

08•19

12. August 73. Jahrgang

Hamburger Ärzteblatt

Zeitschrift der Ärztekammer Hamburg und der
Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Gesundheitspolitik | 18

Delegiertenversammlung
Versorgungswerk: nachhaltig
in die Zukunft investieren

Forum Medizin | 27

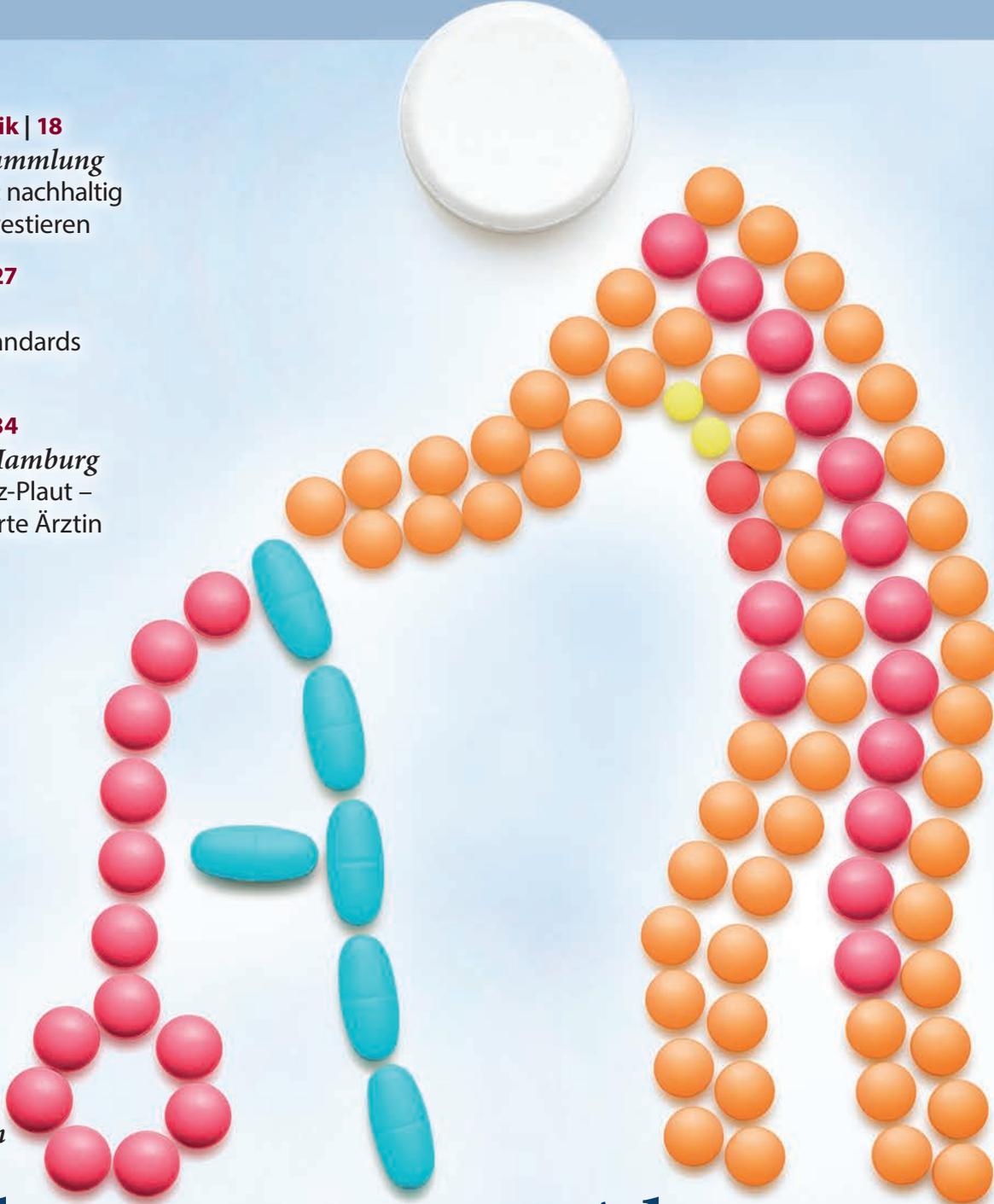
Pathologie
Diagnostische Standards
bei Darmkrebs

