

Kontakt

VDCA Geschäftsstelle

Mittelfeldweg 20c
27607 Geestland
Tel.: +49 (0)4743 275646
Fax: +49 (0)4743 912554
info@vdca.de, www.vdca.de

Vorsitzende

Heidi Hahn CFAC
h.hahn@vdca.de
Anschrift s. Geschäftsstelle

Schatzmeisterin

Maria Binn
In der Kreuzau 4
51105 Köln
Tel.: +49 (0)221 29830789
Fax: +49 (0)3212 1436135
m.binn@vdca.de

Schriftführerin

Frauke Lorenzen-Oldendörp
CT(IAC-GYN)
Schwarzburger Str. 6
28215 Bremen
Tel.: +49 (0)421 20814910
Fax: +49 (0)421 70893751
f.lorenzen-oldendoerp@vdca.de

Redaktionsbüro

Konsul-Smidt-Str. 8d
28217 Bremen
Tel.: +49 (0)421 4899899
Fax: +49 (0)421 4899883
redaktion@vdca.de

Hinweise für Autoren

www.vdca.de, Rubrik Cyto-Info

Inhalt 2/2018

- 38 : VDCA intern
- 39 : Gastrointestinale Stromatumore (GIST):
Zytologie und Differenzialdiagnose
- 43 : Kleinzelliges Karzinom und Großzellkarzinome
der Lunge in Ergussflüssigkeiten
- 49 : Stolperfälle
- 51 : Repetitorium – gynäkologische Zytologie
14. Proteinfilamente im Zytoplasma: das Cytoskelett
H. Flenker †
- 55 : Repetitorium – außergynäkologische Zytologie
40. Molekularpathologische Diagnostik an zytologischen Proben
M. Engels
- 59 : Cytologic english for non-advanced learners
A. Pichler
- 60 : Fehlerscreening
- 61 : Alles was Recht ist
- 63 : Tagungsbericht
- 64 : Fortbildungsveranstaltungen des VDCA
- 66 : Tagungskalender
- 67 : Jobbörse – Stellengesuche
- 68 : Jobbörse – Stellenangebote
- 71 : Kontaktadressen der Regionalgruppen
- 72 : Unser Service für Mitglieder/Impressum

Gastrointestinale Stromatumore (GIST): Zytologie und Differenzialdiagnose

B. Soudah, M. Raap

Zusammenfassung:

Die Feinnadelaspiration ist in der Diagnose von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und deren Differenzialdiagnosen von großer Bedeutung. Molekularbiologische Analysen (Mutation für p. D579del im c-Kit-Gens Exon 11) und Immunhistochemie für CD117 erhöhen die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik. Die endgültige Diagnose sollte, wenn möglich, im Zusammenhang mit der Klinik durchgeführt werden.

Einleitung:

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) wurden 1983 erstmals beschrieben. Sie sind selten und stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar. Sie stammen von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen mit Expression des Stammzell-Faktor-Rezeptors (CD117, cKIT) ab. Die Inzidenz beträgt 1/100.000. Am häufigsten treten GIST im Magen auf (60%) und mit abnehmender Häufigkeit im Dünndarm (30%), Colon (5%), Mastdarm und Analkanal (5%) sowie in der Speiseröhre (3%). Extragastrintestinale Stromatumoren (eGIST) kommen im Mesenterium, Retroperitoneum, großem Netz, Bauchspeicheldrüse, Gebärmutter, Eileiter, Ovarien und Zwerchfell vor.^{1, 5, 9, 12, 14, 19}

Männer sind häufiger als Frauen betroffen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 55-65 Jahren. Selten finden sich GIST im Kindes- und Jugendalter. Die Mehrzahl der GIST tritt sporadisch auf. Eine familiäre Häufung ist selten. Die Inzidenz von GIST ist bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 1 höher. Risikofaktoren sind nicht bekannt. Die Krankheit ist symptomfrei oder geht mit unspezifischen Symptomen einher. Metastasen finden sich am häufigsten in der Leber, Bauchhöhle, Haut und Knochen und selten im Lymphknoten.^{2, 8}

Die Prognose ist gut und wird durch die Tumorgöße, Lymphknotenbeteiligung und die Differenzierung bzw. mitotische Aktivität des Tumors bestimmt. (Tab. 1)

Benigne	< 5 cm und < Mitosen je 50 HPF
Unklares malignes Potential	> 5 cm und > 5 Mitosen je 50 HPF
Niedrig maligne	> 5 Mitosen je 50 HPF
Hoch maligne	> 50 Mitosen je 50 HPF

Tab. 1: Malignitätskriterien von GIST

GIST unter 2 cm Größe wachsen langsam. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit metastasierten GISTs liegt verschiedenen Studien zufolge zwischen 30 und 60%.^{3, 20}

Zytologie und Molekularbiologie:

Die Ausstriche sind in der Regel zellreich, die meisten Fälle bestehen charakteristisch aus spindelförmigen Zellen. Sie liegen isoliert oder sind palisadenartig angeordnet. (Abb. 1 und 2) Andere Formen stellen sich epitheloidartig dar. Die Chromatinstruktur ist fein-granulär. Nukleolen sind selten. Der Zytoplasmasaum ist schmal und durchsichtig. Nekrosen kommen selten vor. Die Anzahl der Mitosen ist ein wichtiges Kriterium für die Bestimmung der Dignität von GIST (siehe Tab. 1).

