

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Seltene Neoplasien im
Gastrointestinaltrakt**

Steinle H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2012; 10 (2), 7-18

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Seltene Neoplasien im Gastrointestinaltrakt

H. Steinle

Kurzfassung: Die seltenen Neoplasien des Gastrointestinal- (GI-) Trakts werden in erster Linie von den subepithelialen Neoplasien (SEN) repräsentiert. Hierbei handelt es sich um ganz unterschiedliche Entitäten mit benignem bis zu hochmalignem Verhalten. Die SEN und insbesondere die neuroendokrinen Tumoren (NET) werden immer häufiger entdeckt. Die exakte Diagnose und gute Kenntnisse der unterschiedlichen SEN sind Voraussetzung für eine optimale Behandlung. Das biologische Verhalten der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) wird vor allem durch Lokalisation, Größe und Mitoserate bestimmt. Die Mutationsanalyse gewinnt darüber hinaus zunehmend an therapeutischer Bedeutung. Die systemische Therapie wurde durch den Tyrosinkinasehemmer Imatinib revolutioniert. NETs zeigen ebenfalls ein sehr unterschiedliches biologisches Verhalten. Lokalisation, Grading, Größe, Metastasierung und eine eventuelle hor-

monelle Aktivität sind wichtige Determinanten für das weitere Management. Die Chirurgie ist bei der NET-Behandlung von zentraler Bedeutung. Im palliativen Setting stehen weitere, unterschiedliche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Diese sollten unter besonderer Berücksichtigung der biologischen Eigenschaften der NETs und Studienlage zur Anwendung kommen.

Stichwörter: seltene Neoplasien, subepitheliale Neoplasie, Gastrointestinaltrakt, GIST, NET, Karzinoïd, Granularzelltumor, Leiomyom, Leiomyosarkom

Abstract: Rare Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. Rare neoplasms of the gastrointestinal tract are represented by subepithelial neoplasms (SEN). SEN include a diverse array from benign to malignant lesions. The incidence of SEN, especially of neuroendocrine tumors (NETs), is rising. The proper diagnosis and an ex-

cellent command of SEN are crucial for effective therapy. Location, size, and mitotic rate of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) predict their biological behavior. Mutation analysis gains influence. Systemic therapy was revolutionised by the tyrosine-kinase inhibitor, imatinib. NETs show a highly variable biological behavior. Their management depends on the location, size, grading, metastasis, and functional activity. Surgery plays the key role in the treatment. In the palliative setting, there are different treatment options. These should be used according to the study data and biological features of the NETs.

J Gastroenterol Hepatol Erkr 2012; 10 (2): 7–18.

Key words: subepithelial neoplasms, rare neoplasms, gastrointestinal tract, GIST, NET, carcinoid, granular cell tumor, leiomyoma, leiomyosarcoma

■ Einleitung

Die epithelialen Neoplasien des Gastrointestinal- (GI-) Trakts sind häufig und seit vielen Jahren im Fokus der ärztlichen Tätigkeit. Die Neoplasien, die aus den subepithelialen Schichten ihren Ausgang nehmen, sind dagegen seltener. Sie bereiten aber dennoch häufig differenzialdiagnostische und therapeutische Schwierigkeiten. Die immer besser werdende Schnittbild- und Endoskopietechnik gepaart mit einer zunehmenden Aufmerksamkeit für subepitheliale Neoplasien (SEN) führt dazu, dass diese vermeintlich seltenen Neoplasien in den vergangenen Jahren eine deutliche Zunahme erfahren haben. Da es sich bei den SEN um äußerst unterschiedliche Entitäten handelt, welche die gesamte Bandbreite von benignen bis zu hochmalignen Neoplasien abdecken, sind die exakte Diagnose sowie fundierte Kenntnisse über die unterschiedlichen Entitäten wesentliche Basis für die weitere Behandlung. Die Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und die Neuroendokrinen Tumoren (NET) sind die beiden Neoplasien, welche aufgrund ihrer zunehmenden Häufigkeit und ihres biologischen Verhaltens aus der Gruppe der SEN herausstechen und im Folgenden besondere Aufmerksamkeit bekommen.

■ Von der subepithelialen Raumforderung zur Diagnose

Submuköse Raumforderungen, heute korrekterweise als subepitheliale Raumforderungen bezeichnet, sind Läsionen, welche

mit normaler Mukosa überzogen sind und allenfalls an der Oberfläche inflammatorische oder ulzeröse Defekte aufweisen können. Sie werden oft zufällig bei einer Endoskopie oder CT/MRT gefunden. Die Größe der Raumforderungen reicht von wenigen Millimetern bis hin zu 20–30 cm. In Abhängigkeit von Größe und Dignität bleiben sie asymptomatisch, können unspezifische Beschwerden, Blutungen oder auch hormonelle Syndrome auslösen. Bei den subepithelialen Raumforderungen kann es sich um intramurale, aber auch um extramurale Tumoren oder Impressionen durch anliegende Organe handeln. Diese Unterscheidung lässt sich zuverlässig mit der Endosonographie (EUS), sofern zugänglich, treffen. Die rein endoskopische Beurteilung ist hierbei meist nicht ausreichend [1, 2]. Intramurale Raumforderungen werden ihrerseits von einer Vielzahl unterschiedlicher neoplastischer und nicht-neoplastischer Läsionen repräsentiert. Tabelle 1 illustriert deren unterschiedliche Häufigkeit im oberen GI-Trakt [3]. Ein beträchtlicher Anteil der SEN wird von malignen oder potenziell malignen Entitäten gestellt [4]. Die Unterscheidung zwischen benignen und (potenziell) malignen SEN kann in der Regel durch das endoskopische Bild nicht vorgenommen werden. Falls die zu untersuchende Läsion mit dem Echoendoskop erreichbar ist, kann hiermit die Läsion meist einer bestimmten GI-Schicht zugeordnet und darüber hinaus durch weitere Merkmale (Echogenität, Infiltration, Ränder, Perfusion, Größe etc.) die Differenzialdiagnose eingeschränkt werden. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die subepithelialen Raumforderungen und ihre Zuordnung zu den Schichten des GI-Traktes [5, 6]. Eine sichere Diagnose kann aber mit der EUS in der Mehrheit der Fälle nicht gestellt werden [1, 7, 8]. Diese ist in der Regel nur histologisch zu erbringen. Leider ist die endoskopische Biopsie mehrheitlich nicht diagnostisch, insbesondere wenn die Läsion wie so häufig jenseits der zweiten Schicht, der Muscularis mucosa, lokalisiert ist. Ob und auf welche Art eine histologische Diagnosesicherung angestrebt wird, muss je nach endoskopischem/endosonographischem Befund und möglicher Relevanz

Eingelangt am 20. Oktober 2011; angenommen am 11. Januar 2012; Pre-Publishing Online am 28. Februar 2012

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Hartmut Steinle, Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hartmut.steinle@uki.at

Tabelle 1: Verteilung der subepithelialen Läsionen nach Lokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt. Mod. nach [3].

Ösophagus	Magen	Duodenum
Häufig		
Leiomyom Varizen Granularzelltumor Duplikationszyste Lipom	GIST Malignes Lymphom Heterotopes Pankreas NET Lipom Leiomyom	Leiomyom GIST Brunneriom NET Lipom Lymphangiom Malignes Lymphom
Selten		
Squamöses Papillom Fibrovaskulärer Polyp Fibrom Neurofibrom Hämangiom GIST Schwannom	Granularzelltumor Fibrovaskulärer Polyp Schwannom Intramurale Metastase Duplikationszyste Gastritis cystica Lymphangiom	Fibrovaskulärer Polyp Granularzelltumor Duplikationszyste Heterotopes Pankreas

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, NET: Neuroendokriner Tumor
fett: Neoplastische Läsionen; Normal: Nicht-neoplastische Läsionen

für den Patienten individuell entschieden werden. Falls es sich bei einem grundsätzlich operablen Patienten um eine echoarme Läsion in der Submukosa oder Muscularis propria handelt, ist eine Diagnosesicherung dringend empfohlen, da die Differenzialdiagnose eine maligne Läsion wahrscheinlicher macht. Eine endosonographisch gezielte Feinnadelpunktion ist hierbei eine risikoarme und mithilfe der Immunhistologie/-zytologie eine mit Erfolg eingesetzte Methode. Das Vorgehen bei sehr kleinen (< 1 cm) Läsionen ist kontroversiell. Hier kann in Abhängigkeit der Lokalisation und Risikostratifizierung auch z. B. eine überwachende Strategie gewählt werden. Bei sehr großen und/oder symptomatischen Raumforderungen, bei denen die Indikation zur operativen Resektion ohnehin besteht, ist eine präoperative Diagnosesicherung nicht zwingend notwendig [5].

