

*Anleitung zur
pathologisch-anatomischen
Diagnostik des
Magenkarzinoms*

*des Berufsverbandes
Deutscher Pathologen e.V.©*

*und der Deutschen Gesellschaft
für Pathologie e.V.©*

Vorwort

Diese „Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Magenkarzinoms“ orientiert sich an anderen, im Literaturverzeichnis erwähnten Publikationen und Protokollen, unter anderem den „Diagnostischen Standards“, die in Abstimmung zwischen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie publiziert worden sind, an der Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes Band I, und an den vom „College of American Pathologists [CAP]“ herausgegebenen Protokollen: Reporting on Cancer Specimens und der Monographie „Histopathology Reporting“ von D.C. Allen. Zudem sind in den letzten Jahren einige Arbeiten publiziert worden, die sich der Bearbeitung verschiedener Gewebearten durch den Pathologen ausführlich widmen.

Diese Empfehlungen können kein starres Korsett vorgeben, sondern nur eine Orientierung über notwendige und sinnvolle Untersuchungen und das zu erzielende Ergebnis bieten. Sie sollen den derzeit anerkannten diagnostischen Standard definieren helfen, ebenso wie notwendige Voraussetzungen der pathomorphologischen Diagnostik, Regeln der Materialbearbeitung, Befunderhebung, Befunddarstellung und Befunddokumentation schaffen. Es wird Aufgabe der Fachgesellschaften sein, die regelhafte Anwendung der angegebenen Verfahren zu validieren und ggf. zu überarbeiten.

In den Empfehlungen werden für die einzelnen Untersuchungsmaterialien jeweils folgende Themen abgehandelt:

- *Materialbehandlung*
- *Informationen für den Pathologen*
- *Makroskopische Beschreibung*
- *Makropräparation („Zuschneiden“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung*
- *Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen)*
- *Mikroskopische Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)*
- *Dokumentation*

Angefügt sind Erläuterungen

- *Zur Anwendung von Tumorklassifikationen,*
- *Zur Verwendung von Formblättern,*
- *Zu morphologischen Hintergründen und möglichen Unklarheiten und ein Anhang zu Qualitätskriterien sowie Literatur.*

A.

Untersuchungsmaterial

Gewebe von Magentumoren insbesondere von Magenkarzinomen kommt in den folgenden Formen zur pathomorphologischen Untersuchung:

1. Inzisions-(Zangen-, Schlingen-)Biopsien
2. Gewebe für Schnellschnittuntersuchungen (intraoperative mikroskopische Diagnostik)
3. Exzisionsbiopsien (Endoskopische Resektate), atypische Teilresektate und Polypektomien
4. Resektate

B.

Vorgehen bei den einzelnen Untersuchungsmaterialien

B.1

Inzisionsbiopsien (= endoskopische Biopsien, Zangenbiopsien)

B.1.1

Indikation, Materialentnahme und Materialbehandlung

Indikation

Inzisions- oder Zangenbiopsien sind in erster Linie zur prätherapeutischen Sicherung der Diagnose bei klinisch-endoskopischem Verdacht auf ein Karzinom indiziert. Bei polypösen Läsionen kann durch Inzisionsbiopsien geklärt werden, ob es sich um nicht-neoplastische (hyperplastische, entzündliche, hamartomatöse, etc.) Polypen, mesenchymale Neoplasien (z.B. GIST, Leiomyome, Ganglioneurome, etc.) oder um epitheliale Neoplasien handelt (siehe Erläuterungen B.1.1).

Materialentnahme

Ulzeröse Läsion: Multiple (7 - 10) Zangenbiopsien aus Rand und Grund (2 Biopsien). Empfehlung bei negativem Primärbefund siehe Erläuterungen.

Im Niveau gelegene oder nur geringgradig prominente Läsionen und polypoide Läsionen: Multiple (7 - 10) Zangenbiopsien, alternativ eine endoskopische diagnostische Resektion.

Materialbehandlung

Fixation der Zangenbiopsien in 4% gepuffertem Formalin (siehe allgemeine Erläuterungen zur Materialbehandlung).

B.1.2

Information des Pathologen

Patientendaten

Name

Identifikationsnummer

Geburtsdatum

Geschlecht

Verantwortlicher Arzt

Name

Ggf. Identifikationsnummer

Tag der Entnahme

Indikation

Endoskopische Befunde

Klinische Diagnose

Entnahmeort der Gewebeprobe(n)

Anzahl der Gewebeproben

Andere klinische Information

Medikamentenanamnese (insbesondere

NSAR/ASS-Einnahme, Eisenpräparate, etc.)

Wichtige Daten der Eigenanamnese

- z. B. familiäre Häufung von Magenkarzinomen
- z. B. familiäre Häufung von Karzinomen des GI-Traktes

Die Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt, das Raum für zusätzliche Informationen lässt, z.B. Angaben zur Familienanamnese oder bereits vorliegende molekularpathologische Befunde (siehe Erläuterungen B.1.2 mit Abbildung 1).

Zusatzinformation des Pathologen

Die Übersendung eines Endoskopieberichtes und von Bilddokumentationen (Videoprints) trägt zu einer verbesserten Diagnostik bei, da der Pathologe anhand des Makrobildes bessere Vorstellungen entwickeln kann, ob der histologische Befund ein mögliches Korrelat dieser Makroskopie ist, oder eher nur ein Stichprobenfehler mit dringlicher Indikation zur Nachuntersuchung vorliegt.

B.1.3

Makroskopische Beschreibung

Zahl und Größe der erhaltenen Biopsiepartikel (siehe Abbildung 1 und 2). Ist klinischerseits eine Biopsiezahl angegeben, soll die Partikelzahl im Proberöhrchen bestimmt (Übereinstimmung?) und dokumentiert werden. Ggf. Erwähnung anderer Fixativa.

B.1.4

Makropräparation

Die Proben werden vollständig eingebettet. Eventuell gesonderte Aufarbeitung des Polypenabtragungsbereiches, falls erkennbar (siehe Empfehlungen B.1.4).

B.1.5

Mikroskopische Bearbeitung

(siehe Erläuterungen zu B.1.5)

Anfertigen von Stufenschnitten (jeweils 3 Ebenen der Blöcke). Zusätzlich zu HE Schnitten sind PAS Darstellungen insbesondere bei unklaren Befunden hinsichtlich Siegelringzellen empfehlenswert.

Aus den einzelnen Ebenen können ungefärbte Reserveschnitte für die Differentialdiagnose zwischen undifferenziertem Karzinom und malignem Lymphom (Immunhistochemie) zurück behalten werden. Alternativ kann das entsprechende Blöckchen bei dieser Fragestellung erneut angeschnitten werden.

B.1.6

Mikroskopische Begutachtung

(siehe Erläuterungen B.1.6)

Abgesehen von den Beurteilungen hinsichtlich Gastritis/Gastritistyp (eingeschlossen eine Gastritis-Klassifikation nach dem updated Sydney-System [Dixon et al. 1996]), Metaplasie, Atrophie und z.B. mit Ausbildung von Lymphfolli-

keln oder lymphatischen Aggregaten bzw. anderer Schleimhautläsionen (z.B. Erosion) ist hinsichtlich der Fragestellung nach Tumor folgende Stellungnahme zu beziehen

- kein Anhalt für Tumor (Befunddiskrepanz ? oder plausible Läsion ?)
- regenerativ / degenerative Epithelveränderung ohne / mit Kontrollempfehlung
- intraepitheliale Neoplasie: (z.B. kommentieren: früher Dysplasie) niedriggradig (low grade) versus hochgradig (high grade)
- Verdacht auf Karzinom / Lymphom, dringliche weitere Abklärung
- Karzinom: Typ nach Laurén (nur intestinaler Typ oder diffuser Typ), fakultativ Erwähnung des gastralen Typs des Magenkarzinoms (bevorzugt im Kardiabereich)
- Angabe zu Invasion von Lymph- oder Blutgefäßen (Venen)
- Malignes Lymphom (siehe Erläuterungen) low grade/high grade evtl. immunhistologische Subtypisierung.

Im Falle tumorverdächtiger Einzelzellen (Magenkarzinom vom diffusen Typ) kann in Einzelfällen die histochemische oder immunhistologische Sicherung der epithelialen Natur der Tumorzellen zur Diagnose notwendig sein. Im Regelfall sind immunhistologische oder gar molekularbiologische Untersuchungen derzeit nicht erforderlich.

B.1.7

Dokumentation

Dokumentiert werden sollten Aussagen zum Entnahmeort, Tumortyp, zum Differenzierungsgrad und zu einer möglicherweise vorhandenen Lymphgefäßinvasion und Blutgefäßinvasion (siehe Erläuterungen B.1.7 mit Abbildung 2).

B.2 **Intraoperative mikroskopische Diagnostik (siehe Erläuterungen B.2)**

Im Vordergrund steht die mikroskopische Bestätigung von bisher nicht mikroskopisch gesicherten Fernmetastasen, insbesondere an Peritoneum und in der Leber.

Da bei Biopsien vitales Tumorgewebe verfehlt werden kann, soll in diesen Fällen eine intraoperative Verifizierung durch eine Schnellschnittuntersuchung angestrebt werden.

Wenn nach Tumorresektion nach Meinung des Operateurs lokoregionärer Tumor zurück bleibt, sollten aus diesen Gebieten Biopsien entnommen werden, um eine verlässliche R-Klassifikation durchführen zu können.

Wenn nach Meinung des Operateurs die Resektion des Tumors ohne Zurücklassen von Resttumor (lokoregionär oder in Form von Fernmetastasen) erfolgte, sollten die oralen und aboralen (ggf. zirkumferentiellen) Resektionsränder dann intraoperativ im Schnellschnitt untersucht werden, wenn bei positivem Befund eine Erweiterung der Operation möglich wäre, um lokoregionäre Tumorfreiheit zu erreichen.

Eine Schnellschnittuntersuchung ist aber in diesen Fällen nur dann indiziert, wenn die Distanz zwischen makroskopischem Tumorrand und Resektionsrand am frischen Resektat ohne Zug beim Intestinaltyp 3 cm oder weniger, beim diffusen Typ 5 cm oder weniger beträgt. Da eine intraoperative Tumorzision zu einer Verschlechterung der Prognose führen könnte, soll im Regelfall eine Schnellschnittuntersuchung nicht als geplante Maßnahme, sondern nur bei überraschend intraoperativ auftretenden Fragestellungen durchgeführt werden.

B.3 **Exzisionsbiopsien (Mukosektomien), atypische Teilresektate und Polypektomien**

B.3.1 **Materialbehandlung**

Die durch endoskopische Resektion gewonnenen Präparate sollten, um topographische Information zu erhalten, mit Markierung für z.B. oral/aboral mit Nadeln auf Kork oder Styroporplatte fixiert und in ausreichend Fixationslösung (gepuffertes Formalin 4%) eingesandt werden (siehe Erläuterungen B.3 mit Abbildung 3).

B.3.2 **Information des Pathologen**

Siehe Erläuterungen zu B.1.2 mit Abbildung 1.

Zusätzliche Information des Pathologen

Hinweise zur Art der besonders interessierenden Läsion und dem aus Sicht des Operateurs mutmaßlich besonders wichtigen (weil kürzesten) Bereichs hinsichtlich des Tumorrandabstandes sind besonders wichtig, weil die anschließende Präparation durch den Pathologen daran auszurichten ist. Bei atypischen Exzisten Marker zur Orientierung von oral, kleine Kurvatur, große Kurvatur vorsehen.

