

# Neuroendokrine Neoplasien des Rektums auf dem Vormarsch – ein Update

## Rectal Carcinoids on the Rise – Update

### Authors

H. Scherübl<sup>1</sup>, G. Klöppel<sup>2</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie und GI Onkologie, Vivantes-Klinikum Am Urban

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Kiel

### Schlüsselwörter

- Rektumkarzinom
- Karzinoidsyndrom
- untere gastrointestinale Blutung
- kolorektales Karzinom
- gastrointestinale Blutung
- gastroenteropankreatische Tumoren

### Key words

- rectal carcinoma
- carcinoid syndrome
- lower gastrointestinal bleeding
- colorectal carcinoma
- gastrointestinal bleeding
- gastro-entero-pancreatic tumours

received 8.7.2008  
accepted 13.10.2008

### Bibliography

DOI 10.1055/s-2008-1027930  
Z Gastroenterol 2009; 47:  
365–371 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0044-2771

### Correspondence

**Prof. Dr. Hans Scherübl**  
Klinik für Innere Medizin,  
Gastroenterologie und  
Gastrointestinale Onkologie,  
Vivantes-Klinikum Am Urban  
Dieffenbachstraße 1  
10967 Berlin  
Tel.: ++49/30/1 30 22 52 01  
Fax: ++49/30/1 30 22 52 05  
hans.scheruebl@vivantes.de

### Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien des Rektums sind auf dem Vormarsch: In den USA haben sie in den letzten 35 Jahren um 800–1000% an Häufigkeit zugenommen. Wahrscheinlich hängt die drastische Zunahme mit der Einführung der Vorsorgekoloskopie zusammen, die auch dazu führte, dass „inzidental“ gefundene neuroendokrine Rektumtumoren/-karzinome kleiner sind als früher. Für die Größenbestimmung und Infiltrationstiefe des Tumors und zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist die Endosonografie die Methode der Wahl. Tumoren von <10 mm Größe, die nicht in die Muscularis propria infiltrieren, können i. d. R. endoskopisch entfernt werden. Findet sich histologisch eine Lymph- oder Blutgefäßinvasion oder andere Hinweise einer Lymphknotenmetastasierung, ist die chirurgische Lymphknoten-dissektion indiziert. Neuroendokrine Rektumneoplasien („rectal carcinoids“) von 10,1–20 mm Durchmesser haben ein Metastasierungsrisiko von 17–42 (81)%, für neuroendokrine Rektumneoplasien von >20 mm steigt dieses Risiko auf 60–80% an. Ein Karzinoidsyndrom wird selbst bei fernmetastasierten neuroendokrinen Rektumkarzinomen selten beobachtet. Stabile Somatostatinanaloga und Interferon- $\alpha$  stellen die medikamentöse Therapie der Wahl des Karzinoidsyndroms dar. Dank der zunehmenden Früherkennung von neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen konnte in den letzten 30 Jahren die Prognose der Patienten erheblich verbessert werden. Zusätzlich zur Früherkennung von kolorektalen Adenomen und Adenokarzinomen ermöglicht die Vorsorgekoloskopie somit auch die Früherkennung und frühe Therapie von neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen.

### Abstract

Rectal carcinoids are becoming more common: in the USA they have increased in frequency by 800–1000% in the past 35 years. This dramatic increase is probably related to the introduction of colonoscopic screening which also results in the “incidentally” detected neuroendocrine rectal tumours/carcinomas being smaller than in the pre-screening era. Endosonography is the method of choice for determining the size and depth of penetration of the tumours and for detecting lymph node metastases. Tumours of <10 mm in size that have not infiltrated the muscularis propria can usually be removed endoscopically. When invasion of lymph or blood vessels or lymph node metastases are found, surgical resection of the lymph nodes is indicated. Neuroendocrine rectal neoplasms (rectal carcinoids) of 10.1–20 mm in diameter have a metastasis risk of 17–42 (81)% for neuroendocrine rectal neoplasms >20 mm in size this risk increases to 60–80%. A carcinoid syndrome is rarely observed, even in cases of distant metastases of neuroendocrine rectal carcinomas. Stable somatostatin analogues and interferon- $\alpha$  constitute the drug therapies of choice for carcinoid syndrome. As a result of the increasing early detection of rectal carcinoids/carcinomas the prognosis for the patients has improved considerably in the last 30 years. In addition to the early detection of colorectal adenoma and adenocarcinoma, screening colonoscopy also makes possible the early detection and early therapy for neuroendocrine rectal tumours/carcinomas.

## Neuroendokrine gastrointestinale Neoplasien auf dem Vormarsch

Gut differenzierte neuroendokrine gastrointestinale Neoplasien (Karzinoide) gelten landläufig als sehr selten. Die jüngsten Daten des US-amerikanischen Surveillance-Epidemiology-and-End-Results-Registers (SEER-Registers) zeigen aber, dass diese Neoplasien auf dem Vormarsch sind.