Epidemiologie

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den SEN um relativ seltene, oft asymptomatische Neoplasien handelt und diese v. a. bei geringer Größe im Zuge der Endoskopie oder der Schnittbilduntersuchung nicht erkannt werden, mangelt es an zuverlässigen epidemiologischen Daten. Autopsiestudien sind ebenfalls rar. Registerdaten (z. B. SEER-Datenbank) bilden oft nur die klinisch manifesten oder malignen SEN ab. Darüber hinaus

konnten z. B. die GISTs erst 1998 mithilfe der Immunhistochemie eindeutig definiert werden und die Daten aus früheren Jahren sind folglich mit Vorsicht zu betrachten.

Eine retrospektive Studie für den oberen GI-Trakt erfasste über 15.000 Endoskopien. Hierbei wurde bei ca. 1/300 Endoskopien eine submukosale Läsion beschrieben [9]. Die wirkliche Prävalenz wird aber deutlich höher liegen. So zeigte eine histopathologische Studie (276 Autopsien und 66 OP-Präparate) meist sehr kleine Leiomyome in 8 % der Fälle [10]. Rezente histopathologische Daten aus Japan und Deutschland untermauern die hohe Prävalenz von kleinen, klinisch stummen Leiomyomen und GISTs im distalen Ösophagus bzw. proximalen Magen [11–13]. Zusammen mit den NETs repräsentieren diese beiden Neoplasien die häufigsten SEN. Deren Verteilung im GI-Trakt ist dabei sehr unterschiedlich.

Leiomyome und Leiomyosarkome

Bei kritischer Betrachtung der Publikationen über Leiomyome und insbesondere Leiomyosarkome ist festzustellen, dass die Daten zu Epidemiologie, Verteilung im GI-Trakt und biologischem Verhalten mit Vorsicht zu genießen sind. Hierfür ist in erster Linie der Umstand verantwortlich, dass GISTs erst ab 1998 mit der Immunhistochemie eindeutig von Leiomyomen und Leiomyosarkomen abgegrenzt werden konnten. Die Mehrzahl der Publikationen basiert auf älteren Fallserien ohne Immunhistochemie. Hier ist begründet davon auszugehen, dass diese Studienergebnisse durch einen beträchtlichen Anteil von GISTs beeinflusst wurden.

Eine Arbeit von Miettinen zeigte, dass von 1869 resezierten Magentumoren, welche ursprünglich als Leiomyome, Leiomyosarkome und Stroma-/glattemuskuläre Tumoren unsicherer Dignität klassifiziert wurden, nach (immun-) histochemischer Reevaluation 1765 (94 %) eindeutig als GISTs entlarvt werden konnten [14].

Aktuell geht man davon aus, dass Leiomyome fast immer benigne sind [15]. Sie bestehen aus einem Geflecht glatter Muskelzellen, welche zur Umgebung scharf abgegrenzt sind. Die Mitoserate ist meist sehr niedrig. Leiomyome werden in erster Linie im (distalen) Ösophagus gefunden und repräsentieren in dieser Lokalisation die Mehrzahl der SEN. Im übrigen GI-Trakt sind sie weit seltener beschrieben [3]. Die meisten Leiomyome sind klein, folglich asymptomatisch und werden nur zufällig im Rahmen einer Endoskopie entdeckt. Unspezifische Symp-

Tabelle 2: Subepitheliale Raumforderungen in Bezug zu den Schichten des Gastrointestinaltraktes. Mod. nach [3, 5, 6].

Dignität	Entität	1. Schicht Mucosa	2. Schicht Muscularis mucosa	3. Schicht Submucosa	4. Schicht Muscularis propria	5. Schicht Serosa/Adventitia
Maligne/ potenziell maligne	GIST		(+)	(+)	++	
	NET	(+)	(+)	++	(+)	
	Glomus-Tumor			+	+	
Benigne	Lipom			++		
	Fibrom			++		
	Leiomyom		+		+	
	Granularzelltumor		+	++		
	Heterotopes Pankreas		+	+	(+)	
	Duplikationszyste	(+)	(+)	++	(+)	(+)
	Schwannom			+	+	

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, NET: Neuroendokriner Tumor. ++: sehr häufig; +: häufig; (+): selten

tome wie Dysphagie und retrosternale Beschwerden sind in der Regel erst ab einer Größe von 4,5–5 cm zu erwarten [16]. Endosonographisch imponieren sie zur Umgebung gut abgegrenzt, rund bis oval, homogen echoarm und sind in der Muscularis mucosa oder Muscularis propria (2. und 4. Schicht) lokalisiert. Kalzifikationen können vorkommen.

Obgleich die diagnostizierten Leiomyome aufgrund der endoskopischen bzw. chirurgischen Serien unbestritten zu den selten GI-Neoplasien gehören, zeigen rezente histopathologische Untersuchungen, dass sehr kleine, so genannte „Seedling“-Leiomyome im distalen Ösophagus und ösophagogastralen Übergang sehr häufig und teils multifokal zu sein scheinen [10, 11, 17]. In diesen Studien lag die Prävalenz der einige Millimeter kleinen Leiomyome bei 8–47 %.

Leiomyosarkome sind im Vergleich zu Leiomyomen weit seltener, entstehen wahrscheinlich meist *de novo* und weniger aus ihren benignen Verwandten [18]. Genaue Prävalenz, Verteilung im GI-Trakt und biologisches Verhalten sind nicht ausreichend belegt, da wie bereits erwähnt die wenigen, meist älteren Fallserien keine immunhistochemische Abgrenzung zu GISTs vorsahen. Die insgesamt weit häufigeren GISTs haben diese Ergebnisse bei aller Wahrscheinlichkeit maßgeblich bestimmt. Endosonographisch scheinen Leiomyosarkome im Gegensatz zu Leiomyomen eher echoreich zu sein. Darüber hinaus sollte bei einer Größe > 5–6 cm, bei nekrotischen oder hämorrhagischen Veränderungen und bei einem unscharfen Rand an ein Leiomyosarkom gedacht werden [19]. Vermehrte Atypien und Mitosen sprechen ebenfalls klar gegen ein Leiomyom und für ein Leiomyosarkom. Mit einer Biopsie oder Feinnadelaspiration (FNA) sind gut differenzierte Leiomyosarkome von benignen Leiomyomen aber nur schwierig zu unterscheiden. Diese Unsicherheit und nicht etwa die sehr unwahrscheinliche maligne Transformation eines Leiomyoms zu einem Leiomyosarkom ist Grundlage dafür, dass manche Autoren die Entfernung der vermuteten Leiomyome empfehlen. Bei entsprechenden Voraussetzungen (endoskopisch gut zugänglich, Größe, Läsion in M. mucosa) ist eine endoskopische Resektion mit geringem Risiko durchführbar und scheint sinnvoll. Liegt die Läsion in der M. propria oder ist aus einem anderen Grund nicht gefahrlos endoskopisch entfernbar und wird somit ein chirurgischer Eingriff notwendig, muss sicherlich eine patientenorientierte Risikoabschätzung vorgenommen werden. Bei asymptomatischen Leiomyomen ohne endosonographischen Hinweis auf ein Leiomyosarkom kann in diesem Fall auch eine überwachende Strategie (EUS) gewählt werden. Diese wird nach 6 und 12 Monaten empfohlen, bei stabilem Befund wird das Intervall verlängert. Falls ein Größenwachstum oder suspekte morphologische Veränderungen beobachtet werden oder der Patient symptomatisch wird, besteht die Indikation zur Resektion [15].

Gastrointestinaler Stromatumor

Mesenchymale Tumoren wurden ursprünglich als Tumoren der glatten Muskulatur (Leiomyome, Leiomyosarkome etc.) oder als Tumoren neurogenen Ursprungs (Schwannome) klassifiziert. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten in den 1980er-Jahren, dass viele dieser mesenchymalen Tumoren nicht eindeutig einer dieser beiden Gruppen zuzuordnen waren, und der Begriff des Gastrointestinalen Stromatumors wurde geprägt, ohne dass diese Entität eindeutig zu definieren war

[20]. Dies änderte sich 1998, als entdeckt wurde, dass GISTs den Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117) exprimieren und „Gain-of-function“-Mutationen im c-KIT-Gen aufweisen [21]. Fast gleichzeitig gelangte man zur Erkenntnis, dass die Cajal-Zellen (nicht-neuronale gastrointestinale Schrittmacherzellen) ebenso KIT (CD117) exprimieren [22]. Somit konnten die GISTs zum einen mit der Kombination der Histologie und Immunhistochemie eindeutig definiert und von den anderen mesenchymalen Tumoren abgegrenzt werden. Zum anderen lassen diese Daten den Schluss zu, dass die GISTs wahrscheinlich von den Cajal-Zellen oder von einer multipotenten, intestinalen mesenchymalen Vorläuferzelle abstammen.

Weitere immunhistochemische und genetische Studien konnten zeigen, dass nicht alle GISTs den Tyrosinkinaserzeptor KIT (CD117) exprimieren (ca. 95 %). Die ca. 5 % KIT-negativen können aber aufgrund der Histologie und vor allem durch den Nachweis von „Gain-of-function“-Mutationen den GISTs zugeordnet werden. Bei ca. 80 % aller GISTs kann eine Mutation im c-KIT-Gen nachgewiesen werden. Bei ca. 10 % liegt die aktivierende Mutation im „Platelet-derived growth factor receptor alpha“- (PDGFRA-) Gen, weitere 10 % weisen weder eine Mutation im c-KIT- noch im PDGFRA-Gen auf und werden als so genannter Wildtyp bezeichnet. Diese genetischen Wildtyp-GISTs exprimieren immunhistochemisch in der Regel dennoch KIT (CD117).