B.3.3 **Makroskopische Beschreibung**

Siehe Erläuterungen zu B.3 mit Abbildung 3.

Als Beschreibung werden angegeben:

- Form des Präparates (kreisförmig, ovalär, trapezoid, unregelmäßig), vorhandene Markierungen;
- Größe: Durchmesser in cm in zwei Ebenen und Präparatdicke;
- sichtbare Läsion(en) ?, Art: Polyp, flache Einziehung, granuliert Schleimhaut etc.;
- Skizze der Präparatkontur und des angewandten Entnahmeschemas mit zugehöriger Blockbezeichnung.

B.3.4

Makropräparation

Präparate bis 2 cm Größe werden, falls keine andere Angabe hinsichtlich des besonders interessierenden Randabstandes vorliegen, in Achse der topographischen Markierung (z.B. oral/aboral) lamelliert und in Stufen eingebettet. Die Ränder sollen durch Tusche oder Latex markiert werden. Dieses Verfahren ersetzt nicht die entsprechende Sorgfalt in Zuschnitt und Prüfung auf regelrechte Einbettung und Anschnitt des Präparates. Eine Halbierung der Lamellen und Einbettung getrennt nach oralem und aboralem Rand ist sinnvoll (siehe Abbildung 3).

B.3.5

Mikroskopische Bearbeitung

Stufenschnitte sollten immer hergestellt werden. In der Regel sind mehr als drei Stufen vorzusehen. Die Schnittpräparate werden in HE-Färbung und im Falle entsprechender Fragestellungen (fakultativ) mit der PAS-Färbung untersucht.

B.3.6

Mikroskopische Begutachtung

(siehe Erläuterungen zu B.3.6)

Die mikroskopische Begutachtung soll folgende Angaben enthalten:

- Beurteilung und Stellungnahme zu einer möglichen Grunderkrankung (z. B. Gastritis mit Gastritisklassifikation);
- Ausmaß des Koagulationsartefaktes, sichtbare Läsion(en)?, Art: Polyp, flache Einziehung, granulierte Schleimhaut etc.;
- die Art der neoplastischen Läsion als:
 - intraepitheliale Neoplasie: niedriggradig vs. hochgradig (low grade vs. high grade) (früher niedriggradige vs. hochgradige Dysplasie) oder
 - auf Mukosa beschränktes Frühkarzinom, Laurén Typ: intestinal versus diffus, wünschenswert Angabe ob gastraler Typ des Magenkarzinoms
 - Wünschenswert (fakultativ) sind Angaben zur Art des Frühkarzinoms hinsicht-

lich des Ausmaßes der Ausbreitung in der Submucosa (sm1-sm3),

- vollständige Entfernung: zirkumferentiell sicher (R0 unter Angabe von Randabständen in mm),
- Angabe (wünschenswert), ob Lymphgefäße oder Venen infiltriert sind.

B.3.7.

Dokumentation

Die Diagnostik sollte in einer standardisierten Syntax zusammen gefasst werden, die

- ICD-O 3 (z.B. C16.2) ,
- Feststellung des Malignitätsgrades, niedriggradig vs. hochgradig (low grade vs. high grade)
- Laurén Typ
- Ggf. gastraler Typ
- Frühkarzinom-Typ: Mukosa (m) oder Submukosa (sm), fakultativ eine Unterteilung nach sm1 – sm 3.
- R-Klassifikation
- und sonstige Diagnosen nicht neoplastischer Art zusammenfasst.

B.4. Tumorresektate

Im folgenden werden ausschließlich Tumorresektate in Form von Magenresektionen verschiedenen Typs behandelt. Bezüglich definitiver Therapie durch endoskopische Therapie siehe Abschnitt B.3. Die Arten der Resektionen sind in den Erläuterungen B.4 dargestellt. Im Regelfall wird eine regionäre Lymphadenektomie durchgeführt, die zumindest die Lymphknoten des Kompartiments 1 (D1-Lymphadenektomie), in der Regel aber auch die Lymphknoten des Kompartiments 2 (D2-Lymphadenektomie) umfassen soll. Falls der Chirurg Lymphknoten separat einsendet, sind diese auch separat zu bearbeiten und zu beurteilen.

B.4.1

Materialbehandlung

- Ideal ist die Übergabe des frischen unversehrten (uneröffneten) Präparates an den Pathologen. Dies ist aber nur bei kurzen Transportzeiten (< 30 min.) möglich. Ansonsten ist die Eröffnung des Resektates entlang der großen Kurvatur vorzunehmen. Es ist darauf zu achten, dass dabei das Ligamentum gastrocolicum intakt bleibt, und falls der Tumor an der großen Kurvatur lokalisiert ist, dort relevante Befunde wie z.B. Adhäsionen erhalten bleiben.

Wenn makroskopisch kein lokalisierbarer Tumor vorliegt, sollte das Präparat in einer Wanne flottierend oder z.B. auf Styropor oder Korkplatte aufgespannt fixiert werden. Nach wenigen Stunden kann das Präparat davon abgenommen und dann in ein geeignetes Probengefäß mit ausreichender Fixationslösung (Gewebe zu Fixationslösung mindestens 3 : 1) überführt und dem Pathologen überstellt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Schleimhaut in der Fixationslösung liegt, damit Artefakte durch Autolyse vermieden werden.

- Markierung der Grenze zwischen Lymphknoten des ersten und zweiten Kompartiments, falls Lymphknoten des dritten Kompartiments en bloc mitentfernt wurden, sollen diese gesondert markiert werden.
- Werden Lymphknotendissektionen gesondert aus den Bereichen der Gefäßstiele bzw. paraaortal oder paraösophageal durchgeführt, sind diese separat mit entsprechender Bezeichnung fixiert einzusenden.
- Markierung etwaiger Stellen, an denen sich nach Meinung des Operateurs der Verdacht auf Unradikalität ergibt (besonders zirkumferentieller Resektionsrand!).

Bei Postversand:

- Markierung der Stellen, an denen sich nach Meinung des Operateurs der Verdacht auf Unradikalität ergibt (durch Faden),
- Abtrennen der en bloc entfernten Lymphknotengruppen des zweiten und ggf. des dritten Kompartiments und jeweils gesonderte Fixation jeder einzelnen Lymphknotengruppe,

- Eröffnung des Präparates an der großen Kurvatur, Aufspannen auf Styropor (oder Kork, etc.) ohne die Magenwand auszuspannen und Anfixierung in Formalin.

B.4.2

Information des Pathologen

Siehe Erläuterungen B.1.2 mit Abbildung 1

Zusätzliche Information des Pathologen

Zusätzlich zu den allgemeinen Informationen ist erforderlich, das präoperative Staging anzugeben, die Bedeutung evtl. Markierungen am Präparat zu erläutern und z.B. anzugeben ob ein evtl. im Tumorbereich aufgetretener Defekt intraoperativ oder erst bei Eröffnung entstanden ist.

B.4.3. Makroskopische Beschreibung

(Minimalprogramm)

- Übersandtes Material (welche Magenteile?, mit entfernte andere Organe?) mit Maßangaben (Längen über kleiner und großer Kurvatur, Länge von Ösophagus- und Duodenalmanschetten),
 - Tumorlokalisierung (Kardia, Fundus, Korpus, Antrum, Pylorus),
 - Lage relativ zu großer / kleiner Kurvatur bzw. Hinterwand oder Vorderwand,
 - Makroskopische Klassifikation der Frühkarzinome,
 - Tumorform (nach Borrmann): flach / ulceriert / ulceropolypös / polypös / Linitistyp,
 - Tumorgröße: Flächenausdehnung, Dicke (in cm),
 - Makroskopisch Serosapenetration,
 - Serosareaktion im Bereich des Tumors,
- Minimale Entfernung des Tumors zum oralen, aboralen und zirkumferentiellen Resektionsrand,
- Als Dokumentation kann das Präparat auf eine aufgelegte Glasplatte oder Plastikfolie nachgezeichnet oder als Fotokopie mit eingezeichnetem Tumor, sonstigen Befunden und Entnahmelokalisationen dem Befund beigeheftet werden. Eine Fotodokumentation kann alternativ erfolgen.

Falls makroskopisch kein sichtbarer Tumor vorliegt:

Telephonische Information bei dem endoskopierenden Arzt und vielleicht auch dem Chirurgen einholen, welcher makroskopische Befund vorgelegen hat, der zur Diagnose geführt hat. Damit bekommt man besser die erforderlichen Informationen zur Topographie und kann mit diesen zusätzlichen Informationen viel besser gezielt zuschneiden. Wenn diese Information nicht eingeholt werden können, Magen erneut aufspannen, evtl. auf Glasplatte oder Folie mit Filzstift Kontur nachzeichnen (oder Fotodokumentation) und gemäß vorhandener Lokalisationsangaben entweder longitudinale oder horizontale Streifen aus dem durch klinische Angaben eingegrenzten Quadranten entnehmen (entsprechend in Konturzeichnung eintragen) und in entsprechend gekennzeichneten Blöcken einbetten.

Sonstige Befunde

- Beschreibung zusätzlicher Befunde: Faltensterne, Ulkus, Ulkusnarbe etc.,
- Lymphknotenstatus an kleiner und großer Kurvatur (Anzahl, Größe),
- Tumordistanz zu und Makrobefund an Gefäßligaturen: Aa. gastrica sinistra und dextra und Aa. gastroepiploica sinistra und dextra.

B.4.4

**Makropräparation
(Zuschneiden) (Minimalprogramm)**

Betreffend R-Klassifikation

- Makroskopisch auf tumorverdächtige Stellen (vom Chirurgen markiert oder bei Beurteilung durch den Pathologen) an den Resektionslinien des Halteapparates (kleines Netz, Ligamentum gastrocolicum, Adventitia aus nicht peritonealisierten Teilen von Kardia, Fundus und Duodenum) einbetten;
- Wenn makroskopisch kein Frühkarzinom vorliegt, 4 mm breiten Streifen des Resektionsrandes am kleinen Netz nach vorheriger Markierung des Resektionsrand durch Tusche (Tippex, etc.) einbetten,
- Einbettung des oralen und aboralen Resektionsrandes nur in Abhängigkeit von der Entfernung des Tumors (siehe Erläuterungen

B.4.4 mit Abbildung 7);

- Einbettung beim Intestinaltyp von mindestens zwei Blöcken (besser fünf), bei diffusem Typ von fünf Blöcken, entnommen nach vorheriger Tuschemarkierung des Resektionsrandes, Einbettung quer zum Resektionsrand, vor allem in Tumornähe (siehe Abbildung 7);
- Bei Mitentfernung von tumorinfiltrierten Organen, Resektionslinien an diesen in analoger Weise unter Berücksichtigung der makroskopischen Entfernung zwischen Tumor und Resektionslinien einbetten

Betreffend maximale Tiefeninvasion des Tumors

- Lamellierung des Tumors senkrecht zur Schleimhaut, Einbetten des oder der Blöcke mit Verdacht auf Serosapenetration; falls diese nicht vorliegt, mindestens zwei Blöcke mit makroskopisch tiefster Invasion einbetten;
- Bei Frühkarzinomen Einbettung zumindest von einem Block pro cm größtem Durchmesser. Zu empfehlen ist eine komplette Einblockung der Frühkarzinome, da sonst sm1-sm3 oder m/sm Klassifikation unter Umständen nicht korrekt.

