



Pathologie des Verdauungstraktes II.

Magenerkrankungen Gastritiden, Geschwüre, Tumoren

Dr. Katalin Borka MD, PhD
II. INSTITUTES FÜR PATHOLOGIE
Semmelweis Universität

*250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung*

10. 02. 2020.

Transport- und Verdauungsfunktion

- **Tunica mucosa**
 - Epithel
 - Lamina propria
 - Lamina muscularis mucosae
- **Submucosa**
- **Tunica muscularis propria**

Areola, Foveola

SYMPTOMEN

Sodbrennen

Unsichere epigastriale Schmerzen

Erbrechen

Hämatemesis

Meläna

Fleisch Ekel (Karzinom)



↩ **Korpus / Fundus**
↩ **Oberflächen-/Muköse/ Foveolarepithelzellen (Zylinderepithel):**Schleimproduktion
↩ (Neutrale Muzine (MUC5AC), Bikarbonat, Kathepsine)
– oberflächlicher Film schützt von der Magensäure

↩ **Nebenzellen:** Mucinproduktion (MUC6)

↩ **Hauptzellen:** Pepsinogen II

↩ **Parietal(Beleg)zellen:** Produktion von Salzsäure (HCl) und Intrinsic Faktor

↩ **Neuroendokrine Zellen:** G: Gastrin, EC: Serotonin, ECL Zellen:Histamin, D-P: Somatostatin, X/A: Ghrelin, A: Glukagon

↩ **Kardia**

↩ **Oberflächen-/Muköse/Foveolarepithelzellen:** Schleimproduktion

↩ **Nebenzellen:** Mucinproduktion (MUC6)

↩ **Hauptzellen:** Pepsinogen II

↩ **Neuroendokrine Zellen**

↩ **Antrum / Pylorus**

↩ **Oberflächen-/Muköse/ Foveolarepithelzellen (Zylinderepithel)**

↩ **Neuroendokrine Zellen**



Entwicklungsanomalien

↪ **Infantile Pylorusstenose**

↪ **Diaphragma hernia**

↳ Selten

↳ Durch der Zwerfeldefekt

↳ Symptomen: Neugeborene: **Akute Atmungsstörungen**

↪ **Pankreasheterotopie:** Pancreatitis, NE Tumoren

↪ **Magenheterotopie**

↳ In Ösophagus, Dünndarm ektopische Magenschleimhaut-Insel

↳ Symptomen: Ulkusbildung, Tumoren (selten)

- Kommen sehr selten vor: Zysten, Mikrogastrie, Doppelmagen, Divertikel, Lageanomalien, Gastroschisis, Agenesie, Magenduplikaturen, Zysten



Infantile Pylorusstenose

- ↳ Tonussteigerung und Hypertrophie der Pylorusmuskulatur
- ↳ Männer : Frauen = 3-6 : 1, 1-6/1000 Neugeborene
- ↳ in 3. bis 4. Lebenswochen nach der Fütterung
- ↳ Pylorus ist knorpelhart, verdickt, Histo: Muskelverbreiterung
- ↳ **Schwallartige Erbrechen, Strahlenerbrechen, Durchfall**
- ↳ **Exsikkose, Elektrolytentgleisung, Gewichtsverlust**
- ↳ Genetische Defekt in myenteric plexus
- ↳ Therapie: *Chirurgie (Pylorusmyotomie)*



ZIRKULATIONSTÖRUNGEN

1. Magenblutungen

- ↳ Schleimhaut: Venöse Ursprung (toxisch, infektiös)
 - **Kongestive Gastopathie**
- ↳ Intramurale: Magenwand - selten
- ↳ Intraluminale: Hämatome
 - Arterielle Ursprung, Magenulkus
- ↳ **Exulceratio simplex Dieulafoy**: Arrosion eines großen Arterie in der Lamina muscularis mucosae

2. Ischämische Erkrankungen: Nekrose

- ↳ Venöse Gefäßen, Sekundäre Blockade der arteriellen Blutzufuhr
- ↳ **Arterielle Störung gibt nicht, weil der Magen über 3 mesenteriale Gefäße versorgt wird**
- ↳ **NSAR-bedingte Schleimhautischämie** (Prostaglandinsynthesehemmer – Vasokonstriktion – fokale Erosionen)



Stauungs-Kongestive / Hypertensive / Portale Gastropathie

- ↳ Leberzirrhose, Rechtsherzinsuffizienz
- ↳ Endoskopisch: Blaurot
- ↳ Dilatierte Kapillaren, Ödem, Hypersekretion
- ↳ Durch Hypoxämie kann zu **petechiale Blutungen oder Erosionen** führen



Blutungen - Erosionen

- ↪ Petechiale Schleimhautblutung
- ↪ Erosionen: oberflächige Schleimhautdefekt

Pathogenese: wie beim peptischen Ulkus:

Stresssituation, Schock

**Medikamentösen (ASS-Aspirin, NSAR) / Toxische
(Alkohol) Schleimhautschädigungen Hämorrhagische
Diathese, Diapedese-Blutungen –
Korpus/Fundus**



Mallory-Weiss-Syndrom

Starke Erbrechen,
Längstgestellte Schleimhautrisse
im Kardial- Korpus Bereich



3. Vaskulär bedingte Erkrankungen

- Varizen
- Vaskuläre Fehlbildungen

Angiodysplasie

Morbus Osler-Weber-Rendu: A.dom. - Blutung

Teleangiektasien im Bereich der Akren

und Schleimhäute, **Kurzschlussverbindungen** zwischen **Arterien und Venen**

- **Gastrale antrale vaskuläre Ektasie (GAVE)**

3/10.000 Endoskopien

Ursache?

Rote Streifung im Antrum, „Wassermelone“ Aspekt

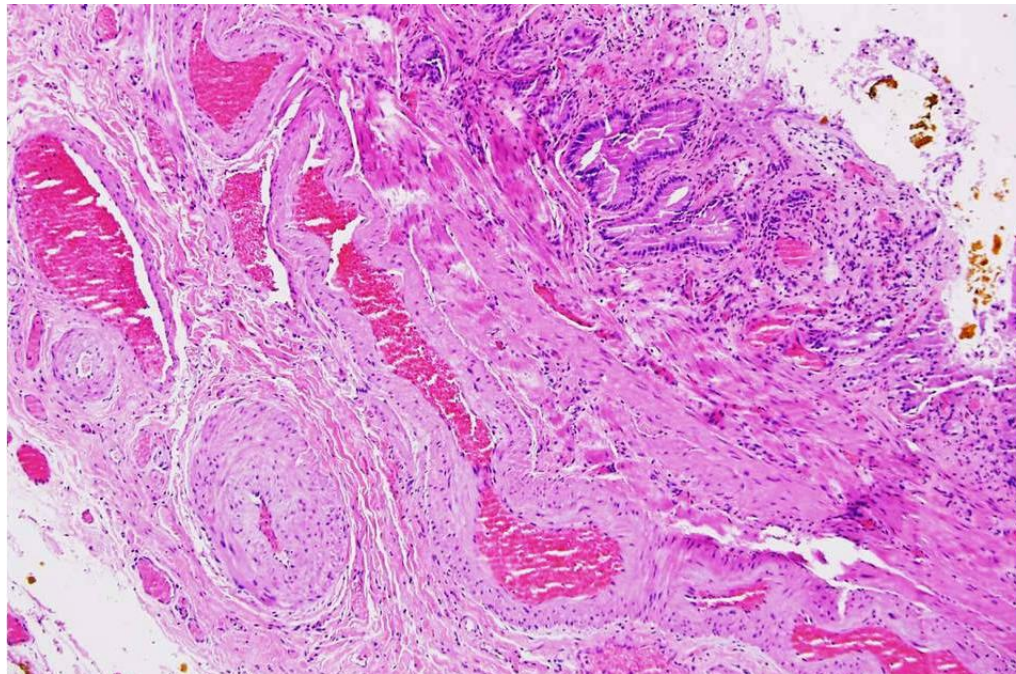
Verdickte Schleimhautfalten

Vermehrte, **dilatierte, thrombotisierte Kapillaren** in der Mukosa, Submukosa: dilatierte geschlängelte Venen



Angiodysplasie

- Gefäßfehlbildung: mukös oder submukös gelegene Gefäßüberschußbildung, dilatierte Gefäßschlingen
- rötliche, rundliche, sternförmige, 2-10 mm große Herde



Stoffwechselstörungen

↪ Amyloidose, Kalzinose (PHPT), Lipidinseln: Hypercholesterinämie

↪ Eisweißverlust-Gastropathie

↳ Riesenfaltenmagen, exulzerierte Tumoren

↪ **Gastrointestinale Mikrovillus-Einschlußkörper-Krankheit**
(Dünndarm, Dickdarm) – Mikrovillus Atrophie

↳ Defekt der Organisation und Differenzierung der Bürstensaumregion

↳ Einschlußkörperchen im Oberflächenepithelzellen

↳ PAS, CD10, Elektronmikroskopie

↳ Wasserige Diarrhö, Abnahme, Proteinverlust



ENTZÜNDLICHE LÄSIONEN GASTRITIDEN

↪ Endoskopie

↪ Biopsie

↪ Aus nosologischer Sicht:

↳ Akute

↳ Chronische



CHRONISCHE GASTRITIS

Chronische Entzündung (Lymphozyten, Plasmazellen)

Schleimhautatrophie

Metaplasie

1. Helicobacter-assoziierte Gastritis – Typ B – 90%

Antrum dominant, Hyperazidität

2. Autoimmun chronische Gastritis - Typ A -10%

Korpus dominant, Anazidität

3. Chemisch - toxische Gastritis – Typ C

4. Diverse, Andere – Typ D Irradiation, Gallenreflux, Mechanische,

Systemische Erkrankungen (M. Crohn, Amyloidose, Graft versus host Reaktion)



MAKROSKOPIE

- ↪ Falten: abgeflacht
- ↪ Schleimhaut: hellrot
- ↪ **Pflasterstein Aspekt**



Chronische Gastritis

- ↪ Chronische Entzündung: Lymphozyten und Plasmazellen
- ↪ Akute Entzündung / Aktivität: neutrophile Granulozyten (manchmal zwischen den Epithelzellen)
- ↪ Epithelialzellen: Entzündliche Atypie: vergrößerte Kerne, Foveoli und Drüsen sind deformiert
- ↪ Atrophie: Nebenzellen und parietale Zellen fehlen und vertreten die metaplastische Zellen
- ↪ Regenerative Veränderungen: foveoläre Hyperplasie, Proliferation der Myofibroblasten und Kapillaren
- ↪ Intestinale Metaplasie



Intestinale Metaplasie

Histologie: FAKULTATIVE PRÄKANZEROSE

- ↳ Chronische Entzündung, Drüsendestruktion
- ↳ Zerstörung der Belegzellen: Schleimhautatrophie
- ↳ Korpus - Fornix Atrophie, Mangel der Parietale Zellen, NE Zellhyperplasie
- ↳ Fibrose, **Intestinale Metaplasie**, **Dysplasie** – Magenkarzinom
- ↳ **kolonische**: acidöse Mucin - produzierende Becherzellen
- ↳ **enterale**: Mikrozotten, Panneth Zellen



Fakultative Präneoplastische Läsion

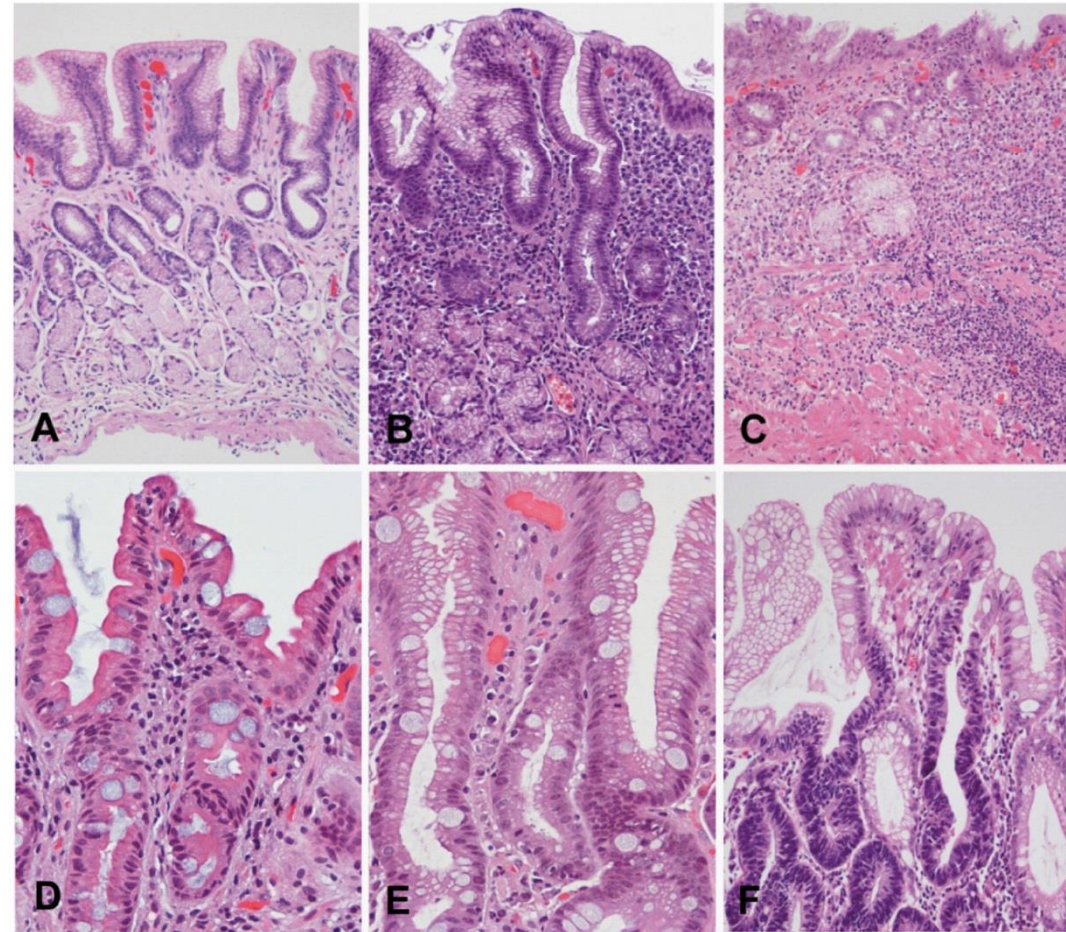
A: normal

B: Chr. Gastritis

C: Chr. Gastritis
+
Atrophie

D,E. intestinal
Metaplasie

F: Dysplasie



colombiamedica.univalle.edu.co



Olga Klassifikation - Tumorrisiko

Stagel-II: low risk
 Stage III-IV: high risk

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A n t r u m	No Atrophy (score 0) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Intestinale Metaplasie

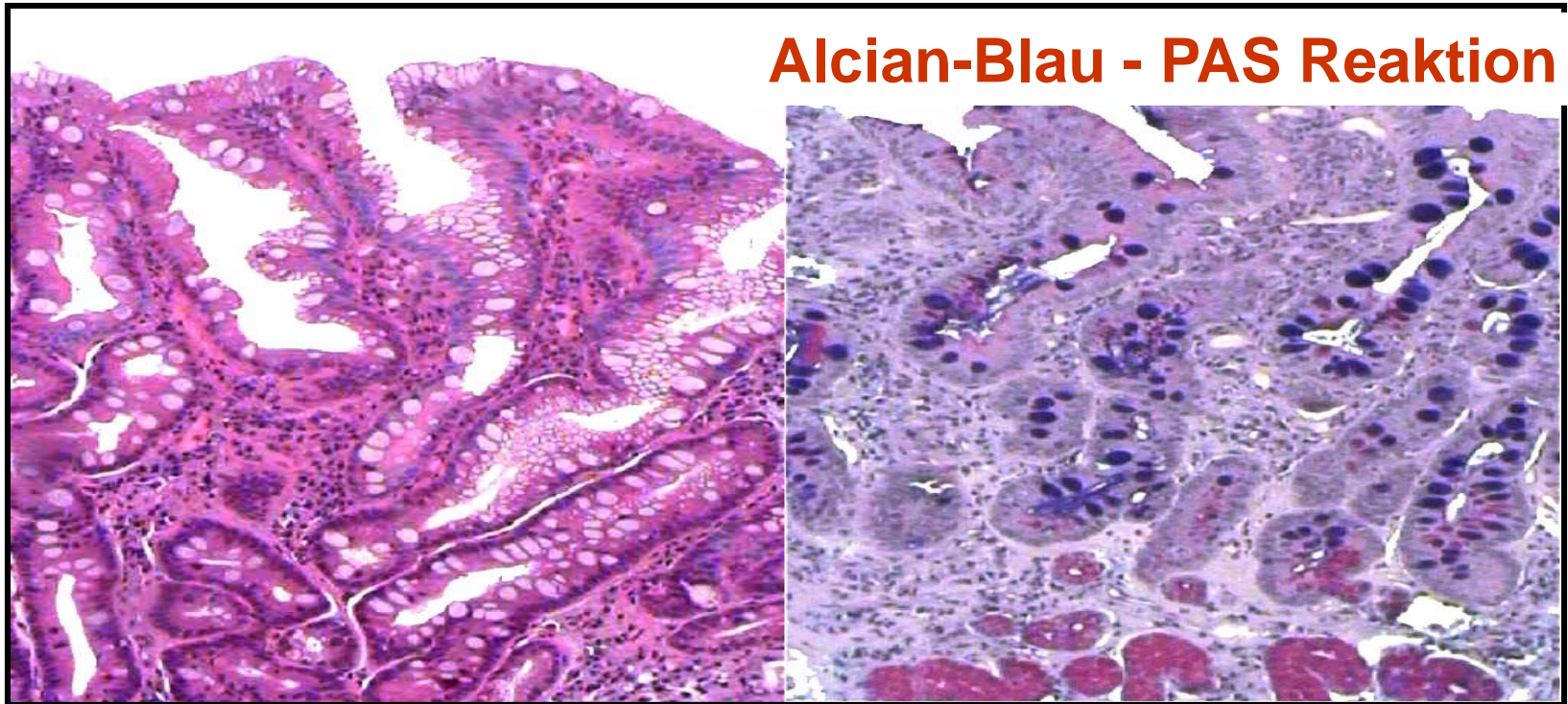
bildet sich nicht zurück
Progression zum Magenkarzinom

