Gastrointestinale Präkanzerosen

Gastrointestinal Precancerous Lesions

Gesprächsleiter: G. Faller, Erlangen

Teilnehmer: K.-H. Fuchs, Würzburg J. Hochberger, Erlangen M. Vieth, Magdeburg

1. Frage: Welche Untersuchungsmethoden halten Sie für die Erfassung intraepithelialer Neoplasien beim Barrett-Ösophagus bzw. bei der Colitis ulcerosa für am besten geeignet?

Fuchs: Bei der Erfassung intraepithelialer Neoplasien sowohl beim Barrett-Ösophagus als auch bei der Colitis ulcerosa spielt die Endoskopie eine zentrale Rolle. Deswegen sollte bei jeder Endoskopie, besonders jedoch bei der endoskopischen Abklärung von dyspeptischen oder gastrointestinalen Symptomen, eine sorgfältige Inspektion der Schleimhaut erfolgen, um alle Veränderungen, die sich neben dem normalen Schleimhautaspekt sowohl bezüglich der Farbe als auch des Profils der Schleimhaut dem Untersucher als besonders abklärungsbedürftig erscheinen, zu erfassen. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass diese Art von intraepithelialen Neoplasien besser bei der Untersuchung entdeckt werden können, wenn hoch auflösende moderne Videoendoskope verwendet werden. Bei Unklarheiten lassen sich weitere neuere Untersuchungstechniken hinzuziehen, wie die Chromoendoskopie oder die 20-MHz-Endosonographie. Da diese Untersuchungsverfahren nur in geübten Händen eine entsprechende Aussagewertigkeit besitzen, sollte bei fraglichen Befunden immer eine zweite Meinung von einem erfahrenen Zentrum hinzugezogen werden.

Vieth: Grundlegend ist der endoskopische Befund, da mit der Biopsie an der entscheidenden Stelle die Weichen gestellt werden. Die endoskopische Diagnose oder im Zweifelsfall auch ein Videoprint können dem Pathologen helfen, eine Läsion besser einzuordnen und zu verstehen, was gesehen und biopsiert worden ist.

Hochberger: Barrett-Ösophagus. Standarddiagnostik war bisher die Quadrantenbiopsie in Abständen von 1–2 cm. Wir halten inzwischen die Färbung mit Methylenblau oder neuerdings die Chromoendoskopie mit Indigokarmin plus Zoomendoskopie mit einer bis zu 130fachen Vergrößerung und nachfolgend ganz gezielte Biopsien für vielversprechender. Erste prospektiv vergleichende Daten unter Verwendung von Vergrößerungsendoskopen werden noch 2002 erwartet. Die photodynamische Diagnostik oder die Immunfluoreszenz sind klinisch noch nicht etabliert, jedoch ebenfalls eine Perspektive für die Routineuntersuchung in der nahen Zukunft.

Colitis ulcerosa. Das Risiko, bei Colitis ulcerosa ein kolorektales Karzinomrisiko zu entwickeln, liegt nach einer Metaanalyse aus 116 Studien bei 3,7% [Eaden et al., 1999]. Nach 30 Jahren Krankheitsverlauf wird die Karzinomrate bis 195fach erhöht angegeben. Nach den Empfehlung der DGVS aus dem Jahr 2001 werden ab einer Erkrankungsdauer von >8 Jahren jährliche endoskopische Kontrollen mit Stufenbiopsien im Abstand von 10 cm empfohlen. Bei Detektion hochgradiger Dysplasien wird die Proktokolektomie empfohlen. Falls zusätzlich eine primär sklerosierende Cholangitis vorliegt, sollte die Überwachung intensiviert werden.

Kommentar: Endoskopie und Histologie sind die beiden elementaren Säulen, auf denen die Diagnostik intraepithelialer Neoplasien im Gastrointestinaltrakt steht. Hier gibt es wenig Raum für Kontroversen. Klinisch steht die endoskopische Untersuchung idealerweise mit Videoendoskopen im Vordergrund. Die Materialentnahme bei Biopsie und die histopathologische Untersuchung haben sich in jedem Falle anzuschließen, wobei nicht nur Biopsien von endoskopisch auffälligen Arealen, sondern auch von endoskopisch nicht suspekten Schleimhautabschnitten zur Gesamtbeurteilung des Prozesses unerlässlich sind.