Forum Medizin | 34

Vertrieben aus Hamburg
Rahel Liebeschütz-Plaut –
die erste habilitierte Ärztin

Das Thema | 12

Sicher verordnen



Polypharmazie im Alter – *die geriatrische Perspektive*

Was bei der Verordnung von Medikamenten bei multimorbiden Patienten zu beachten ist

Darmkrebsdiagnostik – *was kann und muss die Pathologie leisten?*

Morphologie des Dickdarmkarzinoms Das kolorektale Karzinom macht mehr als 95 Prozent der bösartigen Darmtumoren aus. Aufgrund ihres höheren Erkrankungsrisikos haben Männer künftig bereits ab 50 Jahren Anspruch auf die Vorsorgekoloskopie. Vier Hamburger Praxen für Pathologie stellen ihre diagnostischen Standards vor.

Von Prof. Dr. Sören Schröder¹, Prof. Dr. Axel Niendorf², Prof. Dr. Katharina Tiemann³, Dr. Magdalena Krause⁴

Darmkrebs ist in Deutschland bei Männern und Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung. Im Laufe des Lebens erkrankt einer von 15 Männern und eine von 18 Frauen an Darmkrebs. Das kolorektale Karzinom (KRK), d.h. das Karzinom des Kolons und Rektums, nimmt mit mehr als 95 Prozent den Löwenanteil der bösartigen Darmtumoren ein. Das KRK macht mehrheitlich erst spät Symptome, die Heilungschancen aber hängen entscheidend vom Krankheitsstadium ab. Deshalb hat die 2002 in die Präventionsleistungen der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommene, bei unauffälligem Ergebnis und Beschwerdefreiheit nach einer Wartezeit von 10 Jahren zu wiederholende Vorsorgekoloskopie einen besonderen Stellenwert.

Wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entschieden, haben Männer aufgrund ihres höheren Erkrankungsrisikos künftig bereits ab 50 Jahren Anspruch auf diese Früherkennungsmaßnahme. Bei Frauen bleibt die Altersgrenze für die Koloskopie bei 55 Jahren. Die Hamburger Praxen für Pathologie sind – wie nachfolgend dargestellt – für die in diesem Zusammenhang, aber auch im Rahmen der weiteren Diagnostik des manifesten KRK entstehenden Aufgaben gut gerüstet.

Obwohl die Diagnose eines KRK für den Patienten extrem belastend ist, stellt sie für den Pathologen – sofern er vom Endoskopiker mit ausreichend repräsentativem Biopsiematerial versorgt wird – keine besondere Herausforderung dar. In den für die Tumortypisierung maßgeblichen Monografien der WHO (1) und des AFIP (2) präzise beschriebenen zellulären und strukturellen Charakteristika und insbesondere Invasionsmerkmale erlauben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an durch Zangenbiopsie gewonnenen Untersu-

chungsmaterial die für die Operationsindikation (oder im Falle des Rektumkarzinoms gegebenenfalls für die Veranlassung präoperativer neoadjuvanter Verfahren) erforderliche Krebsdiagnose. Diagnosen sind dabei keineswegs immer Einzelentscheidungen eines Pathologen, sondern werden in unseren Praxen häufig im inner- und – wenn erforderlich – auch interinstitutionellen Dialog formuliert und gesichert.

Typing und Grading

Typisierung und Gradierung des Dickdarmkarzinoms erfolgen gemäß den Richtlinien der WHO. Neben den mit 90 Prozent zahlenmäßig dominierenden Adenokarzinomen vom kolorektalen Typ (not otherwise specified [NOS]) sind unter anderem zu nennen: muzinöse Adenokarzinome, Siegelringzell-, medulläre, serratierte, mikropapilläre, adenosquamöse und undifferenzierte Karzinome. Das Grading des Adenokarzinoms NOS erfolgt in Abhängigkeit vom glandulären Ausreifungsgrad (G1 bis G3). Für die meisten anderen Karzinomtypen gilt, dass Tumoren mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) eine signifikant günstigere Prognose und niedrigere Fernmetastasierungsraten aufweisen als solche mit Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder niedriggradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L).

