

Neuroendokrine Tumoren des Magens

Risikostratifizierung und Therapie

Die Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren (NET) des Magens ist in den letzten 35 Jahren um etwa 1000% angestiegen, wie es die jüngsten Daten des US-amerikanischen SEER-Registers zeigen [11]. Diese Tendenz scheint auch für Deutschland zuzutreffen. Die Ursache dieser Häufigkeitszunahme liegt wahrscheinlich vor allem in der im gleichen Zeitraum stark gestiegenen Anzahl der endoskopischen Untersuchungen des Magens. Mit der gestiegenen Inzidenz der Magen-NET haben auch die Fragen zu ihrer Prognose und Behandlung zugenommen, zumal mehr und mehr Frühformen der NET beobachtet werden.

Diagnostik und erfolgreiche Behandlung der NET des Magens basieren auf ihrer exakten Klassifikation und Risikostratifizierung. Im Folgenden werden daher die Kriterien besprochen, die die prognostische Einschätzung und adäquate Therapie der gastralen NET und neuroendokrinen Karzinome (NEK) erlauben, die traditionell in Japan und in den USA, wenn

sie gut differenziert sind, als Magenkarzinoide („gastric carcinoids“) bezeichnet werden [2, 4, 10].

Pathologie, Metastasierungsrisiko und Prognose

Ausgangspunkt für die Klassifizierung der neuroendokrinen Magenephasien ist, dass alle NET ein malignes Potenzial mit der Möglichkeit zur Metastasierung besitzen, sich dieses jedoch in Abhängigkeit von ihrer histologischen Differenzierung, Größe, Invasivität, proliferativen Aktivität, Zellbiologie und Assoziation mit Syndromen entwickelt. Diese Einschätzung schlägt sich bereits in der von der WHO definierten grundlegenden Einteilung in

- gut differenzierte NET,
- gut differenzierte NEK und
- schlecht differenzierte NEK

nieder [6, 7, 8, 24]. Ergänzt wurde diese Klassifikation durch die Einführung einer Stadieneinteilung nach TNM und einer Gradierung der neuroendokrinen Neoplasien auf der Basis ihrer proliferativen Aktivität in G1 bis G3 (■ **Tab. 1, 2**, [20]).

Unabhängig von dieser prognostischen Klassifizierung wurden für die NET des Magens 3 biologisch relevante Typen definiert [16], denen schließlich noch ein 4. Typ hinzugefügt wurde [9]. Im Folgenden werden die 4 Typen der NET des Magens im Einzelnen dargestellt (■ **Tab. 3**).

Typ 1

Etwa 70–80% aller NET des Magens gehören diesem Typ an. Betroffen sind in der Mehrzahl (>80%) Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Diese NET präsentieren sich als multiple polypöse Schleimhautvorwölbungen im Korpus und Fundus, die gewöhnlich kleiner als 1 cm sind (■ **Abb. 1 a**, [21, 22]). Sie treten immer im Zusammenhang mit einer (autoimmunen) chronisch atrophischen Korpusgastritis und einer damit gelegentlich verbundenen perniziösen Anämie auf. Ein hormonelles Syndrom entwickelt sich nicht.

Mikroskopisch sind die Tumoren gut differenziert und trabekulär bis azinär aufgebaut. In über 90% der Fälle sind nur die Mukosa und Submukosa infiltriert ([17], ■ **Abb. 2 a**). Die Proliferationsrate (Ki-67/MIB-1-Index) liegt unter 2% (G1). Immunhistologisch (und auch ultrastrukturell) lassen sich ECL- (Histamin-) Zellen und nur einzelne EC- (Serotonin-) Zellen oder Somatostatinzellen nachweisen. Die ECL-Zellen sind stark Chromogranin-A-positiv, exprimieren VMAT2 (vesikulärer Monoamintransporter 2) und sind meist auch positiv für den Somatostatinrezeptor SSTR2 [7, 15, 19]. Die tumorfreie chronisch atrophische Korpusgastritis zeigt eine ECL-Zell-Hyperplasie (■ **Abb. 2 b**).

