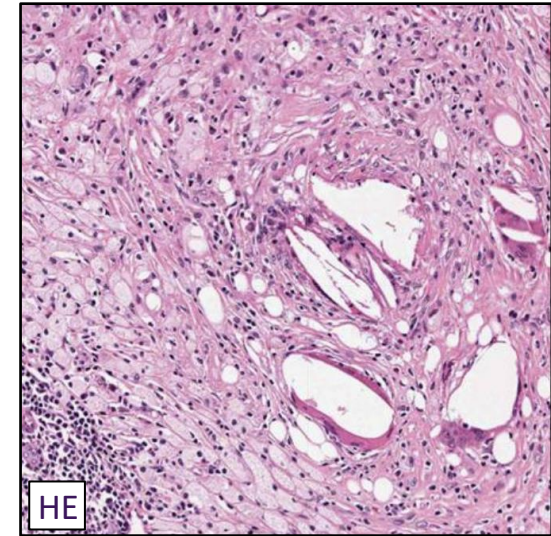
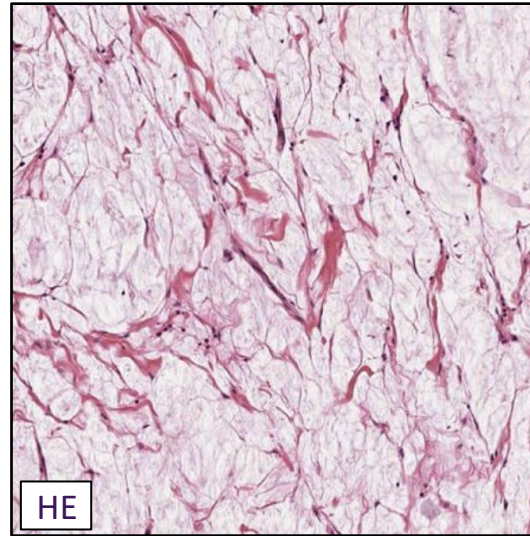
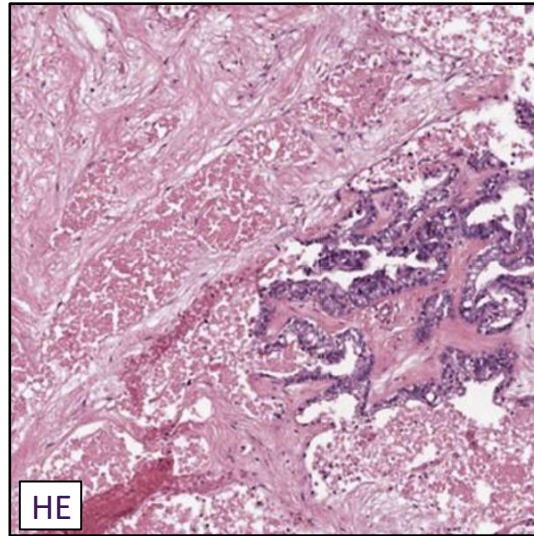


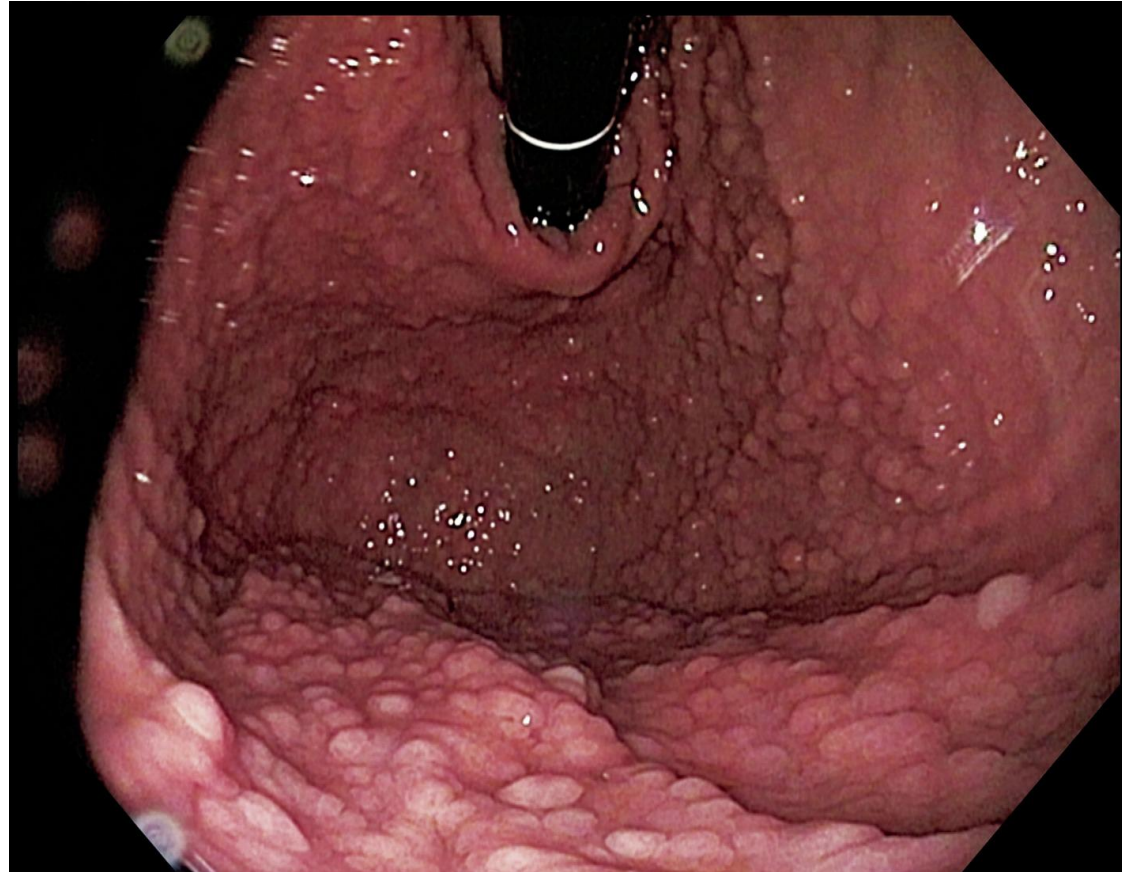
TABLE 2
Grading of Histopathologic Regression in the Primary Tumor Bed

Grade	Description
1a	No residual tumor/tumor bed
1b	< 10% residual tumor/tumor bed
2	10–50% residual tumor/tumor bed
3	> 50% residual tumor/tumor bed