Es ist zu beachten, dass eine Mutation im c-KIT-Gen nicht die Expressierung von KIT (CD117) verursacht, sondern zu einer ligandenunabhängigen Daueraktivierung des Tyrosinkinaserzeptors führt. Bei den GISTs, welche immunhistochemisch KIT (CD117) nicht oder nur schwach exprimieren, kann meist eine Mutation im PDGFRA-Gen gefunden werden [23].

Die Mutation im c-KIT-Gen liegt meist im Exon 11 (65–70 %), seltener im Exon 9 (ca. 10 %) und sehr selten im Exon 17, 13 oder 8. Die Mutationen im PDGFRA betreffen in erster Linie das Exon 18, seltener Exon 14 und 12 [24, 25] (Abb. 1). Die Kenntnis der zugrunde liegenden Mutation erlaubt zum einen eine gewisse prognostische Beurteilung und zum anderen, das



Abbildung 1: Onkogene GIST-Mutationen im c-KIT- und PDGFRA-Gen. Reprinted from [25] [The Lancet, vol 369, Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL, Gastrointestinal stromal tumour, 1731–41, © 2007], with permission from Elsevier.

Ansprechen auf die Tyrosinkinaseinhibitor- (TKI-) Therapie abzuschätzen.

Epidemiologie, Lokalisation, Morphologie und Symptome

Heute wissen wir, dass GISTs die häufigsten mesenchymalen Tumoren des GI-Traktes sind. Die Inzidenz der gefundenen GISTs liegt bei ca. 1,5/100.000, die Prävalenz bei ca. 12,9/100.000 [26]. GISTs kommen am häufigsten im Magen (39–70 %) und Dünndarm (20–35 %) vor. Seltener werden sie im Kolon und Rektum (5–15 %) sowie im Ösophagus (5 %) beschrieben. Die Häufigkeit unentdeckter winziger (< 5–10 mm) GISTs scheint insbesondere im proximalen Magen weitaus höher. Die bereits erwähnten histopathologischen und autoptischen Studien fanden hier in 10–35 % so genannte „minute GIST“/„GIST-Tumorlets“ [11, 13, 25]. Diese GIST-Tumorlets weisen interessanterweise vergleichbare KIT- (CD117-) Expressierungen und auch „Gain-of-function“-Mutationen wie die größeren, oft malignen GISTs auf. Deshalb besteht aktuell die Hypothese, dass zur primären Mutation, welche die onkogene Daueraktivierung des Tyrosinkinase-Rezeptors zur Folge hat, weitere zytogenetische Aberrationen hinzutreten müssen, um letztendlich zum klinisch manifesten malignen GIST zu führen [12].

Endosonographisch zeigen sich GISTs typischerweise echoarm, sie können aber eine heterogene Echotextur mit zystischen und echoreichen Foci aufweisen. Meist lässt sich eine Verbindung zur M. propria (4. Schicht) darstellen, deutlich seltener zur M. mucosa (2. Schicht) (Abb. 2). Gelegentlich scheinen sie auch in der Submukosa (3. Schicht) eingebettet zu sein. Die klinischen Symptome hängen von Lokalisation und Größe ab. Häufig werden Schmerzen oder unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Gewichtsverlust berichtet. Die teils exophytisch wachsenden, oberflächlich ulzerierten GISTs führen nicht selten zu gastrointestinalen und auch intraabdominalen Blutungen.

GISTs treten in überwiegender Mehrheit sporadisch auf und sind in jeder Altersgruppe beschrieben. GISTs bei Patienten < 30 Jahren sind allerdings selten. Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn liegt zwischen 55 und 65 Jahren. In seltenen Fällen kann ein Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen (Neurofibromatose Typ 1) bestehen, einzelne familiäre GISTs mit Stammzellmutationen sind ebenso beschrieben. GISTs bei

jüngeren Frauen können zusammen mit Paragangliomen und Chondromen der Lunge auftreten („Carney-Trias“) [27]. Im Kindes- und Jugendalter sind GISTs sehr selten und zeigen typischerweise keine Mutation im c-KIT- oder PDGFRA-Gen. Die nicht-sporadischen GISTs scheinen ein eigenes biologisches Verhalten aufzuweisen [28].

Biologisches Verhalten und Klassifikation

Nachdem die GISTs als Tumorentität definiert werden konnten, glaubte man, dass alle GISTs als maligne einzustufen wären. Der Hintergrund hierfür war, dass man anfangs keine zweifelsfrei benignen GISTs demonstrieren konnte und dass letztendlich eine daueraktivierende onkogene Mutation zugrunde liegt. Die Empfehlung zur Resektion aller GISTs war die Konsequenz. Die häufigen winzigen GIST-Tumorlets im Magen, welche trotz dieser Mutationen keine weitere Wachstumstendenz oder malignes Verhalten aufzuweisen scheinen, sind ein schwerwiegendes Gegenargument. Leider liegen keine Studien vor, welche das biologische Verhalten lokalisierter, nicht-resezierter GISTs sicher aufzeigen könnten. Die Risikoabschätzung wird bislang auf Basis von retrospektiven Untersuchungen resezierter GISTs vorgenommen. Hier zeigte sich, dass Lokalisation, Größe und Mitoserate die wesentlichen Faktoren sind, die die Rezidivwahrscheinlichkeit nach R0-Resektion bestimmen.

Die erste Risikoklassifizierung waren die viel zitierten Fletcher-Kriterien [29], welche sich auf Größe und Mitoserate beschränkten. 2006 wurde die Einteilung nach Miettinen und Lasota veröffentlicht [30], welche zum einen eine höhere Evidenz aufwies und zum anderen den wichtigen Faktor „Lokalisation des GIST“ beinhaltete.

Ein ganz wesentlicher Unterschied zu den Fletcher-Kriterien ist, dass GISTs < 2 cm und < 5 Mitosen/HPF nicht mehr als GIST mit sehr niedrigem Risiko, sondern als benigne eingestuft werden. Die Risikoklassifizierung nach Miettinen und Lasota ist jene, auf die sich die aktuellen Guidelines stützen [31] (Tab. 3).

Eine Tumorrupitur intraabdominal bedeutet automatisch eine Hochrisikosituation und sollte folglich dringlichst sowohl bei Diagnostik als auch in der Therapie vermieden werden. Die Klassifizierung erlaubt die Abschätzung des Rezidivrisikos

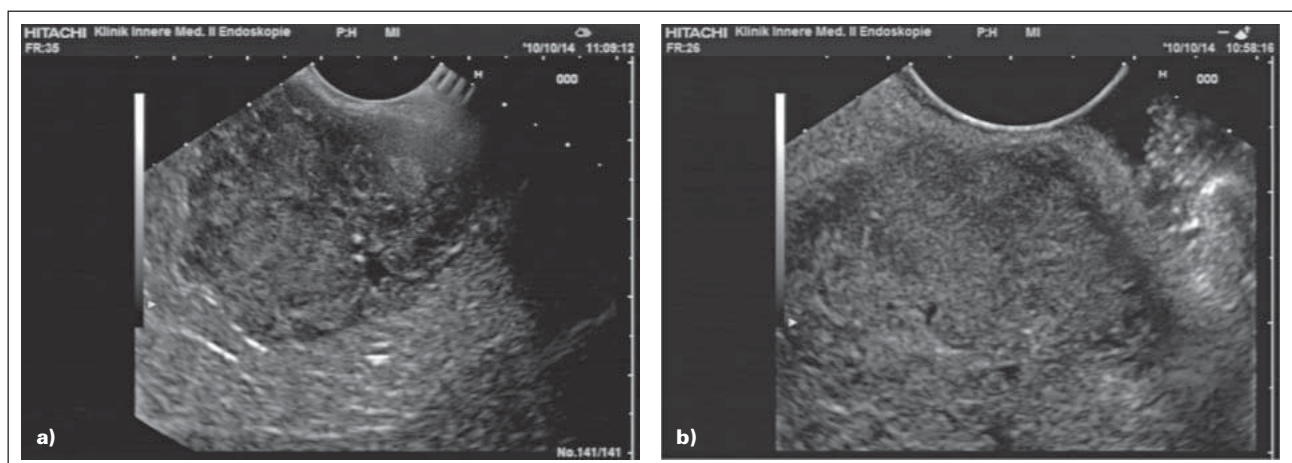


Abbildung 2: (a) Zirkulärer, echoarmer, zirkulärer Tumor des Magens; (b) M.-propria-Kommunikation (Endosonographie).

nach Resektion. Dies stellt die Grundlage für z. B. eine etwaige adjuvante Therapie dar.