2. Frage: Wie sollte vorgegangen werden, wenn bei einer Barrett-Zunge histologisch nicht sicher zwischen regenerativen Veränderungen und einer intraepithelialen Neoplasie unterschieden werden kann?

Fuchs: Da der Barrett-Ösophagus häufig mit dem Vorliegen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit assoziiert ist, sind regenerative Veränderungen im Zuge der Läsion durch eine Refluxösophagitis nicht selten. Deswegen ist es sehr wichtig, vor einer weiteren histologischen Abklärung den Patienten zunächst mit hoch dosierten Protonenpumpeninhibitoren zu behandeln, um die erosive Veränderung, bedingt durch den pathologischen Reflux, so weit wie möglich auszuschalten. Erst wenn dies über mehrere Wochen geschehen ist, lohnt sich eine weitere Abklärung mit hoch auflösenden Videoendoskopen, gegebenenfalls einer Chromoendoskopie, um eine erneute gezielte Biopsie durchzuführen und hierbei eine intraepitheliale Neoplasie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können oder sie einwandfrei zu dokumentieren und histologisch zu verifizieren.

Vieth: Der Pathologe sollte im Zweifelsfall in seiner Diagnose erwähnen, dass es Läsionen gibt, die sich histologisch nicht immer sicher unterscheiden lassen. Empfehlenswert wäre als Konsequenz eine mehrwöchige (z.B. über 4 Wochen) hoch dosierte Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren. Regenerative Veränderungen sollten dann abgeheilt sein, während die Neoplasie immer noch nachzuweisen ist. Zusätzliche molekulare Marker (z.B. p53) sind im Einzelfall nicht immer anwendbar. Der Pathologe kann allerdings suspekte Läsionen noch tiefer anschneiden lassen, um zu kontrollieren, ob sich nicht doch eine eindeutige intraepitheliale Neoplasie in tieferen Schnittstufen zeigt.

Hochberger: Sollte in einer kleinen Barrett-Zunge der dringende Verdacht auf eine intraepitheliale Neoplasie gestellt werden, empfiehlt es sich, das Ergebnis durch einen Referenzpathologen bestätigen zu lassen. Bei einer schweren Dysplasie sollte eine Kontrolle innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Eine Entfernung des Areals mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) an einem endoskopischen Zentrum kann zur diagnostischen Klärung durchgeführt werden. Sollte das Areal hier im Gesunden entfernt worden sein, handelt es sich dann um die definitive Therapie. Vor einer EMR sollte in jedem Fall ein hoch auflösende Endosonographie (20-MHz-Sonde) zum Ausschluss eines infiltrativen Wachstums durchgeführt werden.

Kommentar: Schleimhautalterationen, bei denen histologisch nicht eindeutig zwischen regenerativen und neoplastischen Veränderungen unterschieden werden kann, sollten zunächst 4–6 Wochen lang mit Protonenpumpenblockern behandelt werden. Danach ist eine Kontrollendoskopie mit erneuter Biopsie durchzuführen. Falls danach wiederum eine fragliche

intraepitheliale Neoplasie diagnostiziert wird, sollte zunächst die Zweitbegutachtung durch einen unabhängigen, auf diesem Gebiet besonders erfahrenen und möglichst externen Pathologen erfolgen.

3. Frage: Welche klinischen Konsequenzen ziehen Sie aus einer lediglich histologisch nachgewiesenen Barrett-Mukosa bei endoskopisch unauffälligen Schleimhautverhältnissen an der Z-Linie (mikroskopischer Barrett)?