Lymphknotenmetastasen wurden zum Zeitpunkt der Diagnose in 2–9% der Fälle nachgewiesen – dies nahezu ausschließlich bei Tumoren, die größer als 1 cm wa-

Abkürzungen	
EC	Enterochromaffin
ECL	„Enterochromaffin-like“
MEN1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
NEK	Neuroendokrine Karzinome
NET	Neuroendokrine Tumoren
SEER	„Surveillance Epidemiology and End Results“
VMAT2	Vesikulärer Monoamintransporter 2
WHO	„World Health Organisation“
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

Tab. 1 pTNM-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Magens [20]

T – Primärtumor				
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0	Kein Anhalt für Primärtumor			
Tis	Carcinoma in situ, schwere Dysplasie (<0,5 cm)			
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und ≤1 cm			
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa oder >1 cm			
T3	Tumor infiltriert die Serosa			
T4	Tumor infiltriert andere Organe. Bei multiplen Tumoren für jedes T (m) hinzufügen			
N – regionäre Lymphknoten				
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden			
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen			
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen			
M – Fernmetastasen				
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden			
M0	Keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			
Klinische Stadien				
Stadium	0	Tis	N0	M0
Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0	M0
Stadium	IIIa	T4	N0	M0
	IIIb	Jedes T	N1	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2 Grading-System der neuroendokrinen Neoplasien [20]

Grad	Mitosenzahl (10 HPF) ^a	Ki-67-Index (%) ^b
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

^a 10 HPF („high power field“) = 2 mm²; Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität. ^b MIB1-Antikörper; % von 100 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität.

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

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

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

ren, die Muscularis propria infiltrierten und/oder Angioinvasivität zeigten. Todesfälle als Folge eines Typ-1-NET sind bislang nicht beschrieben worden. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich nicht von jenen der Allgemeinbevölkerung [3, 4, 21].

Typ 2

Rund 5–6% aller Magen-NET entfallen auf diesen Typ, der mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN₁) und einem Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) als Folge eines duodenalen Gastrinoms assoziiert ist [1, 17]. Wie beim Typ 1 so sind auch beim Typ 2 multiple polypoide Tumoren im Korpus- und Fundusbereich entwickelt, wobei jedoch häufig Tumorgößen über 1 cm vorliegen (Abb. 1 b). Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen, das mittlere Alter liegt bei 45 Jahren.

Mikroskopisch sind es gut differenzierte und trabekulär gestaltete Tumoren mit einer gewöhnlich unter 2% (G1) liegenden Proliferationsrate. Immunhistologisch bestehen sie aus ECL-Zellen und sind damit VMAT₂-positiv. Im Gegensatz zum Typ 1 zeigt die Korpusmukosa beim Typ 2 keine Atrophie, sondern, bedingt durch die Hypergastrinämie des gleichzeitig bestehenden duodenalen Gastrinoms, eine Hyperplasie der Haupt- und Belegzellen. Meistens findet sich auch eine ECL-Zell-Hyperplasie (Abb. 2 c).

Das Risiko für Lymphknotenmetastasen ist hoch, wenn die Tumoren über 1 cm groß sind, eine Angioinvasion zeigen und/oder die muskuläre Wandschicht infiltrieren. Todesfälle als Folge eines Typ-2-NET wurden in weniger als 10% beschrieben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt allerdings nur bei 60–75% [4]. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass Typ-2-NET des Magens meist nicht zu Beginn, sondern erst nach einem über 15 bis 20 Jahre gehenden Verlauf eines MEN₁/ZES in Erscheinung treten. Erstaunlicherweise scheinen ZES-Patienten mit sporadischem Gastrinom nur im Ausnahmefall Typ-2-NET des Magens zu entwickeln. Hierfür könnte die unterschiedliche Dauer der Hypergastrinämie (bei MEN₁-Patienten länger als bei sporadischen ZES-Patienten) oder die besondere genetische

Konstellation der MEN₁-Patienten verantwortlich sein [1, 2].