- ↪ **Typ I:** Komplette intestinale Metaplasie vom Dünndarmtyp: Zotten, Krypten, Becherzellen, Paneth-Zellen
- ↪ **Typ II:** Inkomplette intestinale Metaplasie (enterogastrischer Typ): einzelne Becherzellen
- ↪ **Typ III:** Intestinale Metaplasie vom Kolontyp



INTESTINALE METAPLASIE - KOLON TYP

FAKULTATIVE PRÄKANZEROSE



Endoskopie: Flache Schleimhaut, Rötung

Sidney Klassifikation der Gastritiden

1. Entzündung (0-3)
2. Aktivität (0-3)
3. Dichte von *Helicobacter pylori* (0-3)
4. Atrophie (0-3)
5. Metaplasie (0-3)



Autoimmun chronische Gastritis

- ↪ 2-4% aller Gastritiden, Synonym: Diff. Atrophische Gastritis (DAG), Seit 1970, Korpusgastritis, **Frauen** > Männer, A. dom.
- ↪ **Autoimmunkrankheit**: gegen Parietalzellen (HCl, Intrinsic-F)
 - ↪ gegen Protonpumpe H^+-K^+-ATP -ase Antikörper
 - ↪ gegen Intrinsic-Faktor
- ↪ **Hypo- oder Achlorhydria**, Anazidität, Hypergastrinaemia (NE Hyperlasie (G, ECL Zellen), Tumoren), Ulkus (Zollinger-Ellison Sy)
- ↪ **B-12 Vitaminmangel, makrozytäre (perniziöse) Anämie**
- ↪ in 20% der Fälle in eine perniziöse Anämie übergeht



Chemisch-toxische Gastritis (C-Gastritis)

- ↪ 30-40% der Gastritiden
- ↪ **Endogene** (Reflux: Galle, Pancreassekret) Ursachen
- ↪ **Exogene** (Alkohol, Medikamentenete) Ursachen
 - ↳ **NSAR-Gastritis**: Hemmung die Cyclooxygenase, Prostaglandinsynthese
- ↪ Schleimhautrötung, akute Gastritis, foveolare Hyperplasie, Erosionen



Andere Gastritiden

- ↪ Lymphozytäre: Etiologie?
- ↪ Allergische Gastroenteropathie
 - ↳ Kuhmilch, Weizen, Soja
- ↪ **Eosinophyle Gastroenteritis (EGE)**
 - ↳ Allergie (mehr als 40 Eo. Zellen / 1 Gesichtsfelder bei hohen Vergrößerung (400x - HPF)
- ↪ ZMV, Soorgastritis, Milzbrand, Cryptococcus, Leishmaniose, Wurm, Varicella, Milzbrand
- ↪ Granulombildung – Riesenzellen: Langhans
 - ↳ Boeck Sarkoidose, Tuberkulose, Morbus Crohn



Helicobacter-assoziierte B - Gastritis

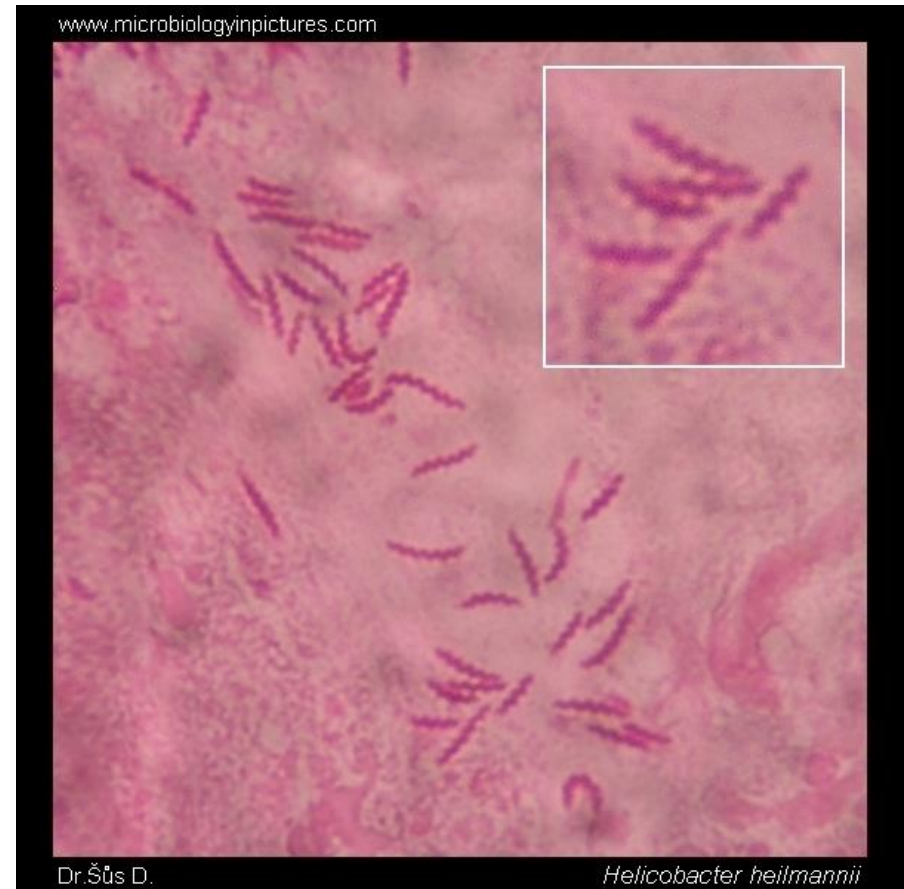
- ↪ 60-70% aller Gastritiden
- ↪ **Infizierung: 50% nach der 50-er Jahren**
- ↪ Orale Übertragung, Tierkontakten (Helicobacter heilmannii)
- ↪ Klinisch: Mundgebruch, Völlegefühl, Sodbrennen
- ↪ Pathogenese: **Helicobacter pylori** - 90%
- ↪ **Spirillum**: 3,5 µm lang, 0,5 µm breit, Gram-negativ
- ↪ Die Besiedlung in Dünn- Dickdarm, Magen mit intestinaler Metaplasie ist nicht möglich
- ↪ Klinik: C¹³, C¹⁴ Harnstoffatemtest

- ↪ **Robin Warren** (Pathologer), **Barry Marshall** (Medizinstudent): 2005 – Nobel Preis



Helicobacter heilmannii

- ↪ 1987, Hund, Katze
- ↪ Gram negative
Spirillum, 3,5-7µm
- ↪ Andere Therapie



H. Pylori – nicht invasiv

Duodenale Ulkus: 70-90%, Magenulkus: 70%

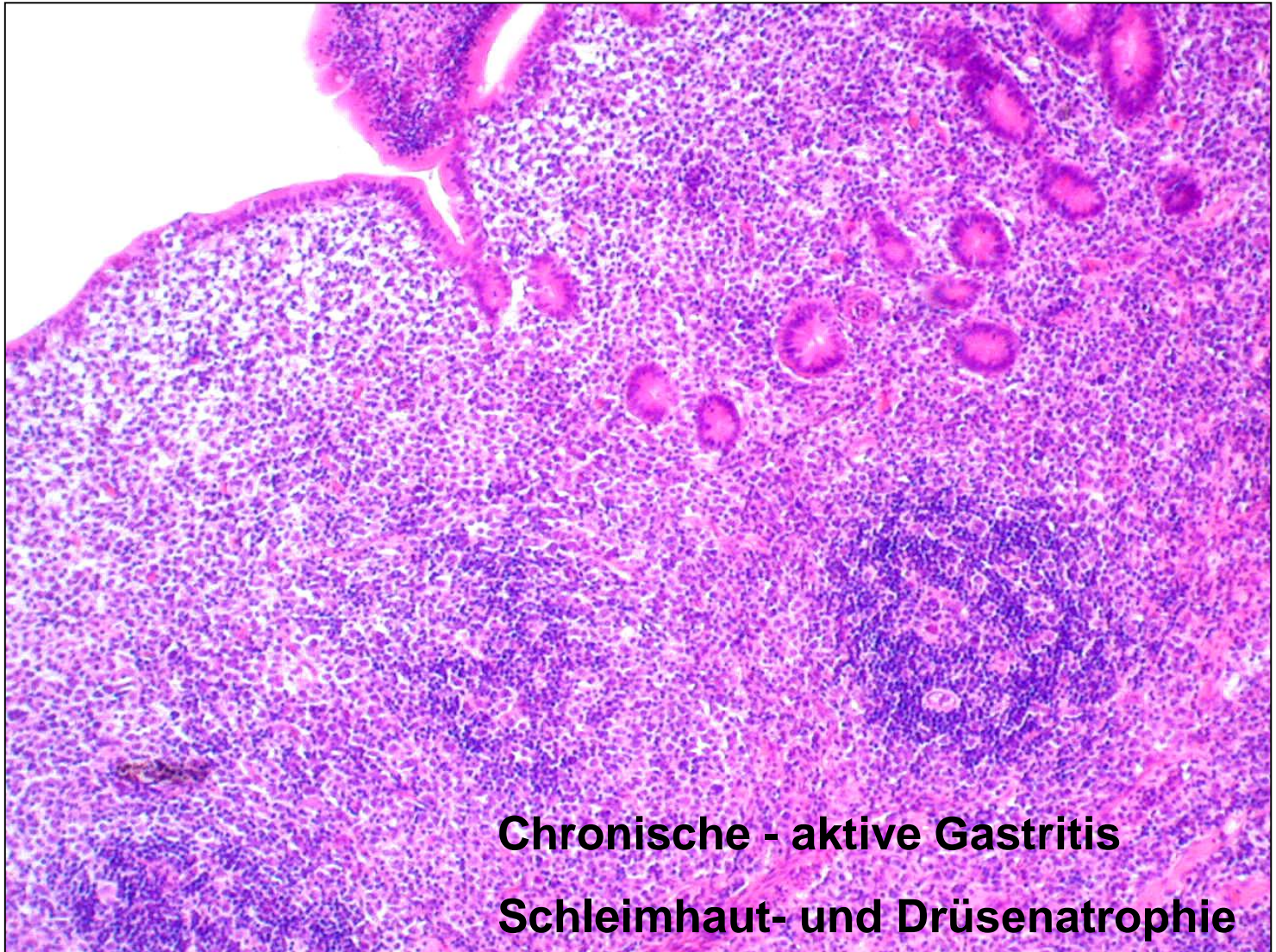
- 1. Entzündung, Immunreaktion:** Zytokine: IL-1, IL-6, IL-8 (Aktivierung der Granulozyten), TNF
- 2. Bakterielle Toxin:** Zellschädigung, Entzündung
 - 1. VacA-Toxin** für Vakuolisierung
 - 2. Urease:** Ammonium-kloride, Monokloramine
 - 3. Protease,** Phospholipase: Abbau von Glykoprotein-Lipide des Mukosa barriers
- 3. Magen:** HCL Überproduktion, Duodenum: verminderte H_2CO_3 Produktion: Gastrische Metaplasie in Duodenum: Bakterielle Kolonisation
- 4. Bakterielle Proteine:** immunogene: Aktivität von T, B Zellen: MALT Lymphomen



- ↪ In **10-20%** von H. p. infizierte Patienten bekommen peptische Ulzi. (Warum nur in 10%????)

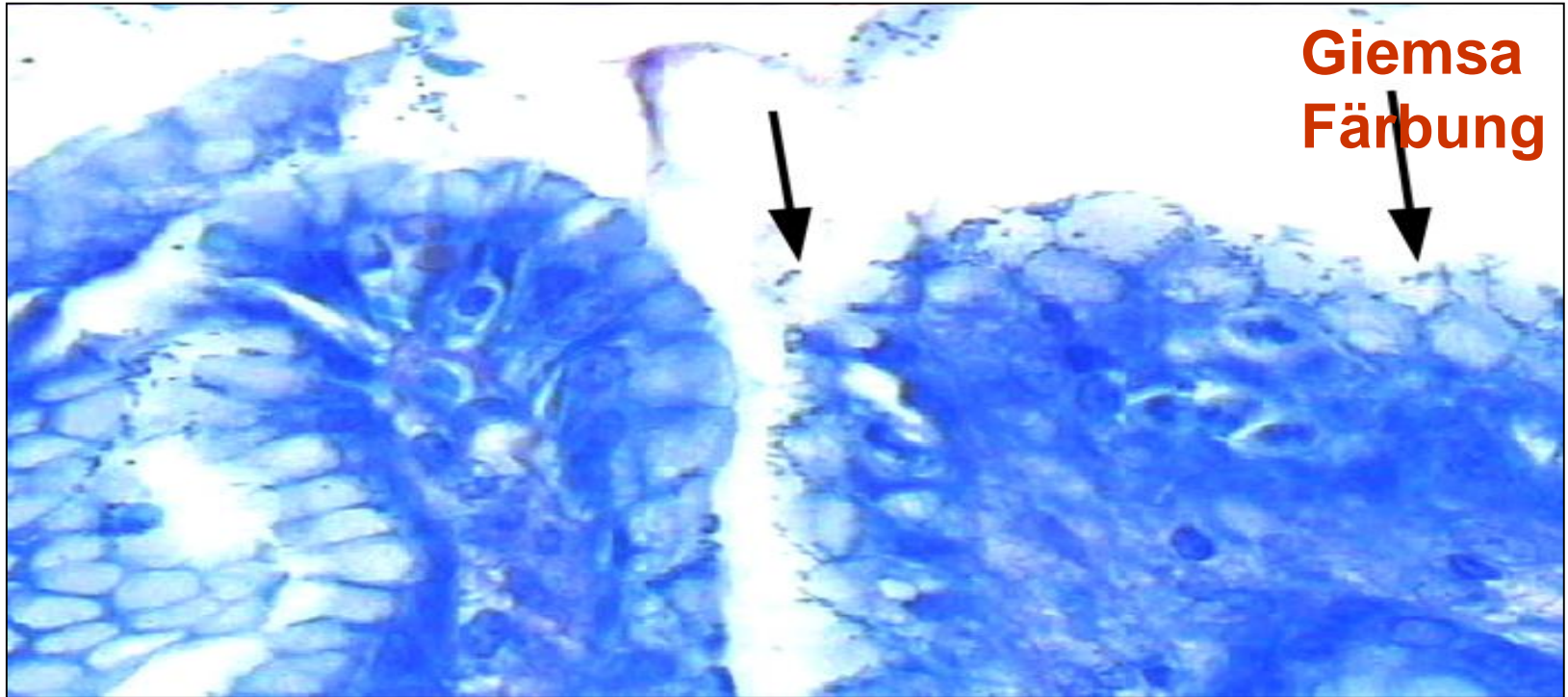
- ↪ Ohne H. p. Infektion am meistens mit **NSAR**
 - ↳ Patienten mit NSAR: 1-3% erosive Gastritiden, Stressulzi, peptische Ulzi
 - ↳ Erhöhte Risiko: Alter, Dosis, Lange der Heilung

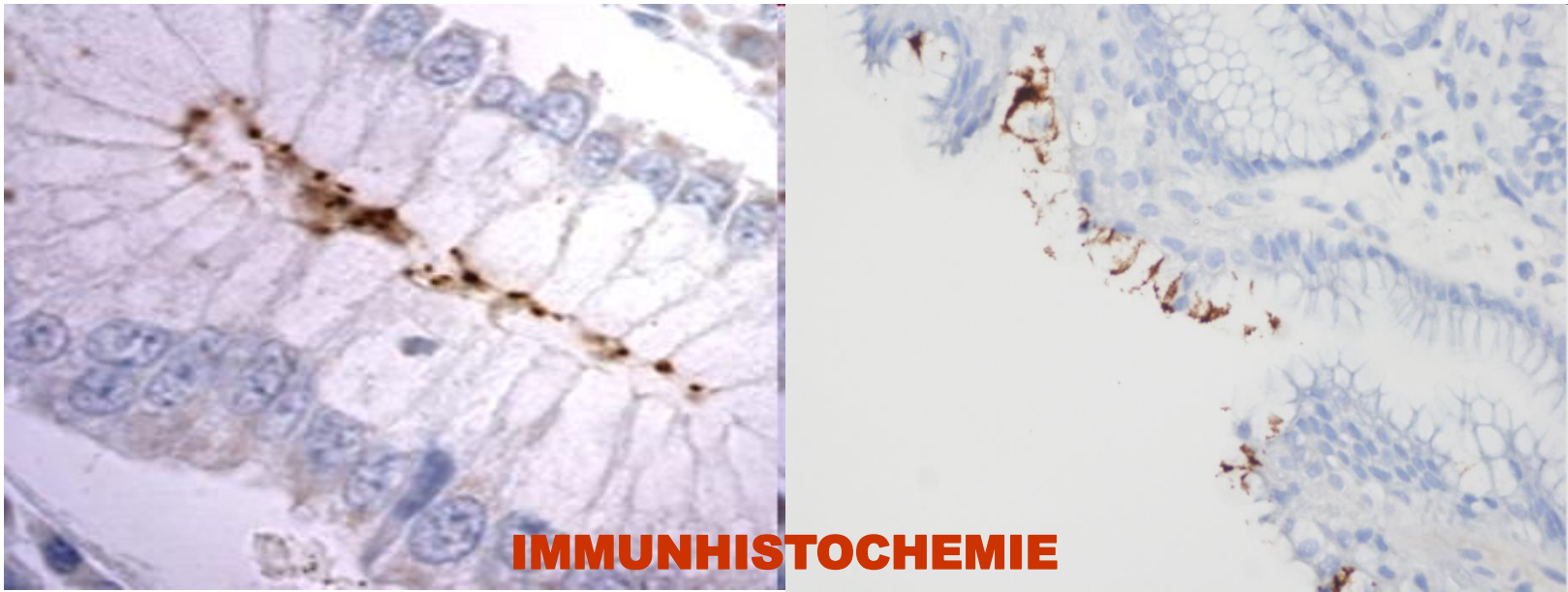
90% H. P. positiv



Chronische - aktive Gastritis

Schleimhaut- und Drüsenatrophie





FISH: Eradikation von H.pylori
Clarythromycin Resistenz

H.p. Infektion: Komplikationen

Urease Aktivität: Schleimbarrier wird abgebaut, HCl diffundiert zwischen den Zellen, Oberflächenepithel: Desquamatio – Gastritis, Ulkus