Becker, K. et al. 2003

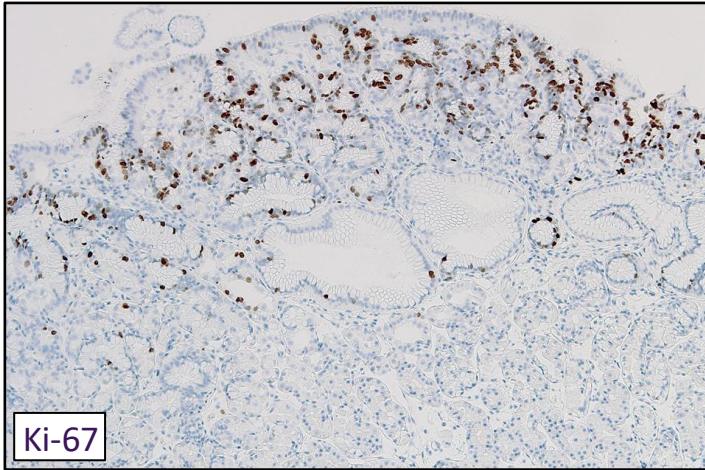
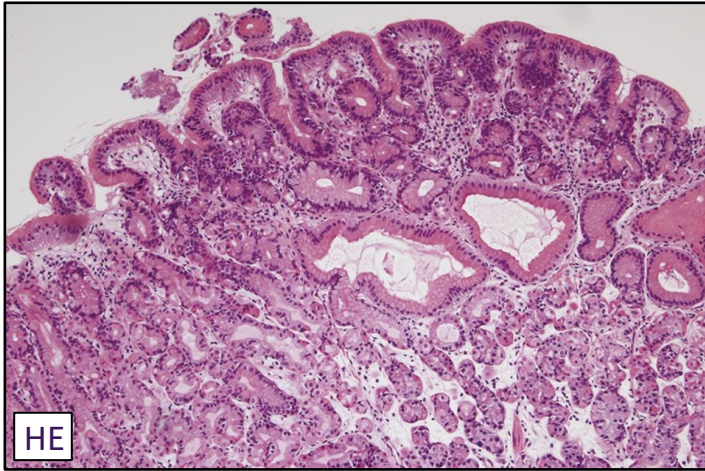
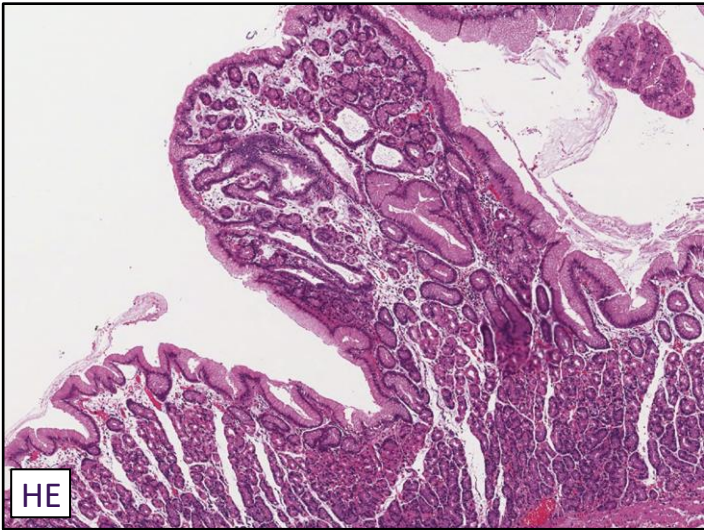
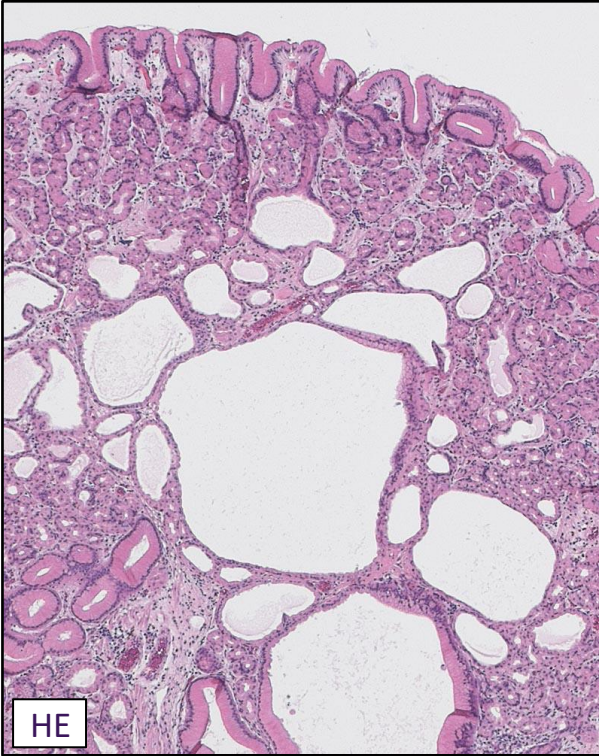
Fall 4

- 30 Jahre alter Patient
- Positive Familienanamnese
- Kontrollgastroskopie



Tumourclassification.iarc.who.int

Fall 4 – Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

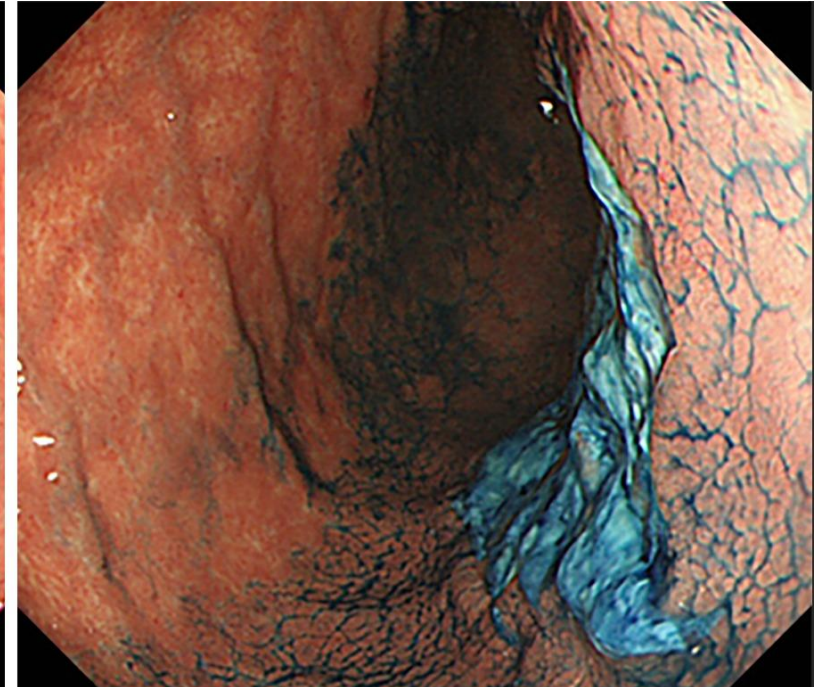
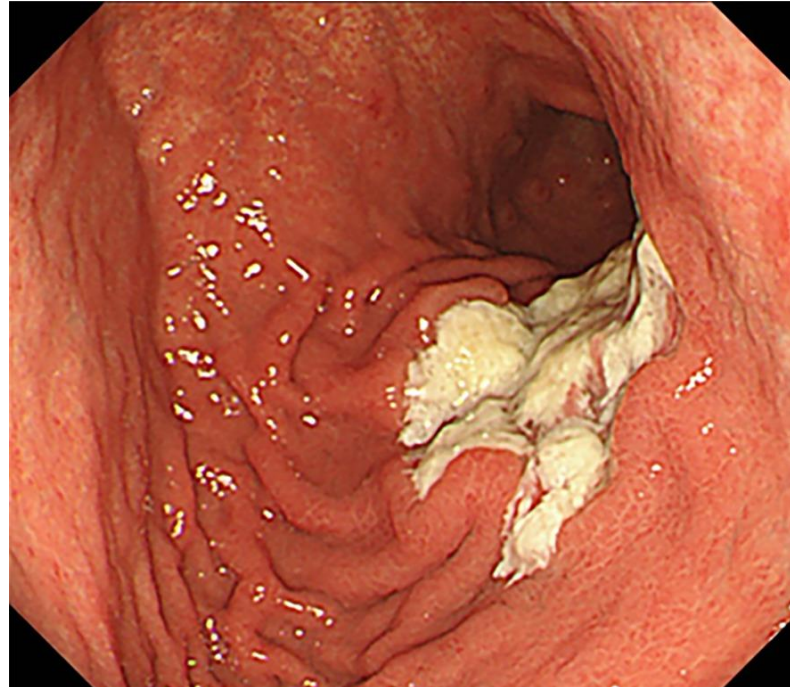


Essential criteria
1. Phenotypic features:
<ul style="list-style-type: none"> • Proximal (body and fundus) gastric polyposis with antral sparing; no evidence of colorectal or duodenal polyposis* • > 100 polyps carpeting the proximal stomach in the index patient or > 30 polyps in a first-degree relative of another patient • Predominantly fundic gland polyps and/or fundic gland-like polyps
2. Proband or family member with either dysplastic fundic gland polyps or gastric adenocarcinoma
3. Mutation in the chr5:112043220_112043224 region of promoter 1B of APC ^{8,9}
Supportive criteria (families in whom genetic testing could be considered)
1. Family history (autosomal dominant pattern of inheritance)
2. Spectrum of other histological lesions: hyperproliferative aberrant pits, hyperplastic polyps, gastric-type adenomas
<small>*Exclusions include other heritable gastric polyposis syndromes and use of proton-pump inhibitors; in patients on proton-pump inhibitors, it is recommended to repeat the endoscopy off therapy. ⁸The point mutations that segregate with GAPPS (c.-191T>C, c.-192A>G, and c.-195A>C) are all positioned within the YY1 binding motif of the APC gene. ⁹Familial adenomatous polyposis has also been caused by these mutations; although criteria for GAPPS mean there is no colorectal polyposis, testing for promoter 1B variants should still be considered for patients with familial adenomatous polyposis that are APC mutation-negative, especially if they also have fundic gland polyps.</small>