Der immunhistochemische Nachweis eines Expressionsausfalls der Mismatch-repair-Proteine MLH1 oder MSH2 hat eine vergleichbare prognostische Relevanz wie MSI-H. Er ist – wie von der aktuellen S3-Leitlinie KRK der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) (3) gefordert

– aufgrund seiner Sensitivität und Spezifität als einfacher und kostengünstiger Ersatz für eine molekulare MSI-Testung zur MSI-assoziierten Prognosebewertung (low-grade oder high-grade) einzusetzen. Dasselbe Verfahren, ergänzt um Immunfärbungen für die weiteren Mismatch-repair-Proteine MSH6 und PMS2, ist anzuwenden, wenn bestimmte histologische Tumormerkmale wie der Nachweis tumorinfiltrierender Lymphozyten, von sogenannten Crohn's like lesions oder einer muzinösen oder siegelringzelligen Differenzierung vorliegen. Außerdem wird es eingesetzt, wenn die im Katalog der Amsterdam- oder revidierten Bethesda-Kriterien aufgelisteten patientenbezogenen und familienanamnestischen Merkmale erfüllt sind und somit den Verdacht auf eine HNPCC-Situation (hereditäres KRK ohne Polyposis) bzw. ein Lynch-Syndrom nahelegen.

Andere als die vorgenannten histologischen Merkmale können – im Fall eines durch invasives Wachstum als maligne ausgewiesenen kolorektalen Tumors – auf eine mögliche neuroendokrine Differenzierung hinweisen, die durch Immunfärbungen für entsprechende Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin und CD56 zu sichern oder auszuschließen ist. Bei reinrassig neuroendokrinen Neoplasien erfolgt die Gradierung als neuroendokriner Tumor (NET G1 oder G2) oder als kleinzelliges oder großzelliges neuroendokrines Karzinom (NEC G3) in Abhängigkeit von der proliferativen Aktivität (Mitoserate NET G1

¹ Pathologie Hamburg

² Pathologie Hamburg-West

³ Hämatopathologie Hamburg

⁴ Pathologie Grandweg

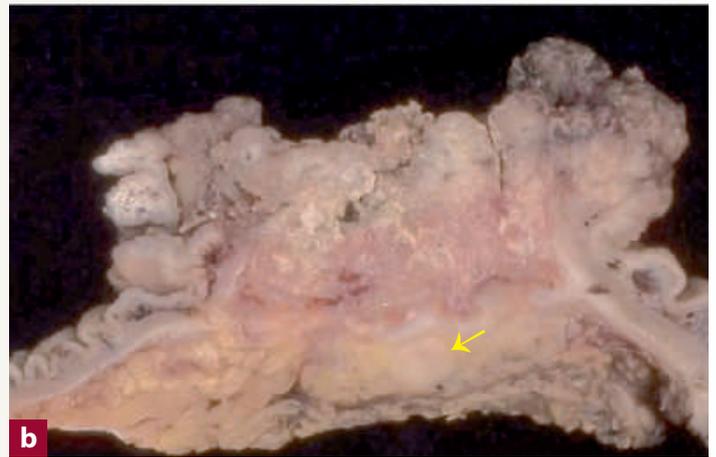
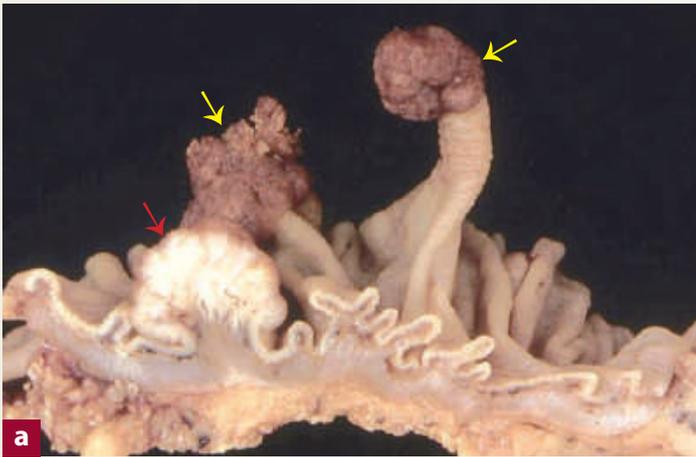