Typ 3

Auf diesen Typ der Magen-NET entfallen 14–25%. Als sporadischer NET ist er mit keiner weiteren Erkrankung assoziiert. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 50 Jahren, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind. Die solitär auftretenden, polypoiden Tumoren (■ **Abb. 1 c**) zeigen keine spezielle Lokalisation im Magen, sind häufig zum Zeitpunkt der Diagnose größer als 1 cm, infiltrieren die Muscularis propria und/oder zeigen eine Angioinvasion (■ **Abb. 2 d**). Bei diesen Tumoren muss daher häufig mit Lymphknoten- und Lebermetastasen gerechnet werden.

Mikroskopisch finden sich solide und trabekuläre Muster und oft eine Proliferationsrate, die über 2% (G₂) liegt und damit die Proliferationsrate der Typ-1- und Typ-2-NET deutlich überschreitet. Immunhistologisch sind die Tumorzellen in den meisten Fällen positiv für VMAT₂ und entsprechen damit ECL-Zellen. Im Gegensatz zum Typ 1 und Typ 2 findet sich in der Korpuschleimhaut des Magens keine ECL-Zell-Hyperplasie. Todesfälle als Folge eines Typ-3-NET traten in 25–30% der Patienten auf, und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag knapp unter 50% [4, 21].

Typ 4

Die schlecht differenzierten NEK des Magens können als Typ 4 der neuroendokrinen Magenephasien bezeichnet werden, obwohl sie in der ursprünglichen Klassifikation von Rindi [9, 17] nicht enthalten sind. Es sind seltene und sporadische Karzinome, die in allen Bereichen des Magens auftreten, ulzeriert sind und zum Zeitpunkt der Diagnose meist eine erhebliche Größe (5–7 cm) haben ([12, 18], ■ **Abb. 1 d**). Betroffen sind vor allem ältere (>60. Lebensjahr) Männer. Mikroskopisch handelt es sich um solide Karzinome, die an klein- oder großzellige Bronchialkarzinome erinnern, reich an Mitosen sind sowie eine Angioinvasion und tiefe Wandinfiltration zeigen. Die Proliferationsrate liegt in der Regel weit über 20–30% (G₃).

Pathologe 2010 DOI 10.1007/s00292-009-1268-3
© Springer-Verlag 2010

G. Klöppel · H. Scherübl

Neuroendokrine Tumoren des Magens. Risikostratifizierung und Therapie

Zusammenfassung

Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren (NET) des Magens basieren auf ihrer sicheren Klassifikation und Risikostratifizierung. Da zudem die NET des Magens in den letzten 35 Jahren deutlich an Häufigkeit zugenommen haben und die Mehrzahl dieser Tumoren heutzutage endoskopisch in einem frühen Stadium entdeckt wird, sind sie zu einer Herausforderung für den Pathologen geworden. Zusätzlich zur prognostischen WHO- und TNM-Klassifizierung werden 4 biologisch relevante Typen der gastralen NET unterschieden: Gut differenzierte NET (G1) des Magens vom Typ 1 und Typ 2 kleiner als 2 cm und Typ 3 kleiner als 1 cm haben, sofern sie weder die Muscularis propria infiltrieren noch angioinvasiv sind, eine gute Prognose und können endoskopisch entfernt werden. Gut

differenzierte NET (G1 bis G2) über 2 cm Größe und/oder mit Infiltration der Muskelwand und/oder Gefäßinvasion sowie schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (Typ 4) haben eine ungünstige oder schlechte Prognose und müssen aggressiv behandelt werden. Für die Größenbestimmung, die Infiltrationstiefe und den Nachweis von Lymphknotenmetastasen können endosonographische Befunde herangezogen werden. Bei eindeutiger Diagnose und adäquater Therapie haben die meisten Patienten mit NET des Magens heutzutage eine gute Prognose.