Pathorama.ch

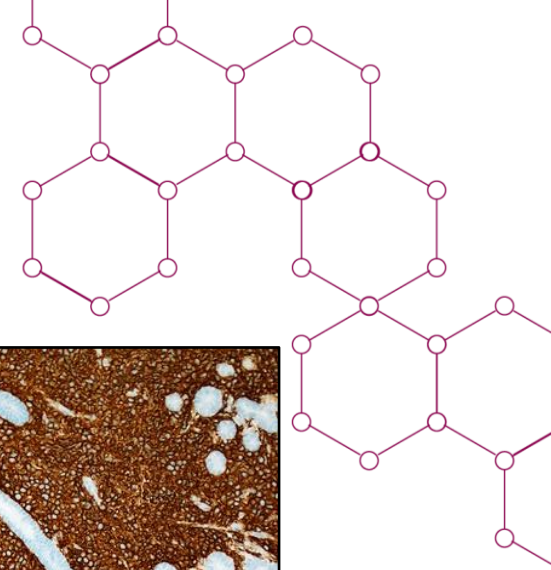
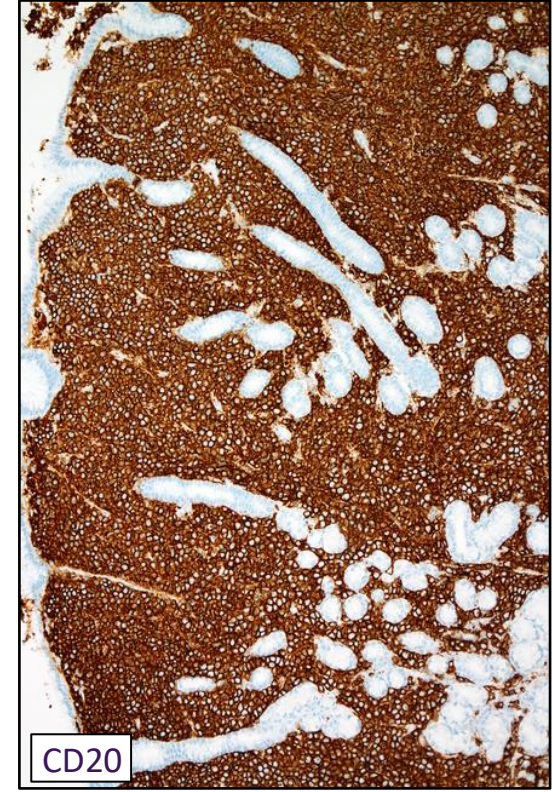
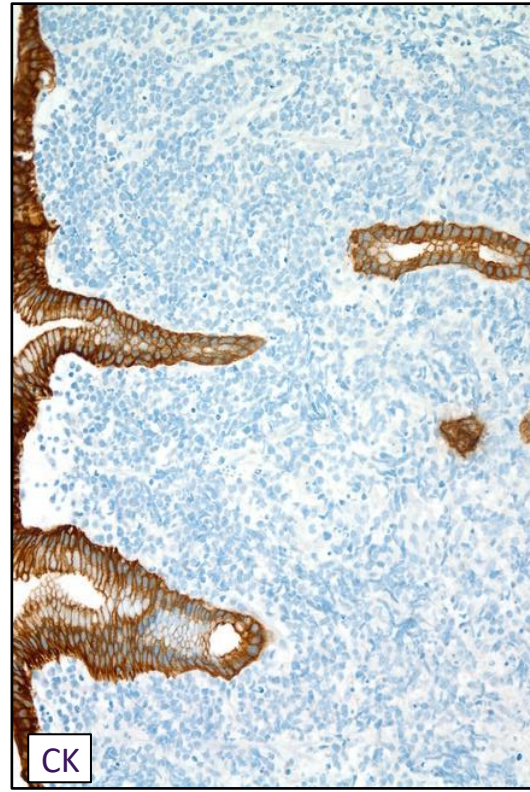
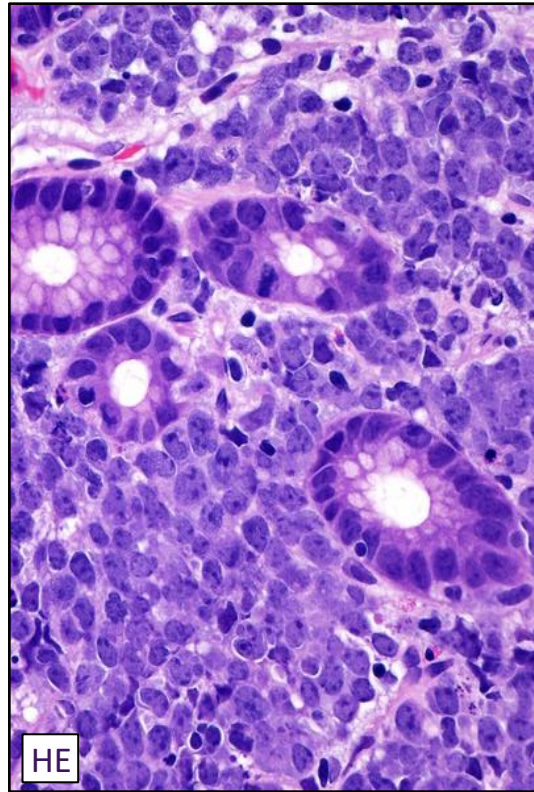
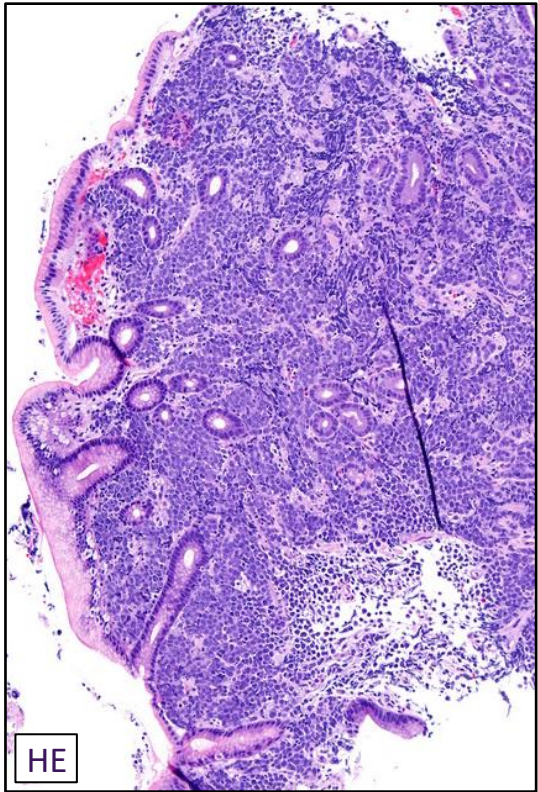
Fall 5

- 70 Jahre alte Patientin
- Übelkeit
- Sodbrennen



Tumourclassification.iarc.who.int

Fall 5 – DLBCL



Webpathology.com

- Bei dissoziativem Wachsmuster oder geringer Differenzierung: CK-Färbung

Fall 6 (manchmal sind Pathologen nicht zu spät!)

KL: Leichte Bauchschmerzen,

55 J., M

ÖGD: unregelmäßiges, erythematöse Areal.



Early gastric cancer

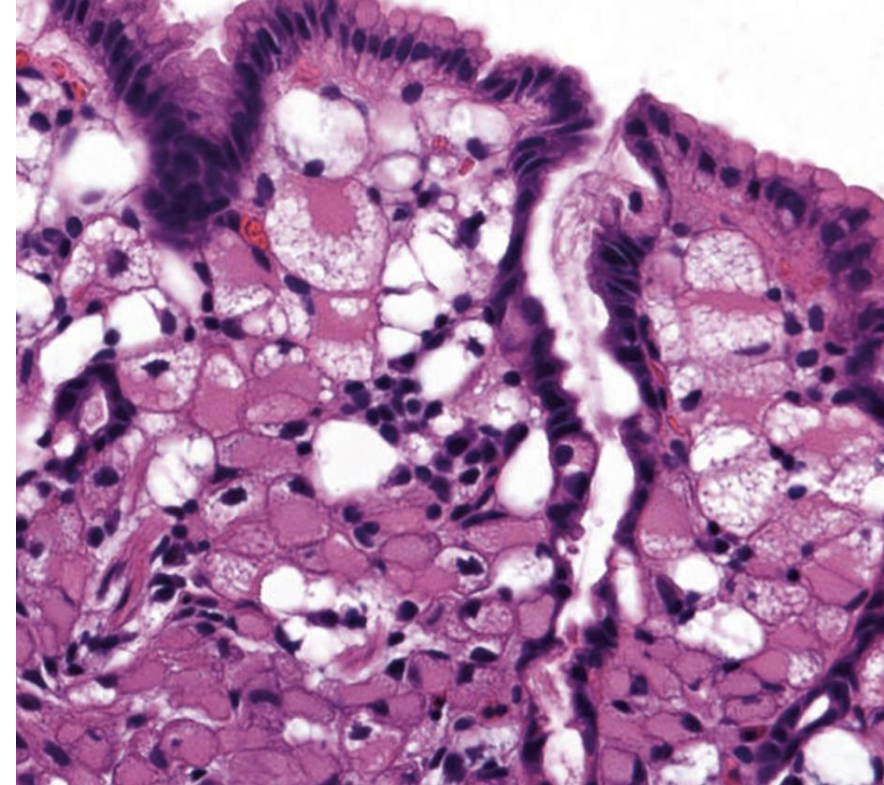
Def: Magenkarzinom mit Infiltration der Mucosa/Submucosa unabhängig von N Stadium.