Abb. 1: a: Operationspräparat des Dickdarms: hinten zwei gestielte Adenome (gelbe Pfeile), vorn an der Schnittkante ein weiteres Adenom mit bereits erfolgtem Übergang in ein noch frühinvasives KKRK (roter Pfeil), b: Operationspräparat eines ulzerierten KKRK: auf der Schnittfläche komplette Durchsetzung und Destruktion der Darmwandschichten mit Invasion in das perimuskuläre Fettgewebe, darin Anschnitt eines bereits metastatisch besiedelten Lymphknotens (gelber Pfeil)

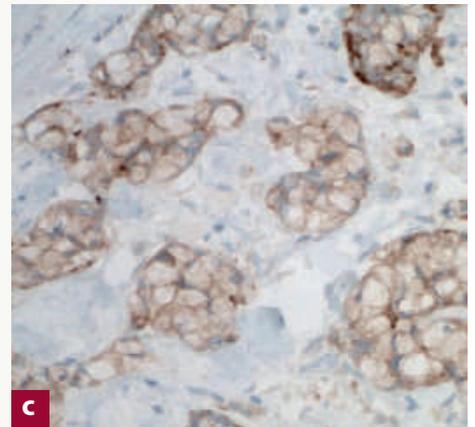
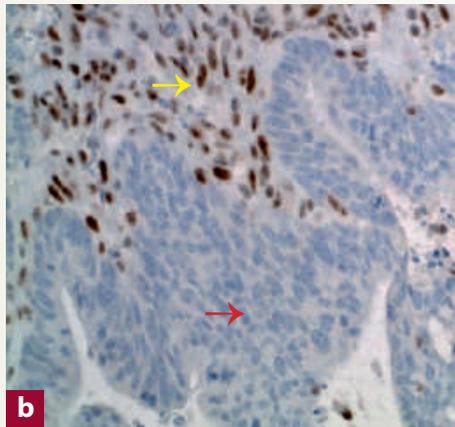
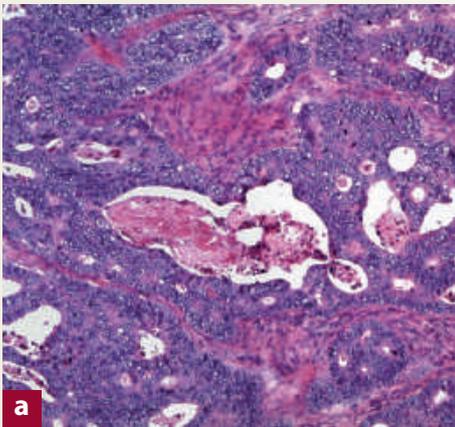


Abb. 2: a: Typische Histologie eines invasiven KKRK: zwischen den neoplastischen Drüsen rot angefärbte Fasern der Lamina muscularis propria, b: Immunhistologie für das Mismatch-repair-Protein MLH1: Ausfall der Färbung in den Zellkernen eines niedrig differenzierten KKRK (roter Pfeil) bei erhaltener Kernmarkierung in den Zellen des ortständigen Bindegewebes (gelber Pfeil), c: positive Immunfärbungen für den neuroendokrinen Marker Synaptophysin in den siegelringzellartig imponierenden Tumorzellen eines sogenannten Becherzellkarzinoids der Appendix vermiformis

< 2 versus NET G2 $\geq 2 \leq 20$ versus NEC G3 > 20 pro HPF oder immunhistologischer Ki-67-Index ≤ 2 Prozent / 3–20 Prozent / > 20 Prozent). Davon abzugrenzen sind gemischte adenoneuroendokrine Karzinome (MANEC) mit eindeutig diskriminierbaren Komponenten sowohl eines Adenokarzinoms als auch eines NEC mit einem Volumenanteil eines der beiden Anteile von mindestens 30 Prozent. Die Notwendigkeit, einen neuroendokrinen Phänotyp zu erkennen, begründet sich in Besonderheiten des biologischen Verhaltens neuroendokriner Tumoren und für diese Neoplasien spezifischen Nachsorge- und Therapieverfahren.