Betreffend Typing und Grading

- Einbettung je eines Blockes pro 2 cm größten Tumordurchmessers (dabei Mitberücksichtigung der schon entnommenen Blöcke vom Tumor).

Betreffend Lymphknoten des Kompartiments 1 und 2

- Nach Lamellierung jeden Lymphknoten und jedes auf Lymphknoten verdächtige Gebilde einbetten. Jede Lamelle soll histologisch untersucht werden. Lymphknoten mit einer Dicke von mehr als 5 mm werden der Länge nach geteilt.
- Exakte Auszählung der untersuchten und der befallenen Lymphknoten.

Betreffend Lymphknoten des Kompartiments 3

- Diese müssen gesondert untersucht werden, da ihr Befall pM1 entspricht. Sie sollten in der Regel getrennt eingesandt werden.

Betreffend tumorfreien Magen

- Alle makroskopischen Läsionen im tumorfreien Magen oder Antrum und Corpus zur Dokumentation der Begleitveränderungen (Gastritisklassifikation und -graduierung) einbetten. Auch ohne makroskopische Läsion soll im tumorfreien Magen immer Antrum- und Corpus-schleimhaut untersucht werden.

B.4.5 **Mikroskopische Bearbeitung** **(Minimalprogramm)**

Stufenschnitte sind nicht erforderlich. Bei Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose gegen Lymphome Giemsa, PAS und Immunhistochemie. Wenn eine neoadjuvante Radio- oder Radio-Chemotherapie durchgeführt wurde, siehe Erläuterungen B.4.5.

B.4.6 **Minimalprogramm der** **mikroskopischen Begutachtung**

Die erforderlichen Aussagen, die mit dem Minimalprogramm erbracht werden müssen sind in den Erläuterungen zu B.4.6 mit Abbildung 9 zusammengefasst. Alle Faktoren, die die diagnostische Aussage in irgendeiner Weise beeinträchtigen können (Einrisse oder sonstige Tumordefekte), unzureichende Fixation, unsachgemäße Präparateröffnung mit Zerstörung topographischer Beziehungen etc.) sind zu benennen. Zum Vorgehen bei Resektaten nach neoadjuvanter Radio- oder Radio-Chemotherapie siehe Erläuterungen B.4.5.

B.4.7 **Makropräparation im erweiterten** **Programm (Abweichung gegenüber Mini-** **malprogramm), Anwendung in Studien**

- Bestimmung der maximalen Tumordinvasion bei Frühkarzinom: Einbettung der gesamten Veränderung;
- Zur Bestimmung von histologischem Typ und Grad Einbettung je eines Blockes pro cm größten Tumordurchmesser

Mikroskopische Bearbeitung im erweiterten Programm

Von Blöcken mit Lymphknoten werden Schnitte prinzipiell aus drei Ebenen angefertigt.

Makroskopische Beschreibung, pathohistologisches Gutachten und Dokumentation

Siehe organspezifische Tumordokumentation (3. Auflage [Sinn et al. 2002])

Dokumentation

Siehe Erläuterungen B.4.7

B.4.8 **Optionale, aber nicht obligate Unter-** **suchungen (siehe Erläuterungen B.4.8)**

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sind immunhistologische oder molekularbiologische Untersuchungen für die Routinediagnostik nicht indiziert. Im Rahmen von Studien werden mögliche zur Prognoseabschätzung aber auch evtl. zur Etablierung neuer Therapien relevante Parameter untersucht. Nach dem gegenwärtigen Wissenstand sind daraus noch keine Empfehlungen zu immunhistologischen oder molekularbiologischen Zusatzuntersuchung abzuleiten. Im Rahmen der erweiterten Diagnostik auf minimal residual disease ist im Rahmen von Studien immunhistologische Diagnostik an verschiedenen Untersuchungsmaterialien wie Lymphknoten, Peritoneallavage, Blut, Knochenmarksaspirat eingesetzt worden. Die bisherigen Ergebnisse erlauben noch keine Empfehlung eines Einsatzes dieser Verfahren als Standarduntersuchungsrepertoire.

Weder bei intraepithelialen Neoplasien noch bei Karzinomen sind derzeit prognostisch relevante Marker identifiziert, deren Aussagekraft einen diagnostischen Einsatz von immunhistologischen oder molekularbiologischen Untersuchungen rechtfertigt. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines HNPCC-Syndroms, ggf. auch bei entsprechenden histologischen Merkmalen, sollte eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Repair-Proteine durchgeführt werden (Rüschoff et al. 2004).

Die Bedeutung von Zusatzuntersuchungen auf isolierte Tumorzellen (minimal residuale Tumor) durch molekularbiologische oder immunhistologische Untersuchungen in

- peritonealer Lavage
- Lymphknoten
- Blut
- Knochenmarksaspirat
- EGF-Rezeptor

ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

Allgemeine Erläuterungen zur Materialbehandlung

Endoskopisch oder operativ entferntes Gewebe ist unverseht an das Institut für Pathologie zu übersenden. Eine Gewebeentnahme, z.B. für molekularpathologische Untersuchungen, muss durch den Pathologen erfolgen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R- und TNM-Klassifikation) nicht beeinträchtigt werden dürfen. H. Höfler (1995) hat in einer Stellungnahme zur Einrichtung von „Tumor/Gewebebanken“ festgestellt: „Die Entnahme von Normal- und Tumorgewebe aus frischen Operationspräparaten soll nur durch makroskopisch geschulte Pathologen erfolgen, die auch Erfahrungen mit der Erstellung von pathohistologischen Befunden haben, optimalerweise von dem das Präparat befundenden Pathologen selbst“.

Die Asservierung von Tumorgewebe zu nicht-diagnostischen Zwecken setzt in jedem Fall eine präoperative Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung des Patienten voraus (Höfler 2004, Stellungnahme des nationalen Ethikrates 17. März 2004).

Erläuterungen zu B.1.1

Indikationen zur gastrokopischen Untersuchung mit Biopsieentnahmen sind:

- Screening Risikopopulation, Tumorsuche
- Obere Endoskopie zur Abklärung nicht-Ulkus bedingter Dyspepsie (NUD), Refluxkrankheit, Gastritis,
- Ulkuskrankheit

In allen Fällen ist es wichtig, als Hintergrundbild durch Antrum und Corpusbiopsien einen Status der Magenschleimhaut zu erheben hinsichtlich

- Gastritis ? Gastritistyp? (Klassifikation nach dem updated Sydney-System [Dixon et al. 1996])
- Atrophie ?
- Metaplasie ?

Bei Ulzera sind ausreichend Biopsien (7 -10) vor allem aus dem Randbereich und aus dem Ulkusgrund (hier reichen 2 Biopsien) zu entnehmen. Bei negativem Primärbefund sollte eine endoskopisch-biopsische Kontrolle empfohlen werden.

Ältere Publikationen haben gezeigt, dass erst bei einer Biopsiezahl von mindestens 7 Zangenbiopsien aus dem Ulkusrand ein Magenfrühkarzinom vom Typ III mit einer 95% Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden kann.

Bei klinischerseits tumorverdächtigen ulzerösen Läsionen kann von pathologischer Seite aus der Hinweis wichtig sein, dass zum sicheren Nachweis oder Ausschluss eines Magenkarzinoms (meistens Magenfrühkarzinom vom Typ III) eine endoskopisch-biopsische Kontrolle in der Abheilungsphase bzw. nach Abheilung erforderlich ist.

Farbänderungen, starre Falten, polypöse Läsionen, Mikroreliefänderungen, Erosionen sind gezielt zu biopsieren und, falls Tumorverdacht besteht, mit entsprechend topographischer Zuordnung getrennt einzusenden (hilfreich ist die Mitsendung eines Videoprints).

Bei zufällig nicht erfassten, zunächst nicht lokalisierbaren Tumoren, soll möglichst kurzfristig eine endoskopische-biopsische Kontrolle empfohlen werden. Bei dieser Kontrolle lässt sich meistens die Biopsiestelle der voraus gegangenen Untersuchung lokalisieren und gezielt biopsieren. Auf diese Weise lassen sich zufällig entdeckte Magenkarzinome (meistens Frühkarzinome vom Typ IIb und vom Typ der Siegelringzellkarzinome) optimal lokalisieren. Sollte dieses Verfahren nicht anwendbar sein, kann versucht werden, zufällig erfasste, aber nicht lokalisierte tumorverdächtige Läsionen per Quadrantenbiopsieschema hinsichtlich der Lokalisation einzugrenzen.

Angaben zur Lokalisation sind von besonderer Bedeutung, wenn es sich um frühe Veränderungen und makroskopisch nicht klar abgrenzbare Befunde handelt oder makroskopisch hervorstechende Befunde (z.B. Ulkus oder Narbe) von dem nicht dort lokalisierten Tumor ablenken können. Als Bezugspunkte sind natürlich vorgegebene Marken anzuwenden wie

- Abstände zu Cardia / Pylorus / Angulus
- Lage relativ zu kleiner / großer Kurvatur
- Magenvorderwand / Hinterwand

Da der Magen eine dynamisch veränderliche Struktur darstellt und so abhängig vom Dehnungszustand die topographischen Angaben z.B. als Abstand in cm Sondenlänge des Endoskops relativ zu den genannten Fixpunkten variieren können, ist es im Falle einer speziellen Lokisationsdiagnostik wichtig, eine Angabe über die Cardia / Angulus und Angulus / Pylorus Distanz zum Zeitpunkt der Untersuchung zu machen. Wenn für die Wiederfindung wichtig, sollte eine Markierung z. B durch Tuschemarkierung oder durch einen Metallclip gesetzt werden.

Aus verdächtigen Läsionen sollten mehr als 7 Biopsien gewonnen werden. Ist ein sogenanntes Mapping beabsichtigt, sind die Einzelbiopsien in klar topographisch zugeordneten Proberöhrchen getrennt einzusenden. Der Untersucher sollte sich durch persönlichen Augenschein von ausreichender Materialgewinnung bei noch liegendem Endoskop überzeugen, um im Zweifelsfall ergänzende Biopsien vornehmen zu können.

Im Falle von erhabenen über der Muscularis propria verschieblichen Läsionen kann vor allem bei einer eingeschränkten Operabilität eine endoskopische Resektion (Rugektomie oder endoskopisches Resektat) vorgenommen werden. Je nach Ergebnis kann dies schon eine endgültige und potentiell kurative Therapie darstellen. Es muss deshalb durch Fixation in aufgespanntem Zustand und ggf. topographische Marker die Voraussetzung zu entsprechend anspruchsvoller Aufarbeitung sichergestellt werden.

Erläuterungen zu B.1.2

In Abbildung 1 ist ein Formblatt dargestellt, auf dem die klinischen Informationen zur histopathologischen Untersuchung standardisiert übermittelt werden können.

Erläuterungen zu B.1.4

Eine gesonderte Aufarbeitung des Polypenabtragungsbereiches ist nur dann sinnvoll, wenn ein langer Stiel vorliegt. Dies ist aber bei den Magenfrühkarzinomen vom Typ I extrem selten. In aller Regel ist es ausreichend, den Abtragungsbereich durch senkrechte Schnitte durch den Polypen mit der Abtragungsfläche zu beurteilen. Eine gesonderte Aufarbeitung bei Abtragungsflächen ohne Stiel des Polypen hat Nachteile bezüglich der Bestimmung der Tiefeninfiltration in die Submukosa.