So stieg in den letzten 30 Jahren in den USA die Inzidenz der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren/Karzinome insgesamt um 720%, die der gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren/Karzinome des Rektums („rectal carcinoids“) sogar um ~1000% an [1, 2] (● **Abb. 1**). Auch hierzulande nehmen die neuroendokrinen gastrointestinalen Neoplasien und insbesondere die neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinome deutlich an Häufigkeit zu. Die Inzidenz neuroendokriner gastroenteropankreatischer Neoplasien dürfte in Deutschland inzwischen bei 3–5 pro 100 000 Einwohner liegen; verlässliche Daten dazu sind leider nicht verfügbar.

Die Ursachen dieser epidemiologischen Entwicklungen sind bislang nicht untersucht worden. Im Falle der neuroendokrinen Rektumneoplasien wird jedoch ein Zusammenhang mit der steigenden Zahl von endoskopischen Untersuchungen, insbesondere der Vorsorgekoloskopie diskutiert [1, 3]. So fanden Kaminski et al. [4] im Rahmen von 50 148 Vorsorgekoloskopien bei 24 Patienten insgesamt 25 neuroendokrine Rektumtumoren/-karzinome.

Neuroendokrine gastrointestinale Neoplasien verdienen also unsere Aufmerksamkeit. Vor dem Hintergrund, dass heutzutage (mehr als) 50% der neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinome im asymptomatischen Stadium bei einer unter anderer

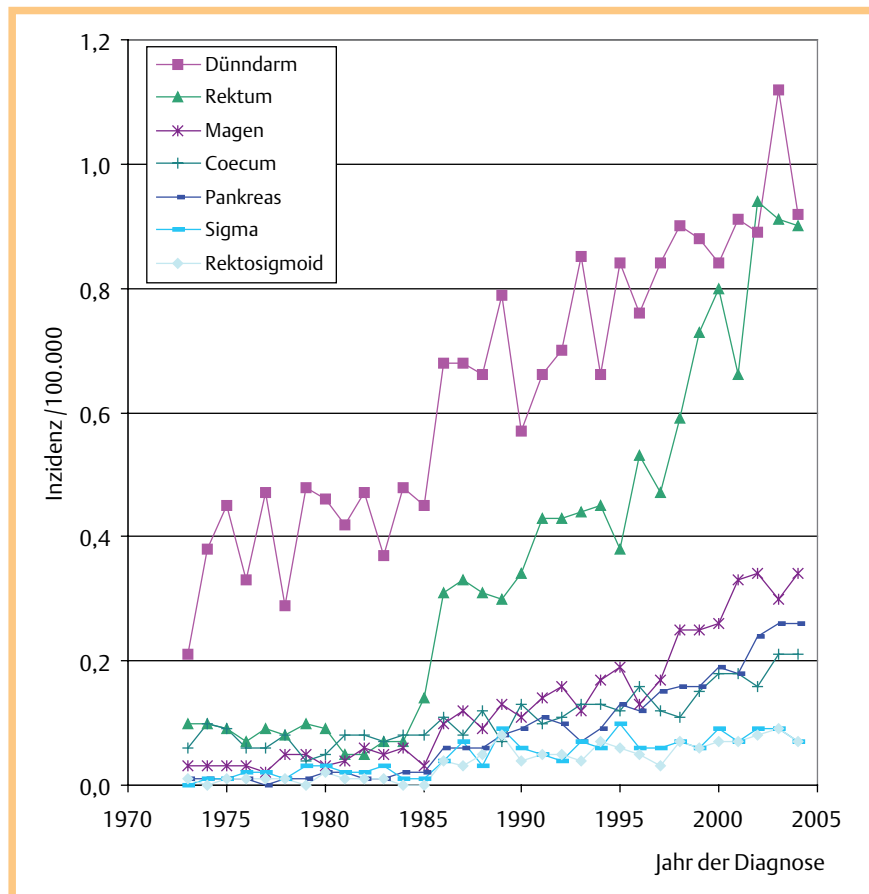
Indikationsstellung erfolgenden Rektoskopie, Sigmoidoskopie oder (Ileo-)Koloskopie festgestellt werden [1–5], soll hier das derzeitige Management neuroendokriner Rektumneoplasien besprochen werden. Zu diesen gehören die gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren/Karzinome des Rektums, die traditionell als Rektumkarzinoide („rectal carcinoids“) bezeichnet werden, aber auch die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome, die tumorbiologisch den klein- und großzelligen neuroendokrinen Bronchialkarzinomen nahe stehen. Gut differenzierte neuroendokrine Rektumneoplasien, die histologisch einen Gefäßeinbruch oder eine Infiltration der Muscularis propria aufweisen oder die metastasiert haben, werden laut WHO als gut differenzierte neuroendokrine Rektumkarzinome klassifiziert.

## Klinik und Diagnostik

Etwa 50% der neuroendokrinen Rektumneoplasien sind asymptomatisch [5]. Bei den symptomatischen neuroendokrinen Rektumneoplasien sind als „typische“ Symptome die Hämatochezie, veränderte Stuhlgewohnheiten, die Obstipation, anorektales Missempfinden, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen zu nennen.