Prognose:

- Zwischen 3-20% zeigen N+
- 5 Jahre OS von 95%.

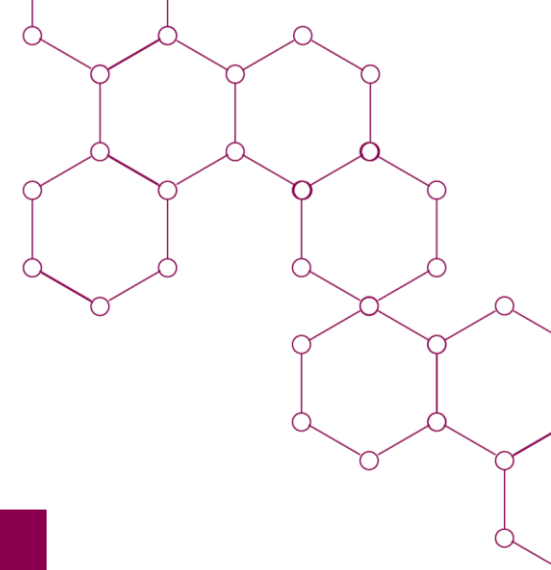
Kriterien einer kuratierbare Resektion:

1. R0 insbesondere zur Tiefe;
2. Tumorgroße < 3 cm;
3. Infiltration < 500 microm;
4. Morphologie: tubular/papilär;
5. L0 und V0;
6. Keine Ulzeration.



From WHO 5th Edition.

Early gastric cancer



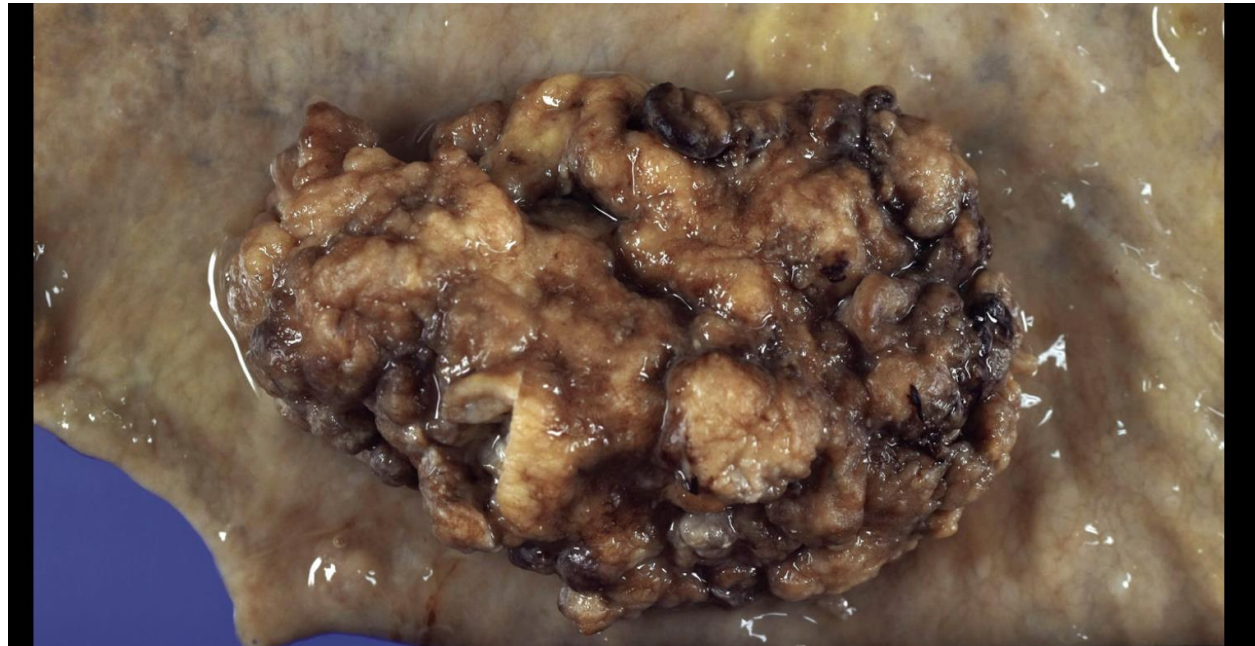
Indikationen für endoskopische submukosale Dissektionen				
	Grading	Lokalisation	Größe	Ulzeration
1	G1 und G2	intramukosal	≤ 2 cm	Nein
2	G1 und G2	intramukosal	≤ 3 cm	Ja
3	G1 und G2	Submukosal (maximal 500 microm)	≤ 3 cm	-
4	G3	intramukosal	≤ 2 cm	Nein

Fall 7 (klassische Morphologie)

KL: Bauchschmerzen, Dyspepsie.

72 J., M

ÖGD: Polypoider Tumor



From WHO 5th Edition.

Tubuläres Adenokarzinom

Def: GAC mit tubulärer Morphologie

Ep: häufigster Morphologie, ~50%.

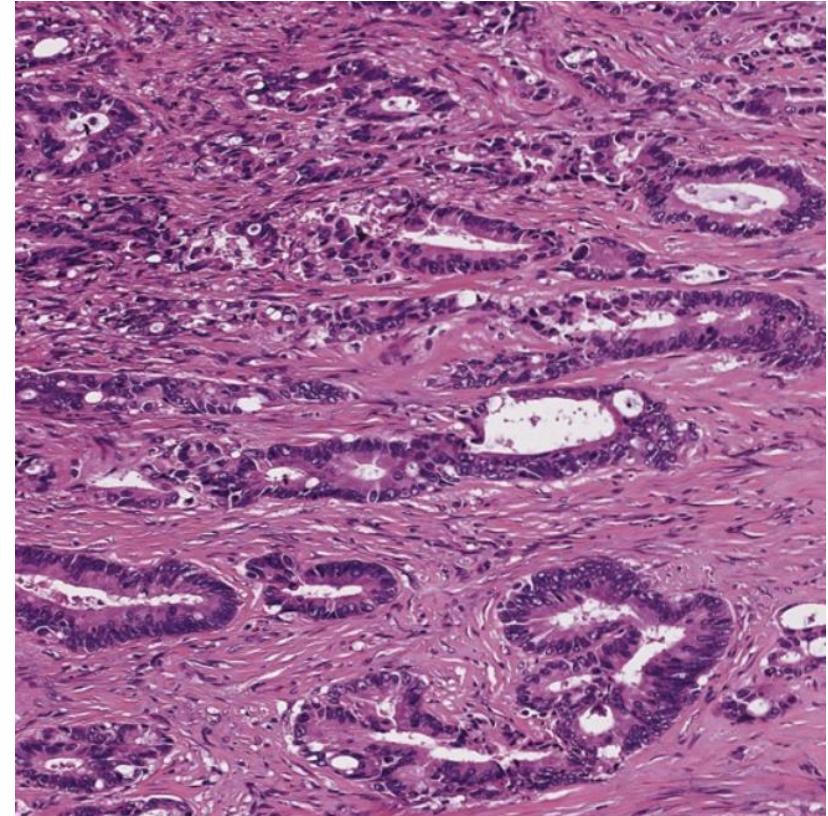
PG: Helicobacter pylori, atrophische Gastritis, intestinale Metaplasie.

Lok: Antrum und Corpus.

Mikroskopie:

- Architektur: Tubuli, verzweigte Drüsen, azinäre Strukturen, solider Tumor mit fokal erhaltenen kleine Drüsen (por 1 Typ).
- Tumorzellen: zylindrische, isoprismatische oder abgeflachte Zellen mit leichter bis hochgradiger Zellkernpleomorphie.