Abbildung 1.

Klinische Informationen zur histopathologischen Untersuchung von Zangenbiopsien, Polypektomiepräparaten und lokalen Exzidaten

Personaldaten

Einsender

- Lokalisation Cardia C16.0 Oberes Magendrittel (Fundus) C16.1
 Mittleres Magendrittel (Korpus) C16.2
 Unteres Magendrittel (Antrum [C16.3] und Pylorus [C16.4])

Bei Inzisionsbiopsien: Zahl der Biopsiepartikel

Makroskopischer

- Tumortyp Polypös-gestielt Polypös-tailliert
 Polypös-sessil Flach-polypoid/im Niveau
 Ulzerös

Bei Polypektomien und lokalen Exzisionen:

Entfernung en bloc (in einem Stück)

- Ja Nein Wie viele Teile

Klinische R-Klassifikation

Makroskopischer Residualtumor?

- Nein Ja

Wenn ja: Lokalisation des Residualtumors

- Lokoregionär Fernmetastasen

Lokalisation der Fernmetastasen

Mikroskopische Bestätigung des Residualtumors

- Nein Ja

Assoziierte Veränderungen

- Polypose Atrophe A-Gastritis
 Ulzera Morbus Ménétrier
 HP-induzierte Gastritis mit multifokaler intestinaler Metaplasie
 Hyperplastischer Polyp(en)

Andere: _____

Datum

Unterschrift

Erläuterungen zu B.1.5 **Mikroskopische Bearbeitung**

Die Qualität der HE Färbung kann daran überprüft werden, ob

- eine zuverlässige Zelltypidentifikation der Corpusdrüsen (Nebenzelle, Belegzelle, Hauptzelle) möglich ist und
- ob Helicobakter im Falle einer aktiven Gastritis kontrastreich basophil dargestellt ist. Bei zweifelhafter Helicobacter-Identifikation kann eine Warthin-Starry-Färbung, Giemsa-färbung oder Toluidinblaufärbung eingesetzt werden.

Es ist wichtig stichprobenweise zu kontrollieren, dass alle Biopsiepartikel zuverlässig angeschnitten sind. Im Falle zweifelhafter Befunde und weiterhin ausreichendem Paraffinmaterial können weitere Serien- oder Stufenschnitte zur Klärung beitragen.

Erläuterungen zu B.1.6 **Mikroskopische Begutachtung.**

Alle Anschnitte sind durchzumustern. Durch Stichproben muss sichergestellt werden, dass die verantwortlichen MTA's auf Einbettung aller Proben in einer Ebene und Anschnitt aller Partikel achten. Schnitt- und Färbequalität müssen im Interesse einer optimierten Diagnostik dauernd auf hoher Qualität gehalten werden.

Das Gutachten der Zangenbiopsie erfordert im Falle der Karzinomdiagnose auch die Klassifikation nach Laurén, da sie für die Planung des Operationsausmasses am Magen selbst von Bedeutung ist (Hermanek 1989). Entsprechend den Regeln der WHO werden Tumoren, in denen sowohl Strukturen eines Intestinaltypes als auch solche eines diffusen Typs vorkommen, für klinische Zwecke als diffuser Typ klassifiziert (Watanabe 1990). Die Klassifikation nach Laurén soll aus klinischen Gründen durchgeführt werden, obwohl sie – an der Biopsie vorgenommen – eine Fehler-

quote von 10 – 15% hat (Hermanek 1994). Diese erklärt sich aus dem Vorkommen von Strukturen eines Intestinalkarzinoms in den oberflächlich gelegenen Tumorstrukturen, während in der Tiefe Wachstum nach Art eines diffusen Karzinoms vorliegen kann.

Andere histologische Klassifikationen oder die Angabe eines Grading sind in der Biopsie nicht erforderlich, weil ohne klinische Konsequenzen. In der Biopsie ist eine definitive Diagnose eines Frühkarzinoms nicht möglich, daher sollte auch von der klinisch irrelevanten, möglicherweise irre führenden Angabe, dass in den vorliegenden Schnitten nur eine Invasion des Schleimhautstromas vorliegt, abgesehen werden. Dementsprechend muss die Diagnose eines Frühkarzinoms an Zangenbiopsien vermieden werden.

Anmerkung zur Lymphomdiagnostik

Die Diagnostik von Lymphomen an der Biopsie ist anspruchsvoll und kann nicht alle Kriterien und Instrumente anwenden, die bei der Untersuchung eines Lymphknotenexzissates angewandt werden können. Obwohl es sich im Regelfall bei den extranodalen Lymphomen des Magens um B-Zell-Lymphome handelt, wird meist die Zuordnung zur B- und T-Zellreihe verlangt und kann z.B. mit CD20 (L26) und CD3 durchgeführt werden. Die Subtypisierung soll sich auf die Kategorien low-grade, i.d.R. Marginalzonenlymphom, und high-grade, i.d.R. großzelliges Lymphom beschränken. Hingewiesen sei darauf, dass die Subtypisierung in low- und high-grade in der WHO-Klassifikation (Jaffe et al. 2001) nicht mehr vorgenommen wird. Ihre Angabe ist trotzdem zu empfehlen, da sie vom Kliniker meistens verlangt wird.

Bei Unklarheit hinsichtlich des Vorliegens einer lymphoepithelialen Läsion ist die immunhistochemische Darstellung der Epithelzellen mit dem Antikörper KL-1 zu empfehlen. Weiterhin ist bei malignen Lymphomen eine Anwendung des Antikörpers MIB-1 zur Bestimmung der Proliferation hilfreich.

Von Einigen wird für die malignen Non-Hodgkin-Lymphome des Magens die Durchführung einer PCR empfohlen. Da die Ergebnisse dieser Methode zum Teil noch kontrovers diskutiert werden, kann hier eine grundsätzliche Anwendung in allen Fällen nicht empfohlen werden.

Erläuterungen zu B.1.7 ***Dokumentation***

Die Befunde sind separat je eingesandter Probe zu erstellen oder sonst die Zuordnung zur Topographie der Biopsieentnahmen eindeutig sicher zu stellen. Für Karzinome findet die Laurén-Typisierung Anwendung. Die Gastritis sollte in der derzeit gültigen Modifikation der Sidney-Klassifikation (Dixon et al. 1996) typisiert werden, mit Angabe eines Aktivitätsgrades, Aussage zu Helicobakterinfektion sowie den Attributen wie: Atrophie, Metaplasie und z.B. lymphatische Aggregate. Unerwartete Tumorbefunde sollten möglichst durch persönliche Rücksprache hinsichtlich Plausibilität überprüft oder durch Kontrollendoskopie bestätigt werden. Eine schriftliche durch den Untersucher unterzeichnete Befundübermittlung ist als Norm anzusehen. Übermittlungsprotokolle, die eine stimmige Befundübermittlung unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht durch Telefax oder auch Email gestatten, können ebenfalls angewandt werden.

Qualitätskriterien

- diagnostisch ausreichende Biopsiematerialgewinnung
- zuverlässige vollständige Materialeinbettung und vollständiger Anschnitt
- niedrige Frequenz falsch positiver Karzinomdiagnosen
- niedrige Frequenz falsch negativer Diagnosen

In Abbildung 2 ist ein Formblatt dargestellt, auf dem die Ergebnisse mikroskopischer Untersuchungen festgehalten werden können.

Abbildung 2.

Dokumentation der Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen von Inzisionsbiopsien.

Personaldaten

Einsender

	1	2	3	4	5	6
Anzahl Biopsien						
Entnahmeort						
Typ nach Laurén						
L						
V						
Niedriggradig (low grade)						
Hochgradig (high grade)						

Datum

Unterschrift

Erläuterungen zu B.2
Intraoperative mikroskopische Diagnostik

Die Schnellschnittuntersuchung hat in der Aufarbeitung von Präparaten der minimal invasiven oder endoskopischen Chirurgie keinen Platz. Die erforderliche diagnostische Sicherheit kann in der Schnellschnittuntersuchung dieser Präparate nicht erreicht werden. Die Qualität der nachfolgenden Untersuchung wird beeinträchtigt.

Material kann zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt werden um Operabilität oder Operationstaktik zu bestimmen. Folgende Fragestellungen werden dabei in der Regel zur Abklärung verfolgt:

- peritoneale Metastasierung?
- Lymphknotenbefall in Gegend der Absetzungslinien?
- Lebermetastase oder andere Herdbildung?

Das Material muss mit klarer Fragestellung, Information über die Entnahmelokalisation und über den Typ des in der Regel vordiagnostizierten Magenkarzinoms eingesandt werden. Chirurg und Pathologe müssen sich über die Grenzen der diagnostischen Aussagekraft im Klaren sein und ggf. eine Abklärung über eine laparoskopische Untersuchung als Alternative einsetzen.

Das zum Schnellschnitt eingesetzte Material soll nach Fixation zur Absicherung der Schnellschnittdiagnose der Einbettung und konventionellen Aufarbeitung zugeführt werden. Diese folgt den Vorgaben wie unter B.1 beschrieben.

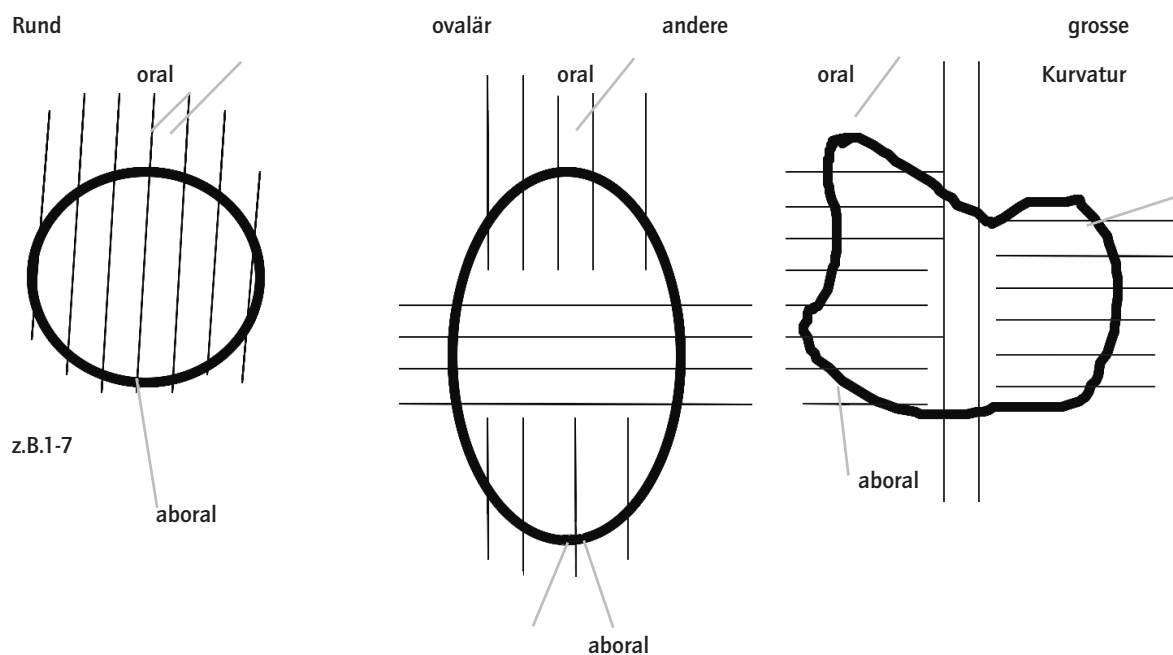
Erläuterungen zu B.3

Bei endoskopischen Resektaten mit Karzinomen ist eine definitive Klassifikation des Tumors wie bei Tumorresektaten und vor allem die Angabe über die Resektionsränder erforderlich.

