

# (Neuro-)Endokrine Tumoren des Magens sind auf dem Vormarsch: Gute Prognose bei frühem Nachweis

## Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: good prognosis if early detected

### Autoren

H. Scherübl<sup>1</sup> S. Faiss<sup>2</sup> H. U. Jahn<sup>3</sup> R.-M. Liehr<sup>4</sup> C. Schwertner<sup>1</sup> J. Steinberg<sup>1</sup> U. Stölzel<sup>5</sup> T. Weinke<sup>6</sup> T. Zimmer<sup>7</sup> G. Klöppel<sup>8</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Klinik für Gastroenterologie und GI Onkologie, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin  
<sup>2</sup> III. Med. Abteilung, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg  
<sup>3</sup> Klinik für Innere Medizin, Vivantes Klinikum Hellersdorf, Berlin  
<sup>4</sup> Klinik für Gastroenterologie und Diabetologie, Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin  
<sup>5</sup> Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Chemnitz  
<sup>6</sup> Klinik für Gastroenterologie, Ernst v. Bergmann Klinikum Potsdam  
<sup>7</sup> Abteilung für Innere Medizin, Verbundkrankenhaus Bernkastel-Wittlich  
<sup>8</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### Einleitung

Gastrointestinale NET (neuroendokrine Tumore) sind auf dem Vormarsch. Die jüngsten Daten des US-amerikanischen „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) Registers zeigen, dass in den letzten 35 Jahren die Inzidenz neuroendokriner Tumoren/Karzinome des Magens um etwa 1000% angestiegen ist [20] (► Abb. 1). Auch in Deutschland dürfte die Häufigkeit von neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Neoplasien inzwischen bei 4–6 pro 100000 Einwohner liegen. Allerdings werden weder in Deutschland noch in der Europäischen Union NET systematisch in epidemiologischen Krebsregistern erfasst. Umso interessanter sind deshalb aktuelle Beobachtungen aus Norwegen: Die Daten des landesweiten norwegischen Krebsregisters bestätigen die SEER-Daten hinsichtlich der epidemiologischen Zunahme von neuroendokrinen Tumoren in den letzten 20 Jahren [8]. Die Ursachen dieser Entwicklung sind nicht bekannt [7].

Erfreulicherweise werden heutzutage NET des Magens meist in frühem, gut behandelbarem Stadium (mit Tumordurchmesser  $\leq 2$  cm) festgestellt. Diese kleinen Tumore verursachen i.d.R. keine spezifischen Beschwerden und die Diagnose erfolgt „en passant“ im Rahmen einer Gastroskopie, die unter anderer Indikationsstellung erfolgt. Die zunehmende Früherkennung hat zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt [14, 17, 18, 19, 20]; 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.

Deshalb soll hier das Management früher NET des Magens besprochen werden. Die Basis der Behandlung ist die sichere Klassifikation der NET des Magens, die zwischen gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren, gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen und schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen unterscheidet [5, 22, 24].

Gut differenzierte NET des Magens, die histologisch einen Gefäßseinbruch oder eine Infiltration der Muscularis propria aufweisen oder die metastasierte Karzinome klassifiziert [15, 16, 24, 25, 34]. Traditionell werden in Japan und in den USA gut differenzierte neuroendokrine Magentumoren/-karzinome als Magenkarzinome („gastric carcinoids“) bezeichnet [17, 18, 19, 20, 32, 33].

### Klinik und Diagnostik

Die Mehrzahl der neuroendokrinen Magen-neoplasien sind asymptomatisch [12, 18, 19, 20, 32, 33]. Bei den symptomatischen Tumoren/Karzinomen stehen Oberbauchbeschwerden, gastroduodenale Blutungen, Diarrhö und Gewichtsverlust im Vordergrund.

Ein Karzinoidsyndrom mit protrahierten Durchfällen und Flush-Anfällen entwickelt sich nur sehr selten und ist auf die Sekretion von Serotonin, Histamin und möglicherweise 5-Hydroxytryptophan zurückzuführen [12, 23]. Ein Karzinoidsyndrom findet sich v.a. bei einer ausgeprägten hepatischen Tumorlast oder einer Direkt Drainage der o.g. Hormone ins venöse System. Ebenfalls äußerst selten ist ein Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) mit Sodbrennen, rezidivierenden gastroduodenalen Erosionen/Ulzera und Diarrhö hervorgerufen durch einen NET des Magens [3, 15]. Der diagnostische Algorithmus beginnt mit der Gastroskopie und der Gewebeentnahme zur histologischen Diagnosesicherung [27, 28]. Daran schließt sich der endoskopische Ultraschall (Endosonographie) an. Die Endosonographie ermöglicht die derzeit beste Bestimmung von Tumorgröße und Infiltrationstiefe und beurteilt die lokoregionären Lymphknoten [38]. Oberbauchsonographie (alternativ: Abdomen-CT), Röntgen-Thorax und Ganzkörper-Somatostatin-Rezeptorzintigraphie komplettieren