Präoperativ ist eine prognostische Risikoabschätzung und Malignitätsbeurteilung dagegen schwierig. Aufgrund der Tatsache, dass auf endoskopisch biotischem Wege der GIST meist nicht zugänglich und die endosonographisch gezielte FNA zwar oft diagnostisch ist, aber unzureichendes Material für eine sichere Mitoseratenauszählung liefert, fehlt diese entscheidende Information. Darüber hinaus liegen, wie bereits erwähnt, keine ausreichenden Daten vor, welche das differenzierte biologische Verhalten *in situ* verbliebener lokalisierter GISTs belegen.

■ Therapie

Chirurgie/Endoskopie

Bei lokalisierten resezierbaren GISTs > 2 cm ist grundsätzlich eine komplette chirurgische Entfernung indiziert. Eine lokoregionäre Lymphknotendissektion oder ein größerer Resektionsrand ist nicht notwendig, da GISTs hämatogen und praktisch nie lymphogen metastasieren und keine relevante peritumoröse Infiltration aufweisen [32]. Falls eine ungünstige Lokalisation des GIST eine ausgedehnte Operation notwendig machen sollte (z. B. totale Gastrektomie, Pankreatikoduodenektomie), muss insbesondere bei betagten oder morbid Patienten der Benefit gegenüber dem OP-Risiko und der operationsbedingten Morbidität abgewogen werden.

Die aktuelle Datenlage erlaubt keine generelle Empfehlung, wie man bei zufällig entdeckten asymptomatischen GISTs < 2 cm vorgehen sollte. Alternativ zur Resektion kann eventuell eine endosonographische Überwachung gewählt werden [33]. Eine kritische individuelle Risiko-Benefit-Abschätzung auch mit Berücksichtigung der psychischen Belastung des Patienten durch eine Überwachungsstrategie ist vorgängig unabdingbar. Bei kleineren GISTs besteht eventuell die Möglichkeit, mit einem endoskopischen geringinvasiven Eingriff die Resektion durchzuführen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine unvollständige Resektion, Perforation oder Tumorrupturn mit intraabdominaler Tumoraussaat unbedingt vermieden werden muss. Die endoskopische Resektion wird folglich kontrolliert beurteilt [34] und sollte erfahrenen Zentren, am besten im Rahmen einer Studie, vorbehalten bleiben.

Bei bereits metastasierten GISTs kann die Chirurgie bei unterschiedlichen Szenarien erwogen werden. Hierzu gehören z. B. Blutungen aus dem Primärtumor, drohende Perforation oder auch eine umschriebene Tumorprogression unter TKI-Therapie, welche meist Folge eines Wirkungsverlustes durch eine fokale sekundäre Mutation ist.

Systemische Therapie

Der Tyrosinkinasehemmer (TKI) Imatinib hat die medikamentöse Therapie der GISTs revolutioniert. In der Prä-Imatinib-Ära war die Prognose des metastasierten GIST schlecht. Das mittlere Überleben betrug im fortgeschrittenen Stadium ca. 18–24 Monate und ließ sich weder mit Chemo- noch mit Strahlentherapie relevant verlängern [35]. Mit Imatinib konnte das Gesamtüberleben auf 51–57 Monate deutlich verbessert werden [36]. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg/Tag. GISTs mit einer c-KIT-Mutation im Exon 9 sollten mit 800 mg/Tag behandelt werden [37]. Komplette Remissionen sind die seltene Ausnahme, partielle Remissionen finden sich bei ca. 50 % der Patienten und eine stabile Erkrankung bei ca. 25 %. Der Erfolg der Imatinib-Therapie hängt in erheblichem Maße von der vorliegenden c-KIT- oder PDGFRA-Mutation ab. Die häufigen GISTs mit c-KIT-Exon11-Mutationen sprechen besser als GISTs mit Exon-9-Mutationen oder mit Wildtyp an. Die bei den PDGFRA-Mutationen relativ häufige Exon-18- (Asp842Val-) Variante ist primär resistent gegen Imatinib.

Ausreichende Plasmaspiegel spielen ebenfalls eine wichtige Rolle für den optimalen Therapieerfolg. Eine generelle Plasmaspiegelkontrolle wird aber in den aktuellen Guidelines nicht empfohlen.

Ungeachtet der primären Mutation ist unter der Imatinib-Therapie nach 1,5–2 Jahren bei der Hälfte der Patienten eine Progression festzustellen [37]. Ursache hierfür sind meist sekundäre c-KIT- oder PDGFRA-Mutationen. Im Falle einer Progression unter Imatinib kann die Dosis auf 800 mg/Tag erhöht oder der Wechsel auf Sunitinib vollzogen werden. Als „Third-line“-Therapie steht eine Reihe von Substanzen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten zur Diskussion, welche, falls möglich, im Rahmen klinischer Studien Anwendung finden sollten. In Zukunft ist zu erwarten, dass die im Einzelfall vorliegende primäre Mutation ganz entscheidenden Einfluss auf die gewählte Therapiestrategie hat.

Tabelle 3: GIST: Risikoklassifizierung adaptiert nach Miettinen und Lasota. Nach [30, 31].

Mitoserate	Größe	Magen	Jejunum/Ileum	Duodenum	Rektum
≤ 5/50 HPF	≤ 2 cm	0 %	0 %	0 %	0 %
	> 2 bis ≤ 5 cm	1,9 %	4,3 %	8,3 %	8,5 %
	> 5 bis ≤ 10 cm	3,6 %	24 %	34 % ²	57 % ²
	> 10 cm	10 %	52 %	34 % ²	57 % ²
> 5/50 HPF	≤ 2 cm	0 % ¹	50 % ¹	Keine Daten	54 %
	> 2 bis ≤ 5 cm	16 %	73 %	50 %	52 %
	> 5 bis ≤ 10 cm	55 %	85 %	86 % ²	71 % ²
	> 10 cm	86 %	90 %	86 % ²	71 % ²
Schlüssel	Kein Risiko	Sehr gering	Gering	Moderat	Hoch

Daten basieren auf einem Langzeit-Follow-up von 1055 Magen-, 629 „Small intestinal“- , 144 duodenalen und 111 rektalen GISTs.

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; HPF: high-power field (ca. 0,2 mm²)

¹kleine Fallzahl; ² kombiniert wegen geringer Fallzahl

Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Therapie mit Imatinib sollte dann erwogen werden, wenn bei lokalisierter Erkrankung zur Entfernung des Primärtumors ein sehr großer Eingriff notwendig wäre und die Aussicht besteht, durch eine Tumorverkleinerung diesen Eingriff deutlich einfacher und mit geringerer Morbidität zu gestalten. Eine vorhergehende Mutationsanalyse scheint auch in diesem Fall hilfreich. Das Therapieansprechen sollte auf jeden Fall frühzeitig kontrolliert werden.

Adjuvante Therapie

Da insbesondere die Hochrisiko-GISTs trotz R0-Resektion sehr häufig rezidivieren, wurde untersucht, ob eine adjuvante Imatinib-Therapie das rezidivfreie (RFS) und gesamte (OS) Überleben positiv beeinflusst. Auf Grundlage der ACOSOG-Z9001-Studie [38], welche mit einer 1-jährigen Imatinib-Therapie bei GISTs > 3 cm einen Vorteil im RFS zeigen konnte, erlangte Imatinib die EMEA-Zulassung für die adjuvante Therapie bei GISTs mit hohem und moderatem Rezidivrisiko. Aktuell wird auf Basis der bislang nur als Abstract veröffentlichten SSGXVIII/AIO-Studie eine Therapiedauer von 3 Jahren bereits als neuer Therapiestandard postuliert. Da bislang nicht veröffentlicht wurde, wie die Patienten insbesondere im kürzeren Therapiearm (1 Jahr) nach Rezidiv behandelt wurden, fehlt für die Beurteilung der Daten eine ganz entscheidende Information und es sollten zum jetzigen Zeitpunkt keine neuen Empfehlungen gemacht werden. Die Vollpublikation wird hoffentlich diese Fragen klären. Zu bedenken ist, dass eine Imatinib-Therapie keine Heilung bringt, nach ca. 2 Jahren aufgrund von Sekundärmutationen oft ihre Wirkung verliert und – nicht zu vergessen – eine kostenintensive und nebenwirkungsbehaftete Therapie ist.

Granularzelltumor (GCT)

Der GCT ist seit der Erstbeschreibung von Abrikossoff im Jahr 1926 als Tumorentität bekannt [39]. In der Literatur findet man zahlreiche Synonyme wie Abrikossoffscher Tumor, Myoblasten-Myom, embryonales Rhabdomyoblastom oder Granularzell-Schwannom. Früher ging man davon aus, dass GCTs von der Muskulatur abstammen. Heute gilt als weitgehend gesichert, dass die GCTs neurogenen Ursprungs sind und von den Schwannschen Zellen ausgehen. GCTs können im gesamten Körper vorkommen, die häufigsten Lokalisationen sind Mund, Haut, Brust und Respirationstrakt. Man schätzt, dass ca. 8 % der GCTs im GI-Trakt und hier vor allem im Ösophagus (ca. 65 %) [40] lokalisiert sind. Die Inzidenz ösophagealer GCTs wird mit ca. 0,033 % beziffert [41] und ist hier nach den Leiomyomen an zweiter Stelle der SEN. Anders als bei den Leiomyomen und GISTs liegt die Inzidenz in histopathologischen/autopsischen Studien nicht höher [42]. Duodenum, Anus, Magen und Kolon sind deutlich seltenere Lokalisationen. Die GCTs liegen fast immer in der Submukosa (3. Schicht), gelegentlich in der M. mucosa. Sie werden meist zufällig im Rahmen einer Endoskopie entdeckt und sind in der Regel kleine asymptomatische subepitheliale Läsionen, welche endoskopisch trotz ihrer gelblich-weißen Färbung nicht zuverlässig von anderen SEN zu unterscheiden sind (Abb. 3). Sie kommen überwiegend solitär vor, gelegentlich aber auch multifokal. Endosonographisch imponieren GCTs glatt-begrenzt und homogen echoarm.