Fuchs: Das Vorgehen und insbesondere die weitere Überwachung und Aufklärung des Patienten hängen meines Erachtens von den Umständen der Biopsienahme der jeweiligen Klinik und den sonstigen Veränderungen ab. Einen Patienten, der im Rahmen einer routinemäßigen Kontrollabklärung z.B. vor einer Gallenblasenoperation endoskopierte wurde, würde man nach der Refluxanamnese befragen und ihn aufgrund dieses Befundes nicht verunsichern. Man würde ihm erklären, dass im Rahmen einer routinemäßigen Biopsie an einer mikroskopisch kleinen Stelle eine intestinale Metaplasie nachgewiesen wurde, deren Risiko einer malignen Entartung <0,5%, also <1 Metaplasie pro 200 Patientenjahre, beträgt. Unter diesen Umständen wäre eine routinemäßige Kontrolle wenig sinnvoll; sie ist allenfalls nach 4–5 Jahren gerechtfertigt. Bei Patienten mit einem assoziierten Refluxproblem würde man, basierend auf der klinischen Symptomatik, eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren durchführen und eine endoskopische Kontrolle nach 3 Jahren vorschlagen.

Vieth: Hier stellt sich die grundsätzliche Frage, ob es einen so genannten Mikro-Barrett überhaupt gibt. Gerade wenn wir die Daten einer prospektiven Barrett-Studie der Institute für Pathologie in Bamberg und Bayreuth aus. Anhand der bereits gesichteten Bamberger Daten scheint sich abzuzeichnen, dass es eine Barrett-Schleimhaut in einer glatt begrenzten Z-Linie nicht gibt. Die große Differentialdiagnose des Mikro-Barretts ist die komplette intestinale Metaplasie der Kardiaschleimhaut, die vermutlich eine *Helicobacter*-Folge ist und keine präkanzeröse Kondition darstellt. Auf dem gastrointestinalen Gebiet erfahrene Pathologen können diese Läsionen bereits in der Routinefärbung mit Hämatoxylin-Eosin voneinander abgrenzen. Für Zweifelsfälle gibt es Zusatzfärbungen wie die Alcian- oder Astrablau-Färbung bzw. die Immunhistochemie mit dem Antikörper DAS-1, der beide Läsionen unterschiedlich anfärbt. Trotz der geringen Datenlage beim »mikroskopischen Barrett« und der unklaren klinischen Relevanz tendiere ich dazu, eine regelmäßige endoskopisch-biopsische Kontrolle durchzuführen. Über die Zeitintervalle, wann dies am besten geschehen sollte, lässt sich diskutieren. Vorschläge aus den USA empfehlen alle 2–3 Jahre.

Hochberger: Ist eine Barrett-Mukosa – wenn auch nur mikroskopisch – nachgewiesen worden, sollte in Abhängigkeit vom

Dysplasiegrad in jedem Fall eine endoskopisch-biopsische Überwachung erfolgen. Natürlich kann zur genaueren diagnostischen Abgrenzung (gegebenenfalls nach Methylenblau-Chromoendoskopie) das Barrett-Areal mittels einer endoskopischen Mukosaresektion entfernt werden. Bei vollständiger Entfernung handelt es sich um die definitive Therapie. Hierzu verfügen auch in Deutschland endoskopische Zentren über die entsprechende Expertise.

Kommentar: Die Diagnose eines mikroskopischen Barretts, also der histologische Nachweis einer Barrett-Mukosa bei endoskopisch unauffälliger Z-Linie, scheint nach den Daten der von Herrn Vieth angesprochenen Studie vor allem von der Qualität der endoskopischen Untersuchung bzw. von der Erfahrung des Endoskopikers abzuhängen. Vorausgesetzt die Z-Linie wurde genau inspiziert, wird bei endoskopischem Normalbefund nur sehr selten eine Barrett-Schleimhaut gefunden. Dagegen ist bei endoskopisch auffälliger, unregelmäßiger Z-Linie in etwa 7% der Fälle histologisch eine Barrett-Mukosa zu erwarten und entsprechend einem Short-segment-Barrett zu kontrollieren. Wegen der spärlichen Datenlage ergeben sich derzeit aus dem Nachweis einer lediglich mikroskopisch nachgewiesenen Barrett-Schleimhaut – im Unterschied zur Short-segment-Barrett-Schleimhaut – keine konkreten klinischen Konsequenzen.