### Gastroenterologie, Onkologie

#### Schlüsselwörter

- endokrine Tumoren
- Karzinoid
- Karzinom
- Neoplasie
- Früherkennung
- Gastritis

#### Keywords

- neuroendocrine tumors
- carcinoid
- cancer
- neoplasm
- screening
- gastritis

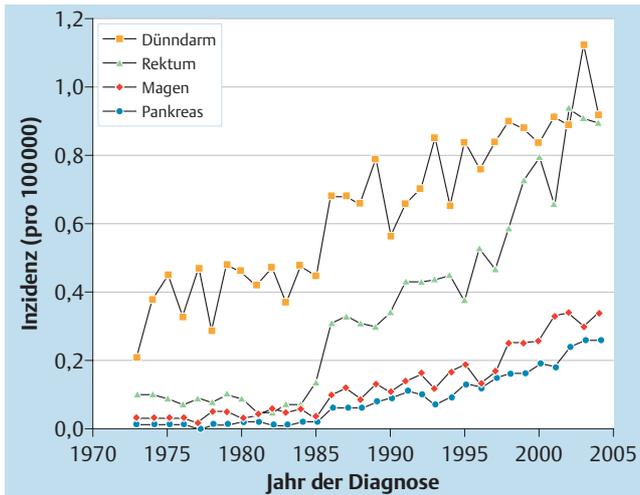
eingereicht 11.2.2009  
 akzeptiert 10.6.2009

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1233975  
 Dtsch Med Wochenschr 2009;  
 134: 1529–1534 · © Georg  
 Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
 New York · ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

**Prof. Dr. med. Hans Scherübl**  
 Klinik für Innere Medizin -Gastroenterologie und Gastrointestinale Onkologie  
 Vivantes-Klinikum Am Urban  
 Dieffenbachstrasse 1  
 10967 Berlin  
 Tel. 030/130225201  
 Fax 030/130225205  
 eMail  
 hans.scheruebl@vivantes.de



**Abb. 1** Epidemiologische Zunahme der Häufigkeit von neuroendokrinen Neoplasien des Magens, des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse und des Rektums in den USA [20].

das Tumorstaging [25, 36]. Aufgrund der hohen Rate von synchronen Adenokarzinomen, vor allem des Magen-Darm-Traktes, sollte das Primärstaging immer eine Koloskopie zur Frage von Zweitkarzinomen miteinschließen.

Laborchemisch werden routinemäßig Serum-Gastrin und Serum-Chromogranin A bestimmt. Findet sich eine Hypergastrinämie und in der pH-Metrie ein hyperazider Magen, erfolgt zur Frage eines zugrundeliegenden ZES ein Sekretinstimulationstest [28, 29]. Geht die Hypergastrinämie hingegen mit einem anaziden Magen (pH-Metrie ohne Protonenpumpeninhibitor-Medikation) und einer chronisch-atrophischen (Korpus-)Gastritis (CAG) einher, werden die Parietalzell- und Intrinsic-Faktor-Antikörper bestimmt sowie der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel und das Blutbild untersucht. Liegen die Symptome eines Karzinoidsyndroms vor, wird zudem die 5-HIES-Ausscheidung (HIES=5-Hydroxyindolessigsäure) im 24-h-Sammelurin (optional auch der Serotoninspiegel i.S.) bestimmt.

#### kurzgefasst

**Die Mehrzahl der Magenkarzinoide ist asymptomatisch. Die Diagnose erfolgt meist „en passant“ im Rahmen einer Magenspiegelung.**

#### Pathologie, Metastasierungsrisiko und Prognose

Die neuroendokrinen Magen neoplasien werden nach der WHO in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET), gut differenzierte neuroendokrine Karzinome und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome unterschieden [15, 16, 22, 25, 34], wobei der Terminus „Karzinoid“ mit den Begriffen gut differenzierter NET und gut differenziertes neuroendokrines Karzinom gleichgesetzt werden kann. Für diese Klassifizierung werden als Kriterien zusätzlich zur histologischen Differenzierung der Nachweis von Metastasen, die Infiltrationstiefe und die Angioinvasion herangezogen. Die Stadieneinteilung soll möglichst nach TNM und die Graduierung der neuroendokrinen Neoplasien soll heute auf der Basis der proliferativen Aktivität (Ki-67-Index, Mitoserate) in G1, G2 und G3 Tumore (Tab. 1 und 2) erfolgen [24]. Unabhängig von dieser prognostischen Klassifizierung wurden aus der Gruppe der NET