Obgleich GCTs normalerweise benigne sind, wurde insbesondere bei größeren Läsionen eine maligne Transformation be-

schrieben [41]. Maligne GCTs sind in der Regel als Einzelfälle publiziert. Aufgrund der Seltenheit der GCTs kann die Malignitätsrate nur geschätzt werden. In einem Review von insgesamt 183 publizierten GCTs waren 8 (4 %) maligne und diese alle > 4 cm [41]. Es ist zu vermuten, dass maligne eher als benigne GCTs veröffentlicht werden und folglich ein „reporting bias“ mit Überschätzung des wirklichen Malignitätsrisikos vorliegt. Ein Malignitätsverdacht besteht, wenn nach lokaler Entfernung bald ein lokales Rezidiv auftritt, ein rasches Wachstum auf > 4 cm, Nekrosen, Zellatypien oder eine gesteigerte Mitoserate (> 2/10 HPF bei 200× Vergrößerung) zu beobachten sind [43].

Anzumerken ist, dass die Koexistenz von GCTs mit Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus oder Bronchial- und Magen-Adenokarzinomen beschrieben ist. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich die Frage nach einer wirklichen Assoziation nicht beantworten, da diesbezüglich keine Untersuchungen vorliegen.

Aktuell liegt keine allseits anerkannte Therapieempfehlung vor. Es kommt eine chirurgische oder endoskopische Resektion, aber auch eine endoskopisch-endosonographische Überwachung in Betracht (1–2× jährlich).

Das Management sollte individuell unter Berücksichtigung des Patienten (Alter, Komorbidität) und des vorliegenden GCTs (Lokalisation, Größe, Histologie, Entfernbarekeit) erfolgen. Ein kleiner, nicht suspekter GCT, welcher aufgrund der Lokalisation nicht gefahrlos endoskopisch entfernbar ist, aber leicht endosonographisch überwacht werden kann, qualifiziert in erster Linie für eine Überwachungsstrategie. Bei einem jungen Patienten und risikoarmer endoskopischer Resektabilität ist ein dementsprechender Eingriff anzuraten. Ein GCT im Kolon ist schwieriger und für den Patienten unangenehmer zu überwachen. Hier wäre eine primäre Resektion per (minimalinvasiver) Chirurgie oder Endoskopie zu favorisieren [44].

Neuroendokriner Tumor (NET)

NETs des GI-Traktes nehmen ihren Ursprung in dem diffusen neuroendokrinen Zellsystem der Magen-Darm-Wand. Dieses Zellsystem reguliert durch autokrine, parakrine oder endokrine Sekretion wichtige Funktionen des GI-Traktes. Da die NETs zwar nicht wie früher angenommen aus der embryonalen Neuralleiste hervorgehen, aber eine gewisse Ähnlichkeit zu neuro-

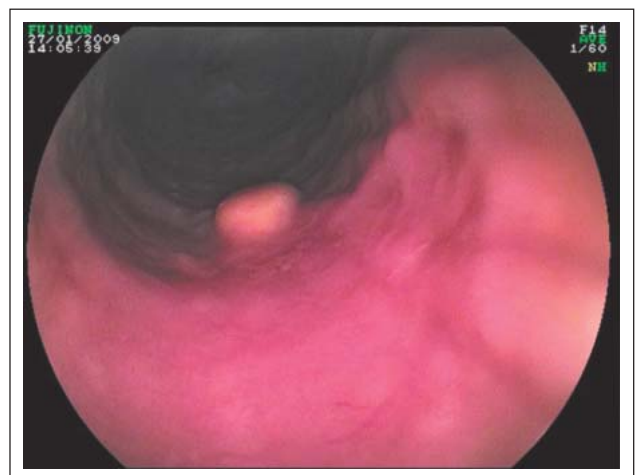


Abbildung 3: Granularzelltumor im Ösophagus.

nen Zellen mit Expression von Synaptophysin oder Chromogranin A aufweisen, wurde der Terminus „neuroendokrin“ nicht in „endokrin“ korrigiert [45].

Zusammen mit den pankreatischen NETs werden sie als Gastroenteropankreatische NETs (GEP-NETs) zusammengefasst und von NETs anderer Lokalisation unterschieden.

Die Terminologie der NETs war in den vergangenen Jahrzehnten von dem Versuch geprägt, die biologische Vielfalt dieser Neoplasien adäquat abzubilden. Oberndorfer beschrieb 1907 Tumoren im Ileum, welche sich im Vergleich zu den Karzinomen des GI-Traktes relativ gutartig verhielten, und begründete den Begriff des Karzinoids. Dieser Begriff wird bis heute noch als Synonym für bestimmte NETs benutzt. Als Karzinoid werden z. B. in der aktuellen WHO-Klassifikation gut differenzierte NETs der Lunge bezeichnet [46], manche benutzen diesen Terminus für alle (gut differenzierten) NETs des GI-Traktes, andere nur für NETs mit Karzinoid-Syndrom. Hier besteht folglich eine ganz erhebliche begriffliche Unschärfe, sodass für die Zukunft zu wünschen wäre, dass weniger von Karzinoiden gesprochen, sondern die aktuelle Klassifikation und Terminologie der NETs angewendet wird. Dies ist Basis für eine differenzierte Therapie von NETs unterschiedlicher Lokalisation und Malignität.

Die aktuelle ENETS- und WHO-Nomenklatur ist in Tabelle 4 aufgeführt. Die GEP-NETs werden folglich anhand der biologischen Aggressivität (Grading) als Neuroendokrine Tumoren/Neoplasmen oder Neuroendokrine Karzinome (NEK) bezeichnet. Für das Grading wird die Proliferationsrate herangezogen (Tab. 5). Diese kann mit der Mitoserate oder auch mit dem Ki67-Index angegeben werden, wobei in Europa Ki67 favorisiert wird.

Für die Abschätzung des biologischen Verhaltens und die Prognose ist das Grading ganz entscheidend [48]. Weitere Faktoren wie Tumorlokalisation und -größe, histologische Differenzierung, Angioinvasion, M.-propria-Invasion, das Vorliegen von Metastasen oder eines hormonellem Syndroms sind hierfür aber ebenfalls von Bedeutung und werden in den lokalisationsbezogenen TNM-Klassifikationen berücksichtigt [47].

Epidemiologie, Lokalisation, Morphologie und Symptome

Nach den Daten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“- (SEER-) Registers hat sich in den vergangenen 3 Jahr-

zehnten die Inzidenz der NETs verfünffacht [49]. Diese Steigerung zog sich quer durch alle Lokalisationen, gilt somit auch für die gastrointestinalen NETs. Es wird vermutet, dass in erster Linie die zunehmende Häufigkeit der endoskopischen Untersuchungen Ursache dieser Zunahme ist. Die Inzidenz der GEP-NETs wird mit 1–2/100.000 angegeben [50]. Betrachtet man die Prävalenz, so liegt im GI-Trakt laut SEER-Register die Gruppe der NETs nach den Kolorektalkarzinomen mit 35/100.000 bereits an zweiter Stelle und somit vor den Ösophagus- und Magenkarzinomen. Die Angaben zur relativen Häufigkeitsverteilung der NETs im GI-Trakt variieren beträchtlich. Die Hauptlokalisationen sind Magen, Ileum, Appendix und Rektum. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen, das Alter bei Erstdiagnose beträgt ca. 60 Jahre. Ausnahme sind die NETs der Appendix, welche ihren Altersgipfel bei ca. 40 Jahren haben und bereits bei Kindern beobachtet werden [51].

Endosonographisch präsentieren sich NETs meist in der Submukosa (3. Schicht) als homogene, gut abgrenzbare, hypervaskularisierte und mäßig echoarme Läsionen [52]. Besondere Aufmerksamkeit sollte einer möglichen Infiltration der M. propria (4. Schicht) geschenkt werden, da diese nicht nur eine endoskopische Resektion ausschließt sondern auch ein prognostisch schlechtes Zeichen ist.