Bei für ein KKRK ungewöhnlicher Histologie muss ferner auch an die kontinuierliche oder metastatische Infiltration des Kolons durch ein in der Regel drüsig differenziertes Karzinom anderer Provenienz (z. B. des inneren weiblichen Genitale oder der Prostata, der Mamma oder des oberen GI-Trakts einschließlich des pankreatikobiliären Systems) gedacht werden. Für die differenzialdiagnostische Abklärung steht ein breites Panel an immunhistologischen Markern zur Verfügung (Östrogen- und

Progesteron-Rezeptoren, PSA, verschiedene Zytokeratine, CDX2 und andere). Immunfärbungen (z. B. für CDX2, p63, p16 und verschiedene Zytokeratine) können darüber hinaus in Fällen niedrig differenzierter Tumoren des distalen Rektums und anorektalen Übergangs eine für die Therapiewahl bedeutsame sichere Klassifikation als Rektum- oder Analkarzinom herbeiführen.

Polypenmanagement

Entsprechend der S3-Leitlinie KKRK enthält der histologische Befund eines am Polypektomiepräparat diagnostizierten KKRK folgende Merkmale: Ausmaß der Tiefeninfiltration (pT-Kategorie), bei sessilen Polypen Submukosainvasion in μm , Differenzierungsgrad (Grading), Vorhandensein oder Fehlen einer Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation) und Beurteilung der Resektionsränder (R-Klassifikation).

Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um

eine Low-risk-Situation (G1 oder G2 und L0) handelt. In der High-risk-Situation (G3 oder G4 oder L1) ist dagegen die radikale chirurgische Behandlung angezeigt. Ein ausgeprägtes Tumor-Budding (Nachweis schlecht differenzierter Tumorzellnester und Zellvereinzeln im Bereich der Invasionsfront) stellt vermutlich einen zusätzlichen Parameter für ein erhöhtes Risiko von Lymphknotenmetastasen dar und kann ebenfalls als Indikator einer High-risk-Situation gewertet werden.

Die genannte Leitlinie verpflichtet den Pathologen auch zur exakten Dokumentation von im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie entfernten benignen adenomatösen Polypen, da Parameter wie Zahl und Größe, aber auch Merkmale wie Dysplasiegrad (gering- oder hochgradige Dysplasie, Synonyma: gering- oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie bzw. LGIEN oder HGIEN) und Architekturtyp (tubulär, tubulovillös oder villös) im Rahmen des Polypenmanagements für die Terminierung von Kontrollendoskopien (Nachsorge) maßgeblich sind. Diesbezüglich relevant ist auch die korrekte Typisierung der früher häufig als hyperplastische Polypen ver-

kannten, jedoch inzwischen als Neoplasien identifizierten sessilen serratierten Adenome (SSA) und traditionellen serratierten Adenome (TSA). Bedeutsam ist ferner die Erkennung einer möglicherweise bislang klinisch unentdeckten syndromatisch assoziierten Manifestation polypöser Läsionen (wie bei attenuierter FAP, serratiertes, Peutz-Jeghers- oder MUTYH-Polypose).

In diesem Kontext zu erwähnen ist eine weitere Leitlinie, die aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der DGVS (4), die bei Patienten mit idiopathischer chronischer entzündlicher Darmerkrankung und Nachweis einer kolitisassoziierten dysplastischen Läsion (mit der möglichen Indikation zur prophylaktischen Kolektomie) die Einschaltung eines kompetenten weiteren Pathologen („Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips“) verlangt.

Staging

An Dickdarmresektaten mit KRK muss der Pathologe neben Typing und Grading ausführlicher als am zuvor beschriebenen, im Polypektomiepräparat diagnostizierten Karzinom das für die weitere Therapieplanung maßgebliche Staging vornehmen. Gemäß der aktuellen Ausgabe der TNM-Klassifikation der UICC (5) hat die Bestimmung der pT-, pN- und gegebenenfalls pM-Kategorien zu erfolgen und sind Aussagen zum möglichen Einbruch von Tumorzellen in Lymph- oder venöse Blutgefäße (L1 bzw. V1) sowie zur Vollständigkeit der Tumorsektion (R-Status) zu treffen. Die S3-Leitlinie KRK unterscheidet hinsichtlich des zirkumferentiellen Resektionsrands die Kategorien R0 wide ($> 0,1$ cm) und R0 narrow ($\leq 0,1$ cm), weshalb bezüglich dieses Merkmals eine mikroskopische Abstandsmessung erfolgen muss.