**Tab. 1** Vorschlag für eine pTNM-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Magens [24].

<b>T – Primärtumor</b>			
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		
<b>N – regionale Lymphknoten</b>			
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>M – Fernmetastasen</b>			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
<b>Klinische Stadien</b>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0
Stadium IIIa	T4	N0	M0
	IIb	jedes T	N1
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

**Tab. 2** Vorschlag für ein Graduierungssystem der neuroendokrinen Neoplasien des Magens [24].

Grad	Mitosenzahl (10 HPF) <sup>1</sup>	Ki-67-Index (%) <sup>2</sup>
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

<sup>1</sup> 10 HPF: high power field = 2mm<sup>2</sup>; Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität;  
<sup>2</sup> MIB1-Antikörper; % von 2000 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität

des Magens von Rindi et al. [24] 3 biologisch relevante Typen definiert, denen schließlich noch ein 4. Typ hinzugefügt wurde [15]. Im Folgenden werden die 4 Typen von neuroendokrinen Neoplasien des Magens vorgestellt (Tab. 3), die im konkreten Fall der WHO und der TNM-Klassifikation unterworfen werden.

#### Typ 1

70–80% aller gastralen NE Neoplasien entfallen auf diesen Typ. Bei den betroffenen Patienten handelt es sich in der Mehrzahl um Frauen zwischen 40 und 60 Jahren. Diese NET präsentieren sich als multiple polypöse Schleimhautvorwölbungen im Korpus und Fundus, die gewöhnlich kleiner als 1 cm sind [25]. Sie treten im Zusammenhang mit einer autoimmunen chronisch-atrophischen Gastritis und einer damit verbundenen ECL-Zellhyperplasie (ECL = enterochromaffine-like cell) auf. Ein hormonelles Syndrom entwickelt sich nicht. Mikroskopisch sind die Tumoren gut differenziert und trabekulär bis solid aufgebaut. Die Proliferationsrate (Ki-67/MIB1-Index) liegt bei 2% oder dar-

**Tab. 3** Klinische Charakteristika der neuroendokrinen Magen neoplasien [25].

	Gut differenzierte Magen-NET („Magenkarzinoide“)			Schlecht differenzierte neuro- endokrine Magenkarzinome
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
<b>Anteil</b>	70–80%	5–6%	14–25%	6–8%
<b>Eigenschaften</b>	oft klein (< 1–2 cm) meist multipel	oft klein (< 1–2 cm) meist multipel	Solitär oft > 2 cm	solitär oft exulzeriert, > 2 cm
<b>Assoziationen</b>	CAG	MEN1/ZES	Keine	Keine
<b>Histologie</b>	gut differenziert G1	gut differenziert G1	gut differenziert G1/G2	schlecht differenziert G3
<b>Gastrin i.S.</b>	(sehr) hoch	(sehr) hoch	normal	i.d.R. normal
<b>Magen-pH</b>	Anazid	Hyperazid	normal	i.d.R. normal
<b>Metastasen</b>	< 10%	10–30%	50–100%	80–100%
<b>Tumorbedingte Todesfälle</b>	keine	< 10%	25–30%	>> 50%

CAG = chronisch-atrophische Gastritis; MEN1 = multiple endokrine Neoplasie Typ1; ZES = Zollinger-Ellison-Syndrom; MEN1/ZES = ZES im Rahmen einer MEN1.

unter. Immunhistologisch (und auch ultrastrukturell) lassen sich ECL-Zellen und nur einzelne EC (Serotonin)-Zellen oder Somatostatin-Zellen nachweisen. Die ECL-Zellen sind stark Chromogranin-A-positiv, exprimieren VMAT2 (VMAT2=vesikulärer Monoamintransporter 2), den vesikulären Monoamintransporter 2, und meist auch  $\alpha$ -HCG [24]. Lymphknotenmetastasen wurden zum Zeitpunkt der Diagnose in 2–9% der Fälle gefunden und v.a. bei Tumoren, die größer als 1–2 cm sind, die Muscularis propria infiltrieren und/oder angioinvasiv sind [25, 32, 33]. 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, 12, 17, 32, 33].