Nachstehende Skizzen können als Vorschläge zur Materialaufarbeitung dienen und haben sich auch z.B. bei der Untersuchung von Vollwandexzisionen bewährt:

Abbildung 3.

Präparationsskizze: Minimal invasive Chirurgie (MIC) – Präparate



Erläuterungen zu B.3.6

Hier sollten auch nicht tumoröse Befunde beschrieben werden, z. B. enterale Metaplasie und lymphatische Aggregate mit Nachweis von *Helicobacter pylori* oder *Helicobacter Heilmannii*.

Erläuterungen zu B.3.7

Die erforderlichen Aussagen der Zusammenfassung der histopathologischen Begutachtung lokaler Therapieverfahren sind in Abbildung 4 zusammengefasst.

Abbildung 4.

Zusammenfassung des histopathologischen Gutachtens bei lokaler Therapie von Magenkarzinomen (nach Junginger et al. 2002)

Untersuchungsmaterial

M = endoskopische Resektion, P = Polypektomie, L = Lokale Magenwandexzision

1. Lokalisation

C16.1 Oberes Drittel, C16.2 Mittleres Drittel, C16.3 Unteres Drittel,
C16.8 Mehrere Teilbereiche überlappend, C16.9 F.A.

2. Daten zur R-Klassifikation

a) Befund an Resektionslinie; F = Tumorfrei T = Tumorbefall X = Nicht untersucht

Basal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seitlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) Falls verbindliche Aussagen über die klinische R-Klassifikation vorliegen, definitive R-Klassifikation

0 = Kein Residualtumor (R0), 1 = Mikroskopischer invasiver Residualtumor (R1),
2 = Mikroskopisch nicht-invasiver Residualtumor (R1(is)),
3 = Makroskopischer Residualtumor (R2a), mikroskopisch nicht bestätigt,
4 = Makroskopischer Residualtumor (R2b), mikroskopisch bestätigt;

Falls Residualtumor, Lokalisation N = Nein J = Ja

Lokoregionär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fernmetastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Histologisch gemessene minimale Entfernung des Tumors von den

Resektionsrändern (888=Entfällt, XXX=Fehlende Angaben)

Seitlich , cm

Basal , cm

S ,
B ,

4. Invasionstiefe

10= Mukosa o.n.A, 11=Mukosa, oberes Drittel, 12, Mukosa, mittleres Drittel
13= Mukosa, tiefes Drittel, 20= Submukosa o.n.A., 21=Submukosa sm1,
22=Submukosa sm2, 23= Submukosa sm3

5. Mitentfernte perigastrische Lymphknoten

Anzahl untersuchter Lymphkn. Anzahl befallener Lymphkn.

U
B

Fortsetzung Abbildung 4.

6. Histologischer Tumortyp

a)	Traditionelle Klassifikation	ICD-O	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Papilläres Adenokarzinom	8260/3	
	Tubuläres Adenokarzinom	8211/3	
	Muzinöses Adenokarzinom	8480/3	
	Siegelringzellkarzinom	8490/3	
	Plattenepithelkarzinom	8070/3	
	Adenosquamöses Karzinom	8560/3	
	Kleinzelliges Karzinom	8041/3	
	Undifferenziertes Karzinom	8020/3	
	Anderer Tumortyp	.../3	
b)	Histologischer Typ Laurén		<input type="checkbox"/>
	I = intestinaler Typ, D = Diffuser Typ, X = Nicht bestimmt/nicht bestimmbar		
c)	Gastraler Typ des Magenkarzinoms, J = Ja, N = Nein, X = Nicht bestimmt/nicht bestimmbar		<input type="checkbox"/>

7. Histologischer Differenzierungsgrad (WHO)

1=G1, 2=G2, 3=G3, 4=G4, L=Low grade (G1,2), H=High grade (G3,4),
0=G0 (Grading nicht vorgesehen), X=GX

8. Lymphgefäßinvasion N=Nein, J=Ja, X=F.A.

9. Veneninvasion N=Nein, J=Ja, X=F.A.

10. Maximale Tumorgroße in mm XX=F.A.

11. Makroskopischer Tumortyp (nach JGCA)

10=OI, 20= OII o.n.A., 21=OIIA, 22=OIIb, 23=OIIc, 30=III, 40=Mischtyp,
50=Borrmann I, 51=Borrmann II, 52= Borrmann III, 53=Borrmann IV, XX=F.A.

12. Ulkus N=Nein, J=Ja, X=F.A.

13. Ulkusnarbe N=Nein, J=Ja, X=F.A.

14. Japanische Klassifikation nach Wachstumstyp, Tumorgroße und Invasionstiefe

11=Super-M, 12=Super SM, 13=Super PM, 20= Small mucosal type,
31= PenA, 32=PenA-PM, 41=Pen-B, 42 Pen-B PM, XX=F.A.

**Erläuterungen zur Abbildung 4,
Abschnitt 14**

Klassifikation der Magenkarzinome nach Wachstumstyp, Tumorgöße und Invasions-typ (Inokuchi et al. 1966; Kodama et al. 1983; Inokuchi u. Sugimachi 1993)

Die Einteilung nach Wachstumstyp und Tumorgöße ist innerhalb der Frühkarzinome von Bedeutung für die Schätzung der Wahrscheinlichkeit bereits bestehender Lymphknotenmetastasen: beim Pen-A-Typ finden sich Lymphknotenmetastasen wesentlich häufiger als bei allen anderen Typen. Damit korreliert eine im Vergleich zu anderen Typen häufigere p53-Expression und seltener p21-Expression (Noda et al. 2001). Der Pen-A-Typ hat auch innerhalb der fortgeschrittenen Karzinome die ungünstigste Prognose (Inokuchi u. Sugimachi 1993). Bei dieser Einteilung werden 3 Haupttypen unterschieden, die teilweise noch weiter unterteilt werden:

„Super-Typ“ (superficial spreading type): Tumor mit flächenhaftem Durchmesser von mehr als 4 cm,

Weitere Unterteilung nach Tiefeninvasion:

- Super-M (pT1a),
- Super-SM (pT1b),
- Super-PM (pT2),
- Super-S (pT3,4);

„Small mucosa type“: Karzinom kleiner als 4 cm (in den Originaldefinitionen bleibt offen, wie ein genau 4 cm großes Karzinom zu klassifizieren ist), beschränkt auf Mukosa oder mit „nur leichter“ Submukosainfiltration;

„Pen-Typ“ (penetrating type): Karzinom kleiner als 4 cm (in den Originaldefinitionen bleibt offen, wie ein genau 4 cm großes Karzinom zu klassifizieren ist) mit Invasion zumindest der Submukosa auf breiter Front.

Weitere Unterteilung:

- a) nach Verhalten zu Muscularis mucosae
 - Pen-A-Typ: expansives Wachstum, Muscularis mucosae komplett destruiert,
 - Pen-B-Typ: infiltratives Wachstum, fensterförmige Durchlöcherung der Muscularis mucosae;
- b) nach Tiefeninvasion
 - Pen (ohne Zusatz): beschränkt auf Sub-

mukosa (pT1b),

- Pen-PM: Invasion der Muscularis propria (pT2),
- Pen-S: Invasion jenseits Muscularis propria (pT3, 4).

Erläuterungen zu B.4

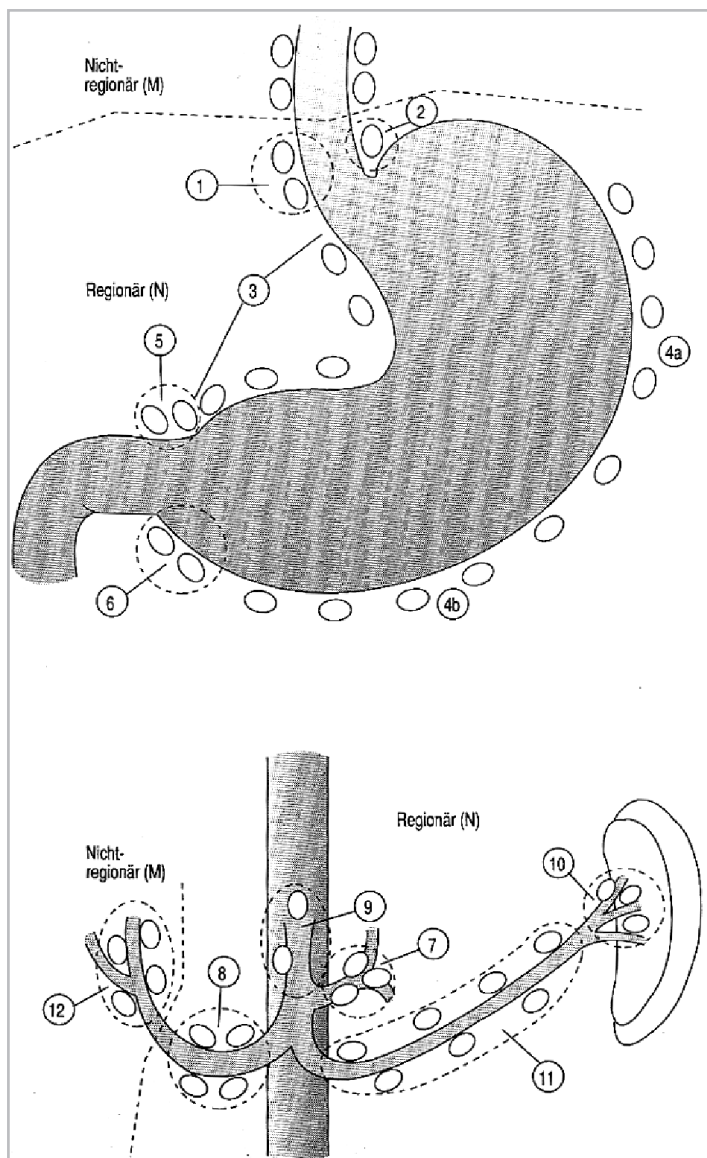
Typen der Resektion (Ausmaß der Operation am Magen):

- Aborale subtotale Resektion
- Gastrektomie
- Restgastrektomie nach vorangegangener aboraler Resektion
- Restgastrektomie nach vorangegangener oraler Resektion
- (orale Resektion)
- (Antrumresektion)
- Erweiterte Resektionen (Mitentfernung von thorakalem Ösophagus [partiell, komplett], Milz, Pankreas oder Pankreasteilen) ggf. adhärenten Colon- oder Dünndarmteil.