Die Symptome sind zum einen von der Lokalisation und Größe abhängig, zum anderen von einer möglichen hormonellen Aktivität (funktionelle NETs). Bei ausgeprägter gastroösophagealer Refluxkrankheit, rezidivierenden Magen- und Duodenalulzera und Diarrhö (Zollinger-Ellison-Syndrom) sollte an ein Gastrinom im Duodenum (oder Pankreas) gedacht werden. Das Karzinoid-Syndrom ist durch Diarrhö, abdominelle Krämpfe, Flush und Teleangiectasien im Gesicht, Bronchokonstriktion bis hin zur Kardiomyopathie gekennzeichnet und wird durch die Sekretion von Serotonin, Substanz P und Kallikrein verursacht. NETs mit Karzinoid-Syndrom liegen typischerweise im (distalen) Ileum und haben in der Regel bereits in Leber oder Peritoneum metastasiert. Die Mehrzahl der gastrointestinalen NETs ist allerdings nicht-funktionell.

Biologisches Verhalten und Prognose

Die Tumorbilogie und das Wachstumsverhalten der gastrointestinalen NETs weisen eine sehr große Bandbreite auf. Die NETs der verschiedenen GI-Lokalisationen unterscheiden sich dabei in interessanter Weise, sodass sie im Folgenden gesondert dargestellt werden.

NETs im Magen

Unabhängig von der prognostisch relevanten Gradierung und TNM-Klassifizierung werden NETs des Magens in 4 biologisch relevante Typen eingeteilt [53, 54] (Tab. 6).

Tabelle 4: Nomenklatur der GEP-NETs. Mod. nach [45, 47].

Grad	ENETS	WHO 2010
1	Neuroendocrine tumor, grade 1	Neuroendocrine neoplasma, grade 1
2	Neuroendocrine tumor, grade 2	Neuroendocrine neoplasma, grade 1
3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3
	Small-cell carcinoma	Small-cell carcinoma
	Neuroendocrine carcinoma, grade 3	Neuroendocrine carcinoma, grade 3
	Large-cell carcinoma	Large-cell carcinoma

GEP-NETs: Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumoren

Tabelle 5: Grading der GEP-NETs. Mod. nach [45, 47].

Grad	Mitosezahl (10 HPF) ¹	Ki67-Index (%) ²
1	< 2	≤ 2
2	2–20	3–20
3	> 20	> 20

¹ 10 HPF: High-power Field = 2 mm², Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität;

² Ki67-Antikörper: % von 2000 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität
GEP-NETs: Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumoren

Tabelle 6: Typen von gastrischen NETs. Mod. nach [55].

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit (%)	70–80	5–6	14–25	6–8
Eigenschaften	Oft klein (< 1–2 cm) und multipel, polypoid	Oft klein (< 1–2 cm) und multipel, polypoid	Oft groß (> 2 cm), solitär	> 2 cm, solitär, oft ulzeriert
Assoziationen	Chronische atrophe Gastritis	Gastrinom/MEN1	Keine	Keine
Histologie	Gut differenziert	Gut differenziert	Gut bis mäßig differenziert	Schlecht differenziert
Gastrin-Serumspiegel	↑	↑	Normal	Normal
Magen-pH	↑↑	↑↑	Normal	Normal
Metastasen (%)	2–5	10–30	50–100	80–100
Tumorbedingte Todesfälle (%)	0	< 10	25–30	> 50

NETs: Neuroendokrine Tumoren

Typ 1 ist der häufigste. Er findet seinen Ausgang in einer chronisch atrophischen Gastritis mit konsekutiver Hypergastrinämie und damit verbundener „Enterochromaffin-like cell“- (ECL-) Hyperplasie. Es handelt sich um oft multiple, kleine, nicht-funktionelle, gut differenzierte G1-Tumoren im proximalen Magen. Metastasen sind relativ selten und werden praktisch nur bei Tumoren mit einer Größe > 1–2 cm und insbesondere mit Infiltration der M. propria oder Angioinvasion gefunden [56] (Abb. 4). Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate scheint sich nach Resektion nicht von jener der Allgemeinbevölkerung zu unterscheiden.

Typ 2 beruht ebenfalls auf einer ECL-Hyperplasie mit Hypergastrinämie. Allerdings ist diese durch einen bestehenden funktionellen NET (Gastrinom) verursacht. Es sind wie der Typ 1 ebenfalls gut differenzierte G1-Tumoren, welche allerdings etwas häufiger metastasieren. Auch hier spielen die Größe, M.-propria-Infiltration und Angioinvasion eine wichtige Rolle. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt nur bei 60–75 % [57], was aber eher auf das meist länger bestehende Gastrinom mit Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) zurückzuführen ist. Interessanterweise entwickeln Patienten mit ZES, welches durch ein MEN1- (Multiple Endokrine Neoplasie Typ1-) assoziiertes Gastrinom verursacht wird, viel häufiger einen Magen-NET Typ 2 als Patienten mit einem sporadischen Gastrinom [58].

Typ 3 ist nicht durch eine Hypergastrinämie verursacht. Er entsteht sporadisch und solitär ohne bevorzugte Lokalisation im Magen. Meist handelt es sich um G2-Tumoren. Bei Diagnosestellung sind sie oft > 1 cm, haben die M. propria infiltriert und weisen eine Angioinvasion auf. Es ist mit einer krankheitsbezogenen Mortalität von ca. 25–30 % zu rechnen.

Der **Typ 4** repräsentiert die schlecht differenzierten NEK. Sie sind selten und entstehen sporadisch in allen Bereichen des Magens. Mikroskopisch ähneln sie klein- oder großzelligen Bronchialkarzinomen und weisen in der Regel bereits eine Größe um 5–7 cm und eine tiefen Magenwandinfiltration auf. Gelegentlich ist in diesen NEK eine Plattenepithel- oder Adenokarzinomkomponente festzustellen. Sie bilden damit den

Übergang zu den gemischt exokrin-endokrinen Karzinomen, eine Sonderform der NEK, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Aufgrund des beim Typ 4 meist fortgeschrittenen Tumorstadiums verstirbt die Hälfte der Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung [55, 59].

NETs im Duodenum

Obwohl die duodenalen NETs sehr häufig Hormone produzieren (Gastrin >> Somatostatin > Serotonin), verursachen sie dennoch nur in ca. 10 % ein hormonelles Syndrom [60]. Sie sind somit in der Mehrzahl nicht funktionell. Diese nicht-funktionellen NETs sind meist gut differenziert, klein mit langsamem Wachstum [61] und guter Prognose.

Schlecht differenzierte NEKs sind sehr selten, kommen bevorzugt periampullär vor, haben in der Regel bereits in Lymphknoten und Leber metastasiert und weisen eine schlechte Prognose auf.

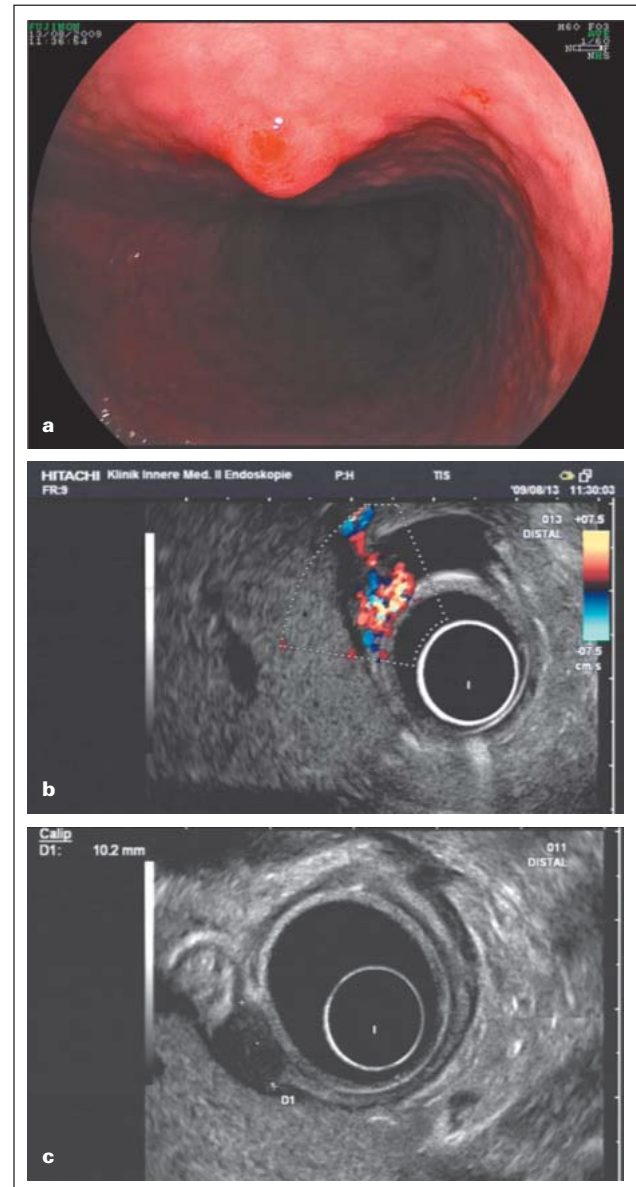


Abbildung 4: Neuroendokriner Tumor des Magens (Typ 1). (a) Endoskopisches Bild; (b) Sonovue-unterstützte Endosonographie; (c) endosonographisch sichtbare M.-propria-Infiltration.