### Typ 2

5–6% aller gastralen NET entfallen auf diesen Typ. Er tritt multipel als muköser-submuköser Tumor im Magenkorpus/-fundus bei Patienten mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) und einem ZES als Folge eines duodenalen Gastrinoms auf [2, 23]. 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% liegenden Proliferationsrate. Immunhistologisch bestehen sie aus ECL-Zellen und sind damit VMAT2-positiv. Die Korpusmukosa, in der sich die Tumoren entwickeln, zeigt hyperplastische Haupt- und Belegzellen und immer eine ECL-Zellhyperplasie. Lymphknotenmetastasen wurden in 10–30% der Fälle beschrieben, wobei es sich zumeist um Tumoren handelte, die über 1–2 cm groß waren, eine Angioinvasion erkennen ließen und/oder in die muskuläre Wandschicht eingewachsen waren [23]. Todesfälle als Folge eines Typ-2-NET des Magens wurden in weniger als 10% beschrieben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt allerdings nur bei 60–75% [12]. Dies ist aber vor dem Hintergrund zu sehen, dass Typ-2-NET des Magens i.d.R. nicht zu Beginn, sondern erst nach langem Krankheitsverlauf (nach 15–20 Jahren) eines MEN1/ZES auftreten.

Erstaunlicherweise scheinen sich bei 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 [2].

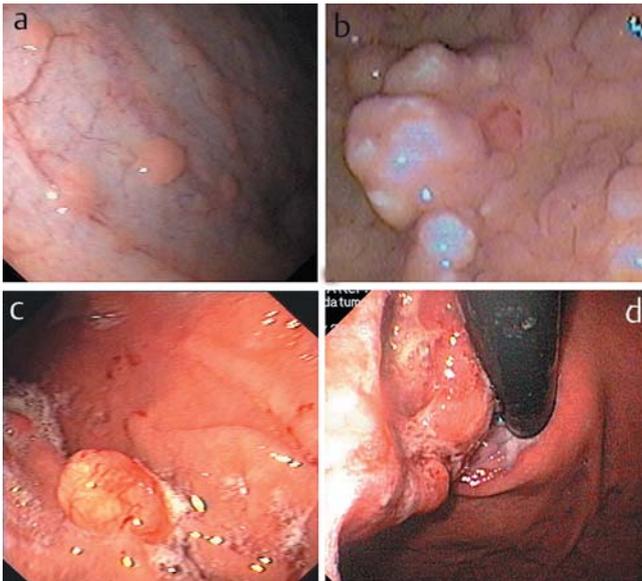
### Typ 3

14–25% entfallen auf diesen gastralen NET-Typ [25]. Als sporadische NE Neoplasie ist sie mit keiner weiteren, zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 50 Jahren. Die polypoiden, solitär auftretenden Tumoren zeigen keine spezielle Lokalisation im Magen und sind nicht mit einer ECL-Hyperplasie oder einer anderen Magenschleimhautveränderung assoziiert. Mikroskopisch finden sich solide und trabekuläre Muster und oft eine Proliferationsrate, die über 2% liegt und damit die Proliferationsrate der Typ-1- und Typ-2-NET deutlich überschreitet. Immunhistologisch finden sich in den meisten Fällen ECL-Zellen mit Positivität für VMAT2. Die meisten der Tumore sind zum Zeitpunkt der Diagnose größer als 1–2 cm, infiltrieren die Muscularis propria und/oder zeigen eine Angioinvasion. Bei diesen Tumoren muss generell mit regionalen Lymphknotenmetastasen und Lebermetastasen gerechnet werden (Abb. 2). Todesfälle als Folge eines Typ-3-NET wurden in 25–30% der Patienten beobachtet. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt knapp unter 50% [12, 25].

Bei singulären gut differenzierten Magenkarzinoiden ist die korrekte klinische Einordnung in Typ 1 vs. Typ 3 besonders wichtig. Das Vorliegen einer autoimmunen chronisch-atrophischen Gastritis und der histologische Nachweis einer ECL-Hyperplasie des Magens („gastric mapping“) sprechen für einen singulären Typ-1-Magen-NET.

### Typ 4

Die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome des Magens können als Typ 4 der neuroendokrinen Magen neoplasien bezeichnet werden, obwohl sie in der ursprünglichen Klassifikation von Rindi et al. [24] nicht enthalten sind [15, 17]. Es handelt sich um seltene und sporadische Karzinome des Magens, die keine bevorzugte Lokalisation erkennen lassen. Betroffen sind vor allem ältere (> 60. Lebensjahr) Männer. Die Tumoren haben zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits eine erhebliche Größe (5–7 cm) erreicht und sind exulzeriert [21, 22]. Mikroskopisch handelt es sich um solide Karzinome, die an klein- oder großzellige Bronchialkarzinome erinnern und zahlreiche Mitosen sowie Angioinvasion zeigen. Die Proliferationsrate liegt über 20–30%. Immunhistologisch sind die Tumorzellen generell positiv für Synaptophysin, dagegen nur vereinzelt für Chromogranin A. VMAT2 oder Hormone können in der Regel nicht nachgewiesen werden. Schlecht diffe-



