

Günter Klöppel¹
 Aurel Perren²
 Philipp U. Heitz²

Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor

Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas

Zusammenfassung

Der Begriff des Karzinoids, obwohl gut etabliert in der medizinischen Terminologie, reicht nicht mehr aus, um dem gesamten morphologischen und biologischen Spektrum der Neoplasien des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems gerecht zu werden. In der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 wird daher statt des Begriffs Karzinoid der übergeordnete Terminus neuroendokriner Tumor und neuroendokrines Karzinom benutzt. Im Einzelnen wird lokalisationsbezogen und basierend auf verschiedenen morphologischen und biologischen Kriterien zwischen neuroendokrinen Tumoren mit benignem Verhalten, fraglicher Dignität, niedrigmalignem Verhalten und hochmalignem Verhalten unterschieden. Die Tumorentitäten des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas, die der neuen WHO-Klassifikation zugrunde liegen, werden dargestellt und diskutiert.

Schlüsselwörter: Klassifikation, Krebsdiagnostik, Prognose, Karzinoid, neuroendokriner Tumor

Summary

From Carcinoids to Neuroendocrine Tumours – Classification in the Gastrointestinal Tract and the Pancreas

Although well established in the medical terminology, the term carcinoid is no longer adequate to cover the entire morphological and biological spectrum of neoplasms of the disseminated neuroendocrine cell system. Instead of the expression "carcinoid" the WHO classification published in 2000 therefore uses the general terms neuroendocrine tumour and neuroendocrine carcinoma. In relation to the localization and based on various morphological and biological criteria benign neuroendocrine tumours are distinguished from tumours with uncertain malignant potential and tumours showing low grade and high grade malignancy. The tumour entities on which the new WHO classification is based are briefly discussed and commented.

Key words: classification, diagnosis of cancer, prognosis, carcinoid, neuroendocrine tumour

Seit Oberndorfer 1907 die karzinoiden Tumoren von den Karzinomen des Magen-Darm-Traktes abgrenzte (21), wurden – und werden zum Teil noch heute – diese Tumoren als weitgehend homogene Tumorgruppe aufgefasst. Dies liegt vor allem an der Seltenheit der Tumoren, die dazu verführt, sie kumulativ zu klassifizieren, prognostisch einzuschätzen und schließlich zu behandeln. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich jedoch das Wissen über die Entwicklung und das biologische Verhalten der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) Dank der großen Fortschritte in der klinischen und morphologischen Diagnostik sowie der molekularbiologischen Forschung so erweitert, dass die Einordnung und Behandlung der GEP-NET einer differenzierten Betrachtung bedarf. Diese Übersicht will daher in kurzer Form auf die morphologischen, biologischen und prognostischen Besonderheiten der GEP-NET eingehen und hierfür eine adäquate Zuordnung vorlegen und kommentieren, die auf der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 und anderen vorangegangenen Übersichten zu diesem Thema aufbaut (2, 3, 4, 12, 16).

Phänotypische Identifizierung neuroendokriner Tumoren

Phänotypisch sind die Zellen der GEP-NET dem System der disseminierten neuroendokrinen Zellen zuzuordnen, die früher Feyerter als helle Zellen und Pears als APUD-Zellen bezeichneten (14). Die Bezeichnung neuroendokriner

geht auf die phänotypische Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression von bestimmten Proteinen wie Synaptophysin, neuronspezifische Enolase und Chromogranin-A zurück. Diese Proteine können in der klinischen und morphologischen Diagnostik der GEP-NET als generelle Marker eingesetzt werden, da sie von der zellspezifischen Hormonproduktion weitgehend unabhängig sind.

Spezifische Marker der normalen sowie der neoplastischen neuroendokrinen Zellen sind die Hormone, die im GEP-System vorkommen. Gegenwärtig sind mindestens zwölf verschiedene endokrine Zelltypen bekannt (14). Eigenartigerweise werden trotz dieser Hormonvielfalt aus unbekanntem Grund nur etwas weniger als die Hälfte der bekannten Hormone in den GEP-NET exprimiert.

Terminologie: Karzinoid versus neuroendokriner Tumor

Noch heute werden die meisten der GEP-NET als Karzinoide bezeichnet. Oberndorfer, der diesen Begriff 1907 prägte, wollte damit deutlich machen, dass es im Darm seltene karzinomähnliche Tumoren gibt, die sich weniger aggressiv als die gewöhnlichen Karzinome verhalten. Nachdem Karzinoide nicht nur im Dünndarm sondern auch in anderen Bereichen beschrieben worden waren, unterteilten Williams und Sandler 1963 die Karzinoide nach embryogenetischen Gesichtspunkten in Vorderdarm- („foregut“: Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarm- („midgut“: hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum), und Enddarm-Karzinoide („hindgut“: Kolon und Rektum) (31).