Ein Karzinoidsyndrom findet sich in weniger als 1% der neuroendokrinen Rektumneoplasien [5–10], da sie nur selten Serotonin produzieren. Ihre Hormonproduktion konzentriert sich auf Glukagon-like-Peptid und PP; keines der beiden Peptide ruft spezifische klinische Symptome hervor.

Der diagnostische Algorithmus beginnt mit der Endoskopie und der Gewebeentnahme zur histologischen Abklärung. Daran



**Abb. 1** Epidemiologische Zunahme der Inzidenz gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren/Karzinome in den USA im Zeitraum 1973–2004. Die alterskorrigierten Inzidenzen sind für die verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors separat dargestellt. Modifiziert nach [1].

schließt sich (in allen Fällen) der endoskopische Ultraschall als ein sehr sensitives diagnostisches Verfahren an. Der endoskopische Ultraschall ermöglicht die Bestimmung der Größe der neuroendokrinen Neoplasie, der auf die Submukosa beschränkten oder darüber hinausgehenden Infiltration und er beurteilt die lokoregionären Lymphknoten. Die Sensitivität liegt bei 87–93% [10].

Oberbauchsonografie oder CT des Abdomens kommen für die Frage nach Lebermetastasen und ein CT bzw. MRT des kleinen Beckens zur Suche nach Lymphknotenmetastasen (außerhalb der Reichweite des endoskopischen Ultraschalls) und bei großen oder stenosierenden Karzinomen zur Bestimmung des Abstands zur mesorektalen Faszie (Dünnschicht-MRT in MERCURY-Technik) zum Einsatz. Zur Ausbreitungsdiagnostik (Staging) von neuroendokrinen Rektumkarzinomen gehört auch die Röntgenuntersuchung des Thorax. Die Somatostatinrezeptorzintigrafie ist eine sehr nützliche Ganzkörper-Untersuchungstechnik zum Nachweis okkulter Metastasen [11].

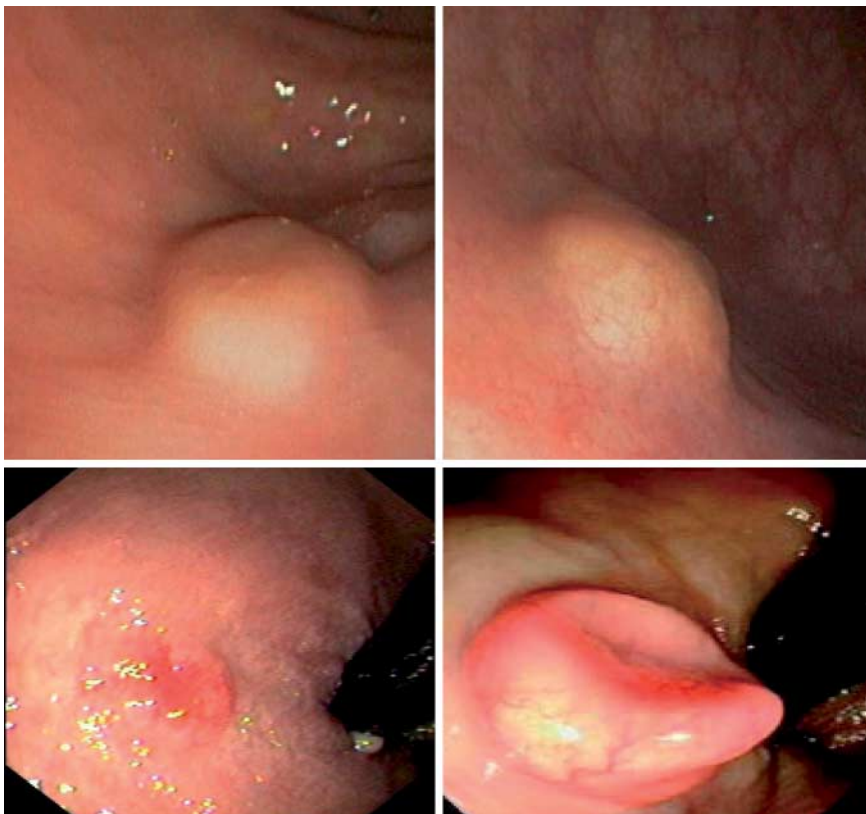
### Pathologie, Metastasierungsrisiko und Prognose

Gut differenzierte neuroendokrine Rektumtumoren/-karzinome, auch bekannt als Rektumkarzinoide, imponieren meist als glatte, oftmals runde und bewegliche submukosale Tumoren, aber auch als eine umschriebene Verdickung der Mukosa und Submukosa, wobei die Schleimhaut über dem Tumor oft einen gelblichen Schimmer zeigt (● **Abb. 2**). Die Tumoren sind zumeist bis 1 cm groß und nur selten größer als 2 cm. Histologisch sind die Tumorzellen monomorph und trabekulär angeordnet. Immunhistologisch exprimieren sie immer Synaptophysin (als neuroendokrinen Marker), häufig Glukagon, Glicentin und pankreatisches Polypeptid (PP) und selten Serotonin und Chromo-