**Abb. 2** Endoskopiebilder von neuroendokrinen Magen neoplasien. **A:** Multiple, gut differenzierte (G1) Typ-1-Magen-NET (3–6 mm) bei autoimmuner chronisch atrophischer Gastritis und perniziöser Anämie. **B:** Multiple, gut differenzierte (G1) Typ-2-Magen-NET auf dem Boden eines Zollinger-Ellison-Syndroms und einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) [25]. **C:** Gut differenzierter (G1) Typ-3-Magen-NET. **D:** Schlecht differenziertes (G3), neuroendokrines Magenkarzinom (Typ 4). Typ-3-Magen-NET und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (Typ 4) treten singulär auf, Typ-1- und Typ-2-Magen-NET hingegen i. d. R. multifokal.

renzierte neuroendokrine Magenkarzinome enthalten neben der NE-Komponente gelegentlich auch eine Plattenepithel- und/oder eine Adeno-Karzinomkomponente [21,22].

Da schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome i. d. R. erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden, ist das Vorliegen von Metastasen die Regel und die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb von 12 Monaten an der Erkrankung [18, 19, 20, 21, 22, 24].

#### kurzgefasst

**Die histologische Klassifizierung und Graduierung der Magen-NET bilden die Grundlage für die Risikostratifizierung und die Therapieentscheidung.**

#### Therapie

Für die Therapieplanung und Überwachung ist der histologische Differenzierungsgrad, die Angioinvasion, das Stadium und der Typ des gastralen NET entscheidend. So sollen die auf die Mukosa-Submukosa beschränkten (T1), gut differenzierten (Typ 1 und 2) und  $\leq 10$ –20 mm großen NET des Magens i. d. R. konservativ behandelt und endoskopisch überwacht werden. Die NET, welche zwar histologisch eine gute Differenzierung besitzen, aber die Submukosa überschreiten (T2–T3), lymphogen metastasiert haben und/oder eine Angioinvasion zeigen, sollen operiert werden. Gleiches gilt für alle schlecht differenzierten (G3) neuroendokrinen Karzinome und die singulären Typ-3-Magen-NET. Der Endoskopie- und der Pathologiebefund sind also die Grundlage für die Therapieentscheidung.

#### Management von gut differenzierten NET des Magens ohne Risikofaktoren

Patienten mit gut differenzierten (G1) NET des Magens vom Typ 1 oder Typ 2, die auf die Mukosa/Submukosa beschränkt sind, nicht größer als 10–20 mm sind, nicht metastasiert haben und nicht-angioinvasiv wachsen, werden konservativ behandelt und endoskopisch überwacht; die 2-jährliche Gastroskopie ist hierbei Standard. Werden Typ-1- oder Typ-2-Magen-NET endoskopisch reseziert, soll das Resektat gezielt auf Zeichen der Angioinvasion untersucht werden. Typ-1- oder Typ-2-Magen-NET von 10–20 mm Durchmesser sollen und die kleineren (5–10 mm) NET können (optional) endoskopisch abgetragen werden. Werden die kleinen Tumore ( $< 10$  mm) nicht endoskopisch entfernt, sollen sie zumindest biopsiert werden.

Da gut ein Drittel der NET des Magens die Submukosa infiltrieren [33], wurden eine Reihe von endoskopischen Techniken vorgeschlagen [12, 26, 30]. Am häufigsten wird heutzutage die endoskopische Mukosaresektion (EMR) durchgeführt [13]. Ebenfalls akzeptiert ist die klassische Polypektomie. Mit der endoskopischen Submukosadissektion (ESD) steht ein endoskopisches Verfahren zur En-bloc-R0-Resektion von gastrointestinalen Neoplasien zur Verfügung, das vor kurzem von Shimizu und Kaminishi [30] auch für die endoskopische Therapie von Magenkarzinoiden vorgeschlagen wurde. Es liegen hierzu noch keine Erfahrungsberichte vor. Andererseits wurden nach Polypektomie/Mukosektomie von kleinen ( $\leq 20$  mm), gut differenzierten Typ-1-Magen-NET, die keine Lymphknotenmetastasen, keine Angioinvasion und keine Infiltration der Muscularis propria aufwiesen, bislang keine Lokalrezidive beobachtet, die die Prognose des Patienten beeinflusst hätten. Die endoskopische Abtragung von Typ-1- bzw. Typ-2-Magen-NET dient der optimalen Risikostratifizierung.