Bei den funktionellen NETs handelt es sich meist um Gastrinome mit ZES. Sie sind im proximalen Duodenum lokalisiert, < 2 cm und auf Mukosa/Submukosa begrenzt (Abb. 5). Dennoch weisen die Gastrinome häufig Lymphknotenmetastasen auf, Fernmetastasen sind dagegen deutlich seltener [62]. Die duodenalen Gastrinome sind zu 20–30 % mit einem MEN1-Syndrom assoziiert und in diesem Falle gehäuft multipel.

NETs im Jejunum/Ileum

Sie sind meist im distalen Ileum zu finden und zu ca. 30 % multifokal (Abb. 6). Die ilealen NETs sind überwiegend gut differenzierte, lange Zeit asymptomatisch langsam wachsende, Serotonin produzierende Tumoren. Je nach Größe des Primärtumors zeigen sie Lymphknotenmetastasen zu 30 % (~ 1 cm) und 100 % (> 2 cm). Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose liegen zu 20–64 % vor [63]. Da Serotonin, welches über die Pfortader in die Leber gelangt, normalerweise dort abgebaut wird, ist diese Metastasierung Voraussetzung für ein klinisch manifestes Karzinoid-Syndrom.

Die NETs im Jejunum/Ileum werden durch die im frühen Tumorstadium fehlenden Symptome und auch durch die im Vergleich zum oberen GI-Trakt geringere Frequenz endoskopischer Untersuchungen spät entdeckt. Die Primärtumorsuche bei gefundenen Lebermetastasen, ein Karzinoid-Syndrom oder abdominelle Beschwerden mit (Sub-) Ileus führen klassischerweise zur Erstdiagnose. Eine typische Eigenart dieser Tumoren ist es, dass sie nach Einwachsen in tiefere Schichten eine erhebliche Stromasklerose und desmoide Reaktion bewirken. Diese führt zur Abknickung des Darmlumens mit Obstruktion oder auch zu Durchblutungsstörungen.

Die Aggressivität der jejunalen/ilealen NETs ist sehr unterschiedlich. Grading, Stadium und das Vorhandensein eines hormonellen Syndroms sind für die Prognose bestimmend. Im lokalisierten Stadium beträgt das 5-Jahres-Überleben 65–75 %, wenn Lebermetastasen vorliegen dagegen nur 18–32 % [64].

NETs des Appendix

Die NETs des Appendix werden meist zufällig in der histologischen Aufarbeitung nach Appendektomie oder im Rahmen laparoskopischer/chirurgischer Interventionen entdeckt. Die oft

an der Spitze des Appendix gelegenen Tumoren verursachen aber nur gelegentlich eine Appendizitis. Obgleich immunhistologisch in der Regel Serotonin und Substanz P nachgewiesen werden können, kommt es dennoch nur extrem selten zu einem Karzinoid-Syndrom.

Die resezierten NETs des Appendix sind zu 60–80 % < 1 cm, zu 4–37 % 1–2 cm und zu 2–17 % > 2 cm groß [65]. Die Tumorgroße ist der wichtigste prognostische Faktor. Bei Tumoren < 1 cm besteht kein Risiko, bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm ein sehr geringes Risiko (< 1 %), dass bereits eine Metastasierung stattgefunden hat. Bei Tumoren > 2 cm ist bei ca. 30 % eine Metastasierung eingetreten [66]. Da wie erwähnt die Tumoren meist < 2 cm sind, besteht somit für die Mehrheit der Patienten nach Resektion des Appendix-NET eine sehr gute Prognose. Das insgesamt gutartige biologische Verhalten dieser NETs wird dadurch unterstrichen, dass die relativ häufig vorliegende Tumordinvasion in die Serosa oder gering in die Mesoappendix kein erhöhtes Risiko einer Lymphknotenmetastasierung zu bewirken scheint [67]. Eine Gefäßinvasion ist dagegen mit einem Lymphknotenmetastasenrisiko von ca. 30 % prognostisch relevant.

NETs im Kolon und Rektum

NETs im Rektum sind deutlich häufiger als im Kolon und unterscheiden sich wesentlich in ihrem biologischen Verhalten. Eine Gemeinsamkeit ist, dass es sich fast ausnahmslos um nicht-funktionelle NETs handelt.

Die oft zufällig endoskopisch entdeckten rektalen NETs sind meist kleine, polypoide, gut differenzierte Tumoren. Die Tumorgroße korreliert gut mit der Metastasierungsfrequenz (< 1 cm: 1,7 %, 1–2 cm: 10 %, > 2 cm: 82 %) [68]. Die aktuellen SEER-Daten zeigen, dass Rektum-NETs zu 92 % im lokalisierten Stadium vorgefunden werden und nur 4 % regional metastasierte bzw. 5 % Fernmetastasen aufweisen [49].

NETs im Kolon haben eine deutlich schlechtere Prognose. Bei Erstdiagnose handelt es sich meist um größere, polypoide, oft ulzerierte NEKs, welche bereits zu 50–60 % metastasiert haben [68]. Hieraus resultiert ein mittleres Überleben für G1/G2-Tumoren im regional begrenzten Stadium von ca. 36 Monaten, mit Fernmetastasen um 5 Monate [49].

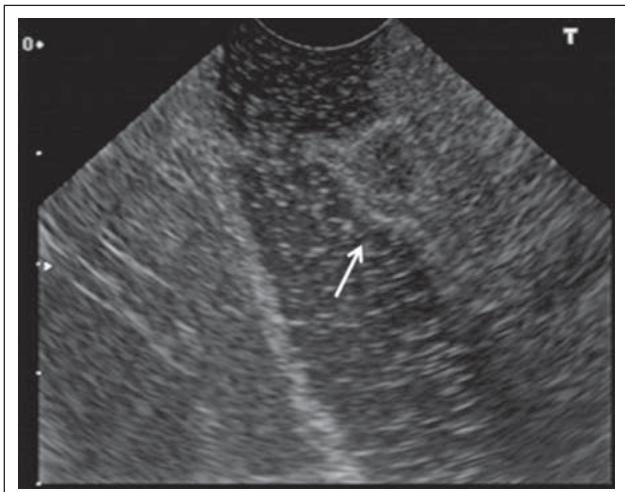


Abbildung 5: Zirka 7 mm großes Gastrinom im Duodenum (Endosonographie).

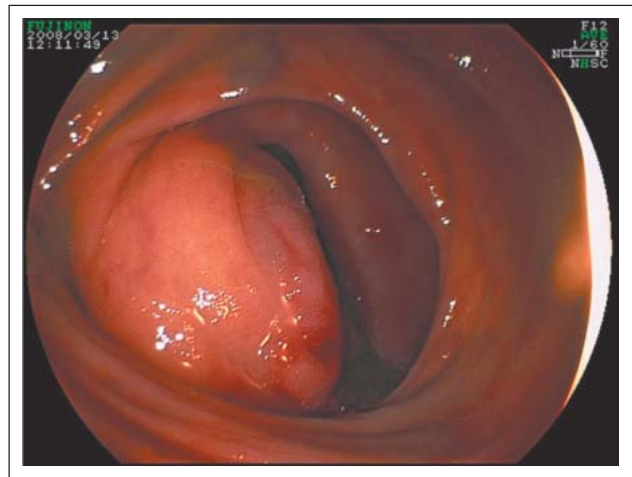


Abbildung 6: Neuroendokrines Karzinom im terminalen Ileum mit Vorwölbung der Ileozökalklappe.

Therapie

Angesichts des sehr unterschiedlichen Tumorstadiums und biologischen Verhaltens der NETs ist ein differenziertes Management die logische Konsequenz. Dieses reicht von einer möglichen endoskopischen/endosonographischen Überwachung von z. B. sehr kleinen multifokalen Magen-NETs (Typ 1) bis hin zur multimodalen Therapie bei metastasierten NETs.

Die Chirurgie spielt bei der Behandlung eine ganz zentrale Rolle. Sie stellt bislang den einzigen kurativen Therapieansatz dar. Beim lokalisierten NET ist eine R0-Resektion die erste und beste Behandlung. Die Radikalität der Operation beruht weniger auf evidenzbasierten Empfehlungen als auf Expertenmeinungen. Die endoskopische Resektion ist eine Alternative bei kleinen, gut zugänglichen NETs ohne Risikokonstellation (z. B. kleiner Magen-NET Typ 1/2 oder Rektum-NET ohne M.-propria-Infiltration).

Die Chirurgie hat aber nicht nur im lokalisierten Stadium ihren festen Stellenwert, sie kommt auch im metastasierten Setting zum Einsatz. Eine retrospektive Analyse konnte zeigen, dass die Entfernung des Primärtumors trotz hepatischer Metastasierung eine Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens bewirkte [69]. Eine Debulking-Operation scheint sich zum einen unter gewissen Voraussetzungen positiv auf das Gesamtüberleben auszuwirken, zum anderen kann sie ein therapierefraktäres hormonelles Syndrom verbessern und so zur Lebensqualität beitragen. Selbst eine Lebertransplantation kommt in ausgewiesenen Fällen in Betracht. Operationsmortalität und -morbidity müssen jeweils gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden [70].