¹ Institut für Allgemeine Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. Günter Klöppel), Universität Kiel

² Departement Pathologie, (Direktor: Prof. Dr. med. Philipp U. Heitz), Universität Zürich, Schweiz

Textkasten 1

Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)

- 1a Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
- 1b Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
- 2 Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Diese Klassifikation, die außer den embryologischen auch klinisch pathologische Unterschiede zwischen Tumorgruppen innerhalb der GEP-NET herausstellte, hat sich jedoch in der täglichen Diagnostik nicht durchgesetzt. Sie erwies sich als zu ungenau für die Unterscheidung biologisch relevanter Tumorentitäten (15).

Auch die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 1980 konnte dieses Problem nicht lösen. Sie unterteilte zwar die Karzinoide in enterochromaffine (EC-Zell-Karzinoide), Gastrin (G-Zell-Karzinoide) und nicht näher spezifizierte Karzinoide, wurde damit aber auch noch nicht der biologischen Vielfalt dieser Tumoren gerecht. Zudem gestaltete sich die Kommunikation zwischen Pathologen und Klinikern zunehmend schwieriger, da morphologisch die Diagnose Karzinoid auf alle Tumoren mit neuroendokrinen Merkmalen angewandt, klinisch aber unter einem Karzinoid oft nur der Serotoninproduzierende Tumor mit Karzinoid-Syndrom verstanden wurde. Eine andere Schwierigkeit im Umgang mit der Diagnose Karzinoid ergab sich durch die Beobachtung von neuroendokrinen Tumoren, die durch ihre atypische Histologie kaum mehr Gemeinsamkeiten mit den Karzinoiden erkennen ließen.

Aus diesen Gründen wurde für die WHO-Klassifikation des Jahres 2000 der neutrale und umfassende Begriff des neuroendokrinen Tumors und des neuroendokrinen Karzinoms gewählt (27). Im Einzelnen wurde zwischen dem hoch differenzierten neuroendokrinen Tumor, mit dem sich ein benignes Verhalten oder eine fragliche Dignität verbindet, dem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom, welches durch ein niedrigmalignes Verhalten

charakterisiert ist, und dem niedrig differenzierten (meist kleinzelligen) neuroendokrinen Karzinom, welches eine hohe Malignität aufweist, unterschieden (*Textkasten 1, Abbildung 1*). Um Missverständnissen vorzubeugen wurde der Begriff des Karzinoids (noch) nicht vollständig aufgegeben, sondern bei den gastroenteralen neuroendokrinen Tumoren (NET) synonym zum hoch differenzierten neuroendokrinen Tumor verwendet. Der Begriff des malignen Karzinoids wurde synonym für das hoch differenzierte neuroendokrine Karzinom eingesetzt. Die auf dieser Terminologie basierende Klassifikation (*Textkasten 1*) wurde in einem zweiten Schritt nach Lokalisation und Biologie der Tumoren spezifiziert, um auch der Prognose Rechnung zu tragen. Hinsichtlich der Tumorlokalisierung wurde zwischen Magen, Duodenum (und proximales Jejunum), Ileum (einschließlich distales Jejunum), Appendix, Kolon-Rektum und Pankreas unterschieden. Als morphologisch biologische Kriterien dienten Tumorgröße, Angioinvasion und proliferative Aktivität in Ergänzung zur histologischen Differenzierung, Anwesenheit von Metastasen und Invasion von

benachbarten Organen. Schließlich wurden als weitere biologische Parameter die hormonelle Aktivität sowie die Assoziation mit bestimmten klinischen Syndromen oder Erkrankungen berücksichtigt. *Textkasten 2* zeigt die neue morphologisch biologische Klassifikation am Beispiel der NET des Magens. Im Folgenden werden die Entitäten der GEP-NET, die für die Klassifikation berücksichtigt wurden, kurz vorgestellt. Auf die sehr kleine Gruppe der gemischten exokrin-neuroendokrinen Tumoren wird mit Ausnahme der Becherzellkarzinoide der Appendix, den bekanntesten Vertretern dieser seltenen Tumorkategorie, nicht eingegangen.

Neuroendokrine Tumoren des Magens

Im Magen lassen sich vier Typen der NET unterscheiden (2, 13). Der Typ 1 ist bei weitem der häufigste und macht etwa 70 bis 80 Prozent aller Fälle aus (25). An zweiter Stelle folgt der Typ 3, wohingegen Typ 2 und 4 zu den Seltenheiten gehören. Wahrscheinlich ist der Typ 1 noch häufiger als bislang angenommen, da durch den zunehmenden Einsatz der Endoskopie in der gastroenterologischen Diagnostik die Inzidenz dieses gastralen NET erst richtig erkannt wurde. So ist es durchaus möglich, dass der Typ 1 der gastralen NET inzwischen die Häufigkeitsliste für alle gastrointestinalen NET anführt. Dies sollte zumindest bedacht werden, wenn die immer wieder zitierten, jedoch veralteten Häufigkeitsangaben von Godwin (8) oder Modlin und Sandor (20), die die NET (Karzinoide) der Appendix und des Ileum ganz in den Vordergrund stellen, angeführt werden.