granin A. Die proliferative Aktivität liegt zumeist unter 2%. Dies entspricht einem G1-Status nach der kürzlich vorgestellten Gradeinteilung der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems [12]. Rektale gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit einem G2-Status (proliferative Aktivität zwischen 2 und 20%) sind selten. Selten sind auch schlecht differenzierte neuroendokrine Rektumkarzinome [13]. Sie liegen alle in ihrer proliferativen Aktivität über 20%, entsprechend einem G3-Status. Zumeist bestehen sie aus relativ kleinen Zellen mit chromatindichtem Kern und einem soliden Wachstumsmuster und ähneln kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Gelegentlich finden sich auch großzellige Varianten. Hormone können zumeist nicht nachgewiesen werden. Die Ki-67-Expression soll regelhaft bestimmt werden. Untergruppen von neuroendokrinen Rektumneoplasien werden als Adenokarzinomide oder Becherzellkarzinomide klassifiziert [5].

### Metastasierungsrisiko

Zum Diagnosezeitpunkt sind laut US-amerikanischem SEER-Register 4–18% der neuroendokrinen Rektumneoplasien metastasiert [5, 14]. Prädiktoren des Metastasierungsrisikos sind Tumorgöße, Invasionstiefe, Gefäßinvasion, Mitoserate/Ki-67-Index und histopathologischer Phänotyp [5, 12, 15–17]. Lange Zeit galt die Größe der Rektumneoplasie als einfacher und verlässlicher Parameter des Metastasierungsrisikos. In der westlichen Welt/SEER-Register wurde bislang davon ausgegangen, dass neuroendokrine Rektumneoplasien  $\leq 10$  mm zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in etwa 3% der Fälle Lymphknotenmetastasen haben, während für Neoplasien von 10,1–20 mm Durchmesser ein Risiko von 17–42 (81)% und für Neoplasien  $> 20$  mm eine Metastasierungsrate von 60–80% angegeben werden [5, 14, 18–22]. Die größte bislang publizierte Fallserie von 849 submukosalen neuroendokrinen Rektumneoplasien (des japanischen



**Abb. 2** Endoskopiebefunde verschiedener neuroendokriner Rektumneoplasien. Die Bestimmung der Tiefeninfiltration von neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen ist mit der konventionellen Endoskopie nicht immer zuverlässig möglich; hierfür ist die Endosonografie die Methode der Wahl. Shim et al. [33] beobachteten bei 3 von 4 Patienten mit einer exulzerierten neuroendokrinen Rektumneoplasie entweder eine Infiltration der Muscularis propria, eine Lymphknoten- oder eine Lebermetastasierung. Der Endoskopiebefund eines dieser 4 Patienten ist im Bild rechts unten dargestellt.

Krebsregisters Niigata) ergab, dass submukosale neuroendokrine Rektumneoplasien von  $\leq 5$  mm in 3,7% (8/216) metastasiert hatten [9]. Bei submukosalen neuroendokrinen Rektumneoplasien  $\leq 10$  mm ist das Metastasierungsrisiko mit 9,7% (58/595) dem von submukosalen Adenokarzinomen (von  $\leq 10$  mm Größe) vergleichbar. Dagegen zeigten neuroendokrine Rektumtumoren von  $\leq 10$  mm und ohne Gefäß- oder Muscularis-propria-Infiltration keinen Lymphknotenbefall; das 5-Jahres-Überleben dieser Gruppe beträgt in Japan 98,9–100% [6–9]. Submukosale neuroendokrine Rektumneoplasien von 10,1–20 mm Durchmesser weisen laut dem japanischen Niigata-Register hingegen eine Metastasierungsrate von 27,6% (42/152) auf.

### ENET-Klassifikation

Die European Neuro-Endocrine Tumor Society (ENETS) hat eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine gastrointestinale Neoplasien vorgeschlagen [12, 23]. **Tab. 1** gibt die vorgeschlagene TNM-Klassifikation für die rektalen neuroendokrinen Tumoren/Karzinome wieder.

### Prognose

Das 5-Jahres-Überleben von fernmetastasierten neuroendokrinen Rektumkarzinomen beträgt 15–30% [5–8]. Lymphogen metastasierte, gut differenzierte neuroendokrine Rektumkarzinome (ohne Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) zeigen mit 54–73% ein 5-Jahres-Überleben, das dem von lymphogen metastasierten Dickdarmadenokarzinomen durchaus vergleichbar ist [5–9, 15]. Neuroendokrine Rektumtumoren ( $< 1$  cm) ohne Lymphknotenmetastasen und ohne histologischen Gefäßeinbruch und ohne Infiltration der Muscularis propria haben mit einem 5-Jahres-Überleben von 98,9–100% eine exzellente Prognose [5–9, 22].