Schlüsselwörter

Neuroendokrine Tumoren · Magen · Klassifikation · Neuroendokrine Karzinome · Karzinoid

Neuroendocrine tumors of the stomach. Risk stratification and therapy

Abstract

The diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors (NETs) of the stomach are based on their exact classification and risk stratification. Since the incidence of gastric NETs has risen sharply over the last 35 years and most tumors are detected endoscopically at an early stage, they have come to represent a challenge for the pathologist. Gastric NETs are classified according to the WHO and TNM classifications and additionally separated into four biologically distinct types: Well differentiated type 1 and 2 gastric NETs (G1) smaller than 2 cm, and type 3 smaller than 1 cm that do not infiltrate the muscularis propria or show angioinvasion have a good prognosis and can be removed endoscopically. Well differentiated type 1 and 2 gastric NETs (G1-

G2) larger than 2 cm or type 3 with a diameter above 1 cm or with infiltration of the muscular wall and/or angioinvasion and poorly differentiated (type 4) neuroendocrine carcinomas carry a poor prognosis and need to be treated aggressively. Endosonography is the method of choice for determining the size, depth of infiltration and presence of lymph node metastases. With exact diagnosis and adequate treatment, the majority of patients with gastric NETs have a favorable prognosis.

Keywords

Neuroendocrine tumors · Stomach · Classification · Neuroendocrine carcinoma · Carcinoid

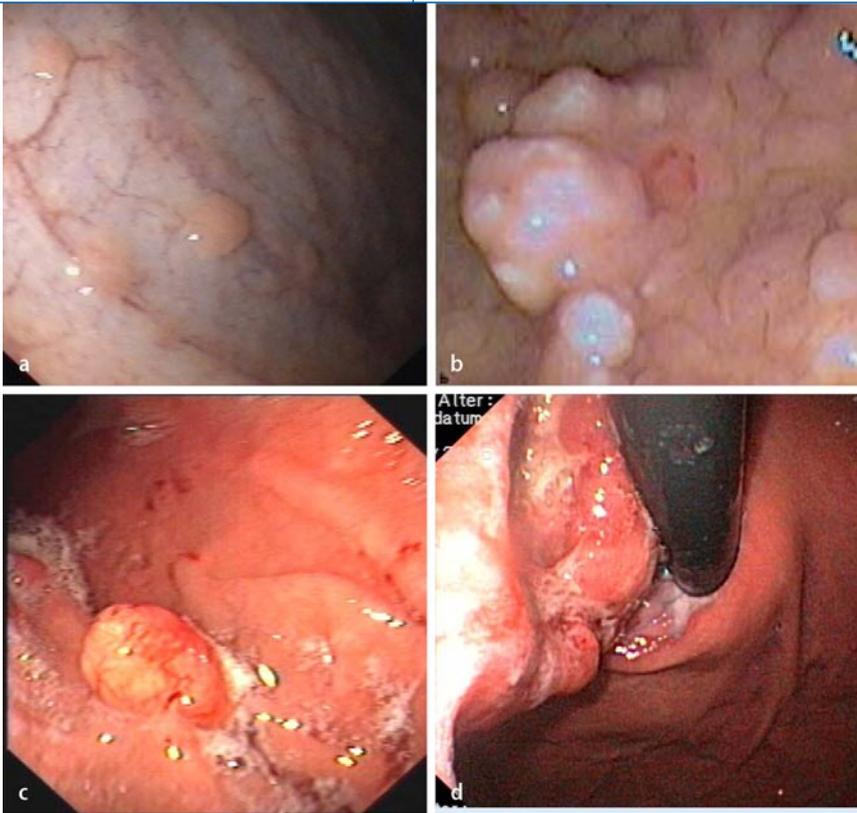


Abb. 1 ▲ Endoskopiebilder von neuroendokrinen Magen neoplasien. **a** Multiple kleine polypoide Typ-1-Magen-NET (3–6 mm) bei autoimmuner atrophischer Korpusgastritis. **b** Multiple unterschiedlich große Typ-2-Magen-NET bei MEN1 und ZES. **c** Solitärer Typ-3-Magen-NET. **d** Ulzeriertes großes neuroendokrines Magenkarzinom (Typ 4). (Mit Genehmigung des Thieme-Verlags)