Das zur Verfügung stehende Armamentarium gegen metastasierte NETs wird durch verschiedene Zytostatika, biologische Therapeutika, wie z. B. Somatostatin-Analoga, Interferon oder auch Multikinase-/VEGF- („Vascular endothelial growth factor“-) Hemmer (z. B. Sunitinib, Bevacizumab) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus) ergänzt. Die Radiopeptidtherapie stellt eine weitere interessante Therapiemöglichkeit dar. Lebermetastasen können mit Radiofrequenzablation (RFA) oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) behandelt werden. Auch die Strahlentherapie findet ihren Einsatz. Sie wird bislang meist nach Scheitern der Standardtherapien bei Knochen-, Hirn- oder Lebermetastasen angewendet.

Die Frage, wann und bei welchen NETs die genannten Therapieoptionen angewendet werden sollen, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt in vielen Fällen nicht evidenzbasiert beantworten. Die Ansprechraten der unterschiedlichen Therapien sind oft von bestimmten Eigenschaften der GEP-NETs abhängig. Die Lokalisation (insbesondere Pankreas vs. gastrointestinal), das Grading wie auch das Vorhandensein von (Somatostatin-) Rezeptoren sind dabei von entscheidender Bedeutung. Die aktuellen Guidelines (z. B. ESMO, ENETS, NCCN) versuchen, dies in zunehmendem Maße zu berücksichtigen. Um weitere Fortschritte zu erzielen, bedarf es bei manchen interessanten Therapieformen (wie z. B. der Radiopeptidtherapie) bislang nicht vorliegender Phase-III-Studien. In jedem Falle sollten in Zukunft pankreatische und gastrointestinale sowie gut und schlecht differenzierte NETs getrennt untersucht werden [71].

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieoptionen und der Vielfalt der NETs ist und bleibt es für die bestmögliche Behandlung jedes einzelnen Patienten ganz entscheidend, dass die unterschiedlichen Fachbereiche interdisziplinär eng zusammenarbeiten.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Subepitheliale Neoplasien des GI-Traktes beinhalten Tumorentitäten mit benignem bis hin zu hochmalignem biologischem Verhalten. Die rein endoskopische Beurteilung ist unzureichend. Es sollte falls zugänglich eine endosonographische Untersuchung erfolgen. Die Diagnosesicherung ist mittels Biopsie oder Feinnadelaspiration anzustreben.
- Das biologische Verhalten der GISTs ist von Lokalisation, Größe und Mitoserate abhängig. Es sollte postoperativ eine Risikoklassifizierung durchgeführt werden. Die Kenntnis der zugrunde liegenden c-KIT- oder PDGFRA-Genmutation gewinnt zunehmend an therapeutischer Bedeutung.
- Gastrointestinale NETs sind vielfältig. Lokalisation, Grading, Größe, Metastasierung und mögliche hormonelle Aktivität sind sowohl für die Prognose als auch für die Behandlung entscheidend. Die Anwendung der aktuellen Nomenklatur und Klassifikation ist für eine differenzierte Therapieplanung hilfreich. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist Voraussetzung für die optimale Behandlung.

1. Neuroendokrine Tumoren

- a) werden immer seltener diagnostiziert
- b) zeigen ein einheitliches biologisches Verhalten
- c) sind in der Mehrheit nicht-funktionell
- d) entstehen aus Cajal-Schrittmacherzellen

2. Leiomyome

- a) sind am häufigsten im Dünndarm lokalisiert
- b) sind in der Regel benigne Tumoren
- c) müssen nie entfernt werden
- d) sind immunhistochemisch KIT- (CD117-) positiv

3. Die Endosonographie bei einer subepithelialen Raumforderung im Magen

- a) ist für die Diagnosestellung ausreichend und ersetzt die histologische Untersuchung
- b) ist wesentlicher Bestandteil der initialen Abklärung
- c) liefert per Feinnadelaspiration in der Regel genügend Material zur Bestimmung der Mitoserate
- d) sichert die Diagnose nicht und ist somit nicht indiziert

4. Für die aktuelle Klassifikation des Rezidivrisikos nach R0-Resektion ist für GISTs nicht von Bedeutung:

- a) Lokalisation
- b) Mitoserate
- c) Mutation im KIT-Gen
- d) Größe des Primärtumors

Lösung

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Hwang J, Saunders M, Rulyak S, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 202–8.
- Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 33–54.
- Bhatia V, Tajika M, Rastogi A. Upper gastrointestinal submucosal lesions – clinical and endosonographic evaluation and management. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 5–29.
- Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasoundguided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005; 37: 635–45.
- Hwang J, Rulyak S, Kimmey M. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2217–28.
- Krinski ML, Binmoeller K. Endoscopic ultrasound for the characterization of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract. *UpToDate* 19.2., November 2010. <http://www.uptodate.com/contents/endoscopic-ultrasound-for-the-characterization-of-subepithelial-lesions-of-the-upper-gastrointestinal-tract>.
- Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, et al. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 516–22.
- Karaca C, Turner BG, Cizginer S, et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 722–7.
- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991; 5: 20–3.
- Takubo K, Nakagawa H, Tsuchiya S, et al. Seedling leiomyoma of the esophagus and esophagogastric junction zone. *Hum Pathol* 1981; 12: 1006–10.
- Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, et al. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1629–35.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527–35.
- Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113–20.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52–68.
- Punpale A, Rangole A, Bhamhani N, et al. Leiomyoma of esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 78–81.
- Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (Suppl 4): S43–S48.
- Agaimy A, Wunsch PH. Sporadic Cajal cell hyperplasia is common in resection specimens for distal oesophageal carcinoma. A retrospective review of 77 consecutive surgical resection specimens. *Virchows Arch* 2006; 448: 288–94.
- Matsuda K, Watanabe H, Nishikura K, et al. Gastric myogenic tumors-Its Ki67 mitotic count, myogenic markers, histogenesis of sarcoma and differentiation from gastric stroma tumor. *Stomach Intestine* 1995; 30: 1109–24.
- Rahili A, D'Amata G, Avallón S, et al. Concomitant leiomyoma and leiomyosarcoma of the oesophagus. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 487–91.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–19.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259–69.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–9.
- Heinrich MC. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 26: 5360–7.
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731–41.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–9.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543–52.
- Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373–81.
- Fletcher C, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70–83.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 (Suppl 2): S1–41.
- Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, et al. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 787–92.
- Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363–71.
- Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80–8.
- DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466–77.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–5.
- Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): # 10004.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al.; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG); Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–104.
- Abrikossoff A. Über Myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virch Path Anat* 1926; 260: 215–33.
- Patti R, Almasio PL, Di Vita G. Granular cell tumor of stomach: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3442–5.
- Orlowska J, Pachlewski J, Gugulski A, et al. A conservative approach to granular cell tumors of the esophagus: four case reports and literature review. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 311–5.
- Gershwind ME, Chiat H, Addei KA, et al. Granular cell tumors of the esophagus. *Gastrointest Radiol* 1978; 2: 327–30.
- David O, Jakate S. Multifocal granular cell tumor of the esophagus and proximal stomach infiltrative pattern: a case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 69–73.
- Radaelli F, Minoli G. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract: questions and answers. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2009; 5: 798–800.
- Bosman F, Carneiro F, Hruban R, et al. (eds). WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010.
- Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon, 2004; 19–20.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging system of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–62.
- Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083–97.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.
- Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg). Spezielle pathologische Anatomie. Bd 14. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981; 1079–135.
- Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 375–83.
- Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69–74.
- Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophilic carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994–1006.
- Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–64.
- Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–95.
- Hou W, Schubert M. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 123–33.
- Berna M, Annibale B, Marignani M, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1582–91.
- Klöppel G, Scherübl H. Neuroendokrine Tumoren des Magens. Risikostratifizierung und Therapie. *Pathologe* 2010; 31: 182–7.
- Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 675–97.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Suppl 1): S9–S27.
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 229–41.
- Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 325–34.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–59.
- Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20–30.

66. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699–701.
67. O'Donnell ME, Carson J, Garstin WL. Surgical treatment of malignant carcinoid tumours of the appendix. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 431–7.
68. Klöppel G. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Pathologe* 2003; 24: 287–96.
69. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metasta-

ses yields significantly better survival. *Surgery* 2006; 140: 891–7.

70. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.

71. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *Clin Oncol* 2008; 29: 934–43.

OA Dr. med. Hartmut Steinle

1991–1998 Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, 1998 Promotion. 1998–2001 internistische Ausbildung am Wenckebach-Krankenhaus Berlin und 2001–2003 am Kantonsspital St. Gallen. 2003–2005 Oberarzt am Spital Lachen. Seit 2005 Oberarzt an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Innsbruck. 2005 Facharzt für Innere Medizin, 2008 Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie.



Interessenschwerpunkte: Interventionelle Endoskopie, Endosonographie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

Richtige Lösung von S. 16: 1c; 2b; 3b; 4c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)