### Syn- und metachrone Tumoren

Rektumkarzinome treten i. d. R. singularär auf; in 2–4,5% der Fälle finden sich allerdings multiple Rektumkarzinome [24]. Auch bei multiplen gut differenzierten Rektumkarzinomen  $< 1$  cm, die keine Angioinvasion oder Infiltration der Muscularis propria oder Lymphknotenbeteiligung aufweisen, wird i. d. R. nicht zu einem aggressiven chirurgischen Vorgehen geraten. Patienten mit Rektumkarzinomen erkranken in 10–22% syn- bzw. metachron an anderen malignen Tumoren [5, 21]. Die Gründe für dieses hohe Risiko von Zweitmalignomen sind unverständlich. Möglicherweise spielen gemeinsame prädisponierende Faktoren wie Diabetes mellitus und Adipositas eine Rolle [25].

### Therapie

Bei der Planung der Therapie wird bei den gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren/Karzinomen des Rektums üblicherweise unterschieden zwischen Neoplasien  $\leq 10$  mm, Neoplasien von 10,1–20 mm und Neoplasien mit einem Durchmesser  $\geq 20$  mm. Unabhängig von der Stratifizierung nach der Größe des Primärs sind aber das Allgemeinbefinden des Patienten, das Alter, Komorbiditäten, die stattgehabte Metastasierung und prognostische Parameter wie Gefäßinvasion, Infiltrations-tiefe und das Tumorgrading für die Therapieempfehlung zu berücksichtigen.

**Tab. 1** Vorschlag für eine TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren/Karzinome des Kolons und Rektums (nach [12] und [23]).

<b>T</b>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	kein Hinweis auf einen Primärtumor		
T1	Tumor infiltriert die Mukosa oder Submukosa		
	T1a $< 1$ cm		
	T1b 1–2 cm		
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria oder $> 2$ cm		
T3	Tumor infiltriert die Subserosa/das perikolische/perirektale Fettgewebe		
T4	Tumor infiltriert direkt andere Organstrukturen und/oder ist in das viszerale Peritoneum perforiert		
	T(m) bei multiplen Tumoren		
<b>N</b>			
NX	regionaler Lymphknotenstatus kann nicht beurteilt werden		
N0	keine regionale Lymphknotenmetastase		
N1	regionale Lymphknotenmetastase		
<b>M</b>			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastase		
<b>Stadium</b>			
TNM Stadium IA	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T4	N0	M0
Stadium IIIB	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

### Management von Tumoren/Karzinomen $\geq 20$ mm

Generell sollen neuroendokrine Neoplasien des Rektums, die  $> 20$  mm messen, die die Muscularis propria oder Blutgefäße invadieren, Nekrosen, eine proliferative Aktivität über 20% (G3) oder eine „atypische“ Zytologie aufweisen, tumorbiologisch wie ein rektales Adenokarzinom eingestuft werden [17]. Diese neuroendokrinen Neoplasien haben in 60–80% der Fälle metastasiert. Im Falle einer Fernmetastasierung beträgt das 5-Jahres-Überleben 15–30% [5–8, 14, 41]. Für die Palliativsituation fehlen bislang kontrollierte Studien zu potenziell lebensverlängernden Chemotherapien, aber auch zur Wirksamkeit von modernen Targettherapien [26, 27]. Entsprechende klinische Studien sind dringend erforderlich. Ein Karzinoidsyndrom, bedingt durch die Sekretion von Serotonin, entwickeln nur sehr wenige Patienten mit neuroendokrinen Rektumneoplasien [5–10]. Stabile Somatostatinanaloga und  $\alpha$ -Interferone kontrollieren das Karzinoidsyndrom bei 70–90% der Patienten sehr effektiv [26]; sie sind die Medikamente der Wahl.

### Management von Tumoren/Karzinomen $\leq 10$ mm

Die überwiegende Mehrzahl (66–80%) der neuroendokrinen Rektumneoplasien gehört zu dieser Gruppe. Meist können diese Neoplasien ( $\leq 10$  mm) endoskopisch vollständig (R0) entfernt werden. Eine (2-zeitige) Lymphknotendisektion ist allerdings indiziert bei neuroendokrinen Rektumkarzinomen mit nachgewiesener Infiltration der Lymphgefäße oder der Blutgefäße oder der Muscularis propria sowie bei stattgehabter Lymphknotenmetastasierung [6–9, 20, 28].