Der Typ-1-NET des Magens ist in den meisten Fällen ein kleiner und multifokal auftretender Tumor. Bei der Endoskopie finden sich typischerweise im Magenkorpus mehrere kleine breitbasig

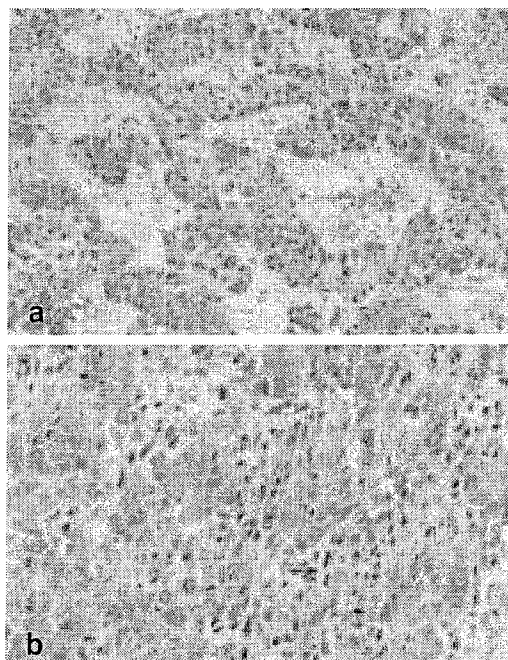


Abbildung 1: a) Hoch differenziertes trabekulär aufgebautes neuroendokrines Karzinom, b) niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

runde polypöse Schleimhauttumoren von 0,5 bis 1 cm Durchmesser, die klinisch mit keinem oder nur einem unbestimmten gastralen Beschwerdebild verbunden sind. Betroffen sind vor allem Frauen (70 bis 80 Prozent der Fälle). Histologisch handelt es sich um hoch differenzierte Tumoren, die in der Mukosa und Submukosa liegen und aus intensiv Chromogranin-A-positiven ECL- („enterochromaffin-like“) Zellen bestehen. Diese Zellen, die Histamin produzieren, werden spezifisch durch den Marker VMAT 2 (vesikulärer Monoamintransporter 2) erkannt (7, 26). Die Besonderheit des Typ 1 der gastralen NET ist, dass er sich immer im Zusammenhang mit einer autoimmun chronisch atrophischen Korpusgastritis (CAG) entwickelt. Der Zusammenhang erklärt sich aus der autoimmunen Zerstörung der Haupt- und Belegzellen der Korpus Schleimhaut. Zum einen führt der Verlust der Belegzellen zur mangelhaften Produktion des Intrinsic-Faktors und kann damit über die verminderte Resorption von Vitamin B12 eine perniziöse Anämie auslösen. Zum anderen verursacht der Verlust der Salzsäure produzierenden Hauptzellen eine Achlorhydrie des Magens, wodurch die Gastrinsekretion der antralen G-Zellen anhaltend stimuliert wird. Eine Hypergastrinämie jedoch fördert das Wachstum der endokrinen ECL-Zellen der Korpus schleimhaut, sodass sich eine diffuse bis mikronoduläre ECL-Zell-Hyperplasie entwickelt, aus der nach langer Latenz multiple kleine NET vom ECL-Typ hervorgehen (3). Ein hormonelles Syndrom entwickelt sich dabei nicht. Die Beobachtung, dass die Tumoren bereits in einer nur partiell atrophischen Korpusgastritis auftreten können und der Nachweis von Wachstumsfaktoren wie „transforming growth factor“ (TGF) alpha, basic fibroblast growth factor (bFGF) und bcl-2-Genprodukt (BCL-2) lassen vermuten, dass die Hypergastrinämie wahrscheinlich nicht die einzige Ursache für die Tumorentwicklung ist (3). Die Prognose der Tumoren ist gut, da sie in den allermeisten Fällen so klein sind, dass sie endoskopisch abgetragen werden können (24). Regionale Lymphknotenmetastasen scheinen nur in jenen sehr seltenen Fäl-

Textkasten 2

Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Magens

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
 - Benignes Verhalten: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe ≤ 1 cm
 - ECL-Zell-Tumor des Korpus und Fundus (meist multipel) mit chronischer atrophischer Gastritis (CAG) oder MEN-1-Syndrom
 - Serotonin-positiver oder (sehr selten) Gastrin-positiver Tumor
 - Benignes oder niedrigmalignes Verhalten (fragliche Dignität): funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, ohne oder mit Angioinvasion, Größe > 1-2 cm
 - ECL-Zell-Tumor mit CAG oder MEN-1-Syndrom oder sporadisch
 - Serotonin-positiver oder (sehr selten) Gastrin-positiver Tumor
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid)
 - Niedrigmalignes Verhalten: Invasion der Muscularis propria und darüber hinaus, oder mit Metastasen, Größe > 2 cm
 - funktionell inaktiv: meist sporadisches ECL-Zell-Karzinom, selten bei CAG/MEN-1 oder mit Serotonin- oder Gastrin-Positivität
 - funktionell aktiv mit Serotonin-positivem Karzinom (atypischem Karzinoid-Syndrom) oder Gastrin-positivem Karzinom (Gastrinom)
3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom
 - Hochmalignes Verhalten

len aufzutreten, wenn die Tumoren die Größe von 2 cm überschreiten und die Muscularis propria infiltrieren.