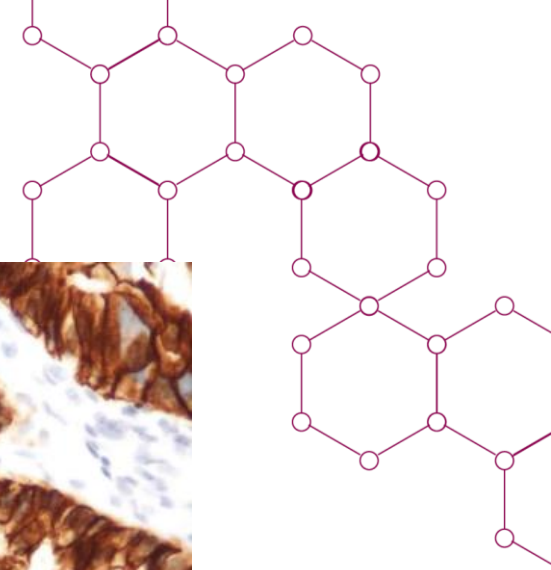
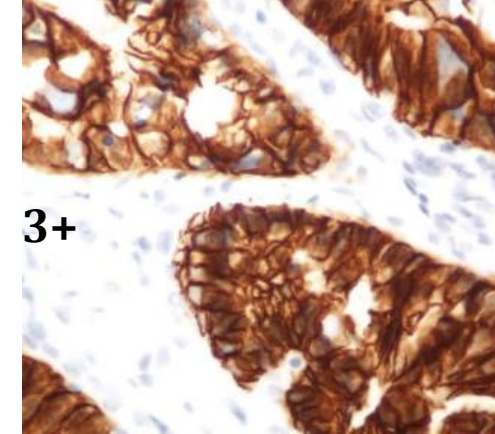
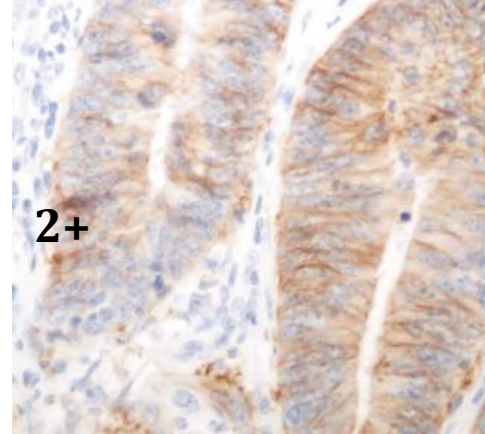
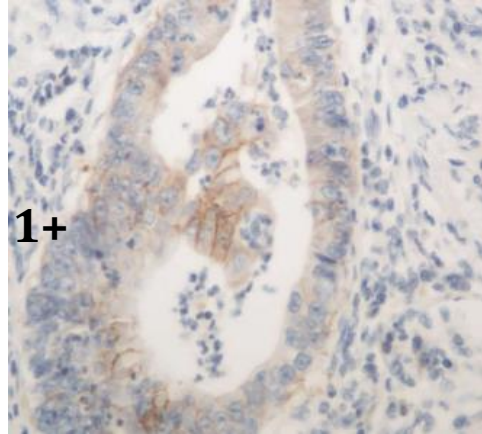
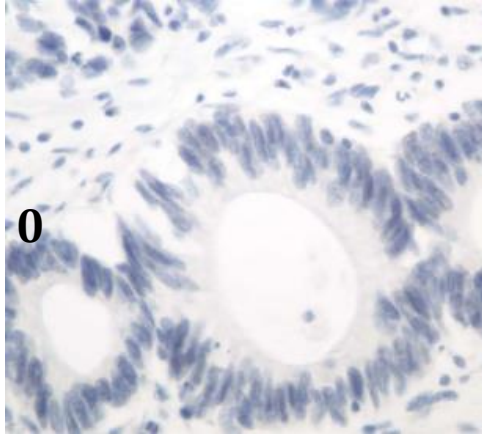
Japanische Subtypen: Tub 1, Tub 2 oder Por 1.



From WHO 5th Edition.

Tub2

HER2 Expression



Abrahao-Machado LF et al. Update in HER2 testing in gastric cancer

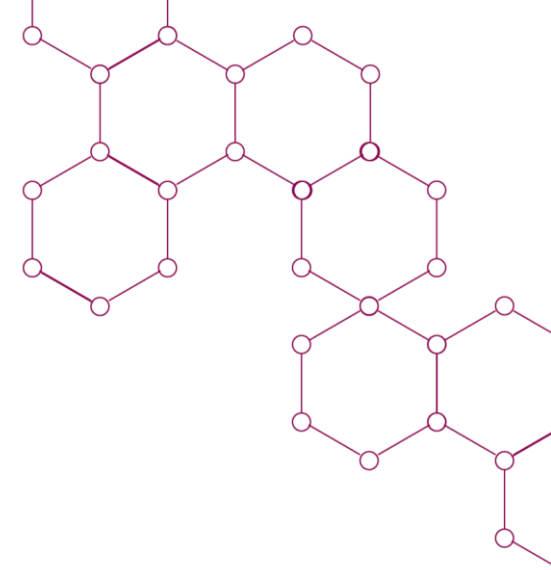
Score	Biopsie	Resektat	Beurteilung
0	Keine membranäre Färbung/Positivität in < 5 Zellen	Keine membranäre Färbung/Positivität in < 10%	negativ
1+	Schwache Färbung / inkompletter memb. Färbung in > 5 Zellen	Schwache Färbung / inkompletter memb. Färbung in > 10%	negativ
2+	Mäßige/schwache inkomplette oder basolaterale Färbung in > 5 Zellen	Mäßige/schwache inkomplette oder basolaterale Färbung in > 10%	=> SISH
3+	Kräftige komplette oder basolaterale Färbung in > 5 Zellen	Kräftige komplette oder basolaterale Färbung in > 10%	positiv

Fall 8 (primär oder sekundär?)

KL: Bauchschmerzen, Dyspepsie.

72 J., F

ÖGD: Polypoider, zentral ulzerierter Tumor



Metastase - lobuläres Mammakarzinom

KL: Erstmanifestation des Malignoms in 15%

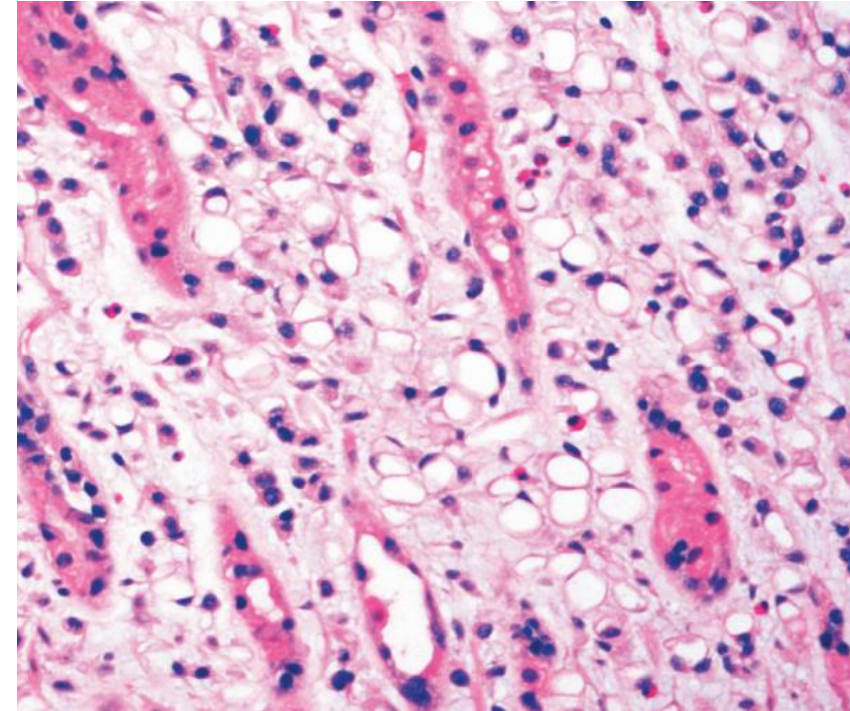
Häufigste Metastasen: Lobuläres Mammakarzinom (21.3%), Melanom (20.6%), klarzelliges Nierenzellkarzinom (10.6%)

Makro: Mukosale Irregularitäten, Knoten, Polypen. Typische Lokalisation: Proximal (Kardia, Corpus Fundus).

Mikro: 43% Submukosa, 35% Mukosa, 16% transmural.

Häufigste Morphologie: solide/diffuse und kleinzellig.