1. Antrumgastritis (98%):

1. HCl Überproduktion
2. Duodenale Ulkus

2. Pangastritis:

1. Fokale Schleimhautatrophie
2. verminderte HCl Produktion
3. Adenokarzinom

3. Ulzeration

4. Metaplasie, Magenkarzinom, MALT Lymphom



Chronische Gastritis

Gefährliche Komplikationen

↪ **Ulkus**: Blutung, Perforation

↪ Intestinale Metaplasie – Dysplasie –
Adenokarzinom (H. pylori: 5X, autoimmun: 2X)

↪ Lymphoid Hyperplasie (H. pylori) – **MALT**
Lymphomen



AKUTE GASTRITIDEN

- ↪ Kurzer Ablauf, **Granulozytendominanz**
- ↪ ätiologie: **Ungleichgewicht** zwischen **protektiven** und **aggressiven** Faktoren
 - ↳ unbekannt
 - ↳ **chemische Faktoren**: Alkohol, Medikamenten (Salicylate, NSAR, Phenylbutazon), Streß (Hirn-Trauma, Verbrennung)
 - ↳ Säure- oder Laugeneinnahme - **Gastritis corrosiva**
 - ↳ **Infektionen**: HSV, Salmonella, Sepsis (Gastritis phlegmonosa)



↪ Schleimmangel, HCl Überproduktion, Diffusion von H⁺ in die Oberflächenepithel, H₂CO₃ Produktion ist niedrig, Blutfluß-Verlangsamung:

Hypoxämie, Erosionen, Ulkus

↪ **Morphologie:**

↳ **Rötung:** katarrhalische Gastritis: Ödem, Granulozyten

↳ **Erosionen:** erosive Gastritis: Nekrosen

→ mit Blutung : **hämorrhagische Gastritis (Alkoholiker)**

↳ **Phlegmonöse Gastritis:** Sepsis



GASTRODUODENALULKUS

Ulkus: Schleimhautdefekt, die über die Schleimhaut hinaus **mindestens die Muskularis mukosae**, meist aber auch tiefere Wandschichten betreffen (>5mm)

Erosionen: Mukosa (Lamina Muskularis Mukosae ist intakt)
(Durchmesser: <5mm)

50 Ulkuserkrankungen / 100.000 Einwohner / Jahr

80% - Helicobacter pylori



HCL - Pepsin

Hyperacidität: „Ohne Säure kein Ulkus“

- ↪ Ösophagus: Barrett-Metaplasie
- ↪ Magen: Kleines Kurvatur
- ↪ Duodenum – Bulbus **Duodenum – Magen: 4:1**
- ↪ Jejunum – nach Billroth II. Operation
- ↪ Meckel-Divertikel (Magenschleimhaut Heterotopie)

Schätzung:

- Epithelzellen: Glykoproteine, tight junctions
- Muzin, Schleim: Bikarbonatsekretion



PATHOGENESE

Ungleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren

Protektive Faktoren

- ↪ Muzinschicht (Schleim)
- ↪ Mukosabarrier (intakt)
- ↪ Bicarbonatsekretion
- ↪ Durchblutung (Shock)
- ↪ Prostaglandine
- ↪ Regenerationsvermögen

Aggressive Faktoren

- ↪ **Helicobacter pylori**
- ↪ **SALZSÄURE**
- ↪ **NSAR**
- ↪ **PEPSIN**
- ↪ Rauchen, Alkohol
- ↪ Kortikosteroide
- ↪ Gallensäuren
- ↪ Genetik



Ulkus

Andere Prädisponierende Faktoren

- ↪ Medikamente (Kortikosteroide), Aspirin, Zigaretten, Alkohol
 - ↪ Psychogen Stress, Ischämie, Shock
 - ↪ Verlängerte Magenausleerung
 - ↪ Duodenogastraler Reflux
 - ↪ Genetische Faktoren: Blutgruppe 0
- **Zollinger Ellison Syndrom: Gastrinom – multiplex Ulzi**

Symptomen

↳ Epigastriale Schmerzen

↳ Magen: vor dem Essen

↳ Duodenum: nach dem Essen

Makroskopie

Akute: Ulcus rotundum mit flache Ränder

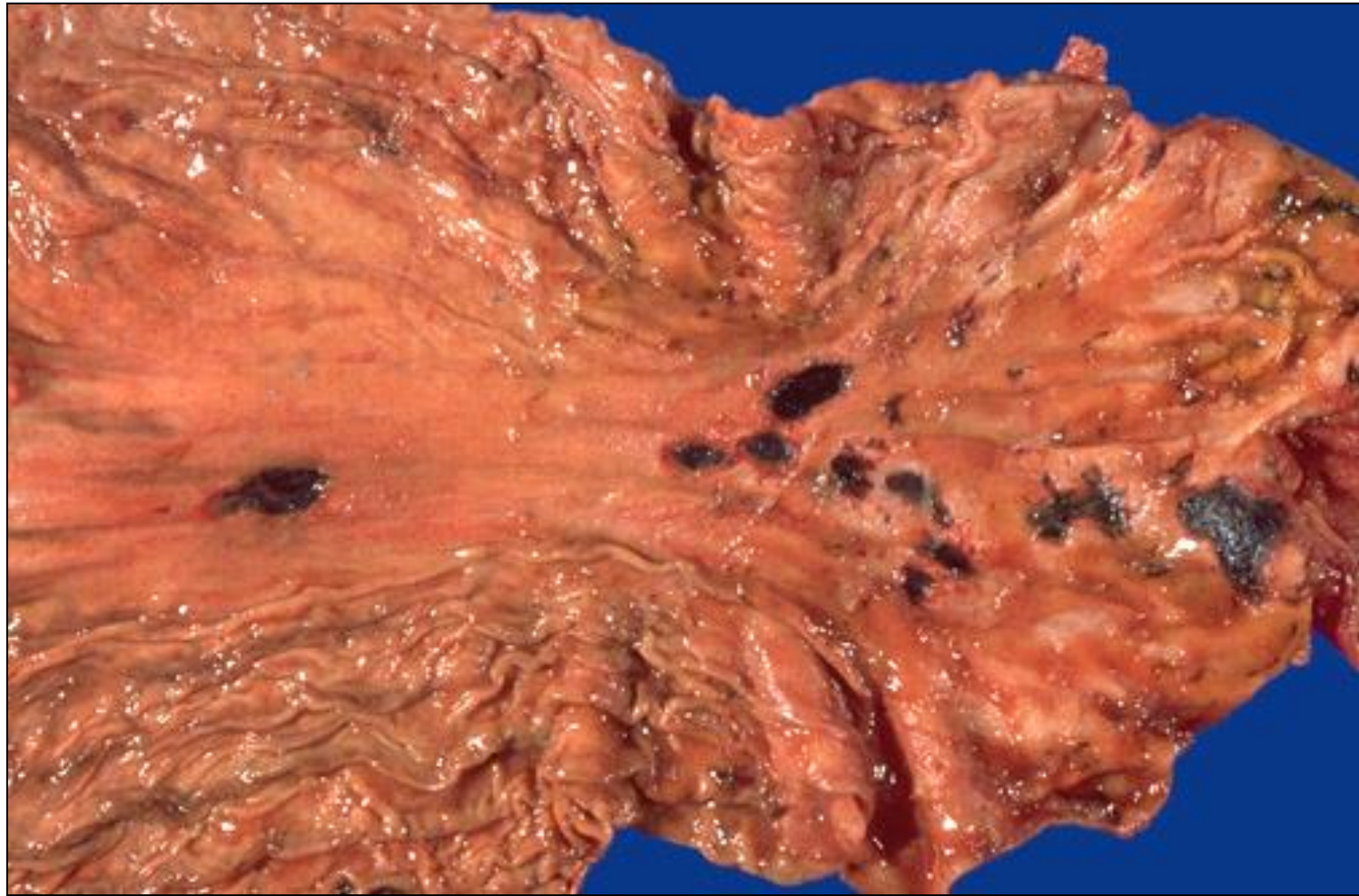


Akutes / Streßulcus

- ↳ Trauma, Sepsis, Shock, Chronische Erkrankungen mit Cachexie
 - ↳ Medikamente: NSAR, Steroide
 - ↳ **Curling** (Brennung)
 - ↳ **Cushing** (ZNS Trauma und Op., Intrazerebrale Blutungen)
- ↳ **Makroskopie:** **kleiner als 1 cm, multiplex**, Kreisrund, liegt im Schleimhaut-niveau, Ulkusränder retrahiert und treppenartig
- ↳ **Mikroskopie:** Ulkusgrund mit fibrinoiden Nekrose, mit Granulozyten demarkiert



Curling / Cushing Ulkus



MAKROSKOPIE

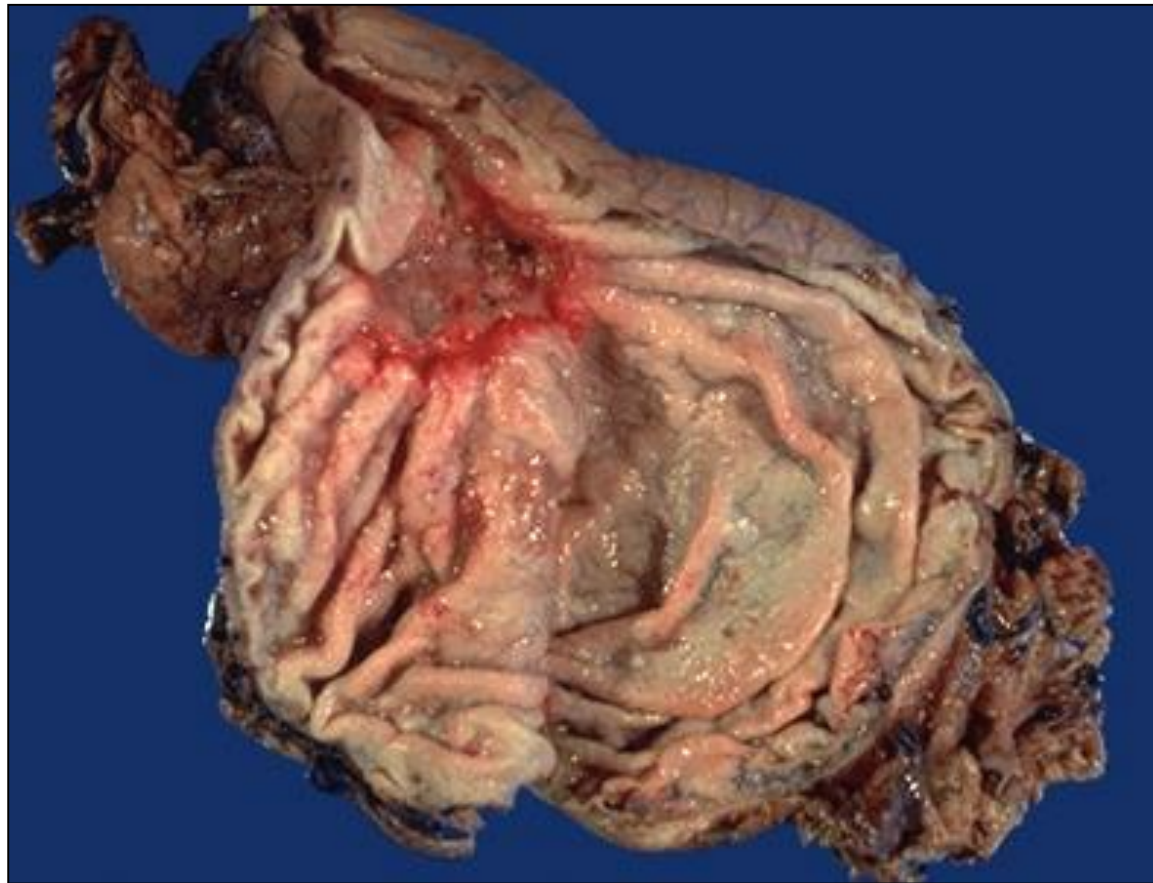
- ↪ **Chronisches Ulkus:** scharf begrenzter rundlicher tiefer (kraterförmig) Defekt, 2-4 cm
 - ↪ oral: lippenförmig
 - ↪ aboral: treppenförmig

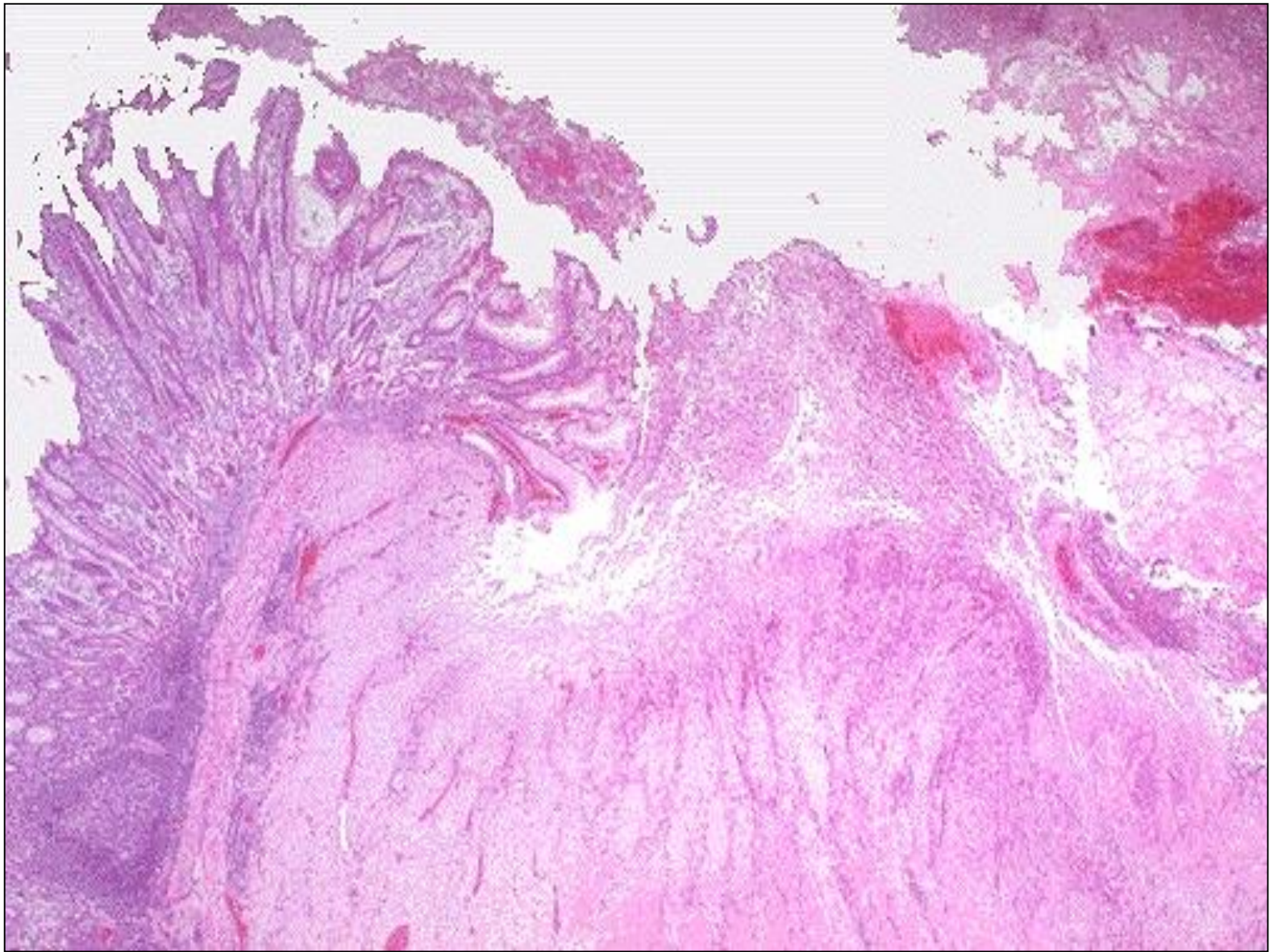
Rote Narbe: Granulationsgewebe
Weiße Narbe: Fibrose



Magen: kleine Kurvatur

Duodenum: Prox. Duodenum: ant./post Wand





MIKROSKOPIE

↳ Akutes:

- ↳ Detrituszone
- ↳ Fibrinoide Nekrose

↳ Chronisches: Lebenszyklus

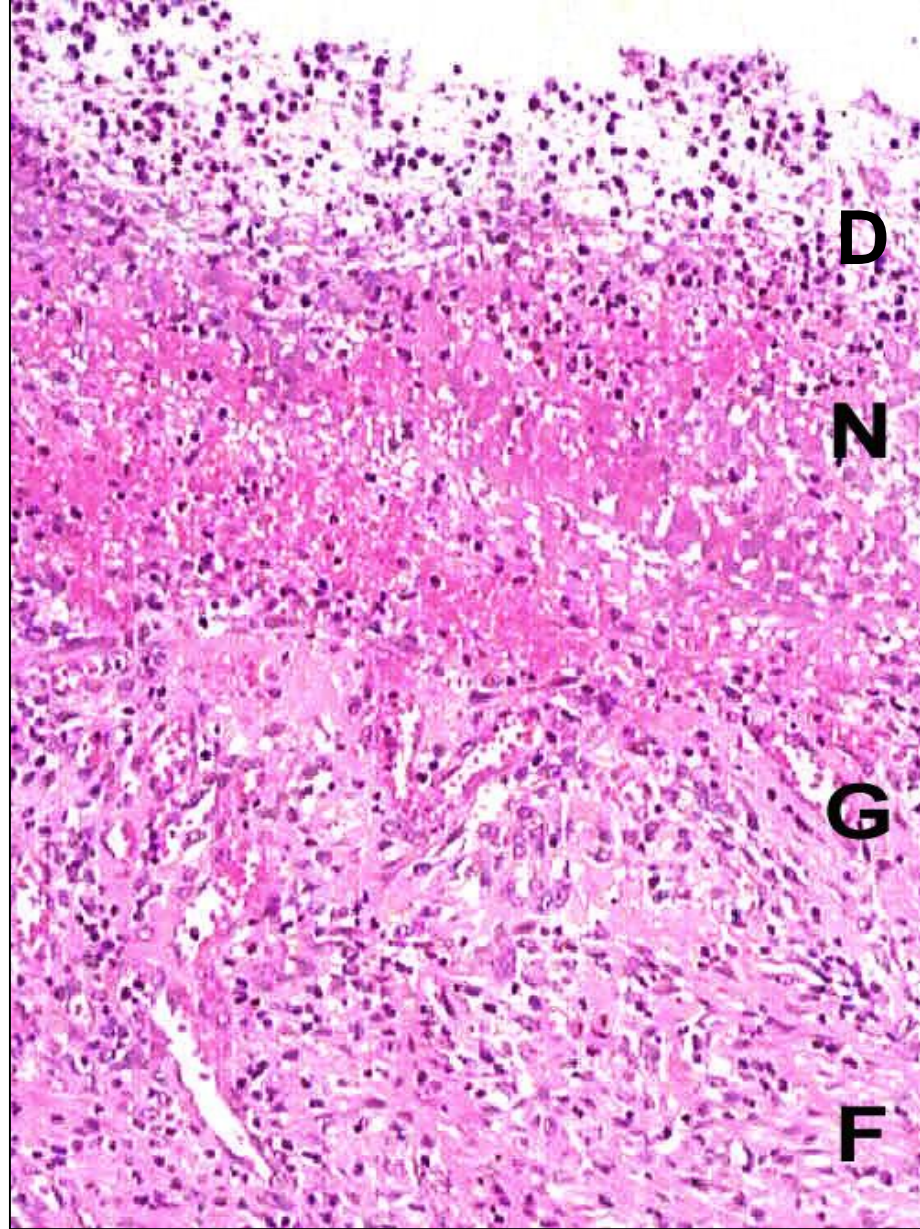
- ↳ Detrituszone
- ↳ Fibrinoid Nekrose
- ↳ Granulationsgewebe
- ↳ Narbenzone

Muskelschicht: Amputiert
Produktive Endarteriitis
Okklusion
Amputationsneurinom

↳ Regeneration: Atypie, Dysplasie



Chronisches Ulkus



D
Detritus

N
Nekrose

G
Granulationsgewebe

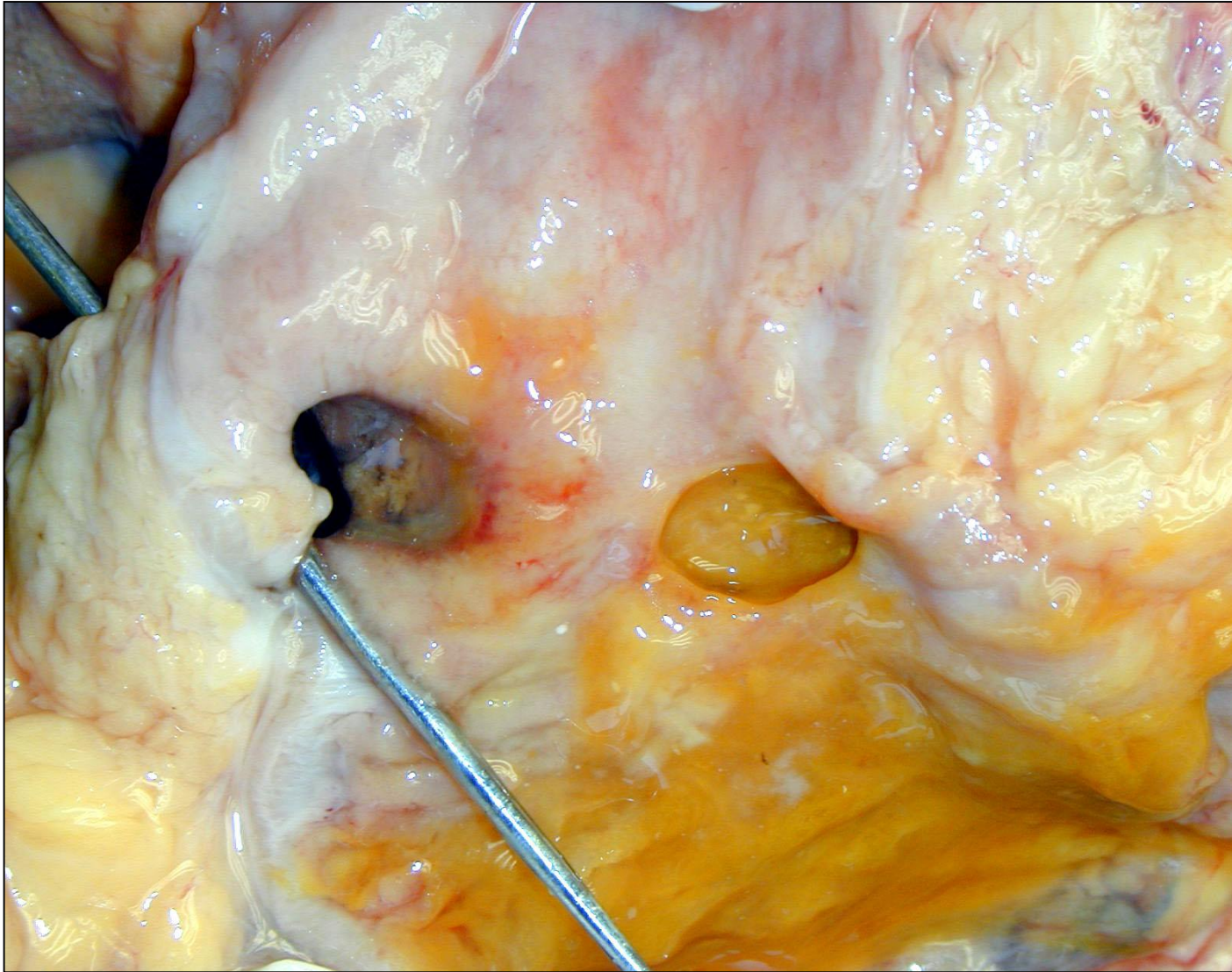
F
Fibrose (Narbe)

Ulkus - Komplikationen

1. Ulkusrezidiv
2. Blutung (**Dieulafoy Läsion**)
3. Perforation, Penetration (Bedeckte Perforation)
4. Motilitäts- und Transportstörungen
5. Fibrose (**Ulcus callosum**) Narbenstenose, **Sanduhrmagen**
Pylorusstenose
6. Ulkuskarzinom



PERFORATION



Hypertrophische Gastropathie Riesenfaltenmagen

Falten sind mehr als 1 cm verbreitet, großhirnartig

1. Zollinger-Ellison Syndrom: Multiple Ulzera im Magen, Duodenum infolge eines Gastrinoms

- ↳ Gastrinom (G Zellen): Duodenum, Pankreas, Magen
- ↳ Gastrin führt zu **Belegzell-Hyperplasie**: Hyperazidität - Salzsäure (HCl)
- ↳ **Ulkus (multiplex)**

2. Menetrier Gastritis



Menetrier Gastritis

Erwachsene, Männer (40-60 J.)

Ursache: unbekannt

Korpus: foveolare Hyperplasie von Haupt -und Belegzellen

vermehrte Azid-, Mucin- und Gastrinsekretion

Proteinmangel, Anämie

10% malignische Entartung



TUMORARTIGE LÄSIONEN

Hyperplasie, Polypen

↪ **Polypen:** alle Erhebung über ein Schleimhaut-niveau

↳ **Hyperplastischer Polyp: Foveoläre Hyperplasie**

↳ Juvenile Polypen

↳ Heterotopie: Pancreas, Brunner-Drüsen

↳ Hamartomatösen Polypen (Peutz-Jeghers Polyp)

↳ **Drüsenkörperzysten (Fundusdrüsen Polypen):**

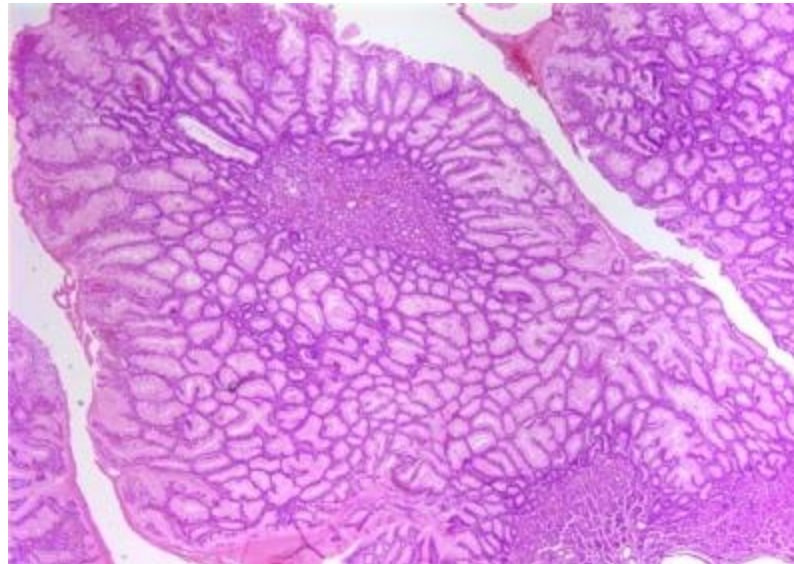
Protonpumpen- Inhibitoren (PPI), H₂ Antagonisten



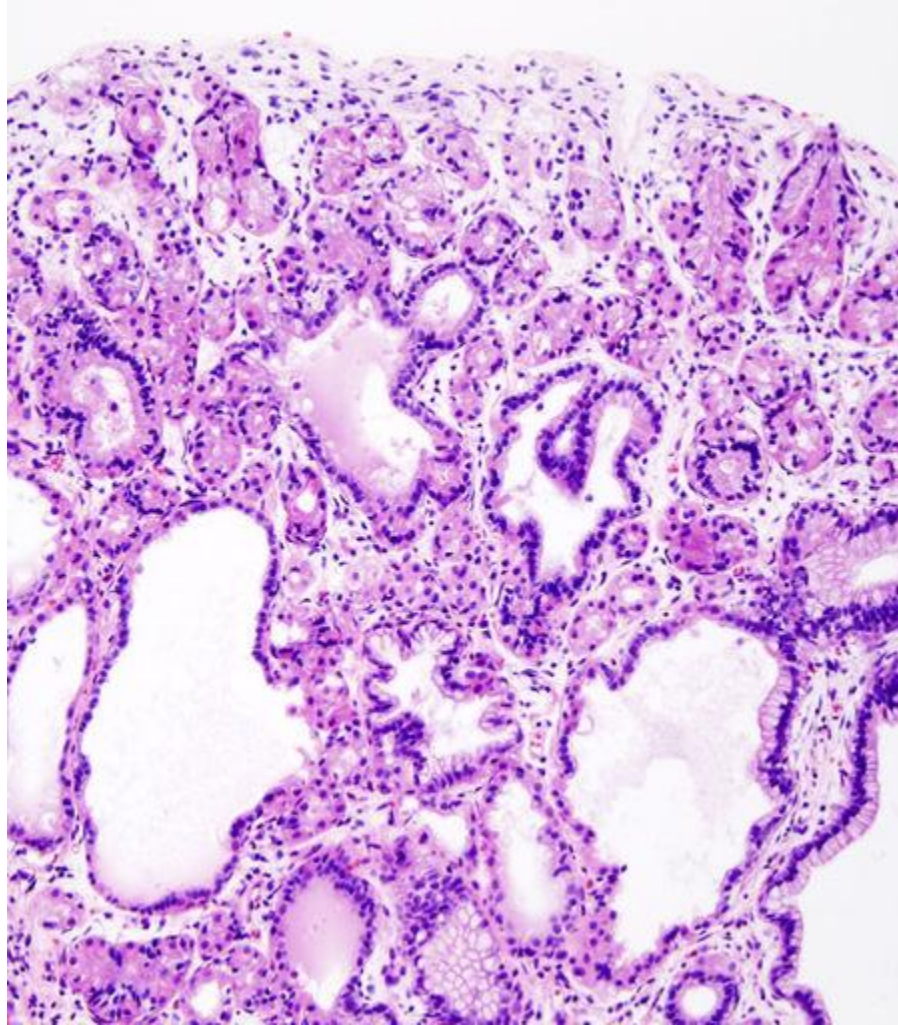
Hyperplastischer Polyp

↳ Foveolare Hyperplasie

↳ Regenerative Epithelreaktion nach Gastritis, Ulkus



Drüsenkörperzysten (Fundusdrüsen Polyp)



NEOPLASTISCHE LÄSIONEN



GUTARTIGE TUMOREN

- ↳ Epitheliale Tumoren: **Adenom**: selten
 - tubulären, villösen, tubulovillösen Aufbau
 - **Dysplasie: low/high grade Intraepitheliale Neoplasie (IEN)**

- ↳ Mesenchymale Tumoren:
 - Lipom, Angiom
 - Neurinom
 - Leiomyom



BÖSARTIGE TUMOREN

↳ Epitheliale Tumoren: **Magenkarzinom (90-95%)**

↳ Lymphom (4%):

→ Non-Hodgkin Lymphom (MALT Lymphom), Hodgkin-Lymphom

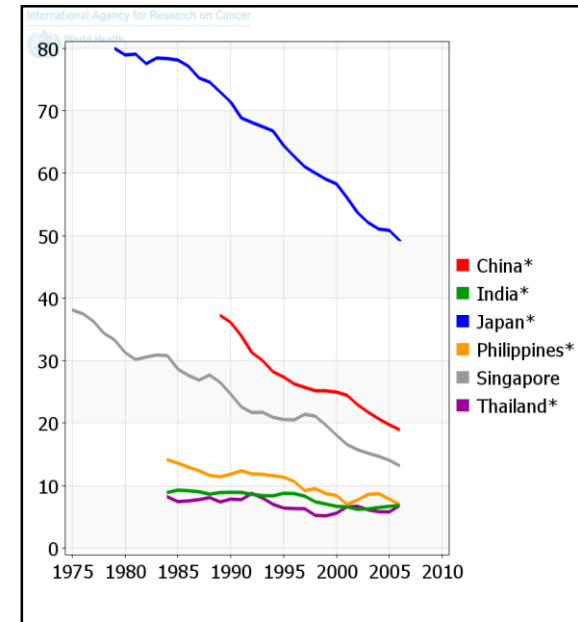
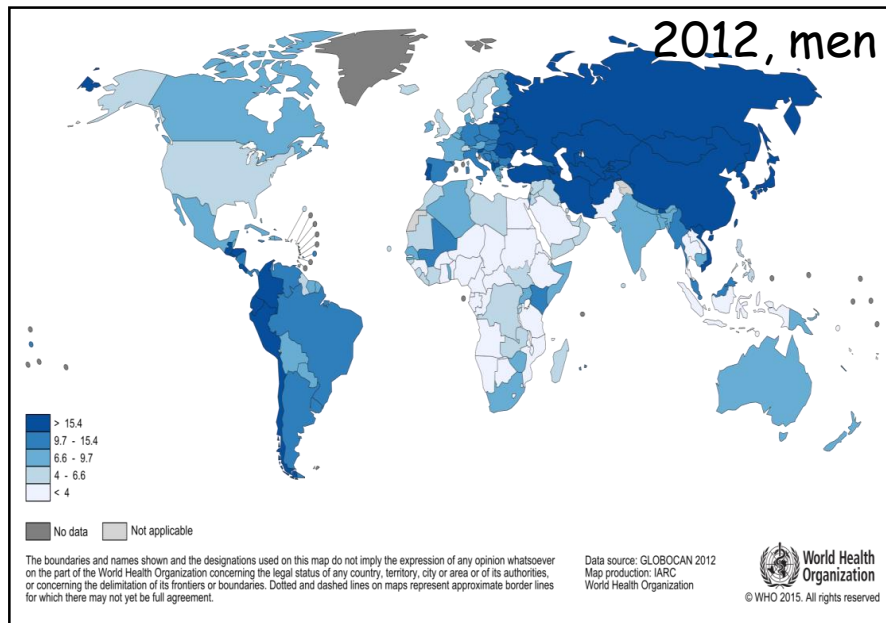
↳ NE Tumoren (3%)