Der Typ 2 der gastralen NET tritt in Verbindung mit der autosomal dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) auf, in deren Verlauf sich ein Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) entwickelt hat. Dieser gastrale NET tritt wie der Typ 1 meist multifokal im Magenkorpus und auf dem Boden einer ECL-Zellhyperplasie auf, zeigt aber keine Geschlechtsbevorzugung. Metastasen fanden sich bei nachgewiesener Angioinvasion, einer Größe > 2 cm und/oder einer Infiltration der Muscularis propria. Voraussetzung für die Entstehung der Typ-2-NET ist der genetische Hintergrund der MEN-1 (mit Mutation im MEN-1-

Gen auf Chromosom 11q13) in Verbindung mit einem ZES.

Der Typ-3-NET des Magens ist ein sporadischer Tumor, der solitär auftritt, keine bevorzugte Lokalisation zeigt und beim männlichen Geschlecht häufiger vorkommt. In einem Drittel der Fälle ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits größer als 2 cm und damit potenziell maligne (24). Er besteht aus ECL-Zellen, wohingegen Tumoren mit EC- (Serotonin-)Zellen oder Gastrin-Zellen extrem selten sind (13).

Der Typ 4 der gastralen NET entspricht einem undifferenzierten Magenkarzinom. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die meisten Tumoren bereits fortgeschritten (Tumordurchmesser > 4 cm) und zeigen eine ausgedehnte Metastasierung. Immunzytochemisch sind die Tumorzellen lediglich positiv für Synaptophysin bei oftmals nur geringer und fokaler Positivität für Chromogranin-A.

Im *Textkasten 2* werden die prognostisch relevante Klassifikation der NET des Magens erläutert, in der alle der dargestellten Entitäten integriert sind.

Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und proximalen Jejunums

Fünf Typen des duodenalen neuroendokrinen Tumors können gegenwärtig unterschieden werden. Diese sind die duodenalen Gastrinome, die etwa zwei Drittel aller duodenalen NET ausmachen, die duodenalen Somatostatine, die nichtfunktionellen, das heißt kein hormonelles Syndrom verursachenden Serotonin-, Gastrin- oder Kalzitonin-produzierenden Tumoren, die niedrig differenzierten überwiegend ampullär gelegenen neuroendokrinen Karzinome und die duodenalen gangliozytischen Paragangliome (3, 4, 16).

Duodenale Gastrinome kommen entweder sporadisch oder assoziiert mit einer MEN-1 vor und sind mit einem ZES verbunden (22, 23). In beiden Situationen sind diese Gastrinome zumeist nicht größer als 1 cm und befinden sich überwiegend im proximalen Duodenum. Die MEN-1-assoziierten Gastrinome treten allerdings im

Gegensatz zu den sporadischen Gastrinomen gewöhnlich multipel auf. Trotz ihrer geringen Größe und ihrer auf die duodenale Mukosa und Submukosa beschränkten Ausdehnung findet man bei den duodenalen Gastrinomen zum Zeitpunkt der Diagnose oft bereits Metastasen in den regionalen Lymphknoten, die zudem weitaus größer sein können als der Primärtumor und dann fälschlicherweise, vor allem wenn sie dicht am Pankreas liegen, als primäre Pankreastumoren angesehen werden (6).

Diese Besonderheit hat wahrscheinlich dazu geführt, dass man früher von primären Lymphknotengastrinomen sprach und viel mehr pankreatische Gastrinome diagnostizierte als das heutzutage geschieht. Während die Metastasierung in die regionalen Lymphknoten frühzeitig erfolgt, scheinen Lebermetastasen relativ spät aufzutreten. Bei pankreatischen Gastrinomen, die nahezu nur sporadisch vorkommen und damit nicht mit einer MEN-1 assoziiert sind, scheinen sich Lebermetastasen dagegen frühzeitiger als bei duodenalen Gastrinomen zu entwickeln (6, 30).

Die duodenalen Somatostatintumoren machen etwa 15 Prozent aller duodenalen NET aus und liegen bevorzugt im Bereich der Papilla Vateri oder periampullär. Wenn sie die Muscularis propria infiltrieren, sind sie potenziell maligne. Histologisch sind sie durch glanduläre Muster mit Psammom-Körpern charakterisiert.