Ausmaß der Lymphknoten-dissektion (siehe Abbildung 4)

- Entfernung lediglich der Lymphknoten des ersten Kompartiments (dieses umfasst die perigastrischen Lymphknoten entlang der kleinen Kurvatur, einschließlich rechtsseitiger kardialer und suprapylorischer Lymphknoten, sowie die perigastrischen Lymphknoten an der großen Kurvatur, einschließlich linksseitiger kardialer und infrapylorischer Lymphknoten. Gruppe 1 – 6 der japanischen Nomenklatur).
- Partielle Entfernung der Lymphknoten des zweiten Kompartiments (dieses umfasst die Lymphknoten entlang der Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, lienalis, coelica und die hepatoduodenalen Lymphknoten, Gruppen 7 – 12 der japanischen Nomenklatur).
- Komplette Entfernung der Lymphknoten des zweiten Kompartiments.

Abbildung 5.
Regionäre Lymphknoten des Magens (aus UICC 2005).



- 1 Kardia rechts
- 2 Kardia links
- 3 Kleine Kurvatur
- 4 Große Kurvatur (4a links, 4b rechts)
- 5 Oberhalb Pylorus
- 6 Unterhalb Pylorus
- 7 A. gastrica sinistra
- 8 A. hepatica communis
- 9 Truncus coeliacus
- 10 Milzhilus
- 11 A. lienalis
- 12 Lig. hepatoduodenale (A. hepatica propria)

Erläuterungen zu B.4.3

Tumorlokalisation: distales Drittel (C16.3: Antrum), (C16.4: Pylorus) mittleres Drittel (C16.2: Corpus), oberes Drittel (C16.1: Fundus). Karzinome, die den Ösophagus-Cardia-Übergang erreichen, werden als eigene Entität C16.0 dokumentiert.

Abbildung 6.

Intraoperative Befunde beim Magenkarzinom (aus Junginger et al. 2002)

Name des Patienten

Operateur

Neoadjuvante Therapie? Nein Ja

Klinische R-Klassifikation

Makroskopischer Residualtumor? Nein Ja

Wenn ja: Lokalisation des Residualtumors

Lokoregionär Fernmetastasen

Lokalisation der Fernmetastasen.....

Mikroskopische Bestätigung des Residualtumors?

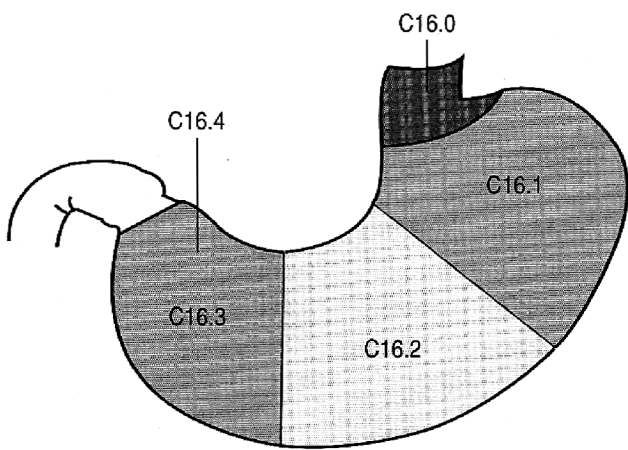
Nein Ja

Tumorlokalisation und Operationsausmaß

Bitte einzeichnen

1. Tumorlokalisation

2. Resektionsgrenzen am Magen



Lymphknotengruppen

Bitte dissezierte Gruppen ankreuzen!

- 1 Kardia rechts
- 2 Kardia links
- 3 Kleine Kurvatur
- 4a Große Kurvatur links
- 4b Große Kurvatur rechts
- 5 Ober Pylorus
- 6 Unter Pylorus
- 7 A. gastrica sinistra
- 8 A. hepatica communis
- 9 A. coeliaca
- 10 Milzhilus
- 11 A. lienalis
- 12 Lig. hepatoduodenale

Datum

Unterschrift

Erläuterungen B.4.4

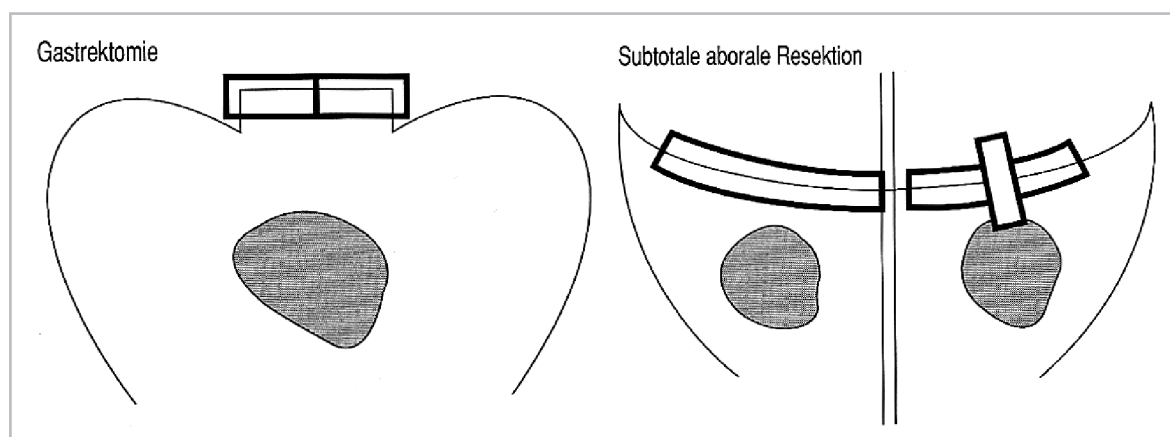
Die histologische Untersuchung des oralen und aboralen Resektionsrandes kann unterbleiben, wenn der Abstand zwischen makroskopischem Tumorrand und Resektionsrand

- bei Messung am frischen Präparat ohne Zug oder am fixierten ohne Zug aufgespannten Präparat beim intestinalen Typ mehr als 3 cm, beim diffusen Typ mehr als 5 cm beträgt,
- bei Messung am fixierten nicht aufgespannten Präparat beim intestinalen Typ mehr als 2 cm, beim diffusen Typ mehr als 3,5 cm beträgt.

Wenn der orale oder aborale Resektionsrand histologisch untersucht werden muss, werden nach Farbstoffmarkierungen (Tusche oder Tipp-Ex) beim intestinalen Typ zwei Blöcke, beim diffusen Typ 5 Blöcke entnommen. Die Einbettung erfolgt parallel zum Resektionsrand, in Tumornähe vertikal hierzu.

Abbildung 7.

*Makropräparation und Gewebeentnahme des oralen Resektionsrandes
(aus Hermanek und Wittekind 1994)*



Erläuterungen zu B.4.5

Die Diagnostik soll zur genauen Definition aller prognostisch relevanten Parameter führen. Im Falle des diffusen Karzinoms mit Einzelzell dissemination kann eine immunhistologische Untersuchung (z.B. Pan-Cytokeratin, CEA) zur exakten Feststellung der Infiltratausdehnung oder z.B. Serosapenetration erforderlich werden. Das gleiche gilt in diesem Fall gelegentlich für Nachweis oder Ausschluß der Lymphknotenmetastasierung. Eine abschließende Empfehlung zum Einsatz zytologischer Untersuchungen peritonealer Lavageflüssigkeit perioperativ ist nicht möglich. Es ist sowohl unklar, ob damit tatsächlich ein über das korrekte sonstige Staging hinausführende prognostische Aussage erreicht wird und ob damit eine wirksame therapeutische Intervention möglich wird. „y“ wird der pTNM-Formel vorangesetzt, wenn eine präoperative Radio- und/oder Chemotherapie vorangegangen ist.

Histologisches Regressionsgrading

(Junginger et al. 2002)

Die Beurteilung kann entweder nach der Graduierung der Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) oder nach den Vorschlägen der Münchener Arbeitsgruppe erfolgen.

Die JRSGC (1995) sieht folgende Regressionsgrade vor: Grad 0 (keine Regression): keine Veränderungen; weder Nekrosen noch zelluläre oder strukturelle Veränderungen zu sehen (als zelluläre Veränderungen gelten Ballonierung oder Vakuolisierung der Zellen und Kernpyknoten, als strukturelle Veränderung Desorganisation der drüsigen Strukturen)

Grad 1 (geringe Regression): Nekrose oder Verschwinden des Tumors und/oder zelluläre oder strukturelle Veränderungen – in weniger als 1/3 des Tumors: Grad 1a, in 1/3 des Tumors oder mehr, aber nicht in 2/3 des Tumors: Grad 1b

Grad 2 (mäßiggradige Regression): Nekrose oder Verschwinden des Tumors in mehr als 2/3 des Tumors; aber noch vitale Tumorzellen erkennbar

Grad 3 (ausgeprägte Regression): Tumor komplett nekrotisch und/oder komplett durch Fibrose (mit oder ohne granulomatöse Veränderungen) ersetzt; keine vitalen Tumorzellen nachweisbar.

An der Technischen Universität München erfolgt die Beurteilung des Resektates nach Becker et al. (2003) in 5 Kategorien:

Kompletter Response (Grad 1a): keine Tumorzellen im Tumorbett erkennbar

Subtotaler Response (Grad 1b): in < 10% des Tumorbettes morphologisch intakte Zellen

Partieller Response (Grad 2): in 10-50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen

Geringer/Kein Response (Grad 3): in > 50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen

Kein Response (NR): keine histologischen Regressionszeichen

Als histologische Regressionszeichen gelten Ödem, Nekrose, Schaumzellen, Fibrose in oberflächlichen Teilen des Tumorbettes, vaskuläre Veränderungen (besonders in der Tumorperipherie), noduläre Fibrose und Hyalinose in den Lymphknoten und ausgedehnte azelluläre Schleimablagerungen (bei muzinösen Adenokarzinomen).

Das Ausmaß der Regression ist abhängig von der Intensität der Untersuchungen. Eine komplette Regression darf nur dann diagnostiziert werden, wenn das gesamte Areal des Primärtumors eingebettet und die Blöcke in je 3 Stufen bearbeitet wurden.

Ein histologisches Regressionsgrading kombiniert mit einer semiquantitativen Beurteilung der Apoptose wurde von Schneider et al. (1999) für Adenokarzinome des ösophagogastralen Überganges und auch solche des Magens vorgeschlagen. Es ist bisher noch nicht an größeren Patientenzahlen evaluiert.

Klassifikation mehrerer synchroner Magenkarzinome

Bei Vorliegen mehrerer synchroner Magenkarzinome wird bei der pTNM-Klassifikation der am weitesten fortgeschrittene Tumor berücksichtigt und der pT-Kategorie entweder „m“ (multipel) oder die Zahl synchroner Tumoren, jeweils in Klammern beigefügt.

Erläuterungen zu B.4.6. Minimalprogramm der mikroskopischen Begutachtung

Die mikroskopische Untersuchung der genannten Gewebeentnahmen führt zu einer umfassenden Datenfeststellung, die ein korrektes Typing, Grading und Staging des Tumors erlaubt. Diese Aussagen sollen standardisiert formuliert werden.

- Das Tumortyping erfolgt nach der WHO-Klassifikation (Hamilton und Aaltonen 2000) eingeschlossen die Laurén-Klassifikation.
- Das Grading erfolgt ebenfalls nach der WHO-Klassifikation, wobei eine Einteilung in zwei Grade wegen der besseren Reproduzierbarkeit empfohlen wird in niedriggradig vs. hochgradig (low grade vs. high grade). Niedriggradig fasst die Grade G1 und G2 zusammen, hochgradig die Grade G3 und G4. Fakultativ kann zusätzlich das Grading nach Gosecki angewandt werden.
- TNM-Klassifikation gemäß der derzeit gültigen UICC-TNM-Klassifikation,
- R-Klassifikation gemäß der derzeit gültigen UICC Klassifikation,

Abbildung 8.