↳ Stromale Tumoren (2%): GIST



Epidemiologische Daten

- ↪ 7,8 % von alle Tumoren weltweit
- ↪ Weltweit der 3. tumoröse Todesursache: 723.000 Tod/2012
- ↪ 5 Jahres Überlebensrate: 20-30%
 - ↳ Nicht resektabele, rezidive Tumoren: 9-13 Monaten



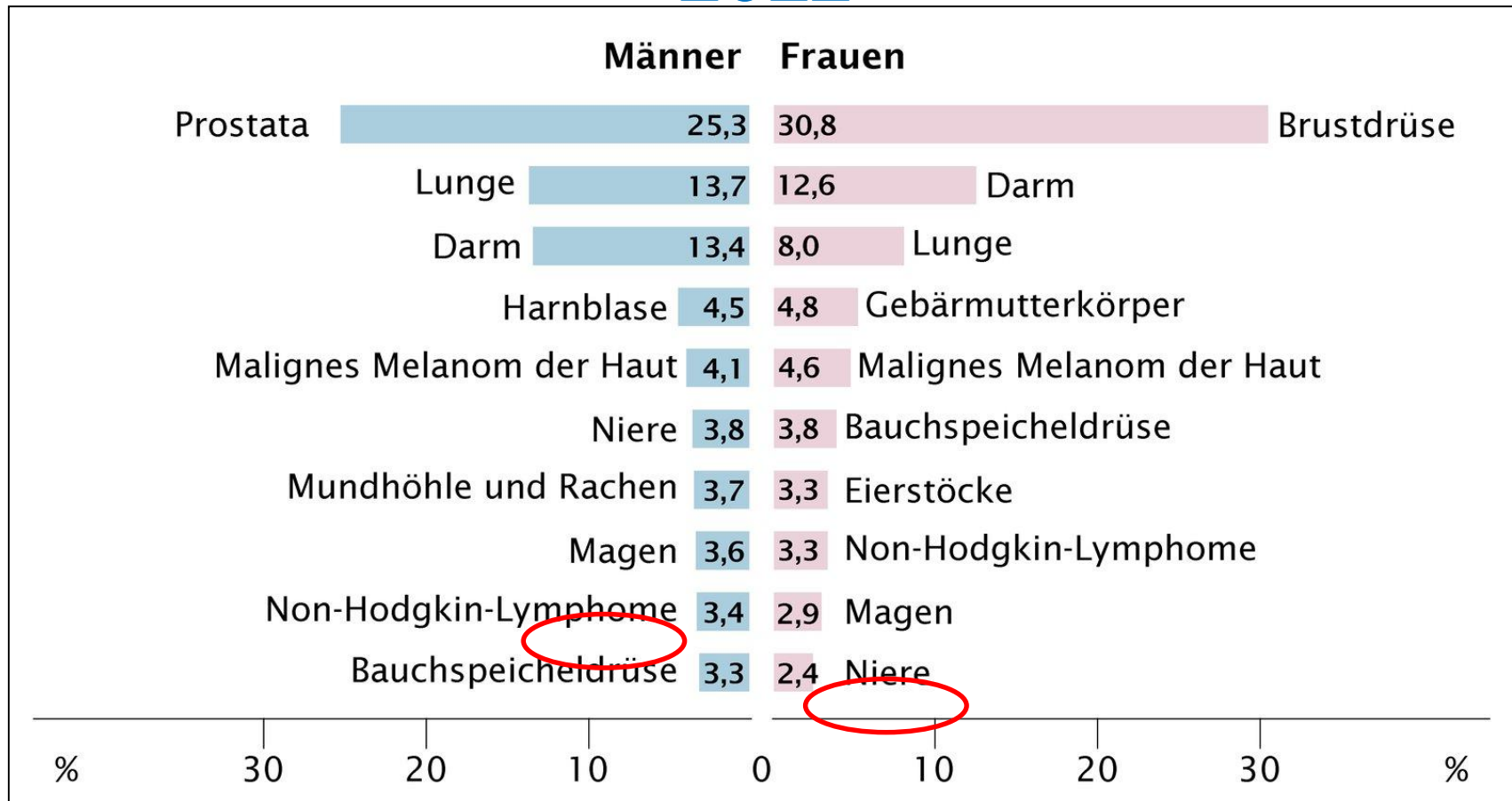
[Narita Y, Muro K, Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar;16\(3\):319-327.](#)

Challenges in molecular targeted therapy for gastric cancer: considerations for efficacy and safety.

<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/stomach-new.asp>



Relative Krebshäufigkeit in Deutschland 2012



<https://amboss.miamed.de/wissen/Magenkarzinom>

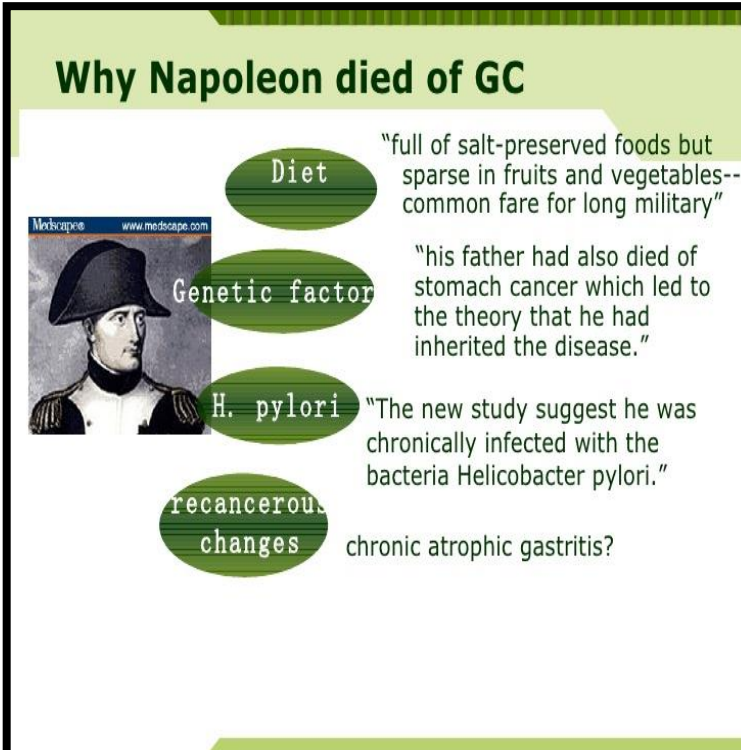


ätiologie, Pathogenese

SPORADISCHE

- ↪ Diät
- ↪ Rauchen
- ↪ Reflux Erkrankung
- ↪ *H.pylori*, EBV
- ↪ **Obesität**
 - ↳ Gastro-ösophageal-junctio Adenokarzinom

Why Napoleon died of GC



Diet "full of salt-preserved foods but sparse in fruits and vegetables--common fare for long military"

Genetic factor "his father had also died of stomach cancer which led to the theory that he had inherited the disease."

H. pylori "The new study suggest he was chronically infected with the bacteria *Helicobacter pylori*."

recancerous changes chronic atrophic gastritis?

Eric van Cutsem, *thelancet*, 2016, 388; 2654-2664.

slideshare.net Gastric Cancer(GC) Xu da-zhi Department of gastro-pancreas

Risikofaktoren

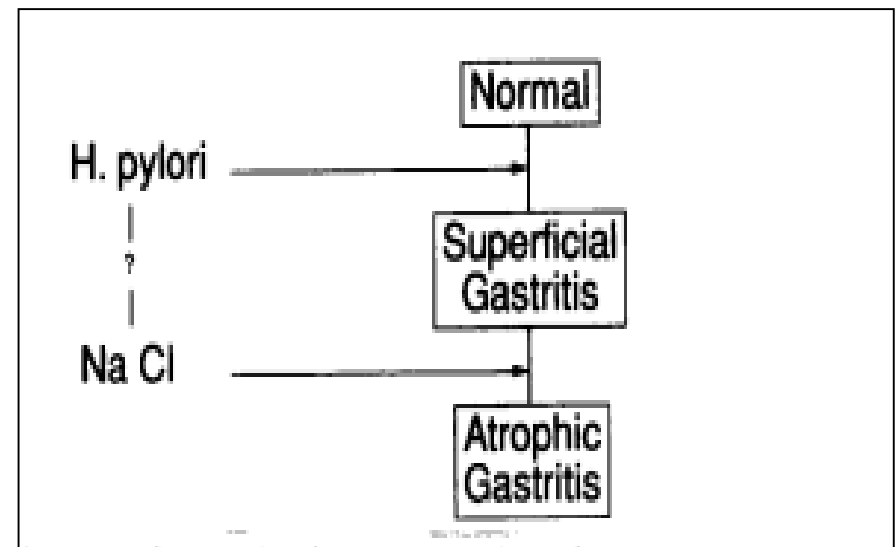
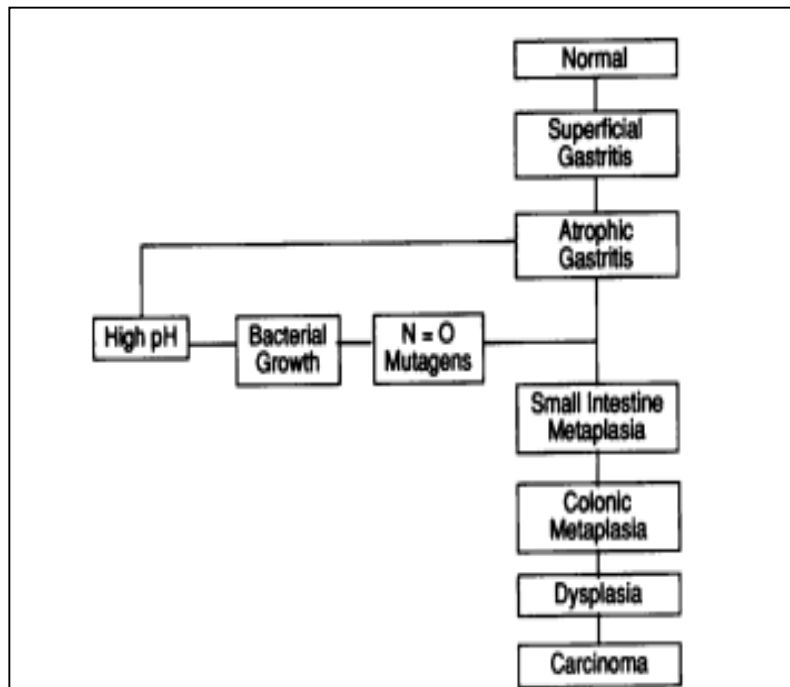
- ↳ Chronische Gastritis mit Atrophie, Metaplasie / Dysplasie
- ↳ H. pylori Infection: Reaktive Oxigen Species: DNA damage
- ↳ Diät: würziger, gesalzener und gebratene Speisen, wenige Gemüse, Nitrosamine
- ↳ Erhöhte Inzidenz in Japan
- ↳ Gallenreflux, Partielle Gastrektomie
- ↳ Anämia perniciosa, Blutgruppe A
- ↳ Familiär „Family-cancer-Syndrom“
- ↳ 20-30% HER2/NEU Amplifikation – Gezieltes Therapie



Helicobacter Pylori

1982 – Campylobacter

2005 Nobel Preis (Robin Warren, Barry Marshall)



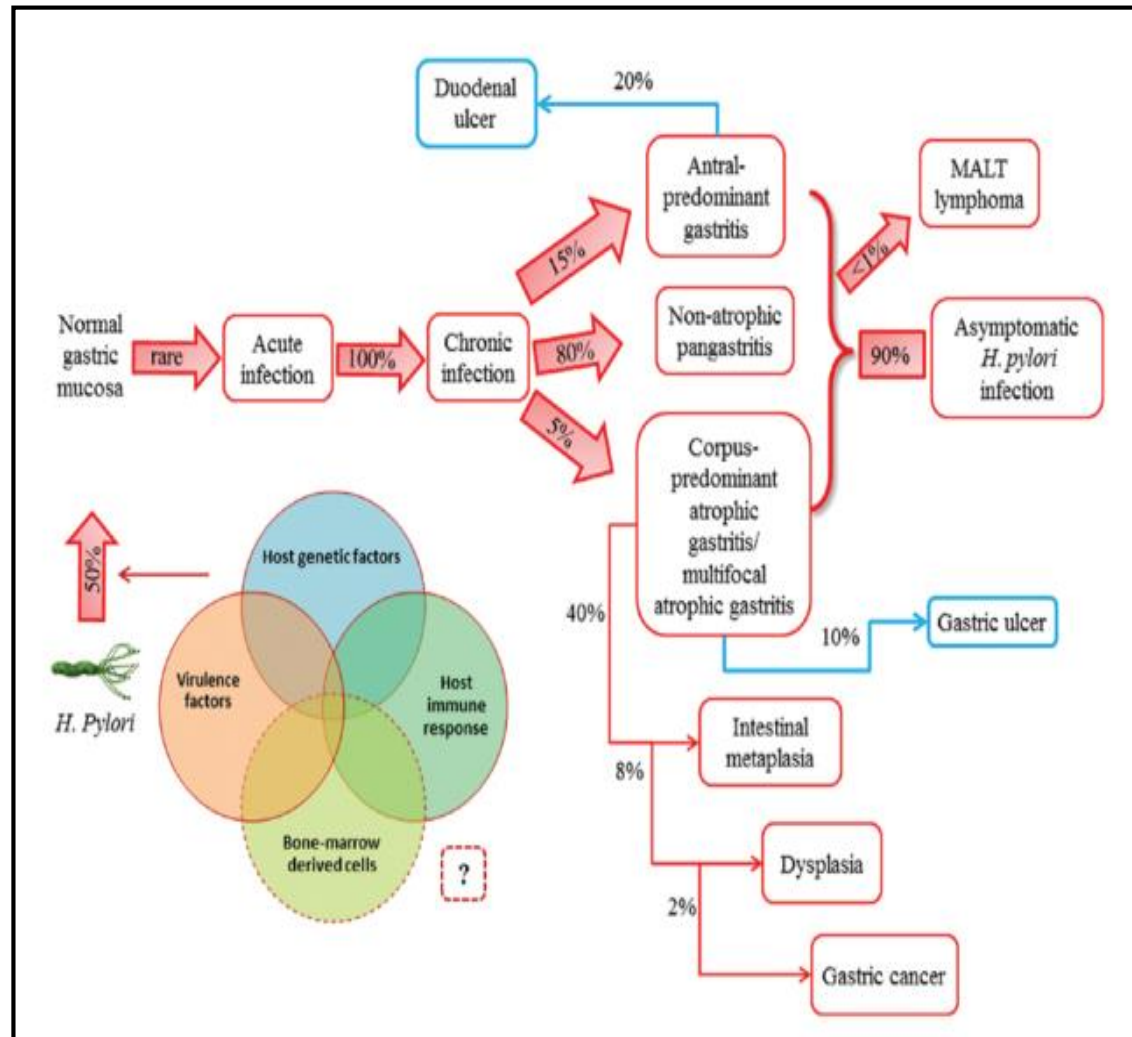
Correa, CANCER RESEARCH 52, 6735-6740, 1992

Helicobacter Pylori

50% der Population ist kolonisiert

WHO: seit 1994
karzinogene Wirkung

- Gastritis
- Magenulkus
- Duodenalulkus
- MALT Lymphom
- Magenkarzinom



Conteduca v. et al., International Journal of Oncology, 42:5-18, 2013

Helicobacter pylori onkogenetische Wirkung

H. pylori: Onkoproteine

→ **CagA: cytotoxin-associated gene A**

→ Insertion

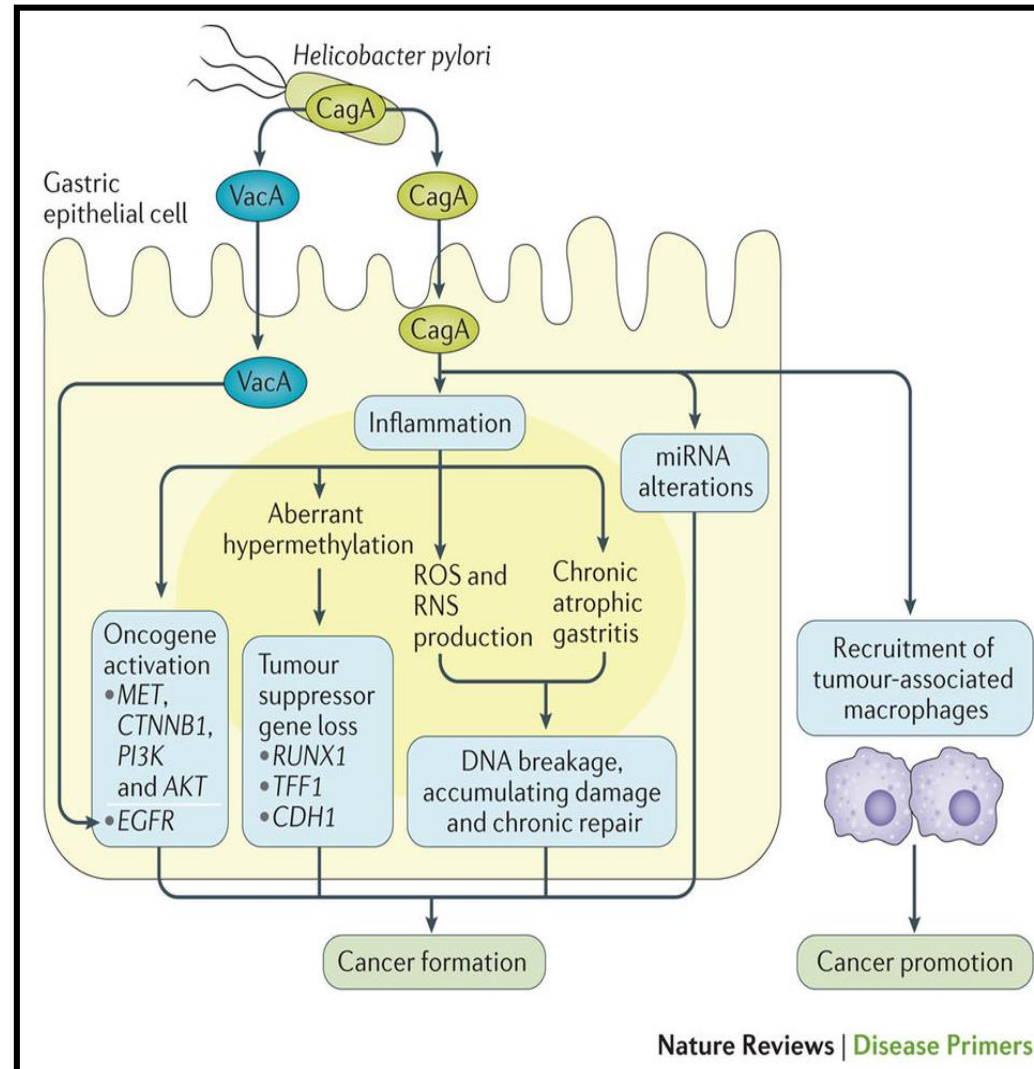
→ Onkogene, szuppresszor Gene, ROS, RNS

→ **VacA: vacuolating cytotoxin A**

→ EGFR

Europe: 93,2% der Patienten mit Magenadenokarzinom sind H.pylori positiv

ERADIKATION



Nature Reviews | Disease Primers

[Jaffer A. Ajani](#) Gastric adenocarcinoma, *Nature Reviews Disease Primers* 3, Article number: 17036 (2017)