Im Gegensatz zu den pankreatischen Somatostatintumoren entwickelt sich bei den duodenalen Somatostatintumoren kein Somatostatinsyndrom (Diabetes, Cholelithiasis und Diarrhö). Statt dessen findet man häufig eine Assoziation mit einer Neurofibro-

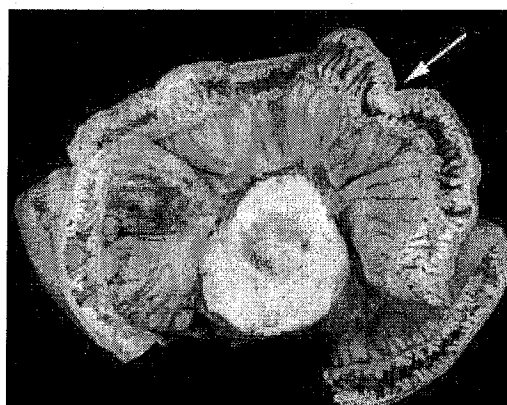


Abbildung 2: Kleines neuroendokrines Karzinom des Ileums (Pfeil) mit großer regionärer Lymphknotenmetastase

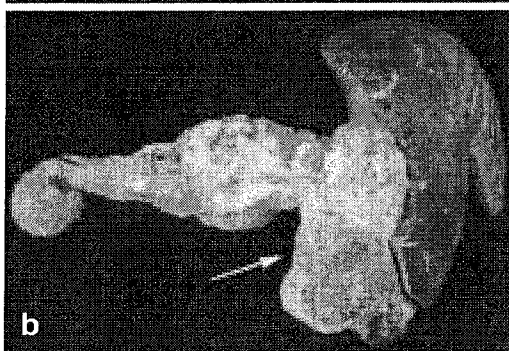
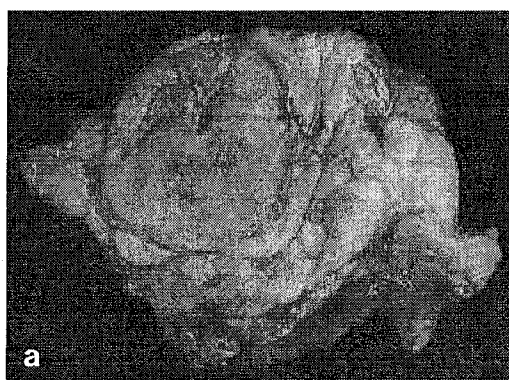


Abbildung 3: a) Benignes neuroendokrines Pankreastumor (Tumordurchmesser unter 2 cm), b) malignes neuroendokrines Pankreastumor (Tumordurchmesser 4 cm)

matose Typ 1. In dieser Situation kann auch gleichzeitig ein doppelseitiges Phäochromozytom auftreten. Die kleine Gruppe der nichtfunktionellen duodenalen NET umfasst prognostisch günstige und ungünstige Tumoren.

Sie sind hochdifferenziert und verhalten sich benigne, wenn sie nicht die Submukosa überschreiten. Sind sie niedrig differenziert, findet man zum

Zeitpunkt der Diagnose meist eine fortgeschrittene Metastasierung. Eine Besonderheit stellen die duodenalen gangliozytischen Paragangliome dar, die in Nachbarschaft der Papilla Vateri auftreten und sich trotz einer Größe > 2 cm und einer Infiltration der Muscularis propria generell benigne verhalten.

Neuroendokrine Tumoren der Appendix

Die NET der Appendix und des Ileum gehören zu den häufigsten GEP-NET. Ihre Prognose ist jedoch wesentlich günstiger als bei den ilealen NET, obwohl sie nahezu ausnahmslos die Muscularis propria und auch das angrenzende Fettgewebe der Mesoappendix infiltrieren. Dennoch ist mit regionalen Lymphknotenmetastasen erst jenseits einer Tumorgöße von etwa 2,5 cm zu rechnen, sodass die meisten dieser NET durch eine Appendektomie kurativ behandelt werden können. Von den klassischen Appendix-NET müssen die sehr seltenen Becherzellkarzinoide, gemischt exokrin-endokrine Tumoren, abgegrenzt werden, da sie prognostisch ungünstiger einzuschätzen sind.

Neuroendokrine Tumoren des Ileum

Diese zum Teil multipel auftretenden neuroendokrinen Tumoren entwickeln sich im terminalen Ileum und gelegentlich auch im unmittelbar angrenzenden Zökum mit Einbeziehung der Ileozökalklappe. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind sie gewöhnlich mehr als 2 cm groß und infiltrieren die Muscularis propria. Damit muss mit Lymphknotenmetastasen (Abbildung 2) und bei etwa 20 Prozent der Patienten mit Lebermetastasen gerechnet werden. Entwickelt sich ein Karzinoid-Syndrom, gekennzeichnet durch Flush, Diarrhö und Endokardfibrose, liegen Lebermetastasen vor, da Serotonin in der Leber abgebaut wird und nur im Fall von Lebermetastasen aktiv in den großen Kreislauf gelangt.

Neuroendokrine Tumoren des Kolons und Rektums

Die NET des Kolons sind sehr selten und prognostisch ungünstig. Histologisch sind es niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome, die zum Zeitpunkt der Diagnose nahezu alle bereits metastasiert haben (10).