Zusammenfassung der histopathologischen Begutachtung bei radikaler Tumorresektion
(nach Junginger et al. 2002)

Untersuchungsmaterial

G=Gastrektomie, A=Aborale subtotale Resektion, O=Orale subtotale Resektion,
R=Restgastrektomie nach vorangegangener aboraler Resektion,
Q=Restgastrektomie nach vorangegangener oraler Resektion, B=Andere Resektion

1. Lokalisation

C16.1 Oberes Drittel, C16.2 Mittleres Drittel, C16.3 Unteres Drittel,
C16.8 Mehrere Teilbereiche überlappend, C16.9 F.A.

C16.

2. Histologischer Tumortyp

a) Traditionelle Klassifikation	ICD-O	<input type="text"/>
Papilläres Adenokarzinom	8260/3	<input type="text"/>
Tubuläres Adenokarzinom	8211/3	<input type="text"/>
Muzinöses Adenokarzinom	8480/3	<input type="text"/>
Siegelringzellkarzinom	8490/3	<input type="text"/>
Plattenepithelkarzinom	8070/3	<input type="text"/>
Adenosquamöses Karzinom	8560/3	<input type="text"/>
Kleinzelliges Karzinom	8041/3	<input type="text"/>
Undifferenziertes Karzinom	8020/3	<input type="text"/>
Anderer Tumortyp	.../3	<input type="text"/>

b) Histologischer Typ Laurén

I = intestinaler Typ, D = Diffuser Typ, X = Nicht bestimmt/nicht bestimmbar

c) Gastraler Typ des Magenkarzinoms, J = Ja, N = Nein, X = Nicht bestimmt/nicht bestimmbar

3. Histologischer Differenzierungsgrad (WHO)

G1 G2 G3 G4 Low grade (G1,2)
 High grade (G3,4) G0 (Grading nicht vorgesehen) GX

4. pTNM-Klassifikation

pT (y) pN (m) pM (y) pT m pN pM

Zahl untersuchter Lymphknoten
Zahl befallener Lymphknoten

Lokalisation mikroskopisch bestätigter Fernmetastasen (Klartext): _____

Fakultative Zusätzliche Angaben zu pN und pM

Zu pN0 und pM0: Isolierte Tumorzellen?

1=i- 2=i+ 3= mol- 4= mol+ E = Entfällt

i = isolierte Tumorzellen, m = molekulare Methoden

zu pN1 und pM1: Mikrometastasen? 1=mi, 2=E (entfällt)

	i	mol
pN0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pM0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pN1	<input type="checkbox"/>	
pM1	<input type="checkbox"/>	

Fortsetzung Abbildung 8

5. Daten zur R-Klassifikation

A) Befund an Resektionslinien	F = tumorfrei	T = Tumorbefall	x = Nicht untersucht	
Oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aboral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halteapparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachbarorgane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) Falls verbindliche Aussagen über die klinische R-Klassifikation vorliegen: Definitive R-Klassifikation

0 = Kein Residualtumor (R0), 1 = Mikroskopischer Residualtumor (R1),
2 = Makroskopischer Residualtumor (R2a), mikroskopisch nicht bestätigt,
3 = Makroskopischer Residualtumor (R2b), mikroskopisch bestätigt

Falls Residualtumor, Lokalisation	N = Nein	J = Ja	
Lokoregionär		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fernmetastasen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Minimale Entfernung des Tumors von den Resektionsrändern (in mm)

	Zirkumferentiell	Oral	Aboral	Zirkumferentiell	Oral	Aboral
Makroskopisch (XXX = F.A.)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Mikroskopisch (XX = F.A.)	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

Meßmethode bei makroskopischer Messung

1 = am frischen Präparat ohne Zug, 2= nach Fixation des nicht aufgespannten Präparates,
3 = nach Fixation des ohne Zug aufgespannten Präparates, 4 = nach Fixation des mit Zug aufgespannten Präparates, 5=nach Fixation im nicht eröffneten Zustand und nachträgliche Eröffnung, x=F.A.

7. Entfernung in toto

0 J=Ja 0 N=Nein / in wie viel Teilen

8. Örtliche Tumorzell dissemination

Schnitt durch Tumorgewebe	<input type="checkbox"/> N=nein	<input type="checkbox"/> J=Ja	<input type="checkbox"/>
Tumorperforation	<input type="checkbox"/> N=Nein	<input type="checkbox"/> S=Spontan	<input type="checkbox"/> I=Iatrogen <input type="checkbox"/>

Erläuterungen zu B.4.
Erweiterte Dokumentation

Die in der Organspezifischen Tumordokumentation (Wagner und Hermanek 1995) zusätzlich zur Minimaldokumentation abgefragten Items sowie sonstige wissenschaftliche Daten sind nachstehend aufgelistet, soweit sie die Tumorklassifikationen und die Objektivierung des chirurgischen Vorgehens betreffen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

Zusätzlich zur Minimaldokumentation abgefragte Items sowie sonstige wissenschaftliche Daten (aus Junginger et al. 2002)

Tumorlokalisation	Lokalisation der Tumormasse, mit befallenen Unterbezirken
	Zirkumferenzielles Wachstum: kleine Kurvatur, Vorderwand, große Kurvatur, Hinterwand Bei Zustand nach vorangegangener Magenresektion: Lokalisation des Tumors an Anastomose, Magennahtlinie, anderen Abschnitten des Magenstumpfes
Histomorphologie	Nur histologisch nachweisbare Multizentrität
	Unterschiedliche histologische Strukturen (prozentualer Anteil) für traditionelle und Laurén-Klassifikation
	Goseki-Klassifikation
	Klassifikation nach JGCA
	Tumorrand: Tumorzelldissoziation an Invasionsfront (TCD 0-3)
	Histologisches Grading nach Compton und Sobin
	Histologisches Grading nach Schmitz-Moormann et al.
	Stroma: medullär, szirrhös, intermediär
	Peritumoröse Entzündung: nicht ausgeprägt, ausgeprägt
	Lymphgefäßinvasion: keine, vorhanden o.n.A., minimal, mäßiggradig, ausgeprägt
	Veneninvasion: keine, nur mikroskopisch o.n.A., minimal, mäßiggradig, ausgeprägt, makroskopisch
	Perineuralinvasion: nein, ja
	Falls neoadjuvante Chemotherapie, histologisches Regressionsgrading; nach JRSGC 1995 oder nach Becker et al. 1996, 1997
Familiäres/hereditäres Magenkarzinom	Familiäre Häufung/hereditäres diffuses Magen-Karzinom/ HNPCC/familiäre adenomatöse Polypose des Kolonrektums/Peutz-Jeghers-Polypose Hereditäre juvenile Polypose

Anatomische Ausbreitung vor Therapie

Primärtumor	Maximale Tumordicke (in mm)
	Tumorgroße (größter Tumordurchmesser, dazu senkrecht stehender Durchmesser)
	Makroskopischer Tumortyp (Frühkarzinome nach JGCA, fortgeschrittene Karzinome nach Borrmann)
	Tumorstenose
	Magenperforation bzw. -penetration
	Mitbefall von Duodenum/Ösophagus
	Bei Befall von Nachbarorganen (pT4): Befall welcher Organe
	Ausmaß der Invasion der Submukosa (mm)
	Ausmaß der Invasion jenseits der Muscularis propria (mm)
	Falls neoadjuvante Chemotherapie: Ausbreitung des vitalen und regressierten Tumorgewebes
Regionäre Lymphknoten	Lymphknotenbefunde für die einzelnen Lymphknotengruppen (jeweils Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten)
	Grenzlymphknotenbefall (welches Abflussgebiet)
	Perikapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen
	pN-Klassifikation nach JGCA
	Reaktive Lymphknotenveränderungen: folliculäre Hyperplasie, Sinushistiozytose, parakortikale Hyperplasie, „sarcoid-like reaction“
Fernmetastasen	Zytologische Befunde an Peritonealspülflüssigkeit bzw. Ascites
	M/pM-Klassifikation nach JGCA
Stadium	Stadium nach JGCA
R-Klassifikation	Befunde an verschiedenen Resektionsrändern (zirkumferenziell: kleines Netz, Lig. gastrocolicum, Adventitia nichtperitonealisierter Abschnitte, oral, aboral, an mitentfernten Organen): Markierung, Tumorbefall, Entfernung des Tumors von Resektionsrändern
	Kuratives Potenzial nach JGCA

Anhang

Erläuterungen zu B.4.8

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines HNPCC-Syndroms sollte eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch-Repair-Proteine durchgeführt werden (Rüschoff et al. 2004).

Allerdings ist festzustellen, dass bei familiärem Magenkarzinom zwar eine Mikrosatelliteninstabilität gefunden wurde, dass aber in den üblichen MLH und MSH Genloci bislang allerdings noch keine Mutation gefunden worden ist. Es wird vermutet, dass die beim Magenkarzinom mit mismatch repair einhergehenden Veränderungen sich von den HNPCC Fällen unterscheiden. Bei HNPCC wird ein höheres Risiko auch für das Magenkarzinom beobachtet. Eine Untersuchung auf E-Cadherin Mutation kann bei anderen familiären Magenkarzinomverdachtsfällen durchgeführt werden. Für das individuelle Patientenschicksal sind auch diese Untersuchungen bedeutungslos.

Qualitätskriterien

Die formulierten „Empfehlungen“ sind Orientierungshilfen für das diagnostische Vorgehen. Jede Formulierung von gewissen „Standards“ verlangt nach Maßnahmen, die die Realisierung dieser „Standards“ möglich machen. Dazu dienen die sog. Indikatoren, im speziellen Fall der onkologischen Diagnose und Therapie die sog. „Quality indicators“. Für das Magenkarzinom existieren allerdings noch keine z. B. von der Deutschen Krebsgesellschaft heraus gegebenen Qualitätsindikatoren. Es muss deswegen auf einige Parameter zurück gegriffen werden, anhand derer sich die Qualität der pathohistologischen Untersuchungen beurteilen lässt. Dazu gehören:

- intaktes frisches oder lege artis eröffnetes Formalin fixiertes Präparat,
- relevante Befunde zu Staging und Typing (siehe Abbildung 6)
- Erfordernisse für pN
 - pN0: Histologische Untersuchung üblicherweise von 16 oder mehr regionären Lymphknoten
 - pN1: Histologische Bestätigung von Metastasen in 1 – 6 regionären Lymphknoten bei histologischer Untersuchung von üblicherweise 16 oder mehr regionären Lymphknoten
 - pN2: Histologische Bestätigung von Metastasen in 7 – 15 regionären Lymphknoten bei histologischer Untersuchung von üblicherweise 16 oder mehr regionären Lymphknoten
 - pN3: Histologische Bestätigung von Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten
- R-Klassifikation: Eindeutige und zutreffende R-Klassifikation (eingengt auf die lokale Radikalität)
- Vollständigkeit der diagnostischen Aussagen

Literatur

Allen DC, ed. (2000) Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 50-55

Allum WG, Griffin SM, Watson A, Colon Jones D (2002) Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 50 Suppl V