## Endoskopische Verfahren

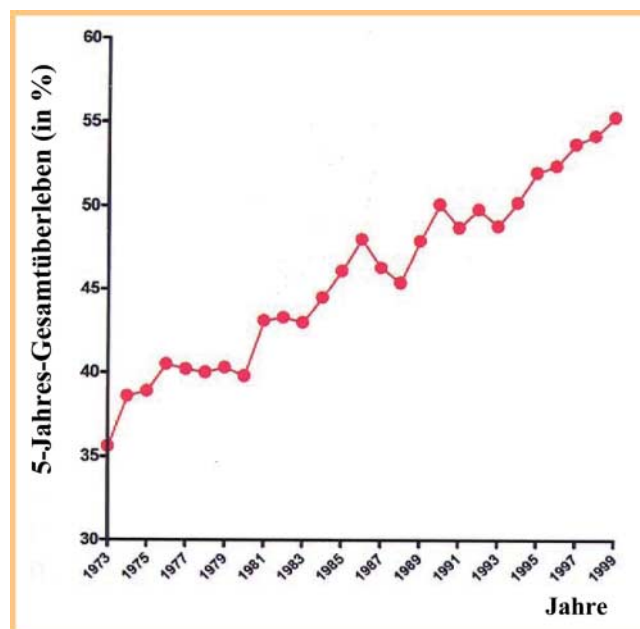
Verschiedene Verfahren der endoskopischen Mukosaresektion mit Schlingen, Saugkappen- oder gummibandunterstützte Techniken sind zur Entfernung neuroendokriner Rektumtumoren eingesetzt worden [29–35]. Da die neuroendokrinen Tumoren meist die Submukosa infiltrieren, haben japanische Kollegen [29, 31] ein eigenes Ligatursystem für neuroendokrine Rektumtumoren entwickelt. Ihnen gelang damit die komplette endoskopische Entfernung (R0) bei 95,3 bzw. 100% ihrer insgesamt 69 Patienten. Neuroendokrine Rektumtumoren sollen (sub-)mukosektomiert werden, da selbst bei kleinen Tumoren ( $\leq 5$  mm) eine „Abtragung“ mittels Biopsiezange oftmals keinen sicher freien Resektionsrand ergibt [4, 21, 30, 32]. So war bei 16 von 24 Patienten, die im Rahmen eines Koloskopievorsorgeprogramms diagnostiziert wurden, die initiale endoskopische „Abtragung“ der neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinome mikroskopisch unvollständig bzw. der Resektionsrand nicht sicher zu beurteilen [4]. Vor der Abtragung war allerdings keine Ausbreitungsdiagnostik und insbesondere keine Endosonografie durchgeführt worden. Nicht bzw. nicht sicher tumorfreie Resektionsränder wurden auch bei 38/48 (83%) „rectal carcinoids“ ( $< 1$  cm) des Brigham and Women's Hospital, Boston, USA, sowie bei 9/30 (30%) „rectal carcinoids“ des Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, berichtet [21, 32]. Wird vor der Mukosektomie bzw. endoskopischen Submukosadisektion eine Endosonografie durchgeführt, so fällt die Rate der Interventionen mit histologisch nicht (sicher) freiem Resektionsrand auf 4,8–17% ab [29, 32]. Obwohl der natürliche Verlauf von inkomplett abgetragenen, gut differenzierten neuroendokrinen Rektumneoplasien ( $< 10$  mm) in den allermeisten Fällen unkompliziert ist, sind Lokalrezidive und/oder Metastasierungen beschrieben worden. Aufgrund der geringen Aggressivität von gut differenzierten (G1), neuroendokrinen Rektumkarzinomen kann es 5–13 Jahre dauern, bis eine stattgehabte lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung klinisch manifest wird [20, 21]. Bei unvollständig abgetragenen neuroendokrinen Rektumneoplasien ( $\leq 10$  mm) muss analog zum Adenokarzinom vor einer geplanten lokalen Therapie das Stadium bestimmt werden (Endosonografie, Somatostatinrezeptorszintigrafie, CT/MRT). Für die lokale Behandlung eignen sich, sofern das Staging keinen Hinweis für eine Metastasierung, für eine Angioinvasion oder für eine Infiltration der Muscularis propria ergeben hat, die transanale (mikro-)chirurgische Exzision [36], aber auch alle endoskopischen Techniken, die den Resttumor komplett entfernen können. Da die Abtragungsstelle rasch re-epithelialisiert und kleine Rektumtumoren dann evtl. nicht mehr aufzufinden sind, muss schnell gehandelt werden. Angesichts der häufigen Submukosainfiltration (in 75–96% der Fälle) sind Verfahren der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) von besonderem Interesse. In den bislang vorliegenden Fallserien werden für die ESD Erfolgsraten von bis zu 100% berichtet [37, 38].

Exulzerierte (schlecht differenzierte) neuroendokrine Rektumkarzinome eignen sich nicht für die endoskopische Resektion (Abb. 2); hier ist primär ein chirurgisches Vorgehen indiziert. Neuroendokrine Rektumkarzinome, die die Muscularis propria, Blut- oder Lymphgefäße infiltrieren oder die schlecht differenziert (G3) sind, erfordern eine interdisziplinäre Diskussion mit dem Chirurgen. Das perioperative Risiko einer tiefen anterioren Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision bzw. einer abdominoperinealen Resektion muss dabei gegen

das Risiko einer Metastasierung bei konservativerem Vorgehen abgewogen werden. Das (physiologische) Alter des Patienten und Komorbiditäten sind hierbei zu berücksichtigen.