Die rektalen NET sind bedeutend häufiger und auch prognostisch wesentlich günstiger, da sie hoch differenziert sind und als kleine (< 1 cm), über der Muscularis propria verschiebliche Tumoren endoskopisch auffallen. Metastasen sind nur bei Tumoren von ≥ 2 cm Größe mit Infiltration der Muscularis propria zu erwarten. Ausnahmen in diesem Darmabschnitt sind niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome, die eine ebenso schlechte Prognose haben wie die im Kolon.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Die meisten endokrinen Tumoren des Pankreas sind hoch differenzierte NET oder NE-Karzinome. Von diesen wiederum sind 50 bis 60 Prozent funktionell aktiv, das heißt sie können durch die weitgehend unkontrollierte Sekretion von Insulin, Gastrin, vasoaktivem intestinalen Polypeptid (VIP), Glukagon oder anderen noch selteneren Hormonen wie adrenokortikotropes Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon (GH) charakteristische Syndrome (Hypoglykämie-Syndrom, Zollinger-Ellison-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom, Glukagonom-Syndrom, Cushing-Syndrom, Akromegalie) hervorrufen (17). In Abhängigkeit von der vorherrschenden Hormonsekretion werden diese Tumoren beispielsweise als Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome bezeichnet. Endokrine Pankreastumoren ohne hormonelle Symptomatik werden häufiger als früher beobachtet, was wahrscheinlich nicht auf eine tatsächliche Häufigkeitszunahme, sondern eine verbesserte Diagnostik und gesteigerte Resektionsrate zurückzuführen ist. Diese nichtfunktionellen NET stellen entweder Zufallsbefunde dar oder werden durch eine lokale Symptomatik entdeckt.

Textkasten 3

Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
 - Benignes Verhalten: beschränkt auf Pankreas, Größe < 2 cm, nicht angioinvasiv, 2 Mitosen/HPF und 2 % Ki-67-positive Zellen
 - funktionell aktiv: Insulinom
 - funktionell inaktiv
 - Benignes oder niedrigmalignes Verhalten (fragile Dignität): beschränkt auf Pankreas, Größe 1-2 cm, > 2 Mitosen/HPF (HPF, "high power field") > 2 % Ki-67-positive Zellen oder angioinvasiv
 - funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom oder ektopisches hormonell induziertes Syndrom
 - funktionell inaktiv
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
 - Niedrigmalignes Verhalten: Invasion angrenzender Organe und/oder Metastasen
 - funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, Somatostatinom oder ektopisches hormonell induziertes Syndrom
 - funktionell inaktiv
3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom
 - Hochmalignes Verhalten

Neuroendokrine Pankreastumoren sind im Kindesalter extrem selten, treten aber im Erwachsenenalter in allen Altersklassen und bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Makroskopisch sind es gut begrenzte, zumeist solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 1 bis 4 cm, die in allen Bereichen des Pankreas vorkommen.

Obwohl die NET des Pankreas histologisch hoch differenziert sind, verhalten sie sich mit Ausnahme des Insulinoms häufig maligne. Dies gilt vor allem für Gastrinome, VIPome, Glukagonome und nichtfunktionelle Tumoren. Die wichtigsten Kriterien der Malignität sind, abgesehen von Metastasierung in die regionalen Lymphknoten und die Leber oder einer Infiltration benachbarter Organe, eine Tumorgöße > 2 cm (Abbildung 3), Angioinvasion und eine proliferative Aktivität > 2 Prozent (11, 27). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass der Angioinvasion eine größere Bedeutung beizumessen ist als in der

hier vorgelegten Klassifikation noch angenommen wird (19). Es wird daher empfohlen, bei sicher nachgewiesener Angioinvasion von Malignität auszugehen, auch wenn sonst keine weiteren Kriterien der Malignität gegeben sind.

Unter den funktionellen Tumoren sind die Insulinome am häufigsten. Sie sind zu 95 Prozent zwischen 1 bis 2 cm groß und verhalten sich benigne. Multiple Insulinome und Insulinome im Rahmen einer MEN-1 sind in etwa 10 Prozent der Fälle zu beobachten. Sie zeigen gegenüber den solitären oder sporadischen Insulinomen keine gesteigerte Malignitätsrate.

Die pankreatischen Gastrinome sind meist > 2 cm und haben daher bei Diagnosestellung bereits in bis zu etwa 60 Prozent der Fälle metastasiert. Sie treten im Gegensatz zu den duodenalen Gastrinomen nur äußerst selten im Rahmen einer MEN-1 auf (6).

Unter den seltenen Tumoren mit hormonellen Syndromen sind die VIPome, Glukagonome, ACTH-produzierenden Tumoren und Wachstumshormon-produzierenden Tumoren zu nennen. Zum Zeitpunkt ihrer Diagnose sind die meisten dieser Tumoren > 2 cm groß und haben bereits metastasiert. Dies gilt auch für die nichtfunktionellen Tumoren.

Textkasten 3 gibt die prognostisch relevante Klassifikation der NET des Pankreas wieder, in der alle dargestellten Entitäten und Besonderheiten berücksichtigt werden.