Familiäre Magenkarzinom (10%)

Hereditärer Magenkarzinom (1-3%)

- ↪ **Hereditärer diffuses Magenkarzinom (HDGC)**
 - ↳ Autosomal dominante Erbung
 - ↳ **E-cadherin (CDH1) suppressor Gen germline Mutation**
- ↪ Familiäre adenomatöse Polyposis (APC)
- ↪ Hereditärer nonpolyposis colorectalis carcinoma (MSI - Lynch Syndrom)
- ↪ Juvenile Polyposis Syndrom
- ↪ Peutz-Jeghers Syndrom (STK11)
- ↪ Cowden Syndrom (PTEN)
- ↪ Li-Fraumeni Syndrom (TP53)
- ↪ MUTYH-assoziierte adenomatöse Polyposis (MUTYH)
- ↪ Hyperplastische Polyposis
- ↪ Juvenile Polyposis
- ↪ Hereditärer Mamma und Ovar Karzinom (BRCA1/2)

Bing Hu, *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):251-261, Röcken, *Pathologie* 2017, 38:75-86.



Prekursor Läsionen

- ↪ Gastritis
- ↪ Intestinalis Metaplasie
- ↪ Gastrische Adenom (pyloric gland adenoma) (GNAS, KRAS, APC mutáció)
 - ↳ 30%-e Karzinomriziko
- ↪ Intestinale Adenom
- ↪ In situ Sigelringzellkarzinom
- ↪ Hyperplastische Polyp
- ↪ Fundus-Drüsen Polyp



Präkanzeröse Konditionen

Helicobacter-Gastritis
Autoimmungastritis
Magenstumpf (Restmagen nach Billroth-Operation)
Chronisches Magengeschwür
Syndromale Erkrankungen
Li-Fraumeni-Syndrom
Lynch-Syndrom
BRCA-Mutation
MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP)
Juvenile Polyposis
Cowden-Syndrom (PTEN „hamartoma tumor syndrome“, syn. PHTS)

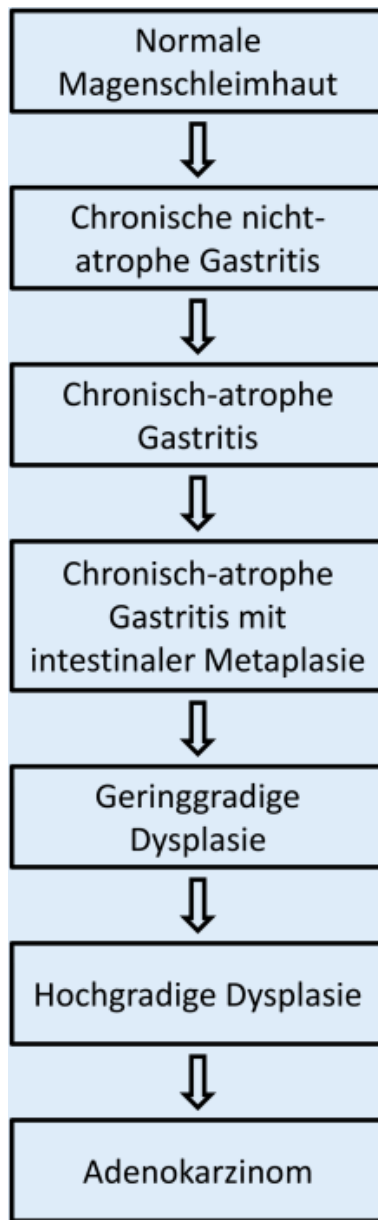
Präkanzeröse Läsionen

Frühe Läsionen
Multifokal-atrophe Gastritis und intestinale Metaplasie
(speziell OLGA/OLGIM stage III/IV)
Späte Läsionen
Gastritisassoziierte Dysplasie („low grade“ oder „high grade“)
Magenadenom (klassisches Adenom vom intestinalen Typ, Pylorusdrüsenadenom und foveoläres Adenom; gering- oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie)

PTEN „phosphatase and tensin homolog“

Langner, [Der Pathologe](#) 2017, Vorstufen des Magenkarzinoms





Langner, [Der Pathologe](#) 2017, Vorstufen des Magenkarzinoms

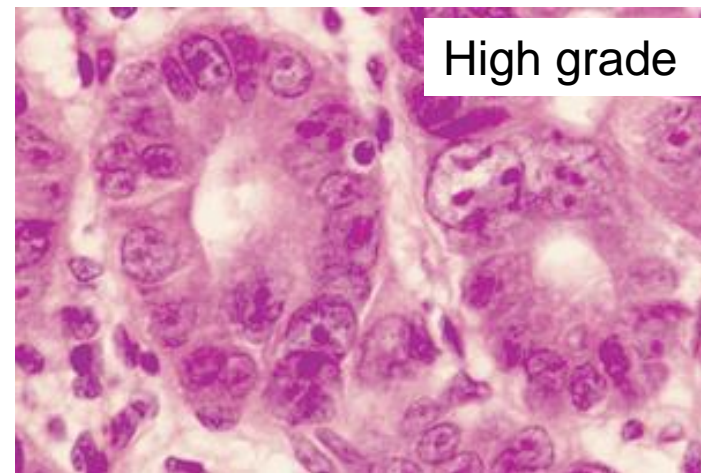
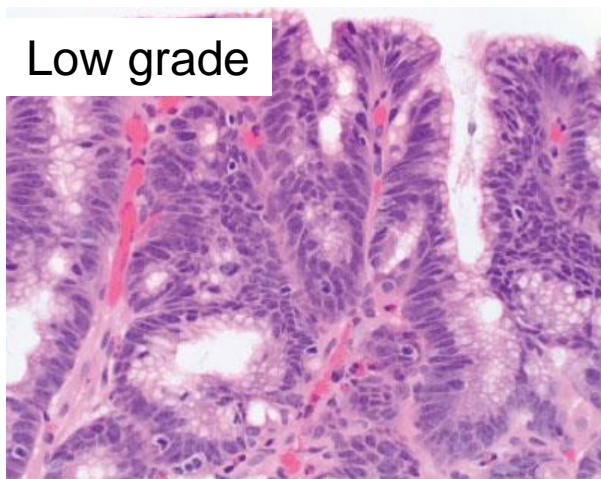


Dysplasie: niedrig / schwergradig

Low / high grade intraepitheliale Neoplasie (IEN)

↪ Große, irreguläre Kerne, Irreguläre Drüsen, Mitosen

Schwergradige (High grade) Dysplasie =
in situ Karzinom = Intraepitheliale Neoplasie



Magen - Adenokarzinom

↳ Topographie

↳ 50-60%: Pylorus, Antrum

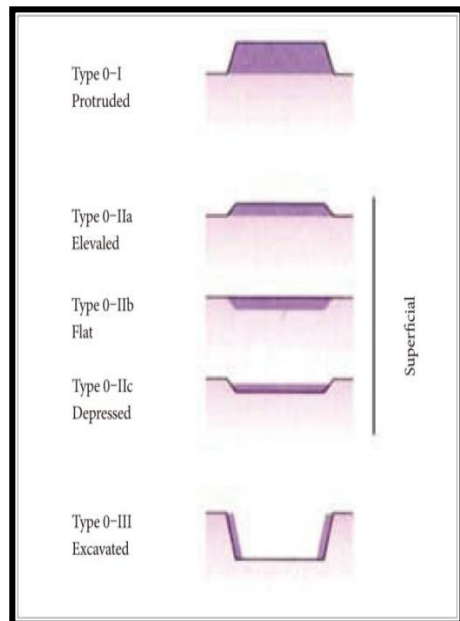
↳ 25%: Kardia

↳ 40%: Kleines Kurvatur, 12%: Große Kurvatur



Frühkarzinom

- Auf die **Mukosa (M-Typ) oder Submukosa (SM-TYP)** beschränkt bleibt
 - 10-15% aller diagnostizierten Magenkarzinomen
 - **Lymphknotenmetastase: 5-15%**
 - 90-95%: 10 - Jahres – Überlebensrate
 - Schleimhautabtragung (Mukosektomie)



1: [WHO classification of tumours of the digestive system](#) Bosman, F T. Lyon : IARC Press, 2010.
2: Barreto SG, [Surg Endosc.](#) 2016 Jan;30(1):24-37. **Redefining early gastric cancer.**

Fortgeschrittenes Karzinom

zumindest die **Lamina muskularis propria infiltriert ist**

↪ 50-60 Jahren, M > F, 5-Jahres-Überlebensrate:5-10%

↪ Makroskopie (Bormann Klassifikation):

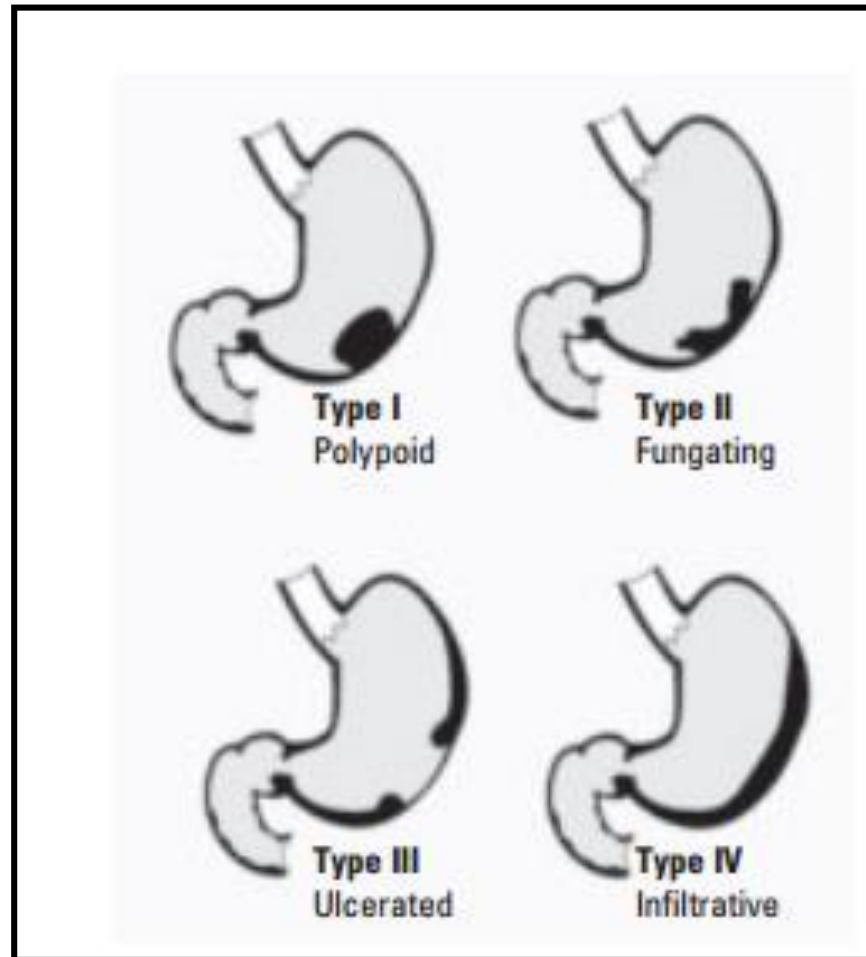
- ↪ Polypös-Blumenkohlartige Form
- ↪ Schüsselförmig exulzerierte Form
- ↪ Flächenhaft infiltrierende Form - **Linitis plastica**

↪ Mikroskopie (Lauren Klassifikation)

- ↪ **Intestinal** – Polipös
 - Papilläres, Tubuläres, Muzinöses, wenig kohesiv Adenok.
- ↪ **Diffus**: Siegelringzellkarzinom – infiltrativ wachsende
- ↪ Mischform



Borrmann Klassifikation



MAGENKARZINOM

In prognostischer Hinsicht nach *Lauren*

Intestinaler Typ: Drüsen

intestinale Metaplasie

Dysplasie, Karzinom

Gut differenzierte

distale Regionen

Mehr als 50 Jahre

Mann/Frau: 2:1

P53, RAS

Diffus Form: Siegelringzellen

de novo

Muzinproduzierte Zellen

Niedrig differenzierte

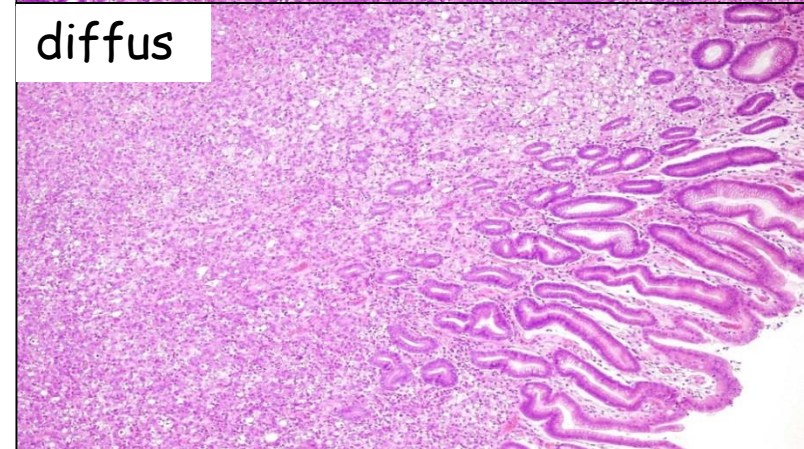
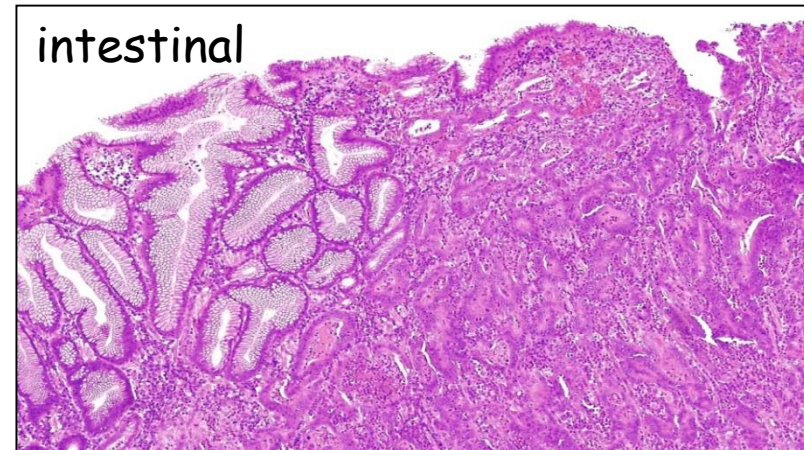
proximale Region

Früher, als 50 Jahren

Lieber Frauen

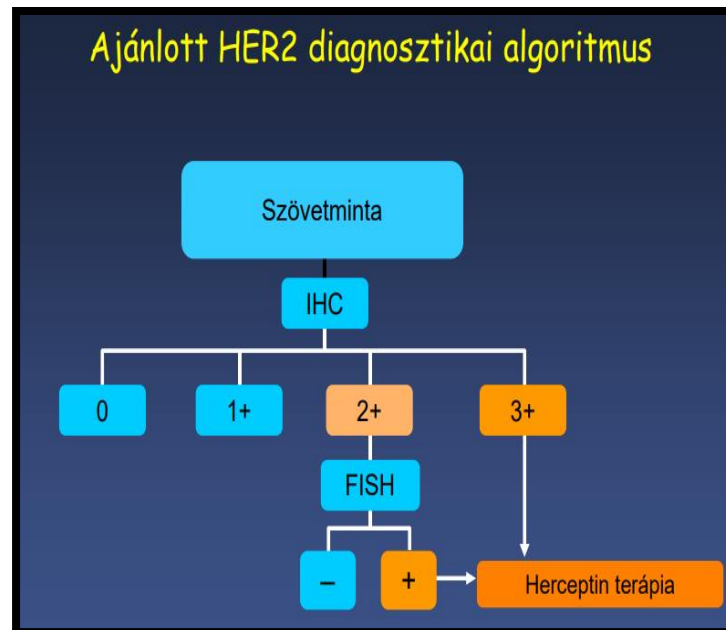
CDH1 (E-cadherin)