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer 98:1521-1530

Compton CC, Sobin LH (2000) Stomach. In: Compton CC, Henson DE, Hammond EH, Schramm JB (eds) Reporting on Cancer Specimens. Protocols and case summaries. College of American Pathologists (CAP). Northfield, IL (USA) Protocols on the Internet www.cap.org

Deutsche Krebsgesellschaft (1995) Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnostische Standards. Lungen-, Magen-, Pankreas- und kolorektales Karzinom. Hermanek P (Hrsg.) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, S. 95-121, 124ff

Dixon MF et al. (1994) Gosecki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. Histopathology 25: 309 –316

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P (1996) Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 20:1161-1181

Folli S, Morgagni P, Roviello F et al. (2001) Risk Factors for lymph node metastases and their prognostic significance in Early Gastric Cancer (EGC) for the Italian research group for gastric cancer (IRGGC). Jap Journal Clin Oncol 31: 495-499

Gosecki N, Takizawa T, Koike M (1992) Differences in the mode of extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. Gut 33:606-612

Hamilton SR, Aaltonen LA eds, (2000) WHO Classification of Malignant Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Gastrointestinal Tract. IARC Press, Lyon

Hermanek P (1989) Die neue TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Magenkrebses. Leber Magen Darm 19:169-179

Hermanek P, Wittekind Ch (1994) Seminar: The pathologist and the residual tumor classification. Pathol Res Pract 190:115-123

Höfler H (1995) Einrichtung von „Tumor/Gewebebanken“. In: Klöppel G (Redaktion) Stellungnahmen (1994 – 1995) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Pathologie 16:150-156

Höfler H (2004) Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. Pathologie 25:259-261

Inokuchi K, Inutsuka S, Furusawa M, Soejima K, Ikeda T, et al. (1966) Development of superficial carcinoma of the stomach: report of late recurrence. Ann Surg 64:145-151

Inokuchi K, Sugimachi K (1983) Growth pattern of gastric cancer. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E (eds) Gastric Cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 88-101

Jaffe J, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon

Junginger Th, Hermanek P, Klimpfinger M (2002) Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltraktes I. Springer, Berlin Heidelberg New York

Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, Matsusaka T, Okamura T (1983) Growth patterns and prognosis in early carcinoma: superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer* 51:320-326

Rüschhoff J, Roggendorf B, Brasch F, Mathiak M, Aust DE, Plaschke J, Mueller W, Poremba C, Kloor M, Keller G, Muder M, Blasentreu-Vogt, Rümmele P, Müller A, Büttner R (2004) Molekularpathologische Diagnostik beim erblichen Dickdarmkarzinom. *Pathologie* 25:178-192

Schneider PM, Zirbes TK, Metzger R, Baldus S, Dienes HP, Hölscher AH (1999) Histomorphologisches Regressionsgrading beim neoadjuvant chemotherapierten Adenokarzinom des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Langebecks Arch Chir [Suppl I] (Forumabd)*, 17-23

Sinn HP, Hermanek P, Wagner G, Wittekind Ch (2002) Organspezifische Tumordokumentation. 3. Auflage. Empfehlungen zur Dokumentationsinhalten für Studien. Internetfassung („OTD-3-Internet“). Deutsche Krebsgesellschaft, Frankfurt/Main, <http://www.krebsgesellschaft.de>

UICC (1993) TNM Supplement. A commentary on uniform use. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP Sobin LH, eds. Springer, Berlin Heidelberg New York, p. 55

UICC (2001) Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed.. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch (eds) Wiley, New York

UICC (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York

UICC (2003) TNM Supplement. A commentary on uniform use. 3rd. ed. Wittekind Ch, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds) Wiley, New York

UICC (2005) TNM-Atlas Ein illustrierter Leitfaden zur Klassifikation maligner Tumoren. Wittekind Ch, Sobin LH, Klimpfinger M Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York

Wagner G (1993) Tumorlokalisationsschlüssel 5. Auflage. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 2. Auflage. Topographischer Teil. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis. Band 1. Springer, Berlin Heidelberg New York

Wagner G, Hermanek P, Wittekind Ch, Sinn HP (2002) Organspezifische Tumordokumentation. 2. Aufl. Internetfassung („OTD-2-Internet“) Deutsche Krebsgesellschaft, Frankfurt/Main. <http://www.krebsgesellschaft.de>. Abschnitt kolo- rektales Karzinom Verfügbar ab Februar 2002

Watanabe H, Jass JR, Sobin LH (1990) Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours. WHO International Classification of Tumours, 2nd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York

Ergänzende Literatur

Bando E et al. (2002) Outcome of Ratio of Lymph node metastasis in Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9:775 – 784

Bevan S, Houlston RS (1999) Genetic predisposition to gastric cancer - Mini review. *Q J Med* 92:5-10

Bonenkamp J, Hermans J, Sasako M et al. (1999) Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *NEJM* 340:900-914

Brien TP, Depowski PL, Sheehan CE et al. (1998) Prognostic factors in gastric cancer. *Mod Path* 9: 870 – 877

Bruno L et al. (2000) Clinicopathologic characteristics and outcome indicators in node negative gastric cancer. *J Surg Oncol* 74:30-32

Calam J, Baron JH (2001) ABC of the upper gastrointestinal tract. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ* 323: 980 – 982

Deutsche Krebsgesellschaft (2000) Qualitätssicherung in der Onkologie. Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. Koordination: Informationszentrum für klinische Studien (ISTO). Hermanek P (Hrsg.) Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, S. 124 - 163

Ding YB, Chen GY Xia JG et al. (2004) Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 10: 182-185

Dudeck J, Wagner G, Grundmann , Hermanek P (1999) Qualitätssicherung in der Onkologie: Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. 5. Aufl., Zuckschwerdt, München Bern Wien New York

Fondevilla C, Metges JP, Fuster J et al.: p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* (2004) 90: 206-215

Giuliani A, Caporale A, Di Bari M, et al. (2003) Maximum gastric cancer diameter as a prognostic indicator: univariate and multivariate analysis. *Exp Clin Cancer Res* 22:531-538

Guglielmi A et al. (1997) Prognostic value of histologic classification in advanced stomach cancer: comparative study of Lauren´s and Gosecki´s classifications. *Chir Ital* 49: 45-49

Han JM, van Krieken JM, Sasako M, van de Velde CJH (2001) Gastric cancer in: Prognostic factors in cancer eds. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O´Sullivan B, Sobin LH, Wittekind CH; 2nd ed. UICC, (Wiley-Liss)

Hippo Y, Yashiro M, Ishii et al. (2001) Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes. *Cancer Res*; 61: 889-895

Hochwald SN, Kim S , Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS (2000) Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastroenterol Surg* 4:520-525

Jansen M et al. (2001) Prognostic factors for the development of peritoneal carcinosis in stomach carcinoma. *Chirurg* 72:561-565

Kestlmaier R et al. (1997) Incidence and prognostic significance of epitheloid cell reaction and microcarcinosis in regional lymph nodes in stomach carcinoma *Pathologe* 18: 124 – 130

Kologlu M, Kama NA, Reis E, Doganay M, Atli M, Dolapci M (2000) A prognostic score for gastric cancer. *Am J Surg* 179:521-526

Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H et al. (2004) Yearly alterations in prognostic factors in gastric cancer during the post-operative period. *Anti-cancer Res* (2004) 24: 377- 383

Lee HS, Choi SI, Lee HK et al. (2002) Distinct clinical features and outcomes of gastric cancer with microsatellite instability. *Mod Path* 15: 632 – 640

Lee KL, Noh SH, Hyung WJ et al. (2001) Impact of splenectomy for lymph node dissection on long term surgical outcome in gastric cancer. *Ann Surg Oncology* 8: 402 – 406

Leung SY, Yuen ST , Chu KM, et al. (2004) Expression profiling identifies chemokine (C-C motif)ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Gastroenterology* 127:457-469

Louhimo J, Kokkola A, Alfthan A et al. (2004) Preoperative hCGbeta and CA72-4 are prognostic factors in cancer (gastric). *Int J Cancer* 111:929-933

Meining A, Riedl B, Stolte M (2002) Features of gastritis predisposing to gastric adenoma and early gastric cancer: *J Clin Path* 55: 770 -773

Oyama K, Terashima M Takagane A, Maesawa C (2004): Prognostic significance of peritoneal minimal residual disease in gastric cancer detected by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Br J Surg* 91: 435-443

Powsner SM, Costa J, Horner RJ (2000) Clinicians are from Mars and Pathologists are from Venus – Clinician interpretation of pathology reports. *Arch Pathol Lab Med* 124: 1040-1046

Sakar B, Karagol H, Gumus M, et al. (2004) Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 27: 205-209

Schwarz RE , Zagala-Nevarez K (2002) Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: Prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 9:394-400

Shimada S et al. (2001) Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 4: 54-59

Shimizu K, Kubo H, Yamaguchi K et al. (2004) Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Sci* 95: 328-333

Siewert JR et al. (1997) Surgical relevance of preoperative diagnosis of tumors of the gastrointestinal tract – decision making in oesophageal, stomach, colon and rectal carcinoma. *Chirurg* 68: 317-324

Takeo S, Noguchi T, Kikuchi R et al. (2001)
Analysis of the survival period in resectable stage
IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 8:215 – 221

Tang W, Nakamura Y, Tsujimoto M et al. (2002)
Heparanase: a key enzyme in invasion and meta-
stasis of gastric carcinoma. *Mod Pathol* 15: 593-598

Tatsuguchi A, Matsui K, Shiniy Y. et al. (2004)
Cyclooxygenase-2 expression correlates with an-
giogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue.
Hum Path 488-495

Vogel P et al. (2000) Prognostic value of micro-
scopic peritoneal dissemination: comparison bet-
ween colon and gastric cancer. *Dis Colon Rectum*
43: 92-100

Wang I, Wie D, Huang S et al. (2003)
Transcription factor Sp1 expression is a signifi-
cant predictor of survival in human gastric
cancer. *Clin Cancer Res* (2003) 9:6371-6380

Wu CW et al. (1996) Relation of number positive
lymph nodes to the prognosis of patients with
primary gastric adenocarcinoma. *Gut* 38:525-527

Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshina S et al.
(2004) Lymph node metastasis as a significant
prognostic factor in gastric cancer: a multiple
logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol*
39:380-384

Yu CC et al. (1995) Pathological prognostic
factors in the second British stomach Cancer
Group trial of adjuvant therapy in respectable
gastric cancer. *Br J Cancer* 71: 1106-1110

Verfasser

Herbert K. Koch (Freiburg)
Christian Wittekind (Leipzig)

Im Auftrag des Berufsverbandes der Deutschen
Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für
Pathologie

Unter beratender Mitwirkung von

Prof. Dr. med. H. E. Gabbert (Düsseldorf)
Prof. Dr. med. T. Kirchner (München)
Prof. Dr. med. M. Sarbia (München)
Prof. Dr. med. M. Stolte (Bayreuth)

Fassung vom:

Januar 2006

Revision geplant:

Dezember 2007

Adresse der Autoren

Prof. Dr. med. Herbert K. Koch
Arzt für Pathologie in Gemeinschaftspraxis
Bötzingenstrasse 60
79111 Freiburg

Prof. Dr. med. Christian Wittekind
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 26
04103 Leipzig