Schlussfolgerungen

Die erhebliche morphologische und biologische Heterogenität der Karzinoide hat die Einführung eines neuen übergeordneten Begriffes notwendig gemacht. In der WHO-Klassifikation der endokrinen Tumoren wird daher der Terminus des neuroendokrinen Tumors (NET) und des neuroendokrinen Karzinoms benutzt. Die von den Autoren kommentierte und in ihren Tumorentitäten zusammenfassend dargestellte WHO-Klassifikation der gastroenteropankreatischen NET (GEP-NET) aus dem Jahr 2000 ermöglicht, die Biologie und Prognose des individuellen NET klinisch relevant zu erfassen. Es steht außer Frage, dass

natürlich auch dieser Kriterienkatalog der Ergänzung und Verfeinerung bedarf, da insbesondere die Gruppe der NET mit fraglicher Dignität (benignes oder malignes Verhalten möglich) zahlenmäßig eine zu große Rolle spielt, um in dieser unbestimmten Form dauerhaft akzeptiert werden zu können. Da die traditionellen morphologischen Kriterien weitgehend ausgeschöpft sind, wird gegenwärtig intensiv an der molekularbiologischen Charakterisierung und Differenzierung der GEP-NET gearbeitet. Diese Untersuchungen konnten das für die MEN 1 verantwortliche Gen auf dem Chromosom 11q13 identifizieren, welches auch in bis zu 40 Prozent der sporadischen GEP-NET Mutationen aufweist (9). Mittels vergleichender genomischer Hybridisierung (CGH) und Untersuchungen hinsichtlich eines Allelverlustes (LOH) konnten zahlreiche genomische Regionen mit Verlusten oder Zugewinnen von Erbmaterial nachgewiesen werden (1, 28). Einerseits wurden auf diese Weise Veränderungen identifiziert, welche möglicherweise für eine Tumorprogression von Bedeutung sind, andererseits haben solche Untersuchungen bestätigt, dass es sich bei NET unterschiedlicher Lokalisation um genetisch eigenständige Tumoren handelt. So weisen zum Beispiel Vorderdarm-NET gehäuft Allelverluste von 11q auf, was sie von NET des Mittel- und Hinterdarms unterscheidet (5), die wiederum häufig Verluste auf Chromosom 18q erkennen lassen (18, 29). Aufbauend auf diesen Resultaten wird zurzeit intensiv nach genetischen Markern und Markerkonstellationen gesucht, um das biologische Verhalten der Gruppe der GEP-NET mit fraglicher Dignität besser vorherzusagen zu können.

Manuskript eingereicht: 9. 10. 2002, revidierte Fassung angenommen: 11. 3. 2003

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 1932-1942 [Heft 28-29]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit2803 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Günter Klöppel
Institut für Allgemeine Pathologie
Universität Kiel
Michaelisstraße 11, 24105 Kiel
E-Mail gkloeppe@path.uni-kiel.de

Endoskopische Therapie des Barrettkarzinoms

Referiert

Die intraepitheliale hochgradige Neoplasie und das Frühkarzinom in einer Barrett-Schleimhaut der Speiseröhre lassen sich lokal endoskopisch behandeln.

Die Autoren aus Wiesbaden berichten über ihre Erfahrungen bei 115 Patienten, die entweder einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) unterzogen wurden (70 Patienten) oder die einer photodynamischen Therapie (PDT) zugeführt wurden (32 Patienten). Insgesamt wurden 96 Frühkarzinome der Speiseröhre und 19 hochgradige Dysplasien (intraepitheliale Neoplasie) behandelt.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 34 ± 10 Monate. Eine komplette lokale Remission ließ

sich in 98 Prozent erreichen bei einer Komplikationsrate von 9,5 Prozent. Lebensbedrohliche Komplikationen wie Perforation oder massive Blutung wurden nicht beobachtet.

Die Überlebensrate für drei Jahre wurde mit 88 Prozent errechnet. 13 Patienten verstarben in der Nachbeobachtungszeit, allerdings nur einer an der Grundkrankheit. **w**

May A, Gossner L, Pech P et al.: Local Endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1085-1091.

Dr. A. May, Innere Medizin II, HSK Wiesbaden, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden, E-Mail: Med2.hsk-wiesbaden@arcor.de

Referiert

Prognose von T₂N₀-Tumoren des Verdauungstraktes

Frühkarzinome der Speiseröhre, des Magens und des Dickdarms werden in Japan wesentlich häufiger diagnostiziert als in Europa und den Vereinigten Staaten.

Über die Prognose für Patienten mit T₁N₀- und T₂N₀-Tumoren berichten japanische Autoren. Sie analysierten die Daten von 75 Patienten mit Frühkarzinomen der Speiseröhre, 424 Patienten mit Magenfrühkarzinomen und 327 Patienten mit Kolonfrühkarzinomen hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate.

Diese lag bei Patienten mit T₁N₀-Tumoren der Speiseröhre bei 93,3 Prozent, wohingegen in der Gruppe von Patienten mit T₃N₀-Tumoren nur 47,6 Prozent überlebten.