## Management der Tumoren/Karzinome von 10,1–20 mm Größe

Das Vorgehen bei neuroendokrinen Rektumneoplasien von 10,1–20 mm Durchmesser ist bislang nicht ausreichend standardisiert [39]. Da hierzu keine kontrollierten prospektiven Studien vorliegen und auch keine derartigen Studien initiiert wurden, sollten sich die Empfehlungen auf die retrospektive Analyse der o. g. großen Tumorregister und auf große Krankenhausserien stützen [6–9, 14, 15, 20, 21, 34]. Angesichts eines lymphogenen Metastasierungsrisikos von 17–42 (81)% [6–9, 14, 20, 21, 34] ist prinzipiell die onkologische Tumorresektion und Lymphknotendisektion indiziert. Anfang diesen Jahres haben Ramage et al. [40] vorgeschlagen, neuroendokrine Rektumneoplasien, die kleiner als 2 cm messen, lokal zu entfernen. Die Vorgabe von Ramage et al. [40] wird als generelle Empfehlung aber weder in den USA noch in Japan akzeptiert. In Japan stellt vielmehr die onkologische Tumorresektion mit Lymphknotendisektion den Therapiestandard bei neuroendokrinen Rektumneoplasien von 10,1–20 mm Durchmesser dar. Oftmals klärt sich erst postoperativ anhand der histologischen Aufarbeitung der dissezierten Lymphknoten, ob es sich um einen gut differenzierten neuroendokrinen Tumor oder um ein neuroendokrines Karzinom handelt [28]. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit „rectal carcinoids“ in Japan besser ist als in anderen Teilen der Welt [5–9]. Aufgrund einer meist wenig aggressiven Tumorbiologie von gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren/Karzinomen ist allerdings beim Vergleich verschied-



**Abb. 3** 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen. Dargestellt sind Daten des US-amerikanischen SEER-Registers für den Zeitraum 1973–1999. Die Früherkennung (im Rahmen der Vorsorgekoloskopie) und die generell besseren diagnostischen Techniken ermöglichen es, neuroendokrine Rektumneoplasien bereits zu therapieren, bevor sie metastasieren. Dadurch wird heute ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben erreicht als dies noch vor 35 Jahren der Fall war. Modifiziert nach [5].

dener Therapieverfahren das 10- oder 15-Jahres-Überleben zuverlässiger und aussagekräftiger als das 5-Jahres-Überleben.

### Früherkennung von neuroendokrinen Tumoren/ Karzinomen des Rektums

Die Vorsorgekoloskopie hat die Früherkennung jedweder kolorektaler Neoplasie als Ziel. Während die Effektivität, Sicherheit und Kostengünstigkeit der Vorsorgekoloskopie hinsichtlich der Früherkennung kolorektaler Adenome und Adenokarzinome bestens untersucht und belegt ist, fehlen für andere kolorektale Neoplasien entsprechende Untersuchungen. Kaminski et al. [4] haben 50148 Vorsorgekoloskopien (32135 Frauen und 28013 Männer; mittleres Alter  $55,2 \pm 5,8$  Jahre) des polnischen Koloskopie-Screeningprogramms ausgewertet und dabei 24 Personen (medianes Alter von 54 Jahren) mit 25 neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen („rectal carcinoids“) identifiziert. Die 25 neuroendokrinen Tumoren/Karzinome maßen 2–10 mm im maximalen Durchmesser (Median: 6 mm) und gehörten damit einem prognostisch günstigen frühen Tumorstadium an; bei 2/25 (8%) der Neoplasien handelte es sich um neuroendokrine Karzinome (Kaminski und Regula, persönliche Mitteilung). Ähnliche Berichte liegen aus Japan und Korea vor. Im Rahmen der Vorsorge-Rektosigmoidoskopie von 21522 gesunden japanischen Lehrern (mittleres Alter von 48,8 Jahren) fanden Matsui et al. [35] 15 neuroendokrine Rektumneoplasien („rectal carcinoids“) von  $\leq 13$  mm Durchmesser. Eine ähnlich hohe Prävalenz neuroendokriner Rektumtumoren/-karzinome von 0,08% beobachteten Shim et al. [33] bei 86 918 koreanischen Patienten, die (aus nicht spezifizierten Gründen) sigmoido- oder koloskopierte wurden.

Im Gegensatz zu den bei der Vorsorgeendoskopie gefundenen „rectal carcinoids“ sind 20–37% der neuroendokrinen Rektumneoplasien, die in großen epidemiologischen Registern (in Japan, Korea, USA und Europa) erfasst wurden, bei Diagnosestellung größer als 10 mm im Durchmesser [5–9, 14, 15]. Somit sprechen die bislang vorliegenden Studien für die Effektivität der Früherkennung von neuroendokrinen Rektumneoplasien im Rahmen der Vorsorgeendoskopie [4, 33, 35] (● **Tab. 2**). So waren in der Studie von Matsui et al. [35] nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren alle 15 Patienten tumorfrei geblieben.

Bereits heute kann somit festgehalten werden, dass es in den letzten 35 Jahren zu einer steten Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens der Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Rektums gekommen ist (● **Abb. 3**). Für Teilneh-

mer an der GKV-Vorsorgekoloskopie gilt bereits heute, dass sie nicht nur hinsichtlich kolorektaler Adenome und Adenokarzinome, sondern auch hinsichtlich neuroendokriner Rektumtumoren/-karzinome eine effektive Früherkennung geboten bekommen.