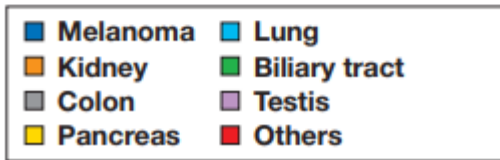
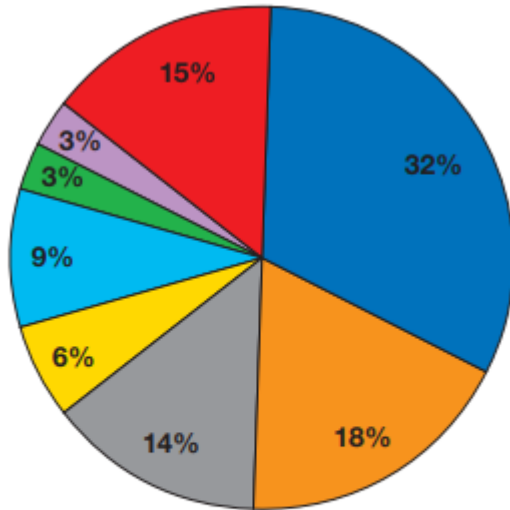
IHC lobuläres Mammakarzinom: 25% GATA3, 15% PR, 9% Mammaglobin, 100% ER.



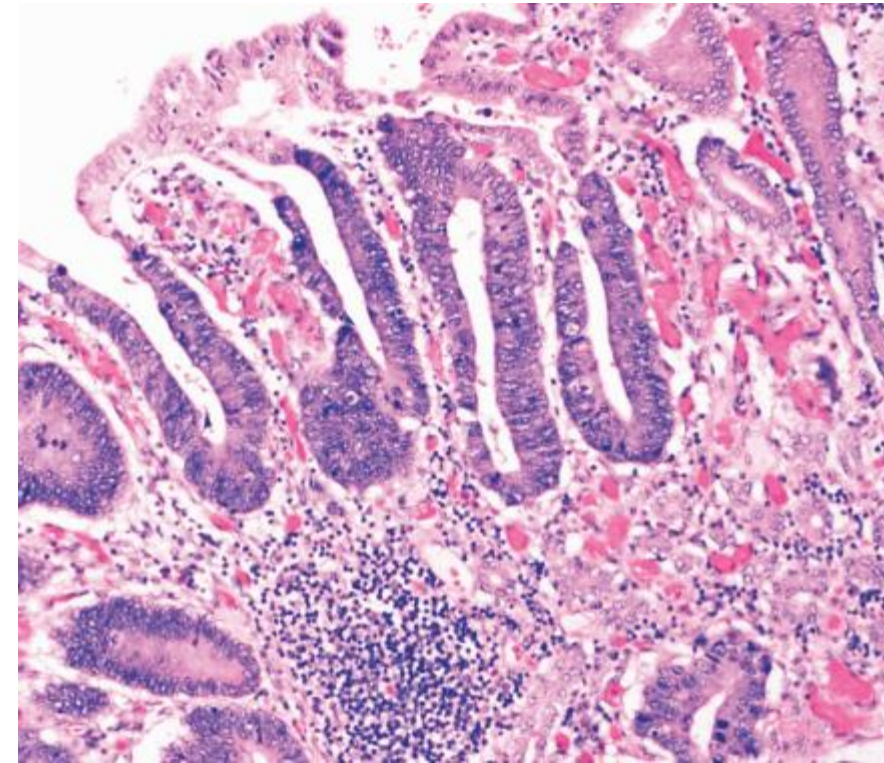
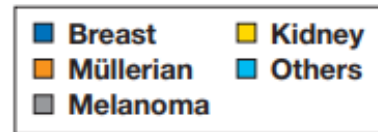
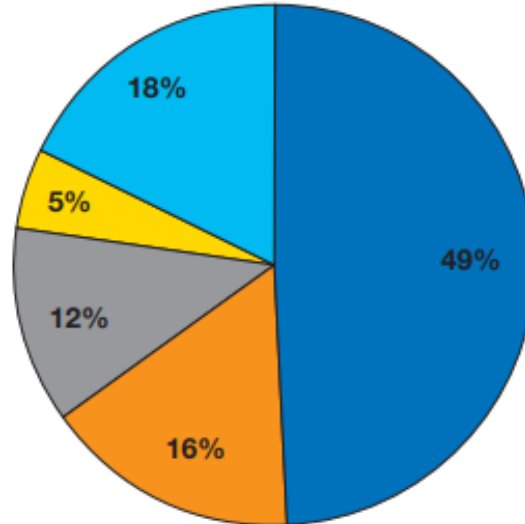
From Vyas et al,
Am J Clin Pathol June 2022;157:863-873
[HTTPS://DOI.ORG/10.1093/AJCP/AQAB202](https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAB202)

Metastase Magen

Männer



Frauen



From Vyas et al,
Am J Clin Pathol June 2022;157:863-873
[HTTPS://DOI.ORG/10.1093/AJCP/AQAB202](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab202)

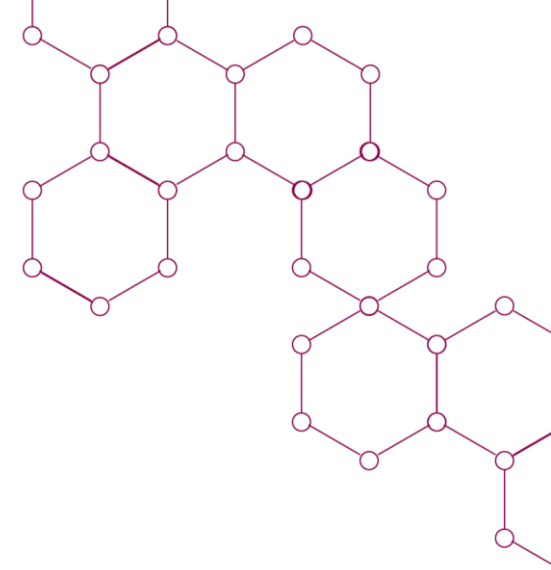
Fall 9 (seltene Subtypen)

KL: Bauchschmerzen, Dyspepsie.

72 J., M

ÖGD: Polypoider Tumor im Antrum

US: Raumforderung Leber



Hepatoides Adenokarzinom des Magens

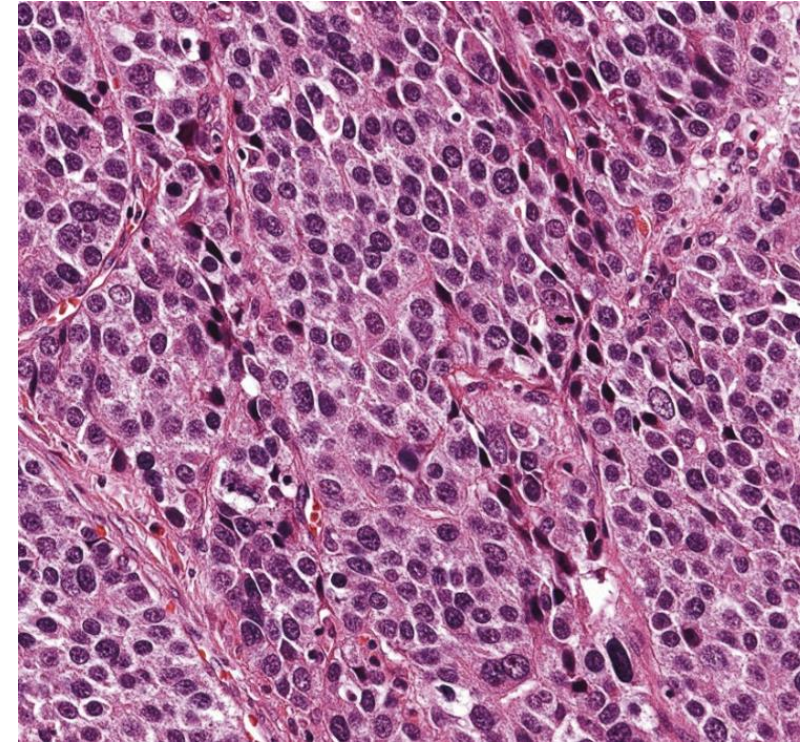
Def: hepatische Differenzierung,
Alphafetoprotein produzierender Tumor.

Ep: Ältere Patienten (> 50 J).

Makroskopie: Polypoide Tumoren mit zentraler
Ulzeration, Nekrose oder Hämorrhagie.

Mikroskopie:

- Architektur: Solides Wachstumsmuster mit Trabekeln oft mit papillären/tubulären Komponente.
- Tumorzellen: vergrößerte polygonale Zellkerne, breites eosinophiles Zytoplasma, hyaline Körper.



From WHO 5th Edition.

Hepatoides Adenokarzinom des Magens II

Prognose: diese Tumoren zeigen oft
Lymphangioinvasion => **hepatische Metastasen**

(**DD:** Hepatoides Adenokarzinom des Magens
versus Metastase eines HCC).