Ähnliche Daten konnten bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Magenfrühkarzinom gewonnen werden. Patienten mit T₁- bis T₂N₀-Tumoren zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 Prozent, während Patienten mit T₃N₀- und T₄N₀-Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55,6 beziehungsweise 44,4 Prozent auf-

wiesen. Die entsprechenden Daten für Patienten mit einem Frühkarzinom des Dickdarms betragen bei T₁N₀-Tumoren 97,3 Prozent, bei T₂N₀-Tumoren 97,5 Prozent, bei T₃N₀-Tumoren 78,6 Prozent und bei T₄N₀-Tumoren 58,3 Prozent.

Die Autoren schlagen vor, T₁- und T₂N₀-Tumoren als Frühkrebs zusammen zu fassen, wenn eine Lymphknotenbeteiligung nicht nachgewiesen werden konnte, da sie eine gute Langzeitprognose haben. **w**

Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S et al.: Prognosis of patients with T₂N₀ tumors in the alimentary tract: Should they be considered as early cancers? *Digestion* 2002; 66: 19-22.

Dr. M. Tachibana, Second Department of Surgery Shimane Medical University Enya-cho 89-1, Izumo 693-8501 Shimane, Japan, E-Mail: nigeka35@shimane-med.ac.jp

DEUTSCHES ÄRZTEBLATT PRINT

Literaturverzeichnis zu

Klöppel, Prof. Dr. med. Günter

Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas*Deutsches Ärzteblatt 100, Heft 28-29 vom 14.07.2003, Seite A-1932*

MEDIZIN

1. Barghorn A, Komminoth P, Bachmann D et al.: Deletion at 3p25.3-p23 is frequently encountered in endocrine pancreatic tumours and is associated with metastatic progression. *J Pathol* 2001; 194: 451–458. [MEDLINE](#)
2. Bordi C, Azzoni C, D'Adda T et al.: Neuroendokrine Tumoren des Magens. *Pathologe* 1997; 18: 313–321. [MEDLINE](#)
3. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C et al.: Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. *Endocr Pathol* 1998; 9: 99–115.
4. Capella C, Heitz PU, Höfler H et al.: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547–560. [MEDLINE](#)
5. D'Adda T, Pizzi S, Azzoni C et al.: Different patterns of 11q allelic losses in digestive endocrine tumors. *Hum Pathol* 2002; 33: 322–329. [MEDLINE](#)
6. Donow C, Pipeleers-Marichal MA, Schroder S et al.: Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* 1991; 68: 1329–1334. [MEDLINE](#)
7. Eissele R, Anlauf M, Schäfer MKH et al.: Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. *Digestion* 1999; 60: 428–439. [MEDLINE](#)
8. Godwin JD: Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560–569. [MEDLINE](#)
9. Goebel SU, Heppner C, Burns AL et al.: Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 116–123. [MEDLINE](#)
10. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G et al.: Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 2002; 441: 256–263. [MEDLINE](#)
11. Heymann MF, Joubert M, Nemeth J et al.: Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36: 421–432. [MEDLINE](#)
12. Höfler H, Stier H, Schusdziarra V et al.: Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz. *Chirurg* 1997; 68: 107–115. [MEDLINE](#)
13. Klöppel G, Clemens A: The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 69–74. [MEDLINE](#)
14. Klöppel G, Heitz PU: Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In: Doerr W, Seifert G, eds.: *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 14. Berlin: Springer, 1981; 1079–1135.
15. Klöppel G, Heitz PU, Capella C et al.: The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Curr Diag Pathol* 1995; 2: 10–14.
16. Klöppel G, Heitz PU, Capella C et al.: Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141. [MEDLINE](#)
17. Klöppel G, In't Veld PA, Komminoth P et al.: The endocrine pancreas. In: Kovacs K, Asa SL, eds.: *Functional endocrine pathology*, 2nd ed. Boston: Blackwell, 1998; 415–487.
18. Kytölä S, Höög A, Nord B et al.: Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol* 2001; 158: 1803–1808. [MEDLINE](#)
19. La Rosa S, Sessa F, Capella C et al.: Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 323–333. [MEDLINE](#)
20. Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829. [MEDLINE](#)
21. Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426–429.
22. Pipeleers-Marichal MA, Donow C, Heitz PU et al.: Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17: 481–488. [MEDLINE](#)
23. Pipeleers-Marichal MA, Somers G, Willems G et al.: Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 723–727. [MEDLINE](#)
24. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M: Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455–462. [MEDLINE](#)
25. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al.: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994–1006. [MEDLINE](#)
26. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R et al.: Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 2000; 436: 217–223. [MEDLINE](#)
27. Solcia, Klöppel G, Sobin LH et al.: *Histological typing of endocrine tumours. Second Edition. WHO international histological classification of tumours.* Berlin: Springer 2000.
28. Speel EJ, Scheidweiler AF, Zhao J et al.: Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5186–5192. [MEDLINE](#)
29. Tönnies H, Toliat MR, Ramel C et al.: Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut* 2001; 48: 536–541. [MEDLINE](#)
30. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al.: Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637–1649. [MEDLINE](#)
31. Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; i: 238–239.