#### Typ-1-Magen-NET von 1–2 cm Durchmesser

Typ-1-Magen-NET von 10,1–20 mm Durchmesser werden derzeit in verschiedenen Zentren und in verschiedenen Ländern unterschiedlich behandelt. Die gängigen Vorgehensweisen beinhalten zum einen die endoskopische Abtragung gefolgt von der endoskopisch-histologischen, einschließlich der endosonographischen Überwachung [10, 17, 25] und zum anderen chirurgisch-operative Therapieformen [1, 3, 4, 6, 10, 32, 33, 35, 37]. Wird beim chirurgischen Vorgehen nicht der gesamte Magen entfernt, schließt sich der Operation wiederum die endoskopisch-histologische und endosonographische Überwachung des Restmagens an. Kontrollierte prospektive Studien zu den unterschiedlichen Verfahrensweisen fehlen bislang.

Die derzeit vorliegenden retrospektiven Daten erlauben nicht, einen Überlebensvorteil einer der verschiedenen Therapiestrategien zu belegen [1, 3, 4, 6, 10, 17, 25, 32, 33, 35, 37]. So war beispielsweise in Japan in den 1970–1990er Jahren die (partielle oder totale) Gastrektomie die vorherrschende Therapiestrategie für Typ-1-Magen-NET [10, 37]. Interessanterweise hat ein ausgewiesenes chirurgisches Zentrum vor kurzem eine Strategieänderung vorgenommen und vorgeschlagen, japanische Patienten mit multifokalen Typ-1-Magenkarzinoiden (multiplen, gut differenzierten neuroendokrinen Magentumoren) bis 20 mm Durchmesser konservativ zu behandeln und zu überwachen [10].

Die Empfehlung, gut differenzierte Magen-NET, die kleiner als 2 cm sind, primär zu operieren, wird allgemein akzeptiert,

wenn sich Hinweise für eine Angioinvasion, eine Infiltration der Muscularis propria oder eine Lymphknotenmetastasierung ergeben.

### Gut differenzierte NET des Magens mit Risikofaktoren

Während in den USA gut differenzierte, nicht-metastasierte Typ-1- und Typ-2-Magen-NET bis zu einem Durchmesser von 3 cm meist konservativ oder minimal invasiv behandelt wurden [17], wurde in Japan bei gut differenzierten Magen-NET, die größer als 1 cm waren, generell die Operation in Betracht gezogen oder gar empfohlen [32, 33, 37]. Vergleichende prospektive Studien zu den unterschiedlichen Vorgehensweisen fehlen bislang.

Heutzutage besteht in Europa ein weitgehender Konsens, dass bei NET > 2–3 cm ein primär chirurgisches Vorgehen indiziert ist [12, 17, 25, 32]. Auch sollen alle neuroendokrinen Karzinome und dies unabhängig von ihrer Größe interdisziplinär diskutiert werden. Allerdings sind viele Patienten mit Typ-1-Magen-NET 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. In diesen Fällen müssen die Vorteile aber auch die Risiken des konservativen oder minimal invasiven Vorgehens verständlich und offen mit dem Patienten besprochen werden.

### Typ-2-Magen-NET

Empfehlungen für die medikamentöse oder chirurgische Therapie von Typ-2-NET des Magens können sich nur auf Kasuistiken oder kleine Fallserien stützen [2, 23]; es fehlen bislang Studien an größeren Kollektiven von MEN-1-Patienten. Wird aber die Indikation zur Operation gestellt, dann ist die totale Gastrektomie einer Magenteilresektion vorzuziehen.

### Typ-3-Magen-NET

Singuläre Typ-3-Magen-NET über 10 mm sollen primär operiert werden, da sie bei Diagnosestellung meist die obengenannten Risikofaktoren aufweisen. Liegt bereits eine Metastasierung in die Leber vor, besteht prinzipiell eine Palliativsituation. Aufgrund der günstigen Tumorbiologie von gut differenzierten NE Karzinomen hat aber eine „debulking-Chirurgie“ und die Ablation/Resektion von gut differenzierten Lebermetastasen einen festen Stellenwert [28].

### Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome des Magens

Schlecht differenzierte (G3) neuroendokrine NET des Magens/ Magenkarzinome, die tumorbiologisch und morphologisch den klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge gleichgesetzt werden können, eignen sich nicht für die endoskopische Lokaltherapie, selbst wenn ungewöhnlicherweise ein T1-Stadium vorliegen sollte [26]. 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 [22]. Bei primär resezierten schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen wird i.d.R. zu einer postoperativen Chemotherapie geraten [21, 22]; 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-Karzinomen auftreten [26]. Für die antineoplastische System-

therapie von fortgeschrittenen G3-NE-Magenkarzinomen fehlen kontrollierte Studien [9, 28]. Im klinischen Alltag orientiert sich deshalb die medikamentöse Therapieempfehlung meist an der für kleinzellige neuroendokrine Bronchialkarzinome.