IHC:

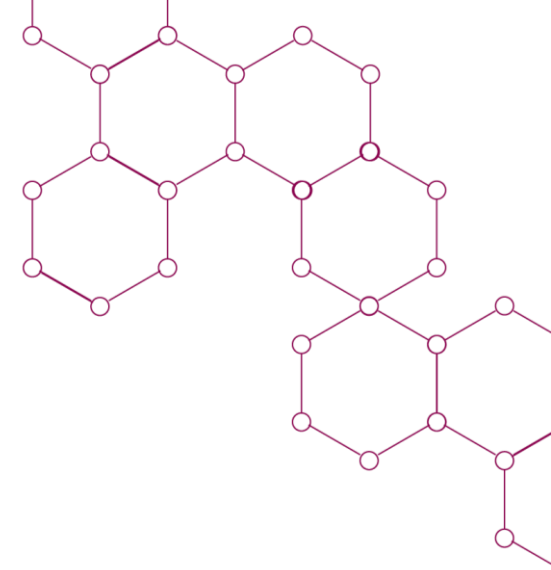
- hepatoides Magenkarzinom: + für fetale Marker - SALL4 und Claudin-6;
- HCC: Schwache Positivität für CK7 oder CK20
- Auch hepatoide Magenkarzinome und HCC sind positive für: Glypican3, Alphafetoprotein.

Fall 10 (mesenchymal madness)

KL: Inzidentaler Befund ÖGD

60 J., F

ÖGD: Polypoider Tumor im Magen



GIST

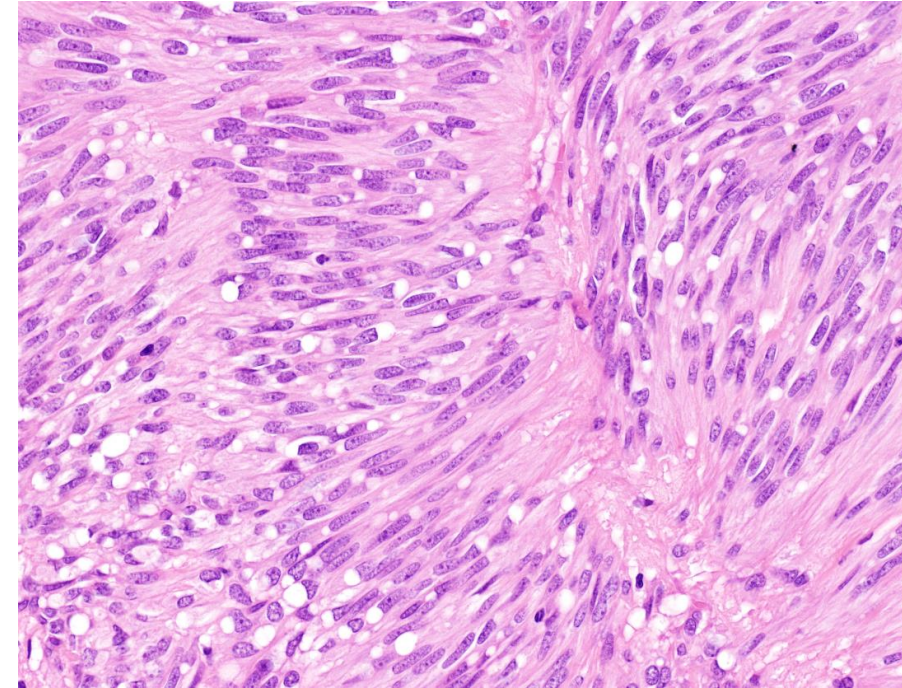
Def: mesenchymaler Tumor mit Cajalzell Differenzierung

Ep: ~60J. In einer Obduktionsserie – 35% der Patienten zeigten microGISTs.

Makroskopie: scharf begrenzter Tumor mit fleischiger Schnittfläche.

Mikroskopie:

- Architektur: 65% spindelzellig, 25% epitheloid, 10% mix.
- Spindelzelliger GIST: Monomorphe, elongierte Zellen mit schlanken Zellkerne und perinukleäre Vakuolen
- Epitheloider GIST: rundliche, polygonale Zellen mit zentralen rundlichen Zellkernen fokal myxoides Stroma



GIST(spindelzelliger)

From WHO 5th Edition.

GIST

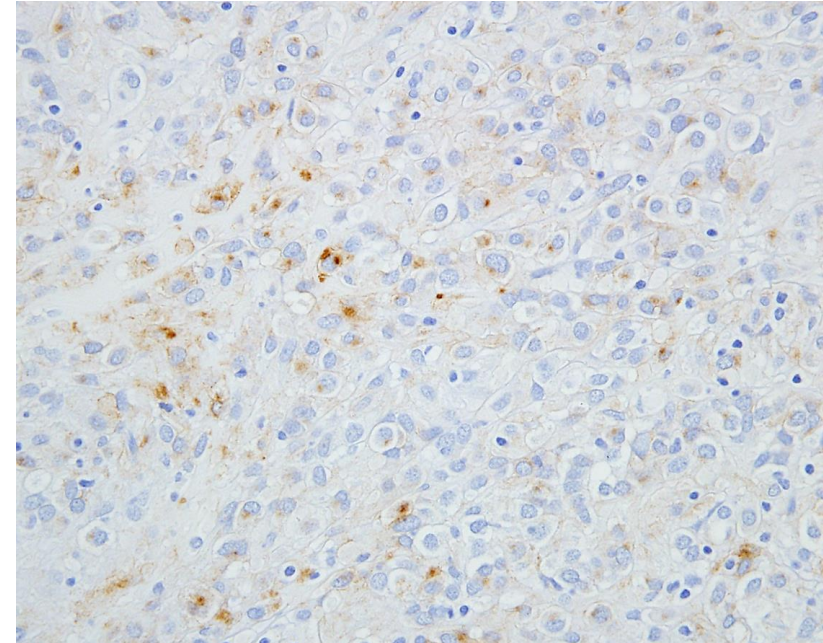
Prognose: 25% malign

IHC:

- Positive für DOG1, KIT, PDGFRA
- Negativ für SMA (20%), Desmin (2%), S100

Molekulare Subtypen:

- **KIT mutiertes** (75%): Keine PDGFRA Expression; oft spindelzelligem Morphologie
- **PDGFRA mutiertes** (10%): keine KIT Expression; oft epitheloide Morphologie
- **WT GISTs:** SDH Mutiert oder BRAF Mutiert



GIST(epitheloider) – KIT IHC

From WHO 5th Edition.

Mesenchymal madness

Risikostratifizierung bei GISTs - AFIP (*SDH Defizienz)

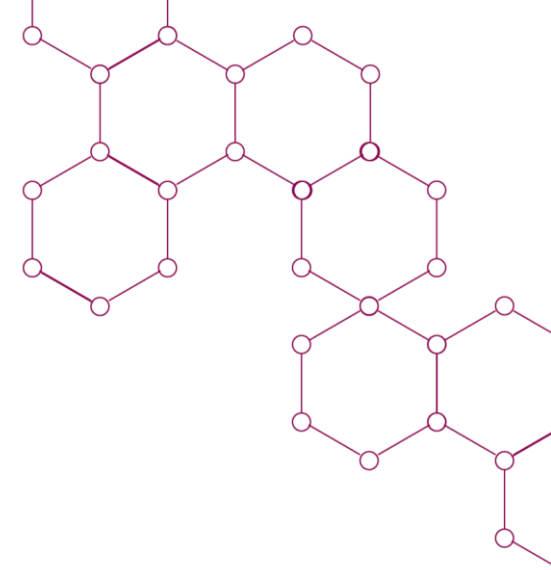
Gruppe	Mitosen per 5 mm ²	Tumorgröße	Risk-Score
1	≤ 5	≤ 2	0%
2		> 2 bis ≤ 5	1,9%
3a		> 5 bis ≤ 10	3,6%
3b		> 10	12%
4	> 5	≤ 2	0%
5		> 2 bis ≤ 5	16%
6a		> 5 bis ≤ 10	55%
6b		> 10	86%

Fall 11 (mesenchymal madness)