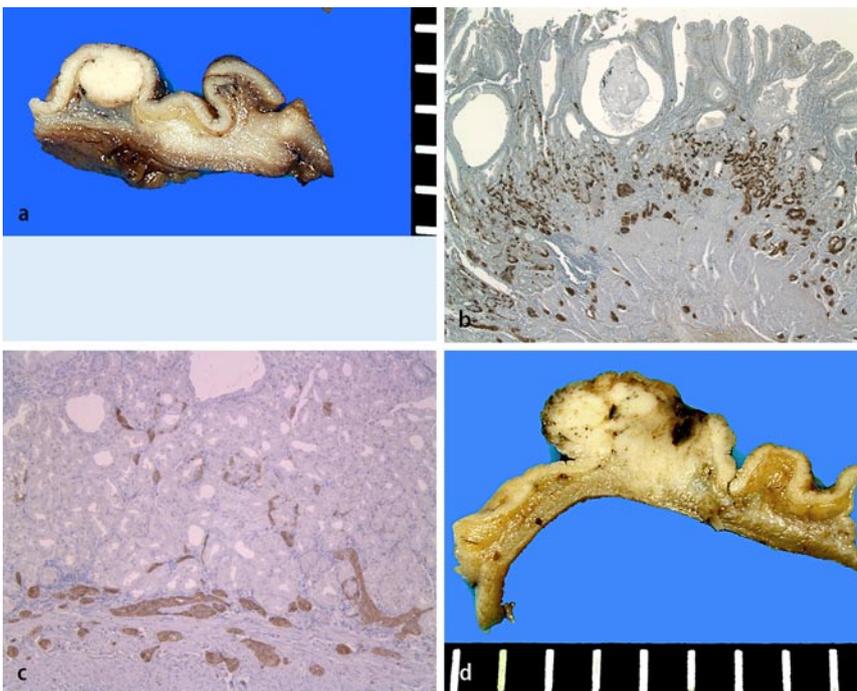


Abb. 2 ▲ Neuroendokrine Tumoren (NET) des Magens. **a** Typ-1-Magen-NET, beschränkt auf Mukosa und Submukosa. **b** Begleitende Hyperplasie der ECL-Zellen (Immunopositivität für Chromogranin A) in der chronisch atrophischen Korpusgastritis bei Typ-1-Magen-NET. **c** Begleitende Hyperplasie VMAT2-positiver ECL-Zellen bei Typ-2-Magen-NET und hyperplastischer Korpussschleimhaut. **d** Typ-3-Magen-NET mit Infiltration der muskulären Wandschicht

Immunhistologisch sind die Tumorzellen generell positiv für Synaptophysin, dagegen nur vereinzelt für Chromogranin A. VMAT2 oder Hormone sowie eine Expression des SSTR2 können in der Regel nicht nachgewiesen werden. Schlecht differenzierte NEK des Magens enthalten neben der neuroendokrinen Komponente gelegentlich auch eine Plattenepithel- und/oder eine Adenokarzinomkomponente [18], sodass der Übergang zu den gemischten exokrin-endokrinen Karzinomen fließend ist (s. unten).

Da die schlecht differenzierten NEK nahezu alle erst im fortgeschrittenen Stadium mit Metastasen entdeckt werden und damit die kurativen Therapieoptionen gering sind [22], verstirbt die Hälfte der Patienten innerhalb von 12 Monaten an der Erkrankung [21].

Exokrin-endokrine Mischtumoren

Karzinome des Magens, die zusätzlich zu ihrer glandulären, schleimproduzierenden (exokrinen) Komponente eine endokrine Zellpopulation enthalten, die mehr als 30% des Tumorgewebes ausmacht, oder die aus einem glandulär-schleimproduzierenden Adenokarzinom neben einem neuroendokrinen Karzinom („Kollisionstumor“) bestehen, werden als exokrin-endokrine Mischtumoren bezeichnet.