Dieselbe Leitlinie verlangt wegen des signifikanten Einflusses, den die Qualität der Mesorektumexzision auf die Lokalrezidivrate des Rektumkarzinoms hat, vom Pathologen Aussagen zur Integrität der mesorektalen Faszie (Grad 1 gut bis Grad 3 schlecht gemäß Protokoll der MERCURY-Studie). Grundsätzlich sind bei allen Darmresektaten, unabhängig von deren Ausdehnung, eine möglichst vollständige Präparation und nachfolgend histologische Analyse der im Operationspräparat erfassten Lymphknoten erforderlich, da die Zahl der Lymphknoten als Surrogatmarker für die Behandlungs- und Diagnosequalität sowohl des Chirurgen als auch des Pathologen gilt. Anders als die zumeist bereits am Biopsiematerial klassifizierbaren Tumoren des Kolons und Rektums sind solche des Wurmfortsatzes in der Regel erst am Operationspräparat zu diagnostizieren. Das gilt auch für die früher vielfach mit dem euphemistischen Terminus Mukozele belegten, da histologisch blande, imponierenden low-grade muzinö-

sen Neoplasien der Appendix vermiformis (LAMN) und die hieraus hervorgehenden low-grade muzinösen Karzinome des Peritoneums (früher Pseudomyxoma peritonei) (6) sowie für die sich teilweise von den neuroendokrinen Tumoren des übrigen Dickdarms unterscheidenden, vollständig oder partiell neuroendokrin differenzierten Neoplasien der Appendix wie das Becherzellkarzinoid oder das tubuläre Karzinoid.

Ebenfalls erst am Operationspräparat durchzuführen ist die nach neoadjuvanter Therapie geforderte histologische Gradierung einer eventuell eingetretenen Regression des KRK, für die es Kriterienkataloge verschiedener Autoren, unter anderem von Dworak et al. (7) und Ryan et al. (8) gibt.

Die S3-Leitlinie KRK enthält Empfehlungen auch für das therapeutische Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation. Anders als in der adjuvanten Situation im Stadium II ist die Bedeutung des MSI-Status als prädiktiver Biomarker für 5-Fluoruracil (5-FU) einschließende Chemotherapie-Schemata umstritten.

Molekularpathologie

Die Wahl anderer Therapieregimes aber hängt entscheidend vom molekularen pathologischen Profil des Tumors ab. Die vom Pathologen in der Regel auf klinische Anforderung nach der Fallbesprechung auf einer interdisziplinären Tumorkonferenz im gemeinsam bestrittenen Darmzentrum durchzuführenden Untersuchungen umfassen Analysen des Mutationszustands der RAS-Gene KRAS und NRAS und des BRAF-Gens. Diese Diagnostik wird in unseren Instituten teilweise mit Geräten der automatisierten Nukleinsäuretestung durchgeführt, wodurch die Ergebnisse innerhalb weniger Stunden, das heißt vielfach schneller als die konventionelle Histologie verfügbar sind. Die Bestimmungen der Mikrosatelliteninstabilität sowie der HER2-Amplifikation/Überexpression haben in der Erstlinientherapie keine unmittelbare Relevanz. Diese Verfahren können aber in späteren Therapielinien Bedeutung für die Behandlungsführung erlangen. Immunologische Checkpointinhibitoren sind derzeit noch nicht für die Behandlung des metastasierten KRK zugelassen. Auch dieser Aspekt der sogenannten Companion diagnostics ist uns aber durch die Diagnostik anderer Neoplasien, speziell durch die PD-L1-Immunhistologie beim Lungenkarzinom, hinlänglich vertraut.

Literaturverzeichnis im Internet unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Prof. Dr. Sören Schröder

Gemeinschaftspraxis Pathologie – Hamburg
E-Mail: schroeder@pathologie-hamburg.de

Literaturverzeichnis

Hamburger Ärzteblatt 08 | 2019

Seite 1

Weidestr. 122 b

22083 Hamburg

Redaktion

E-Mail: verlag@aekeh.de

Tel.: (040) 20 22 99 – 205

Fax: (040) 20 22 99 – 400

S. 35: Darmkrebsdiagnostik – was kann und muss die Pathologie leisten?

Von Prof. Dr. Sören Schröder, Prof. Dr. Axel Niendorf, Prof. Dr. Katharina Tiemann, Dr. Magdalena Krause

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
2. Montgomery EA, Yantiss RK, Snover DC, Tang LH. Tumors of the Intestines. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4. American Registry of Parthology, Washington DC; 2017.
3. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1 (2019) AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>