Mischform



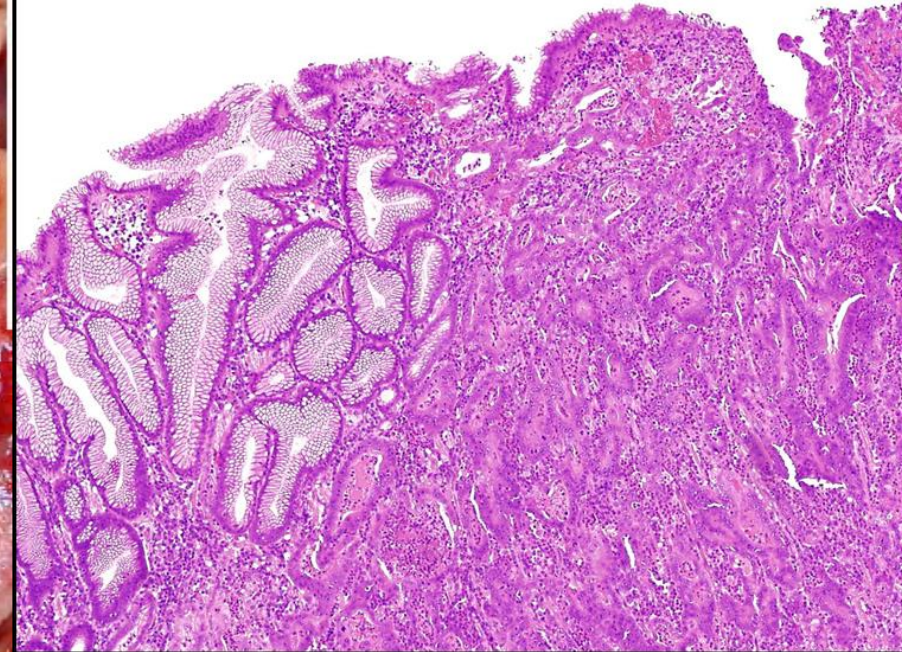
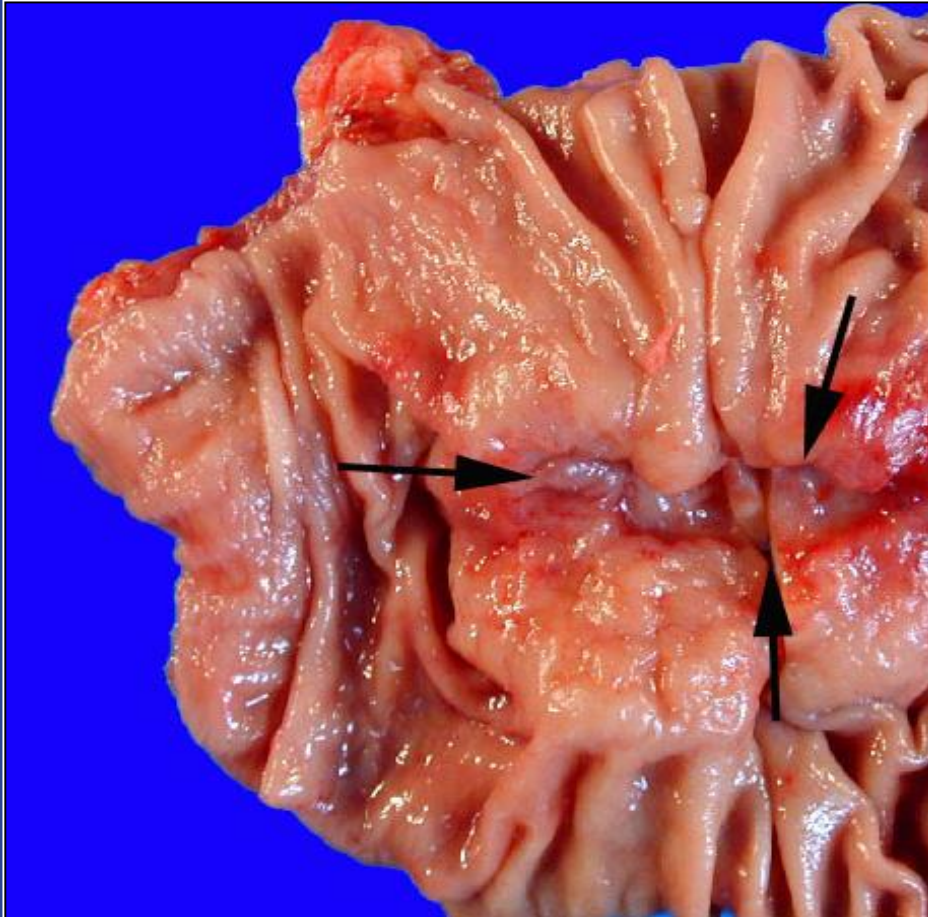
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) (c-erbB2, Her2/neu)

- ↪ EGF-R Familie (kr.17)
- ↪ Zellproliferation, Migration, Metastasenbildung
- ↪ 12-20% alle Tumoren (**lieber bei Intestinale Typ**)



<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Cutsem,thelancet,2016,vol388>

Intestinaler Form



„Hinaufwerfende Ränder“

Molekuläre Subtypen

1. CIN (Chromosom instabil)

- GOJ adenocarc.
- cisplatin
- Schlechte Prognose

2. MSI

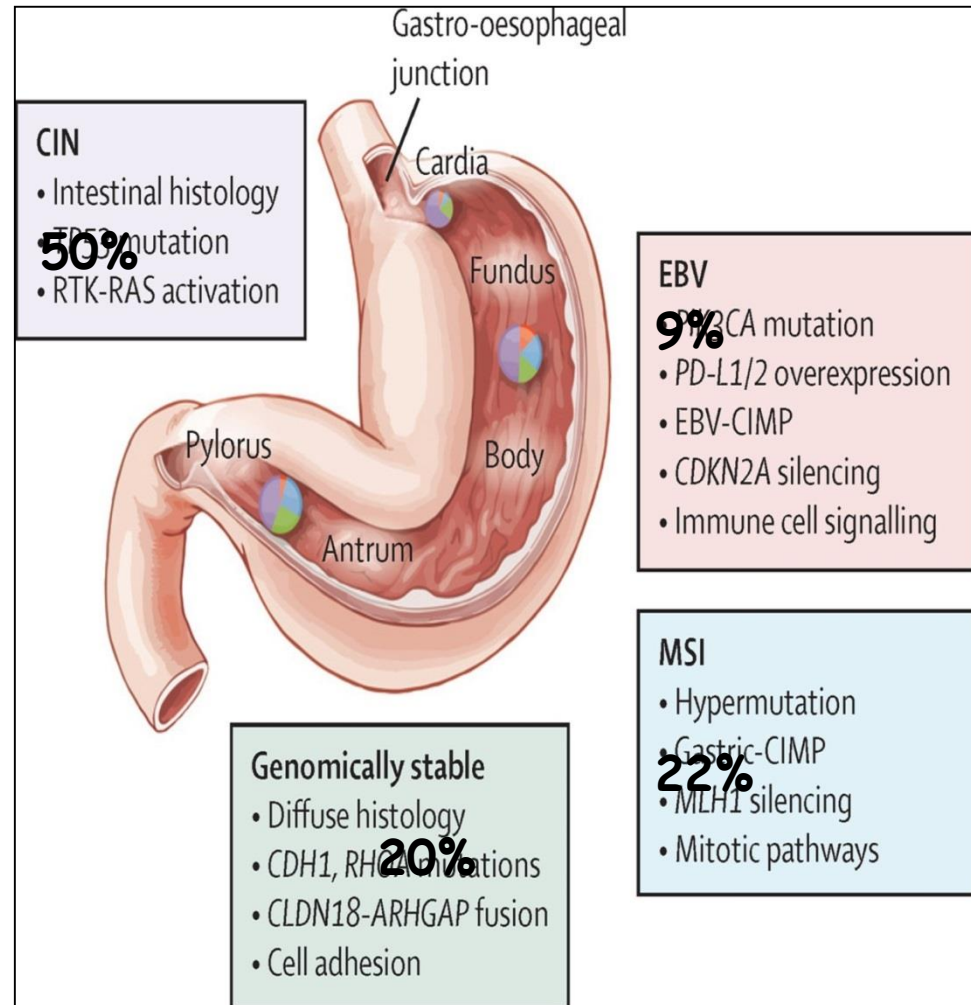
- 56% Frauen
- Antrum, intestinaler Typ

3. Genetisch stabil

- Diffus Typ
- CDH1

4. EBV assoziierte

- Fundus, Korpus
- 81% Mann



Cutsem, thelancet, 2016, vol388

METASTASEN

↪ Leber

↪ „Virchow-Drüse“ – linksseitige
Supraklavikular - Lymphknoten

↪ Peritoneale Karzinose

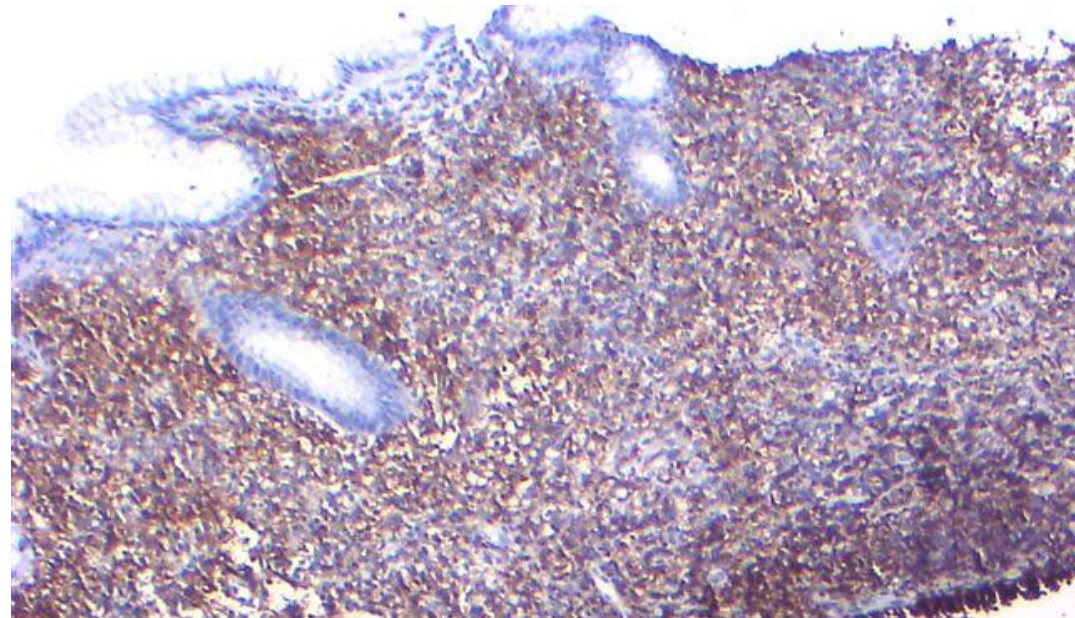
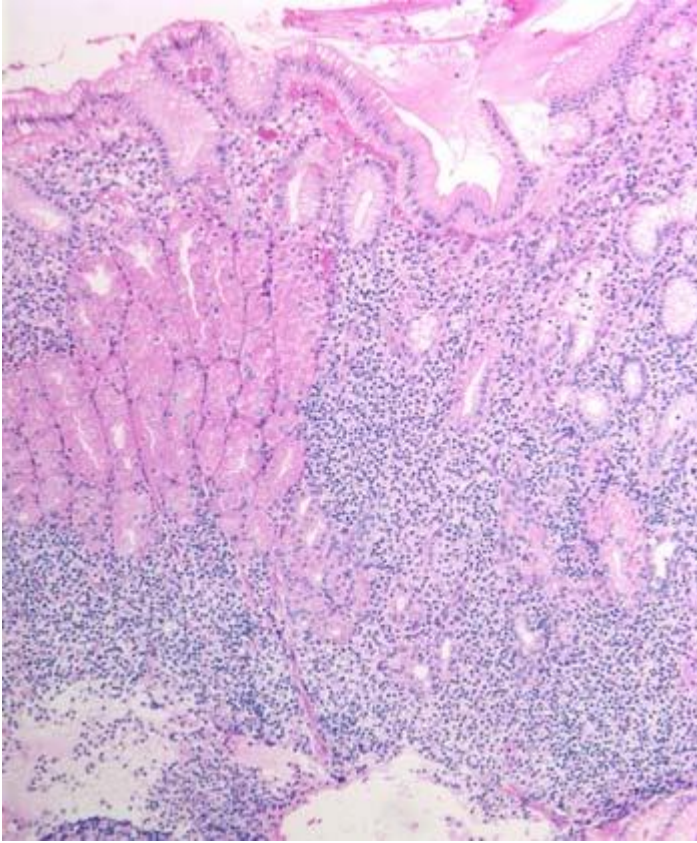
↪ Krukenberg-Tumor



MALT Lymphom

Ursächlich: fast 100% H.p. Gastritis
2/3 der Fälle durch H.P. Eradikation geheilt
wird

CD20 + B Zellen
Marginal Zone Lymphom



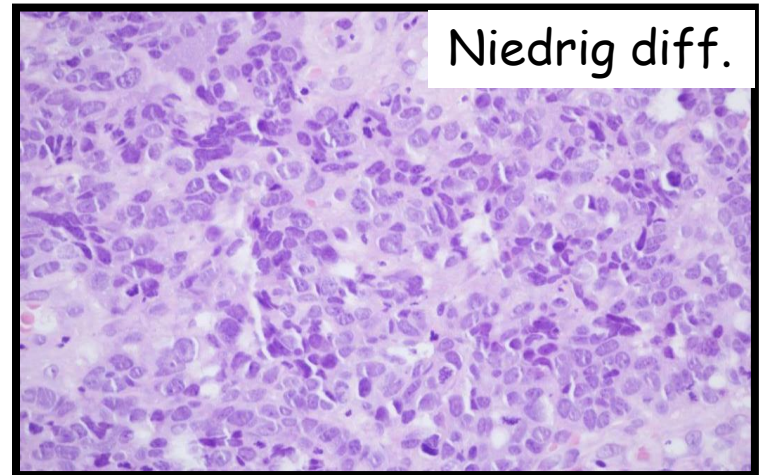
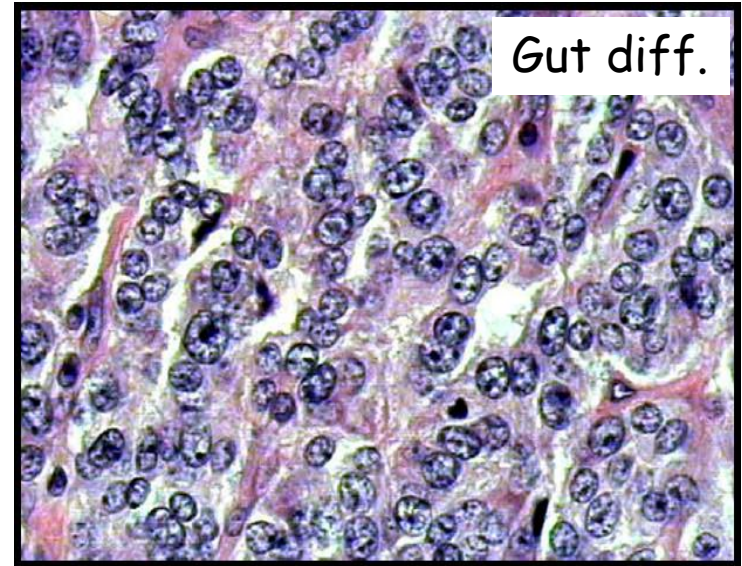
Neuroendokrine (APUD) Zellen

- ↪ Produktion von Neurotransmitters, Neuromodulator oder Neuropeptide
- ↪ Dense core neurosekretorische Granulomen, die mit Exozytose entfernen
- ↪ Keine Axonen und Synapsis
- ↪ NE Markers (Chromagranin-A, Synaptophysin)



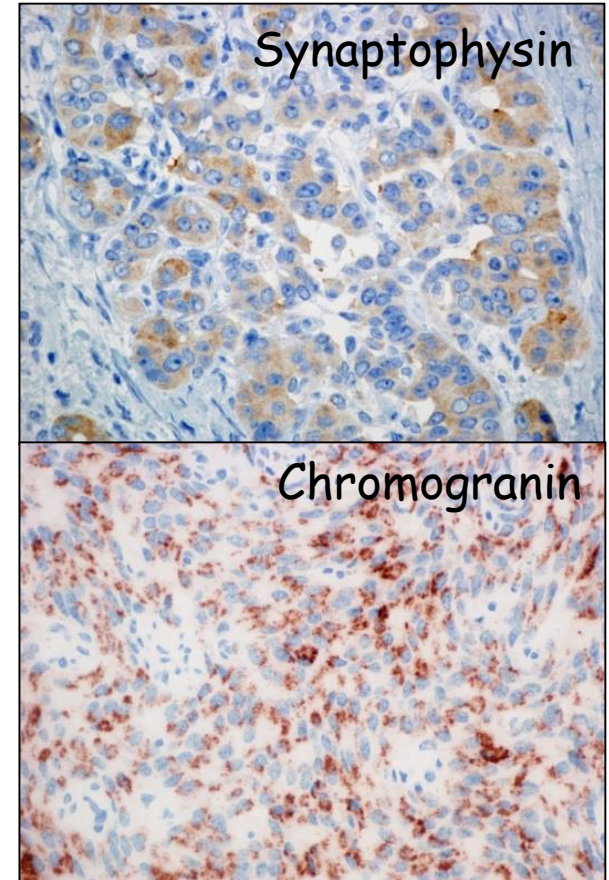
NE Tumoren

1. Gut differenzierte:
dispergiertes (salt and pepper) Chromatin,
granuliertes, eosinophyles
Zytoplasma
2. Niedrig differenzierte
(klein und großzellig)



Neuroendokrine Marker

- ↪ **Synaptophysin**
- ↪ **Chromogranin-A**
 - ↪ Serum
 - Tumormarker
- ↪ **NSE** (neurospecific enolase)



Magen – NE Tumoren

- 1-3% der Magentumoren
- **ECL** (enterochromaffin cell-like) Zellen: Histamin – Fundus
- **G** (Gastrin produzierende) Zellen: Gastrin- Antrum, Korpus

- 70-80%: **Chronisch atrophische Gastritis** (perniziöse Anämie, PPI) – Hypoazidität – G-Zell Hyperplasie / Tumor in Magen, Duodenum, Pancreas
 - Hypergastrinämie:
 - Zollinger – Ellison Syndrom (multiplex Ulkus)
 - ECL Zell Hyperplasie, Tumor

Tab. 3 Klinisch-pathologische Charakteristika der neuroendokrinen Magen neoplasien.
(Nach [21])

	Gut differenzierte NET			Schlecht differenzier- te neuroendokrine Magenkarzinome
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit	70–80%	5–6%	14–25%	6–8%
Eigenschaften	Meist <1 cm, multipel	Meist <1 cm, multipel	Oft >2 cm, solitär	>2 cm, solitär, oft ex- ulzeriert
Assoziationen	CAG	MEN1/ZES	Keine	Keine
Histologie	Gut differen- ziert, meist G1	Gut differen- ziert, meist G1	Gut bis mäßig dif- ferenziert, G1/G2	Schlecht differenziert, G3
Gastrin i.S.	(Sehr) hoch	(Sehr) hoch	Normal	Normal
Magen-pH	Anazid	Hyperazid	Normal	Normal
Metastasen	<10%	10–30%	50–100%	80–100%
Tumorbedingte Todesfälle	Keine	<10%	25–30%	>50%

CAG chronisch atrophische Korpusgastritis, MEN1 multiple endokrine Neoplasie Typ 1, ZES Zollinger-Ellison-Syndrom.