4. Frage: Von welchen Parametern hängen Ihre Dignitätsbewertung und Therapie neuroendokriner Tumoren im Magen ab?

Fuchs: Die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren des Magens lässt sich in 3 verschiedene Typen einteilen: Der Typ 1 wird durch einen Gastrin-abhängigen Typ des Karzinoids charakterisiert, wobei eine chronische atrophische Gastritis assoziiert ist und die Tumorausdehnung sich auf die Mukosa und/oder Submukosa beschränkt. Das Krankheitsbild kann ebenfalls mit einer Hypergastrinämie und G-Zell-Hyperplasie verbunden sein. Bei diesem Typ 1 findet man eine generalisierte Proliferation endokriner Zellen. Beim Typ 2 handelt es sich um nicht Gastrin-abhängige Karzinoide, die wieder mit chronischer Gastritis assoziiert sind. Insgesamt wächst dieser Typ aber aggressiver. Im Typ 3 des neuroendokrinen Magentumors werden hochaggressive Tumorformen zusammengefasst. Insgesamt müssen also die Dignitätsbewertung und die darauf folgende Therapie von einer suffizienten histologischen und endoskopischen bzw. endosonographischen Diagnostik abhängig gemacht werden, die auch die Penetrationstiefe beinhaltet.

Vieth: Für den Pathologen ist dies ganz grundlegend die Größe. Bei einer Größe bis zu 1 cm ohne Nachweis von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen sind die Tumoren als benigne einzustufen. Eine Größe von 1–2 cm ohne Angioinva-

sion und Begrenzung auf Mukosa oder Submukosa wird noch als benigne bzw. niedrigmaligne angesehen. Als sicher niedrigmaligne werden Tumoren eingestuft, die zwar <2 cm groß sind, aber eine Ausdehnung über die Submukosa oder schon Metastasen aufweisen (dann sollte allerdings die Diagnose niedrigmalignes neuroendokrines Karzinom gewählt werden). Meist sind die benignen Tumoren hormonell inaktiv und sehr hoch differenziert. Hochmaligne Tumoren können funktionell aktiv sein. Als hochmaligne werden Tumoren eingestuft, die vom intermediären oder kleinzelligen Typ sind und funktionell aktiv oder inaktiv sein können. Die Größe und Ausdehnung spielt bei diesen Tumoren keine Rolle mehr. Fast 75% der Patienten mit Tumoren mit hochmalignem Verhalten erleiden multiple Metastasen meist schon im ersten Jahr nach der Diagnose und sterben dann letztendlich auch an ihrem Tumor.

Hochberger: Die Dignitätsbewertung der neuroendokrinen Tumoren im Magen hängt neben einigen histologischen Kriterien im Wesentlichen von der Größe der Tumoren ab. Üblicherweise handelt es sich hier um ECL-Zelltumoren des Fundus, die mit einer chronisch atrophischen Gastritis und Hypergastrinämie assoziiert sind. Patienten mit einem derartigen Befund sollten sich in jährlichen Abständen endoskopischen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Bei einer Größenprogredienz sollte eine resezierende Therapie erwogen werden. Dabei kann in Abhängigkeit von Lokalisation und Größe eine minimalinvasive Therapie in Form einer endoskopischen Mukosaresektion (EMR) durchgeführt werden.

Bei einer Größe von 1–2 cm spricht man von benignen bzw. niedrigmalignen neuroendokrinen Tumoren, wenn es sich um gut differenzierte Tumoren der Mukosa und Submukosa ohne Gefäßinfiltration bei chronisch atrophischer Gastritis und Hypergastrinämie handelt. Auch hier kann noch eine minimalinvasive Therapie in Form einer EMR an einem endoskopischen Zentrum durchgeführt werden. Karzinoide des Magens >2 cm sollten in jedem Fall chirurgisch entfernt werden, wobei die Prognose bei chirurgischer Resektion gut ist.