Klinik und Diagnostik

Die meisten der Typ-1- und Typ-2-NET des Magens sind asymptomatisch und werden bei einer Gastroskopie, die unter einer anderen Indikationsstellung erfolgt, entdeckt [3, 10, 11, 23]. Die symptomatischen NET gehören überwiegend dem Typ 3 und Typ 4 an und werden durch Oberbauchbeschwerden, gastroduodenale Blutungen, Diarrhö, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust auffällig. Ein Karzinoidsyndrom mit protrahierten Flush-Anfällen und Diarrhö ist eine Rarität im Zusammenhang mit einem sporadischen NET des Magens und auf die Sekretion von Serotonin, Histamin und möglicherweise 5-Hydroxytryptophan durch die Tumorzellen zurückzuführen [9, 23]. Ebenfalls extrem selten ist ein ZES mit Sodbrennen, rezidivierenden gastroduodenalen Erosionen/Ulzera und Diarrhö im

Zusammenhang mit einem Gastrinom [2, 3, 4, 10, 11].

Die Diagnose wird durch Gastroskopie und Biopsie gesichert [22]. Dabei sollen systematisch Biopsien aus allen Magenbereichen sowie aus allen polypösen knötchenartigen Veränderungen entnommen werden. Die Biopsien werden immunhistologisch für Synaptophysin, Chromogranin A und MIB-1 gefärbt [8]. Nach Kenntnis der Diagnose sollte eine Endosonographie durchgeführt werden. Damit kann, wenn der NET biopsisch nur oberflächlich erfasst wurde, die Tumorgöße und Infiltrationstiefe (T₁ vs. T₂) bestimmt und die lokoregionären Lymphknoten beurteilt werden [26]. Sind die NET größer als 1 cm, komplettieren Oberbauchsonographie (alternativ Abdomen-CT), Röntgenthorax und Ganzkörper-Somatostatinrezeptorzintigraphie das Tumor-Staging [25]. Ob das Tumorgewebe Rezeptoren für Somatostatin exprimiert, kann immunhistologisch mit dem Nachweis von SSTR₂ überprüft werden [8]. Laborchemisch werden routinemäßig Serum-Gastrin und Serum-Chromogranin A bestimmt.

Therapeutisches Management

Gut differenzierte NET ohne Risikofaktoren

Gut differenzierte NET des Magens vom Typ 1, Typ 2 oder Typ 3, die auf die Mukosa/Submukosa beschränkt sind, einen Durchmesser bis zu 1 cm besitzen, eine niedrige proliferative Aktivität (<2%, G₁) zeigen und nicht angioinvasiv sind, können als NET ohne Risikofaktoren bezeichnet werden. Sie können endoskopisch abgetragen oder nur endoskopisch-biopsisch überwacht werden. In jedem Fall werden Kontrollgastroskopien alle 12 Monate angeraten.

Sind die Typ-1- und Typ-2-NET zwischen 1 und 2 cm groß und zeigen sonst keine weiteren Risikofaktoren, wird eine endoskopische Abtragung durch Mukosektomie empfohlen [21, 22]. Prognoserelevante Tumorrezidive nach Polypektomie oder Mukosektomie wurden bislang nicht beobachtet. Liegen Risikofaktoren in Form einer Angioinvasion, Infiltration der muskulären Wandschicht, Lymph-

knottenmetastasen und/oder einer Proliferation über 2% (G₂ oder G₃) vor, wird zur Operation geraten.

Gut differenzierte NET mit Risikofaktoren

Während in den USA gut differenzierte (G₁ und G₂), nichtmetastasierte Magen-NET (Karzinome) vom Typ 1 und Typ 2 bis zu einem Durchmesser von 3 cm oftmals konservativ oder minimal-invasiv behandelt werden [10], wird in Europa und Japan bei gut differenzierten Magen-NET, welche die Submukosa überschreiten oder über 2 cm groß sind und in den meisten Fällen auch gleichzeitig eine Angioinvasion und erhöhte Proliferation (>2%) zeigen („NET mit Risikofaktoren“), die Operation in Betracht gezogen [4, 10, 14]. Kontrollierte Studien zu den unterschiedlichen Vorgehensweisen fehlen bislang [21, 23]. Typ-3-Magen-NET sollen primär operiert werden, wenn sie bei Diagnosestellung über 1 cm groß sind und/oder weitere der oben genannten Risikofaktoren aufweisen.