Klöppel, Der Pathologe, 2010



NE Tumoren

- ↪ Magen-Darm-Trakt (Appendix, Ileum, Rektum, Duodenum, Magen, Pankreas, Leber)
- ↪ Bronchialsystem
- ↪ Haut (Merkel-Zelltumor)
- ↪ **Serotonin** (5-HIAA), Histamin : Karzinoid-Syndrom: Flush, DiarrhÖe, Kolik, Bronchuskonstriktion



NE TUMOREN sind Potentiell böartige Tumoren

Grade, TNM



WHO Klassifikation, Grade GE Neuroendokrine Tumoren 2019

Gut differenzierte NENs	Ki67 index	Mitotic index
Neuroendocrine tumor (NET) G1	≤3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumor (NET) G2	3-20%	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumor (NET) G3	>20%	>20/10 HPF
Niedrig differenzierte NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 (Klein und großzellige)	>20%	>20/10 HPF
Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma (MANEC)		



GASTROINTESTINALER STROMALTUMOREN

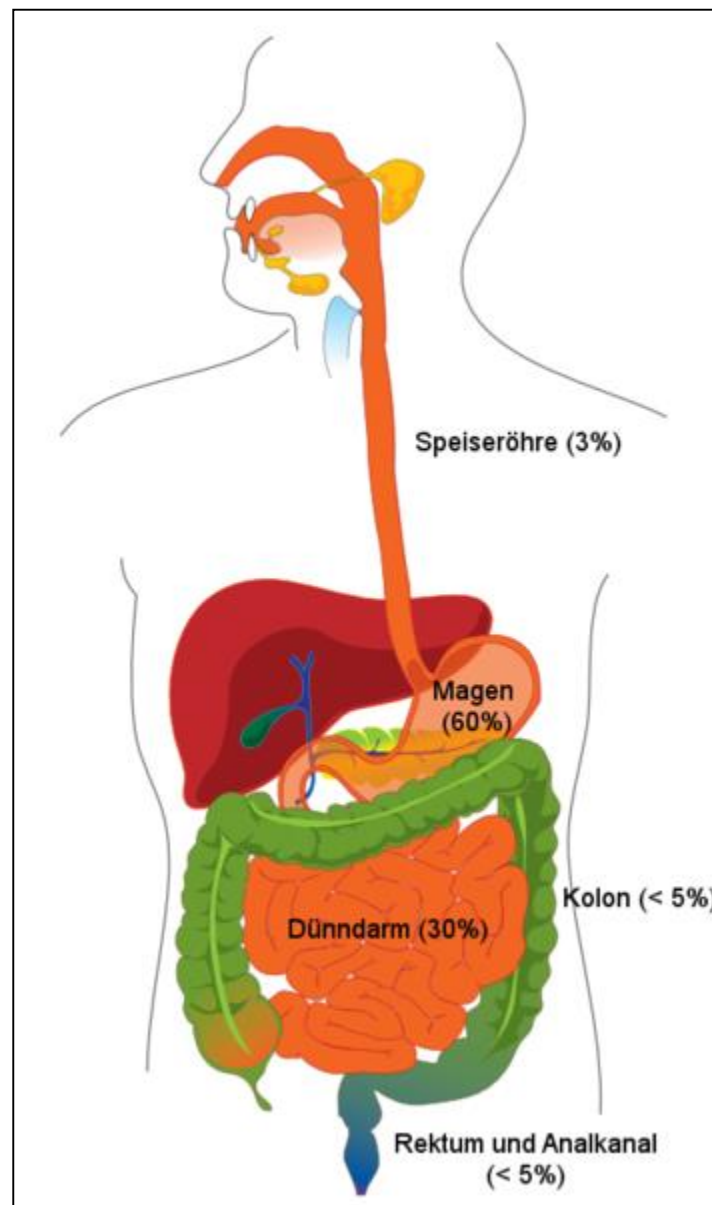
GIST

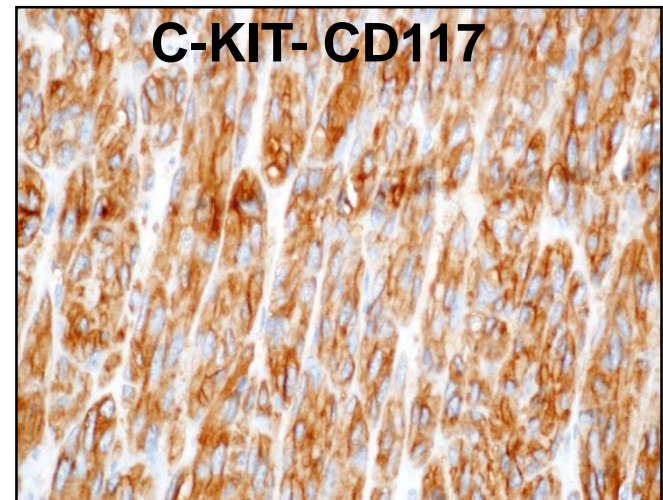
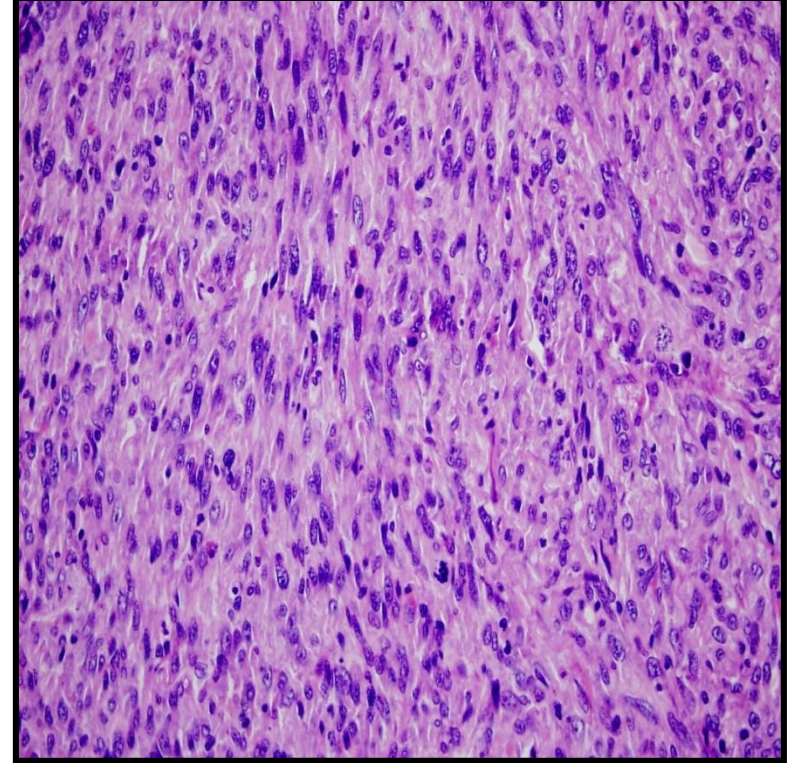
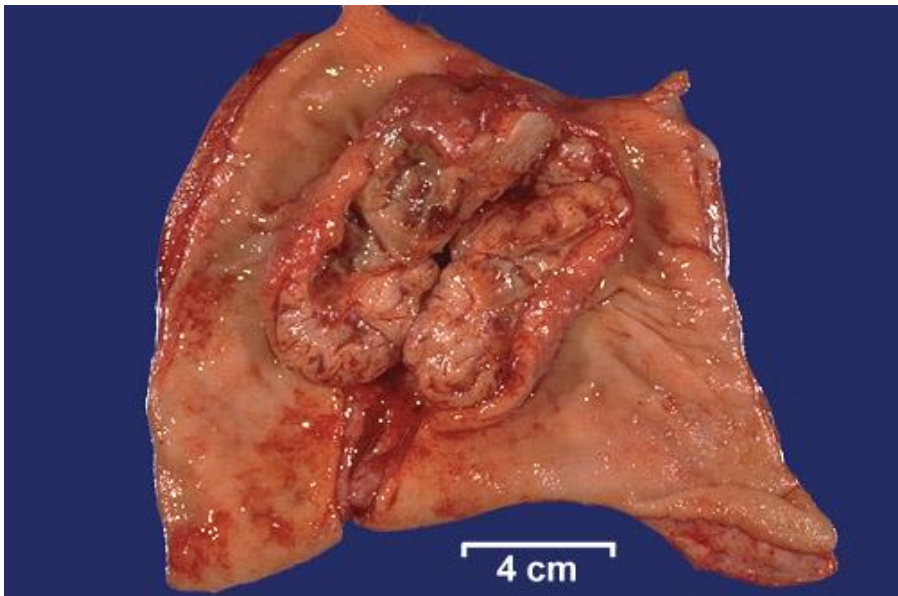
- ↪ erstmals 1983 auf der Grundlage neuer immunhistochemischer Erkenntnisse (**c-kit / CD117**) beschrieben
- ↪ **früher als Leiomyosarkome, Leiomyome, Leiomyoblastome oder Schwannome**
- ↪ Abstammung des Tumors von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen - **interstitiellen Cajal-Zellen**
- ↪ eigenständige Tumorentität seit 1998



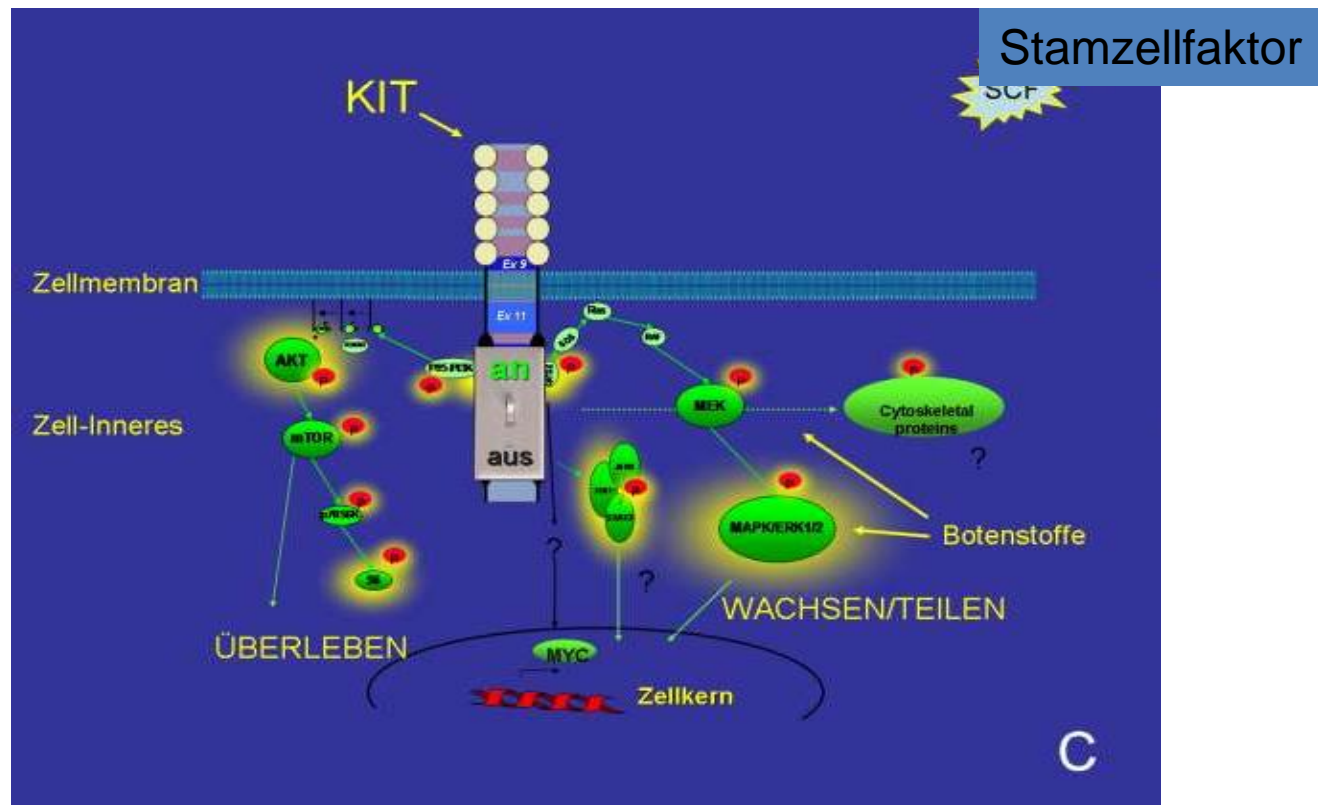
GIST - Gastrointestinaler Stromatumor

- ↪ Magen-Darm-Trakt (Magen: 60-70%)
- ↪ Mesenchymale Stammzellen
(Schrittmacherfunktion): interstitiellen **Cajal-Zellen**
- ↪ **Makroskopie:** polypoid, exulzeriert
- ↪ **Mikroskopie:** spindelige, epitheloide Tumorzellen,
zellreiche Verbänden, Nekrose
- ↪ **Rezeptortyrosinkinase** – Mutation
 - ↪ 85-90% KIT Mutation
 - ↪ 5% PDGFRA Mutation
- ↪ **Bösartiger Tumor**





C-kit Mutation (in 80-90%): Wachstumsfaktor-Rezeptor Konstitutive Aktivation des Rezeptors



Imatinib (Glivec): Tyrosine-kinase Inhibitor



Immunhistochemie

- ↪ **C-kit (CD117):** Exon 11 (70%), 9 (10%), 13, 17
- ↪ PDGFA-1 (c-kit negative Fälle)
- ↪ CD34
- ↪ DOG-1



Familiäre Formen

↪ Carney-Stratakis Syndrom

→ **Carney Trias**: GIST, Paragangliomen, Chordomen der Lunge

→ Dickdarm, Magen Adenokarzinom, Lymphom

↪ Neurofibromatosis Typ 1



ACCURATE ASSESSMENT OF RISK, INCLUDING LOCATION, IS VITAL TO DETERMINE THE APPROPRIATE FOLLOW-UP OF RESECTED GIST PATIENTS.

RISK BY LOCATION ³					
SIZE AND MITOTIC COUNT		LOCATION			
		GASTRIC	JEJUNAL/ILEAL	DUODENAL	RECTAL
<5 PER 50 HPF	≤2cm	NONE	NONE	NONE	NONE
	>2 ≤5cm	VERY LOW	LOW	LOW	LOW
	>5 ≤10cm	LOW	MODERATE	HIGH [†]	HIGH [†]
	>10cm	MODERATE	HIGH		
>5 PER 50 HPF	≤2cm	NONE*	HIGH*	UNKNOWN [‡]	HIGH
	>2 ≤5cm	MODERATE	HIGH	HIGH	HIGH
	>5 ≤10cm	HIGH	HIGH	HIGH [†]	HIGH [†]
	>10cm	HIGH	HIGH		

Current guidelines recommend that location also be taken into account when assessing the risk of GIST recurrence after resection.^{5,6}

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma, v.2.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf. Accessed September 9, 2008.
2. Fletcher CD et al. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-465.
3. Miettinen M, Lasota J. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2):70-83.
4. DeMatteo RP et al. *Cancer* 2008;112(3):608-615.
5. Casali PG et al. *Annals of Oncology* 2008;19(2): i35-i38.
6. Demetri GD et al. *J Natl Comp Canc Netw* 2007; 5(Suppl. 2):S1-S29.

Adapted from Miettinen M, Lasota J, 2006.³ Long-term follow-up of 1055 gastric, 629 small intestinal, 144 duodenal and 111 rectal GISTs. *Small number of cases. †Risk combined due to small number of cases. ‡No cases in this category were included in study, note small intestinal and rectal GISTs show a markedly worse prognosis in many size/mitotic index categories compared with gastric GISTs. HPF, high-powered field.