### Exokrin-endokrin differenzierte Karzinome des Magens

Karzinome des Magens, die zusätzlich zu Ihrer glandulären, schleimproduzierenden (exokrinen) Komponente eine endokrine Zellpopulation enthalten oder die aus einem glandulär-schleimproduzierenden Adenokarzinom neben einem neuroendokrinen Tumor („Kollisionstumor“) bestehen, sind bislang noch nicht besprochen worden und sollen hier nur kurz erwähnt werden. Bei allen diesen Tumoren gilt der Grundsatz, dass die Prognose des vorliegenden Tumors durch den exokrinen Anteil bestimmt wird [31]. Dies bedeutet, dass primär operiert werden soll und sich das therapeutische Vorgehen dabei ganz nach den Leitlinien zur Behandlung des gewöhnlichen Adenokarzinoms des Magens richtet.

#### kurzgefasst

**(Neuro-) Endokrine Karzinome und endokrin-exokrin differenzierte Karzinome des Magens bedürfen der interdisziplinären Diskussion und Betreuung.**

### Klinische Hypersekretionssyndrome

Ein Karzinoidsyndrom oder ein ZES entwickelt sich nur im Ausnahmefall [12, 14]. Stabile Somatostatinanaloga und  $\alpha$ -Interferone kontrollieren das Karzinoidsyndrom bei 70–90% der Patienten sehr effektiv [28]; sie sind die Medikamente der Wahl. Aufgrund der besseren Verträglichkeit wird die Therapie i.d.R. mit stabilen Somatostatinanaloga wie Octreotid oder Lanreotid durchgeführt.

Beim ZES stellen Protonenpumpeninhibitoren die medikamentöse Therapie der Wahl dar [28]. Oftmals ist eine kurative Resektion des Gastrinoms (und der Metastasen) nicht möglich. Die exzessive Freisetzung von Gastrin aus dem Gastrinom führt zur Übersäuerung des Magens. Protonenpumpeninhibitoren verhindern nicht nur vollständig die rezidivierenden gastroduodenalen Erosionen/ Ulzera und die Refluxkrankheit, sondern auch die chronische Diarrhö. Die Dosierung des Protonenpumpenhemmers muss aber individuell angepasst werden; gelegentlich ist für die optimale Einstellung eine Magen-pH-Metrie unter laufender PPI-Therapie erforderlich. Andere säureblockierende Substanzklassen wie H<sub>2</sub>-Blockern oder Antazida haben bei der Langzeittherapie des ZES keinen Stellenwert.

### Früherkennung von Magen-NET

Die Vorsorgegastroskopie zur Früherkennung des Magenkarzinoms ist bislang nur in wenigen Ländern Asiens, insbesondere in Japan etabliert [11]. Jedoch auch ohne Vorsorgegastroskopie werden neuroendokrine Magenepithelneoplasien zunehmend in früheren Stadien diagnostiziert [14, 17, 18, 19, 20, 32, 33]. Wurden in den USA in den 1950er und 1960er Jahren noch 23,8% der NET des Magens im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so sank deren Anteil in den 1990er Jahren auf 6,5–7,9% [17, 18, 19, 20]. Aus Japan wird mit aktuell 5,1% der niedrigste Prozentsatz an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung berichtet [14]. Zeitgleich hat sich das 5-Jahres-Überleben der im SEER-Register erfassten Patienten mit neuroendokrinen Magentumoren von 51% in den 1970er und 1980er Jah-

ren, auf 63% in den 1990er Jahren [18, 19, 20] und laut dem jüngsten Bericht von Landry et al. [17] schließlich auf 71% verbessert. Viele der neuroendokrinen Magentumoren werden in der westlichen Welt „en passant“ im Rahmen einer Gastroskopie diagnostiziert, die unter anderer Indikationsstellung erfolgt. Obgleich keine systematischen Vorsorgeprogramme implementiert wurden, hat diese endoskopische „en passant“-Früherkennung ganz offensichtlich zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei Patienten mit NET des Magens geführt [14, 17, 18, 19, 20, 32, 33].