Kommentar: Die Karzinoidtumoren stellen mit Abstand die häufigste Gruppe endokriner Tumoren im Magen dar. Generell werden drei Typen dieser Entität unterschieden. Typ I ist mit einer chronisch atrophischen Gastritis und Typ II mit der MEN1 vergesellschaftet. Dagegen tritt der Typ III sporadisch auf. Benignes Verhalten dieser Tumoren ist mit folgenden Eigenschaften assoziiert: Tumorgöße <1 cm, hormonelle Inaktivität, Begrenzung auf Mukosa und Submukosa, fehlende Angioinvasion und Tumoren der Typen I und II. Aggressives Verhalten ist dagegen mit folgenden Charakteristika verbunden: Tumorgöße >1 cm, Invasion der Muscularis propria, Angioinvasion, hormonelle Aktivität und Karzinoide vom Typ III. Bei kleinen, polypoiden Typ-I-Tumoren bis 1 cm kann eine endoskopische Exzision empfohlen werden. Bei zahlreichen Herden diesen Typs ist ein chirurgisches Vorgehen zu

empfehlen. Bei Typ-III-Karzinoiden >1 cm kommt ebenfalls die chirurgische Resektion in Betracht.

5. Frage: Wie sichern Sie bei der Mukosektomie gastrointestinaler Neoplasien die vollständige Exzision (R0-Resektion)?

Fuchs: Die R0-Situation muss wie bei allen Tumoren auch bei der Mukosektomie über eine sorgfältige histopathologische Untersuchung gesichert werden. Hierfür gibt es in der Pathologie standardisierte Kriterien, die für alle operativ entfernten Präparate gelten. Aus chirurgischer Sicht besteht der Eindruck, dass gegenwärtig zunächst eine zunehmende Erfahrung mit Mukosektomie-Präparaten gesammelt werden muss, um die Radikalitätsgrenzen dieser speziellen Präparate, die häufig über thermische Schäden am Resektionsrand durch die besondere Form der Abtragung mittels Elektrokoagulation entstehen.

Vieth: Der Pathologe sollte das Präparat aus grundsätzlichen Erwägungen komplett einbetten. Es gibt zwei Wege, die R0-Situation zu beurteilen: das Präparat in parallelen Scheiben aufzuarbeiten oder aber nach einer aufwändigeren Technik mittels gesonderter Einbettung der Resektatränder. Interessanterweise beobachtet man jedoch im weiteren Follow-up der Patienten immer wieder, dass histologisch Ausläufer der Neoplasie bis an einen lateralen Resektatrand heranreichen, aber dann in der Folgeuntersuchung mit Biopsie keine Neoplasie mehr gefunden wird. Dies liegt vermutlich an dem 1–2 mm breiten Nekrose- und Granulationsgewebe durch die Mukosektomie selbst, sodass viele als R1 eingestufte Tumoren dann letztendlich doch R0-Stadien waren. Klinisch können größere stehen gebliebene Brücken noch «wegbiopsiert» oder mukosektomiert werden, und im Zweifelsfall kann man bei nicht sicher im Gesunden resezierten Läsionen die Wundränder noch abladien (z.B. Argon-Plasma-Koagulation).

Hochberger: Vor einer Mukosektomie werden die Resektionsgrenzen mit einer Argon-Plasma-Koagulationssonde markiert. Im Anschluss daran wird die Neoplasie mit verdünnter Suprarenin-Lösung (1:100 000) unterspritzt. Hebt sich hierbei die Läsion nicht ab, ist von einer Infiltration in tiefere Schichten auszugehen. Bei guter Abhebung der Neoplasie wird diese in Abhängigkeit von der Größe en bloc oder in Piecemeal-Technik abgetragen. Wir bevorzugen dabei in Ösophagus und Magen die EMR mittels Saugkappe und asymmetrischer Schlinge. Die Resektion muss bis zu der Markierung erfolgen. Alle Resektate müssen zur Beurteilung des Resektionsstatus komplett geborgen werden. Zur besseren histologischen Aufarbeitung werden diese mit Stecknadeln auf eine dünne Korkplatte gespannt und anschließend in Formalin fixiert. Die Resektionsränder (horizontal und vertikal) müssen frei von Tumor sein. Sollte aufgrund von Koagulationsartefakten die

Beurteilung der Resektionsränder nicht sicher möglich sein, muss mittels ausgiebigen Biopsien der entsprechenden Ränder für weitere diagnostische Klärung gesorgt werden.

Kommentar: Für die Sicherung der R0-Situation ist in jedem Falle eine sorgfältige histopathologische Begutachtung der Resektionsränder notwendig. Allerdings können thermische und/oder mechanische Artefakte im Bereich der Präparatränder sowie die Exzision einer Läsion in mehreren Anteilen die Randbeurteilung erschweren. Durch zusätzliche ausgiebige separate Biopsien um die Mukosektomiestelle kann dann eine zuverlässigere Bewertung erfolgen.