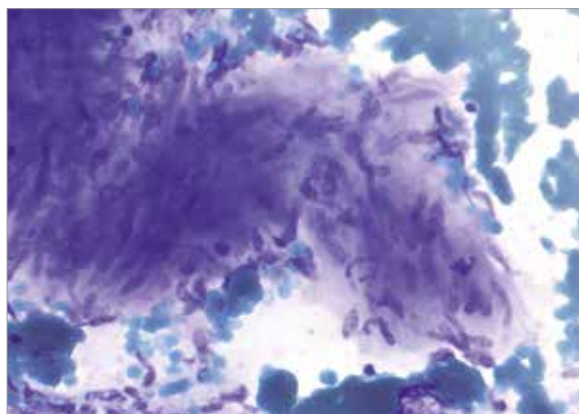


Abb. 1: FNA Magen, GIST (Pappenheim, Obj. 140x)



Abb. 2: FNA Magen, GIST (Pappenheim, Obj. 180x)

Bei Anfertigung von Gelblockpräparaten zeigen die Zellen eine Expression von CD117 (100%; Abb. 3) und CD34 (70%).^{4, 10} Molekularbiologisch findet man in 85% der Fälle eine Mutation des c-Kit-Protonkogens oder des PDGFA (Platelet derived growth factor A)-Rezeptors.

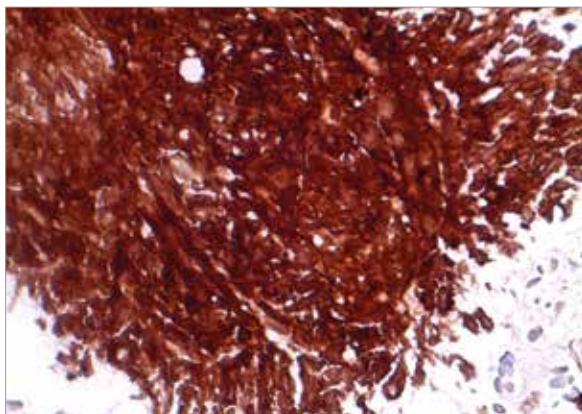


Abb. 3: Gelblockpräparat, GIST mit Positivität für CD117

Am häufigsten betroffen sind Exon 11 des c-Kit-Gens, welches die transmembranäre Region des Proteins kodiert (ca. 70%) und Exon 9 des c-Kit-Gens, welches die extrazelluläre Domäne kodiert (ca. 10-15%).

Sind keine Mutationen des c-Kit-Gens oder des PDGF-Gens nachzuweisen, spricht man von „GIST vom Wildtyp“. Gelegentlich sind Deletionen von 14q und 22q zu finden.^{15, 11}

Differenzialdiagnose:

Verschiedene Differenzialdiagnosen von GIST sollten bedacht werden: Hierzu gehören sowohl gutartige Tumoren z.B. Leiomyome und Schwannome als auch bösartige Tumoren z.B. Leiomyosarkome, Lymphome,

Karzinome und neuroendokrine Tumoren. Eine große zytologische Ähnlichkeit haben insbesondere vaskuläre Tumoren (Tab. 2). Solitäre fibröse Tumoren (SFT) sind eine wichtige Differenzialdiagnose. Es handelt sich hierbei um mesenchymale Neoplasien mit spindelzelliger Morphologie, die typischerweise im Thorax lokalisiert sind. Weit seltener sind intraabdominelle SFT. Ca. 10% der Fälle zeigen ein malignes Verhalten mit Lokalrezidiven und Fernmetastasen.^{6,7,18,21} Zytologisch zeigen sich zahlreiche Spindelzellen. Diese sind teils in Faszikel angeordnet, überwiegend zeigt sich aber eine große Variation von Wachstumsmustern, weshalb dieses „patternless pattern“ genannt wird. SFT exprimieren typischerweise CD34, sind jedoch negativ für CD117, so dass sie von GIST abgegrenzt werden können. (Tab. 3) Durch morphologische Kriterien, Immunhistochemie und Molekularbiologie ist es möglich, die zutreffende Diagnose zu stellen.