Insbesondere kann jüngeren Patienten mit einer autoimmun-chronisch-atrophischen Gastritis zu einer endoskopisch-biopsischen Überwachung alle 3–5 Jahre geraten werden. Da sich bei rund 23% der MEN1-Patienten Typ-2-Magenkarzinome entwickeln, ist dies auch MEN1-Patienten zu empfehlen [2, 29]. Dabei sollen systematisch Biopsien aus allen Magenbereichen sowie aus allen polypösen knötchenartigen Veränderungen entnommen werden; als Untersuchungsintervall wird meist 2–3 Jahre empfohlen. Die Indikation zur Duodenoskopie bei MEN1-Patienten ergibt sich aus dem hohen Risiko für duodenale NET, insbesondere für Gastrinome [29]. Kontrollierte prospektive Studien zur Effektivität einer derartigen Überwachung fehlen noch.

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Magen-NET nehmen drastisch an Häufigkeit zu und werden zunehmend in frühen Stadien festgestellt.
- ▶ Gut differenzierte, multifokale Magen-NET ( $\leq 1-2$  cm) sollen konservativ behandelt und endoskopisch überwacht werden; sie haben eine exzellente Prognose. (Neuro-)Endokrine Karzinome müssen interdisziplinär betreut werden.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

#### Literatur

- 1 Ahlman H, Kolby L, Lundell L et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1994; 55: 77–85
- 2 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: 1582–1591
- 3 Borch K, Ahrén B, Ahlman H et al. Gastric carcinoids: Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64–73
- 4 Dakin G, Warner R, Pomp A et al. Presentation, treatment, and type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 2006; 93: 368–372
- 5 Grabowski P, Scherübl H. Expression of neuroendocrine markers in undifferentiated carcinomas of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4795–4797
- 6 Guillem P. Gastric Carcinoid tumours. In there a place for antrectomy? *Ann Chir* 2005; 130: 323–326
- 7 Hassan M, Phan A, Li D et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123: 867–73
- 8 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655–64
- 9 Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors with inhibitors of growth factor receptors and their signaling pathways: Recent advances and future perspectives. *World J Gastroenterology* 2008; 14: 2461–73
- 10 Hosokawa O, Kaizaki Y, Hattori M et al. Long-term follow up of patients with multiple gastric carcinoids associated with type A gastritis. *Gastric Cancer* 2005; 8: 42–46
- 11 Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1112–1115
- 12 Hou W, Schubert M. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 123–133
- 13 Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003; 35: 203–206
- 14 Ito T, Tanaka M, Sasano H et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 497–500
- 15 Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69–74
- 16 Klöppel G, Rindi G, Anlauf M et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451: S9–27
- 17 Landry C, Brock G, Scoggins C. A Proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncology* 2009; 16: 51–60
- 18 Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959
- 19 Modlin I, Lye K, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 23–32
- 20 Modlin I, Oberg K, Chung, D et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72
- 21 Namikawa T, Kobayashi M, Okabayashi T et al. Primary gastric small cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 256–261
- 22 Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 212–215
- 23 Norton JA, Melcher ML, Gibril F, Jensen RT. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery* 2004; 136: 1267–1274
- 24 Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401
- 25 Ruszniewski P, Fave G, Cadiot G et al. Well-differentiated NE gastric tumors/ carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158–164
- 26 Saka M. A Case of Recurrent Gastric Carcinoid Tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 801
- 27 Scherübl H. Options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 203
- 28 Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendokrine gastrointestinale Tumore. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S81–S83
- 29 Scherübl H, Schaaf L, Raue F et al. Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumore und multiple endokrine Neoplasie Typ1. Teil 1: Aktuelle Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 630–633
- 30 Shimizu N, Kaminishi M. Management of patients with neuroendocrine tumors of the esophagus, stomach, and duodenum. *Nippon Geka Gakki Zasshi* 2008; 109: 147–151
- 31 Shinohara T, Ohyama S, Nagano H et al. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2003; 6: 262–266
- 32 Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today* 1997; 27: 892–901
- 33 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: An analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–1595
- 34 Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (In collaboration with 9 pathologists from 4 countries). Histological typing of endocrine tumours. Second Edition. WHO international histological classification of tumours. Berlin: Springer, 2000
- 35 Wängberg B, Grimelius L, Granérus G et al. The role of gastric resection in the management of multicentric argyrophil gastric carcinoids. *Surgery* 1990; 108: 851–857
- 36 Wiedenmann B, Bäder M, Scherübl H et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor imaging with somatostatin-receptor scintigraphy. *Sem Oncology* 1994; 21: 29–32
- 37 Yamamoto C, Aoyagi K, Hizawa K et al. A case of multiple gastric carcinoid associated with type A gastritis. *Gastroenterol Endoscopy* 1997; 39: 659–664
- 38 Zimmer T, Scherübl H, Faiss S et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62: 45–50