6. Frage: Welche Empfehlungen geben Sie (noch) nicht erkrankten Familienmitgliedern eines Polyposis-coli- bzw. eines HNPCC-Patienten?

Fuchs: Gründliche Aufklärung über das Problem der betroffenen Personen und umfassende endoskopische, gegebenenfalls histologische Untersuchungen empfehlen.

Vieth: Nach Feststellung der Erkrankung anhand der Bethesda- oder Amsterdam-Kriterien ist auf jeden Fall eine regelmäßige endoskopisch-biopsische Kontrolle anzuraten. Im Einzelfall lässt sich auch über «prophylaktische» Resektionen diskutieren. Letztendlich muss in diesen Fällen jedoch das weitere (auch diagnostische) Vorgehen klinisch zwischen Patient und Gastroenterologen abgestimmt werden.

Hochberger: *Polyposis coli (FAP).* Es empfiehlt sich zunächst, eine genetische Testung der von der FAP betroffenen Person (Indexperson) auf den APC-Gendefekt. Dieser ist in 80% der Fälle nachweisbar. Ist dies der Fall, sollte ein endoskopisches Screening aller leiblichen Familienangehörigen durchgeführt werden. Dieses sieht ab dem 12. Lebensjahr jährliche Rektosigmoidoskopien vor. Beim Nachweis von Polypen empfiehlt sich eine prophylaktische Entfernung des Kolorektrums mit Durchführung einer Proktomukosektomie und Anlage einer pouchanal Anastomose ab dem 18. Lebensjahr. Bei negativem genetischem Test beträgt das Erkrankungsrisiko ab dem 35. Lebensjahr <0,5%, sodass das für die Normalbevölkerung nötige Vorsorgeprogramm genügt.

Hereditäres Nicht-Polyposis-coli-assoziiertes Kolonkarzinom (HNPCC). Hier sollte bei leiblichen Familienangehörigen ab dem 20.–25. Lebensjahr alle 2 Jahre eine Koloskopie, ab dem 40. Lebensjahr jährlich eine Koloskopie durchgeführt werden.

Kommentar: Die klinischen Entscheidungen sollten nach sorgfältiger Aufklärung und Beratung der Betroffenen auf der Grundlage einer engen Kooperation zwischen Chirurgen, Internisten, Pathologen und Humangenetikern erfolgen. Bei genetischem Normalbefund besteht für Angehörige eines

auch genetisch gesicherten FAP- oder HNPCC-Patienten kein erhöhtes Risiko, sodass bei dieser Gruppe der Angehörigen kein weiteres Überwachungsprotokoll eingehalten werden muss. Symptomlose Mutationsträger oder Angehörige mit unbekanntem genetischem Status sollten regelmäßig, d.h. jährlich, endoskopisch kontrolliert werden. Sobald sich die Polyposis manifestiert, wird bei erwachsenen APC-Mutationsträ-

gern die chirurgische Therapie empfohlen. Bei HNPCC-Mutationsträgern, die regelmäßig 1- bis 2-jährlich endoskopisch kontrolliert werden sollten, kann wegen der derzeit noch geringen Datenlage und wegen der inkompletten Genpenetranz keine generelle Empfehlung zur prophylaktischen chirurgischen Therapie ausgesprochen werden.

Teilnehmer

Prof. Dr. K.-H. Fuchs
Chirurgische Klinik
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg (Deutschland)
Tel. +49 931 201-31202, Fax -31425
E-mail fuchs@chirurgie.uni-wuerzburg.de

PD Dr. J. Hochberger
Medizinische Klinik I
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstraße 12
D-91054 Erlangen (Deutschland)
Tel. +49 9131 8535151
E-mail Juergen.Hochberger@med1.imed.uni-erlangen.de

Dr. M. Vieth
Pathologisches Institut
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
D-39120 Magdeburg (Deutschland)
Tel. +49 391 6717863
E-mail Michael.Vieth@medizin.uni-magdeburg.de