Leiomyom	negativ für CD117 und CD34
Leiomyosarkom	negativ für CD117 und CD34
Leiomyoblastom	negativ für CD117 und CD34
Neuroblastom/ Schwannom	positiv für S100
Vaskuläre Tumoren	positiv für CD34 negativ für CD117
Solitärer fibröser Tumor	positiv für CD34 negativ für CD117
Inflammatorischer myoblastärer Tumor	negativ für CD34, Kit
Karzinom	positiv für epitheliale Marker
Malignes Lymphom	positiv für lymphozytäre Marker

Tab. 1: GIST und die Differenzialdiagnose

Positiv	Negativ
CD34	CD117
DOG-1	TTF1
BCL-2	S-100
CD99 (membranär)	AE1/AE3
STAT6	AM-Actin
	WT-1
	CK5/14
	Podoplanin

Tabelle 3: Immunhistochemische Expression in SFT

Therapie:

Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Exzision und bei Nachweis einer Mutation (siehe Abb. 4) eine Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib, Sunitinib und Regorafenib.^{13,16,17}

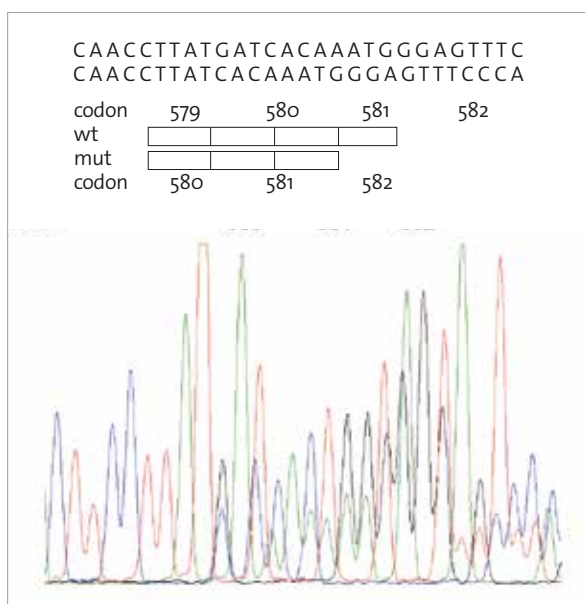


Abb. 4: Molekularbiologie: GIST mit Mutation für p. D579del im c-Kit-Gens Exon 11

Literatur

- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ:** Harrisons Innere Medizin. 17. Auflage ABW, Berlin 2009
- Tran T et al.** The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1.458 cases from 1992 to 2000. In: Am J Gastroenterology 2005 Jan;100(1):162–168.
- Miettinen M et al.** Evaluation of malignancy and prognosis of Gastrointestinal stromal tumors: a review. In: Hum Pathol 2002;33(5):478–483.
- Llenas-García J et al.** Primary extra gastrointestinal stromal tumors in the Omentum and mesentery: a clinicopathological and immunohistochemically study. In: Hepatogastroenterology. 2008; 55(84):1002–1005.
- Showalter SL et al.** Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case Report and a review of the literature In: Arch Surg 2008;143(3):305–308.
- Peitsidis P et al.** Extra gastrointestinal stromal tumor mimicking a uterine tumor. A rare clinical entity. In: Int J Gynecol Cancer. 2008;18(5):1115–1118.
- Foster R et al.** Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an eGIST by molecular evaluation of c-KIT. In: Gynecol Oncol 2006;101(2):363–366.
- Agaimy a, Wünsch PH.** Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumors (GIST) occurs preferentially in young patients ≤ 40 years: an overview based on our case material and the literature. In: Langenbecks Arch Surg 2009;394(2):375–381.
- Mazur MT, Clark HB.** Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. In: Am J Surg Pathol 1983;7(6):507–519.
- Kindblom LG et al.** Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. In: Am J Pathol 1998;152(5):1259–1269.
- Hirota S et al.** Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. In: Science 1998;279(5350):577–580.
- Hollerbach S et al.** Die endosonographische Feinnadelpunktion hat eine hohe diagnostische Trefferquote beim Nachweis von GIST im oberen GI-Trakt. Endo heute 2006;17:V24.
- Agaimy A et al.** Gastrointestinale Stromatumoren (GIST). Neues zu Pathologie, Chirurgie und medikamentöser Therapie. Erarbeitet im Rahmen des 10. Deutschen GIST-Treffens, Göttingen. Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) development in pathology, surgery and medical therapy developed during the 10 German GIST-meeting, Göttingen. Gastroenterol 2015;53:235–243.
- Wendtner CM.** SFT. Gastroenterologie 2007;3(1):11–12.
- Huss S et al.** Molekulare Diagnostik bei gastrointestinalen Stromatumoren. Tumordiagnostik & Therapie 2014; 35(5):264–6.
- Serrano C, George S.** Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Ther Adv Med Oncol 2014;6(3):115–27.
- Demetri GD et al.** Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9544):1329–38.

18. Miettinen M et al. Gastrointestinal Stromal Tumors - Value of CD34 Antigen in their Identification and Separation from True Leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19(2):207-216.

19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1-12.

20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.

21. Cardillo G et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: An analysis of 55 patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1808-1812.

Abb. 4: (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Dr. Hasemeier und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Lehmann)

Autoren

Dr. med. B. Soudah FIAC

Dr. med M. Raap

Institut f. Pathologie (Zytologie) MHH

Carl-Neuberg. Str. 1

30625 Hannover

Danksagung:

Ich danke für ihre Unterstützung den Mitarbeitern Dr. Braubach, Frau Dr. Hasemeier und Prof. Dr. Lehmann (Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover) sowie Prof. Dr. Lankisch und Prof. Dr. Gebel (Gastroenterologie, Medizinische Hochschule Hannover).