### Literatur

- 1 Modlin I, Oberg K, Chung D et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72
- 2 Yao J, 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: 3063–3072
- 3 Scherübl H. Options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 203
- 4 Kaminski M, Polkowski M, Regula J et al. Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumors (carcinoids) among 50148 participants of the Polish colorectal-cancer screening programme. *Gut* 2007; 56 (Suppl III): A310
- 5 Modlin I, Drozdov I, Gustafsson B et al. Rectal neuroendocrine tumors – Diagnosis and treatment In: Modlin I, Oberg K (Hrsg). A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment (ISBN 978-3-00-023638-9). Felsenstein C. C. P., 2007: 124–133
- 6 Konishi T, Watanabe T, Muto T et al. Risk factors for lymph node and distant metastasis in colorectal carcinoids: An analysis of nationwide registry in Japan over 15 years. *J Clin Oncol* 2006; 24: ASCO Abstract 3620
- 7 Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007; 56: 863–868
- 8 Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al. Prognosis and metastatic potential of colorectal carcinoids compared with adenocarcinomas: Results of a nationwide registry over 15 years. *J Clin Oncol* 2008; 26: ASCO Abstract 4054
- 9 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: An analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–1595
- 10 Wang A, Ahmad N. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 529–535
- 11 Wiedenmann B, Bäder M, Scherübl H et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor imaging with somatostatin-receptor scintigraphy. *Sem Oncology* 1994; 21: 29–32
- 12 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762
- 13 Grabowski P, Scherübl H. Expression of neuroendocrine markers in undifferentiated carcinomas of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4795–4797
- 14 Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959
- 15 Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 507–517
- 16 Hotta K, Shimoda T, Nakanishi Y et al. Usefulness of Ki-67 of predicting the metastatic potential of rectal carcinoids. *Pathol Int* 2006; 56: 591–596
- 17 Williams G. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract – selected topics. *Histopathology* 2007; 50: 30–41
- 18 Jetmore A, Ray J, Gathright J et al. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717–725
- 19 Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Management of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 641–642
- 20 Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of rectal well-differentiated neuroendocrine tumors. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1109–1113
- 21 Kwaan M, Goldberg J, Bleday R et al. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008; 143: 471–475
- 22 Maggard M, O’Connell J, Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117–122
- 23 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
- 24 Haraguchi M, Kinoshita H, Koori M et al. Multiple rectal carcinoids with diffuse ganglioneuromatosis. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 19

**Tab. 2** Effektivität der endoskopischen Früherkennung von neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen. Das Metastasierungsrisiko beträgt 3–9,8% bei neuroendokrinen Rektumneoplasien  $< 10$  mm, 17–42 (81)% bei neuroendokrinen Rektumneoplasien von 10,1–20 mm im Durchmesser und steigt auf 60–80% für neuroendokrine Rektumneoplasien  $> 20$  mm an [5–9, 20, 21, 32, 41]. Dank der Vorsorgeendoskopie ist es zu einer Diagnose-Verschiebung hin zu kleineren neuroendokrinen Rektumtumoren/-karzinomen und zu früheren Tumorstadien gekommen [4, 35].

Größe des Primarius	ohne endoskopische Früherkennung	endoskopische Vorsorgeuntersuchung
$\leq 10$ mm	65–80%	93,3–100%
11–20 mm	10–22%	0–6,7%
$> 20$ mm	10–15%	0

- 25 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: 867–873
- 26 Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendokrine gastrointestinale Tumore. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S81–S83
- 27 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: 2461–2473
- 28 Shinohara T, Hotta T, Oyama T. Rectal carcinoid tumor, 6 mm in diameter, with lymph node metastases. *Endoscopy* 2008; Suppl 2; 40: E40–E41
- 29 Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T *et al.* Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 218–221
- 30 Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S *et al.* Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 285–291
- 31 Sakata H, Iwakiri R, Ootani A *et al.* A pilot randomised controlled study to evaluate endoscopic resection using a ligation device for rectal carcinoid tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4026–4028
- 32 Kim YJ, Lee SK, Cheon JH *et al.* Efficacy of endoscopic resection for small rectal carcinoid: a retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 174–180
- 33 Shim K, Yang S, Myung S *et al.* Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. *Endoscopy* 2004; 36: 313–316
- 34 Kim BN, Sohn DK, Hong CW *et al.* Atypical endoscopic features can be associated with metastasis in rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2008; 22: 1992–1996
- 35 Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1949–1953
- 36 Kinoshita T, Kanehira E, Omura K *et al.* Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970–974
- 37 Zhou P, Yao L, Xu M *et al.* Endoscopic ultrasonography and submucosal resection in the diagnosis and treatment of rectal carcinoid tumors. *Chin Med J* 2007; 120: 1938–1939
- 38 Onozato Y, Kakizaki S, Ishihara H *et al.* Endoscopic submucosal dissection for rectal tumors. *Endoscopy* 2007; 39: 423–427
- 39 Scherübl H. Comment on consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 157–159
- 40 Ramage J, Goretzki P, Manfredi R *et al.* Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31–39
- 41 Sauven P, Ridge J, Quan S *et al.* Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990; 211: 67–71