Bei gut differenzierten Magen-NET mit einer Größe über 2 cm und nodaler Positivität besteht allgemeiner Konsens, dass primär ein chirurgisches Vorgehen indiziert ist [3, 11, 23]. Allerdings sind viele Patienten mit Magen-NET, gleich welchen Typs und welcher Größe, bei Diagnosestellung hochbetagt und leiden an signifikanten Komorbiditäten. Deshalb kann im Einzelfall selbst bei Vorliegen von Risikofaktoren das konservative oder minimal-invasive Vorgehen der onkologischen Resektion vorzuziehen sein, wobei die Vorteile, aber auch die Risiken des konservativen oder minimal-invasiven Vorgehens mit dem Patienten besprochen werden müssen.

Empfehlungen für die chirurgische Therapie von Typ-1- und Typ-2-Magen-NET können sich bislang nur auf Kasuistiken oder kleine Fallserien stützen [2, 13]. Wird aber die Indikation zur Operation gestellt, dann ist in vielen Fällen die totale Gastrektomie einer Magenteilresektion vorzuziehen. Liegt bereits eine Metastasierung in die Leber vor, besteht eine Palliativsituation, in der im Hinblick auf das langsame Wachstum der gut differenzierten NEK eine „Debulking-Chirurgie“ und

die Ablation/Resektion der Lebermetastasen erwogen werden sollte [14].

Schlecht differenzierte neuroendokrine Magenkarzinome

Schlecht differenzierte (G₃) NEK des Magens, die tumorbiologisch und morphologisch den klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge gleichzusetzen sind, eignen sich nicht für die endoskopische Lokalthherapie, auch wenn ungewöhnlicherweise ein T₁-Stadium vorliegen sollte. Sie müssen nach onkologischen Standards reseziert werden, wenn es das Stadium noch erlaubt, oder erhalten eine Chemotherapie, die der Behandlung eines Kleinzellers der Lunge entspricht [12, 14]. Bei primär resezierten schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen wird in der Regel zu einer postoperativen Chemotherapie geraten [12, 14]; allerdings fehlen auch hierzu kontrollierte Studien. Ob das G₃-Karzinom nodal positiv oder negativ ist, ist für die Indikation zur Chemotherapie nicht ausschlaggebend. Lebermetastasen können selbst bei nodal-negativen neuroendokrinen G₃-NEK auftreten. Für die anti-neoplastische Systemtherapie von fortgeschrittenen G₃-NEK fehlen kontrollierte Studien [12, 14].

Exokrin-endokrin differenzierte Magenkarzinome

Bei diesen Tumoren gilt der Grundsatz, dass die Prognose durch den exokrinen Anteil des Karzinoms bestimmt wird, es sei denn, es liegt zusätzlich ein niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom vor. Dies bedeutet, dass sich das therapeutische Vorgehen dabei ganz nach den Leitlinien zur Behandlung des gewöhnlichen Adenokarzinoms des Magens richtet.

Überlebensdaten

Erfreulicherweise werden die NET des Magens meist in einem frühen, gut behandelbaren Stadium (mit Tumordurchmesser <1 cm) festgestellt. Dies hat zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt [5, 11]. So stieg das 5-Jahres-Überleben der im SEER-Register erfassten Patienten mit NET des Magens von 51% in

den 1970er und 1980er Jahren auf 63% in den 1990er Jahren [11] und schließlich auf 71% in der vor Kurzem durch Landry et al. [10] vorgenommenen aktuellen Auswertung an. Der Anteil der fernmetastasierten Karzinome (zum Diagnosezeitpunkt) hat von 23,8% in den 1950er und 1960er Jahren auf 6,5–7,9% in den 1990er Jahren abgenommen [10, 11].