KL: Inzidentaler Befund ÖGD

72 J., F

ÖGD: Polypoider Tumor im Antrum



Schwannom

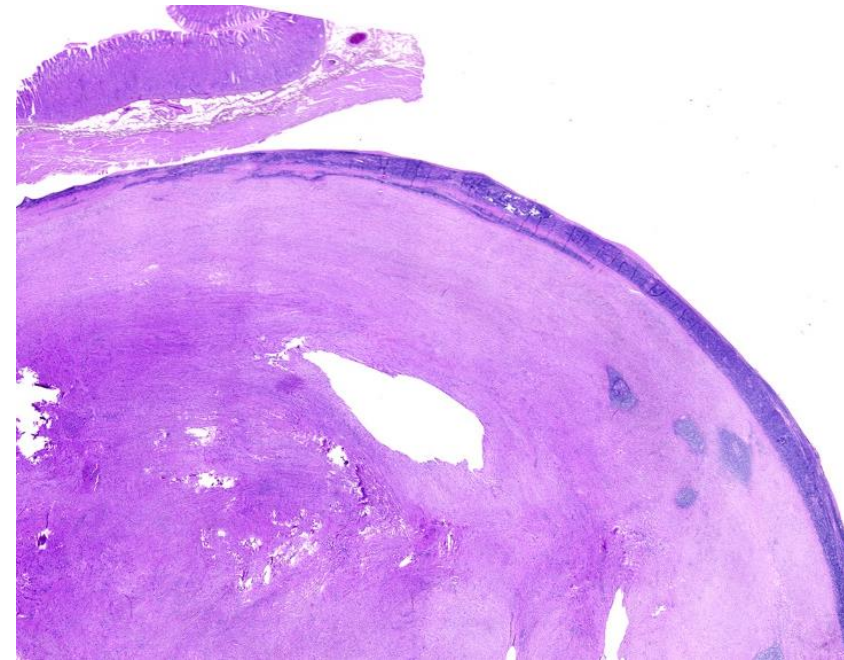
Def: benigne Neoplasie der Perineuralscheiden mit Schwannzelle-Differenzierung

Ep: Ältere Patienten, F>M

Makroskopie: intramuraler/intraluminaler Tumor mit gelber Schnittfläche

Mikroskopie:

- Architektur: Solider Tumor mit peritumoralen Lymphaggregaten mit Lymphollikeln.
- Selten: Antoni A und Antonie B Zone, Verocay-Körperchen, perivaskuläre Hyalinisierung
- Tumorzellen: Eosinophile, elongierte Spindelzellen, mäßige Pleomorphie.



Schwannom

From WHO 5th Edition.

Schwannom

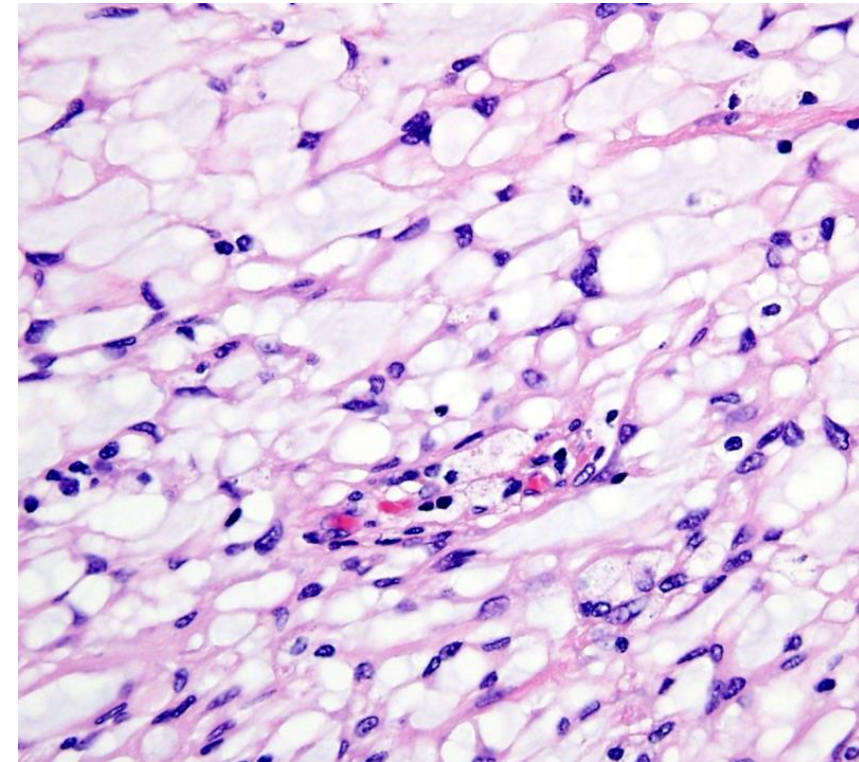
Prognose: benigne ohne Rezidiv (DD GIST)

IHC:

- Positive für S100 (sowie SOX10, GFAP)
- Negativ für DOG1, KIT, SMA, Desmin, HMB45

Subtypen:

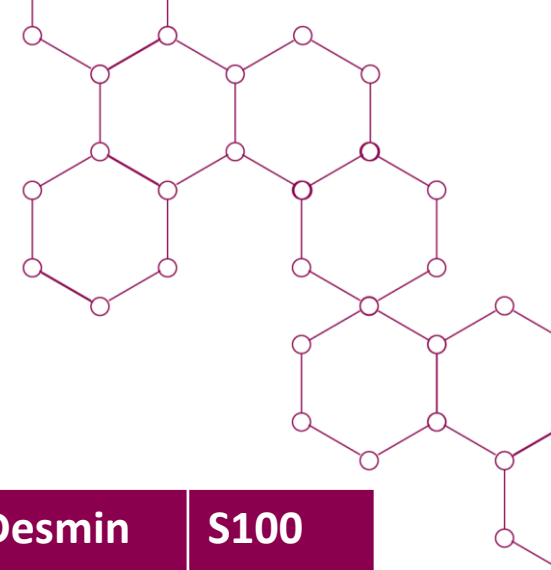
- Mikrozystisches/retikuläres Schwannom (DD siegelringzelliges Magenkarzinom)
- Epitheloides Schwannom



Mikrozystisches/Retikuläres Subtyp

From WHO 5th Edition.

Mesenchymal madness

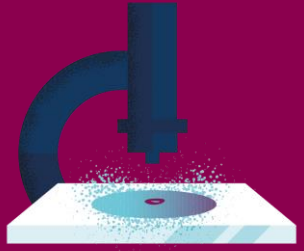


Spindelzelliges Proliferat im Bereich des Magens

Tumortyp	Morphologie	KIT/CD117	DOG1	SMA	Desmin	S100
GIST	Monomorphe, schlanke Zellkerne mit paranukleären Vakuolen	98%	97%	20%	2%	<1%
Leiomyom	Monomorphes Spindelzellproliferat mit zigarrenförmigen Zellkerne	0%	0%	100%	100%	0%
Leiomyosarkom	Hochgradige Atypie und Pleomorphie	0%	0%	95%	70%	0%
Schwannom	Peritumorale Lymphaggregate	0%	0%	0%	0%	100%

Quellenangaben

- AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, Tumors of the Esophagus and Stomach, 2019.
- <https://www.altmeyers.org/de/home>
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1521-30.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
- Hejna M, Wöll E, Tschandl P, Raderer M. Cutaneous paraneoplastic disorders in stomach cancer: Collaboration between oncologically active dermatologists and clinical oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jul;103:78-85.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
- <https://www.krebsdaten.de>
- <https://www.pathorama.ch>
- Röcken, C. Tumoren und Tumorstadien des Magens. *Pathologe* 38, 75–86 (2017).
- Rüschoff, J., Baretton, G., Bläker, H. et al. MSI-Testung. *Pathologe* 42, 414–423 (2021).
- Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*. 2013 Oct 7;3:262.
- Thrift, A.P., Wenker, T.N. & El-Serag, H.B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 20, 338–349 (2023)
- <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31>
- <https://www.webpathology.com>

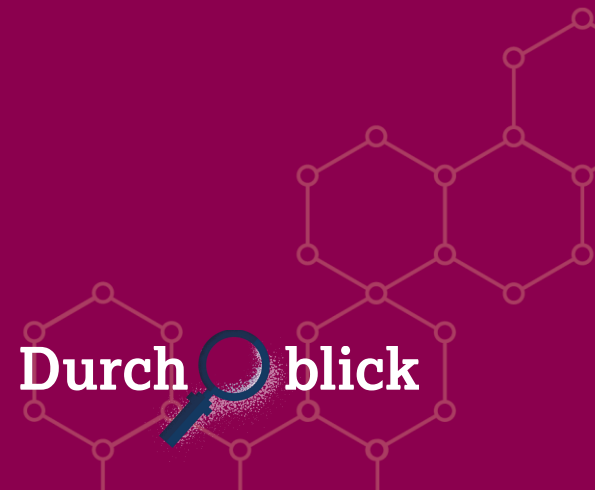


**Noch mehr Durchblick
gewünscht?**

Nächste Veranstaltung:

Gynäkologische Tumore

Q2/24



**Workshops für junge
Pathologinnen und Pathologen**

Vielen Dank!

Durch  blick

AstraZeneca 