Perspektive

Die Vorsorgegastroskopie zur Früherkennung des Magenkarzinoms ist bislang nur in wenigen Ländern Asiens, insbesondere in Japan, etabliert. Jedoch auch ohne Vorsorgegastroskopie werden neuroendokrine Magenepithelneoplasien zunehmend in frühen Stadien diagnostiziert [5, 23]. Wurden in den USA in den 1950er und 1960er Jahren noch 23,8% der NET des Magens in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, so sank deren Anteil in den 1990er Jahren auf 6,5–7,9%. Aus Japan wird mit aktuell 5,1% der niedrigste Prozentsatz an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung berichtet [5]. Somit scheint die endoskopische „En-passant-Früherkennung“ ganz offensichtlich zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei Patienten mit NET des Magens zu führen.

Fazit für die Praxis

Auf der Basis der WHO- und TNM-Klassifikation können die 4 Typen der neuroendokrinen Tumoren (NET) des Magens einer Risikostratifizierung unterzogen werden. Gut differenzierte NET (G1) des Magens vom Typ 1 und Typ 2 <2 cm bzw. <1 cm Größe beim Typ 3 ohne Invasion der Muscularis propria und der Gefäße haben eine gute Prognose. Sie können endoskopisch polypektomiert oder mukosektomiert werden. Gut differenzierte NET >1 cm mit verstärkter Proliferation (G2 und G3), Infiltration der Muskelwand und/oder Angioinvasion sowie schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (Typ 4) haben eine ungünstige oder schlechte Prognose. Sie müssen operativ und eventuell chemotherapeutisch angegangen werden. Die überwiegende Mehrzahl der NET des Magens hat heutzutage jedoch eine gute Prognose.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Klöppel



Institut für Pathologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaningerstr. 22,
81675 München
guenter.kloepfel@alumni.uni-kiel.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Konsultent für Pankreas- und endokrine Tumoren am Institut für Pathologie der Technischen Universität München.

Literatur

1. Anlauf M, Garbrecht N, Schmitt A et al (2007) Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 451 (Suppl 1): S29–S38
2. Berna MJ, Annibale B, Marignani M et al (2008) 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* 93:1582–1591
3. Borch K, Ahren B, Ahlman H et al (2005) Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 242:64–73
4. Hou W, Schubert ML (2007) Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 10:123–133
5. Ito T, Tanaka M, Sasano H et al (2007) Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 42:497–500
6. Klöppel G, Perren A, Heitz PU (2004) The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 1014:13–27
7. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M et al (2007) Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 451 (Suppl 1):S9–S27
8. Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al (2009) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 90:162–166
9. Klöppel G, Clemens A (1996) The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 69:69–74
10. Landry CS, Brock G, Scoggins CR et al (2009) A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncol* 16:51–60
11. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9:61–72
12. Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G et al (2006) Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84:212–215
13. Norton JA, Melcher ML, Gibril F et al (2004) Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery* 136:1267–1274
14. Plöckinger U, Wiedenmann B (2007) Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 451 (Suppl 1):S71–S80
15. Reubi JC (2007) Peptide receptor expression in GEP-NET. *Virchows Arch* 451 (Suppl 1):S47–S50
16. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al (1993) Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104:994–1006
17. Rindi G, Bordi C, Rappel S et al (1996) Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 20:168–172
18. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al (1999) ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 116:532–542
19. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R et al (2000) Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 436:217–223
20. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395–401
21. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G et al (2006) Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 84:158–164
22. Scherübl H, Faiss S, Zeitz M (2003) Neuroendokrine gastrointestinale Tumore. *Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr* 128:S81–S83
23. Scherübl H (2008) Options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9:203
24. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (In collaboration with 9 pathologists from 4 countries) (2000) Histological typing of endocrine tumours, 2nd edn. WHO international histological classification of tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York
25. Wiedenmann B, Bäder M, Scherübl H et al (1994) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor imaging with somatostatin-receptor scintigraphy. *Semin Oncol* 21:29–32
26. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S et al (2000) Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 62 (Suppl 1):45–50