

Endoskopische Submukosadisektion

Resektion inflammatorischer fibroider Polypen mittels ESD-Technik

Dominik Pytlik^a, dipl. Arzt; Dr. med. Sylvan Lötscher^b; PD Dr. med. Peter Netzer^a

^a GastroZentrum Netzer AG, Praxis am Lindenhofspital, Bern, Medizinische Fakultät Universität Bern

^b Pathologie Länggasse, Ittigen



Hintergrund

Beim inflammatorischen fibroiden Polypen (IFP) handelt es sich um eine seltene Entität einer submukösen mesenchymalen gastrointestinalen Läsion, die 2–3% aller Magenpolypen ausmacht [1, 2]. Derartige Polypen bleiben in aller Regel asymptomatisch, können allerdings in seltenen Fällen je nach Grösse und Lokalisation zu Magenentleerungsstörungen [3], gastrointestinalem Blutverlust [4, 5] oder auch unspezifischen abdominalen Beschwerden führen [6]. Aufgrund ihres teilweise polypoiden Wachstums wurde bisher nach Indikationsstellung entweder eine endoskopische Polypektomie oder chirurgische Resektion (ca. 50%) vorgenommen [4]. Eine neuere Methode ist die endoskopische Submukosadisektion (ESD) [7]. In der Literatur wurden bisher nur vereinzelte Fälle beschrieben [4]. Wir berichten über zwei von sieben Patienten, deren IFP in unserer gastroenterologischen Praxis an einem mittelgrossen Spital mittels ESD in den letzten fünf Jahren reseziert wurden.

Fallbericht 1

Anamnese

Ein 76-jähriger Mann konsultiert seinen Hausarzt im Oktober 2018 aufgrund eines progredienten Gewichtsverlustes von rund 5 kg in den letzten zwei Monaten. Begleitend treten Nausea, eine Fleischaversion und diffuse Bauchschmerzen auf. Ein ausführliches Routinelabor fällt normal aus. In der initialen Beurteilung des abdominalen Computertomogramms (CT) findet sich eine langstreckige Wandverdickung im Bereich des Sigmoids. Es folgt die Zuweisung in unsere gastroenterologische Praxis zur kombinierten Gastro- und Koloskopie mit der Frage nach einer relevanten Pathologie. Bis auf eine Polymyalgia rheumatica ist die Krankenanamnese des Patienten unauffällig. Die Medikamentenanamnese ist blande.

Befunde

In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie finden sich zwei submuköse Polypen, ein etwa 27 mm grosser Po-

lyp im distalen Magenkorpus und eine etwa 18 mm grosse kugelige Raumforderung im Antrum (Abb. 1).

Der Polyp im Magenkorpus wird primär mittels ESD-Technik entfernt. Histologisch entspricht er einem submukösen Lipom. Nebenbefundlich wird im Magenkorpus eine chronisch-atrophische Gastritis vom autoimmunen Typ beschrieben. Der submuköse Polyp im Antrum wird biopsiert, ohne dass eine eindeutige histopathologische Diagnose gestellt werden kann. Die endosonographische Abklärung zeigt einen 18 × 10 mm messenden Polypen in der Tela submucosa ohne Durchbruch in die Muscularis propria, sodass hier ebenfalls eine ESD-Resektion in Frage kommt. Im Hinblick auf die Differentialdiagnosen (siehe unten) und mögliche Komplikationen im Falle eines Grössenwachstums oder von Ulzerationen (etwa relevante Blutungen) solcher Tumoren ist eine Resektion indiziert. Alternativ können regelmässige, engmaschige endoskopische Nachkontrollen durchgeführt werden. Die Koloskopie zeigte eine Divertikulose und Kolonpolypen.

Diagnose und Therapie

Zwei Tage nach Resektion des oben beschriebenen Lipoms folgt die zweite endoskopische Resektion der submukösen Läsion im Magenantrum mittels ESD-Technik. Der Tumor kann ohne relevante peri- oder



Dominik Pytlik

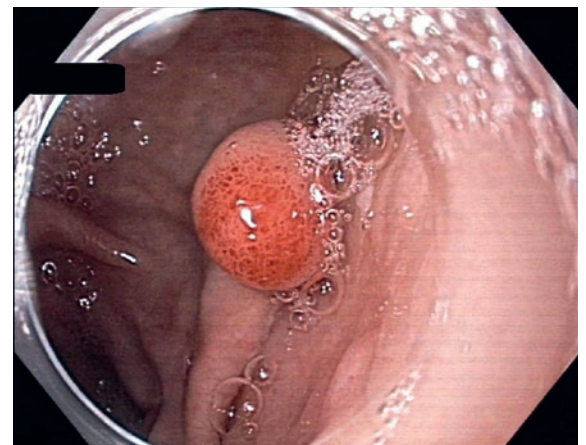


Abbildung 1: Endoskopiebefund des Tumors im Magenantrum (Fall 1).

postinterventionelle Komplikationen en-bloc reseziert werden. Auf eine Clipapplikation wird wegen der kleinen Resektionsstelle verzichtet. Zur feingeweblichen Untersuchung gelangt ein $15 \times 12 \times 10$ mm grosses Gewebestück. Es wird als inflammatorischer fibroider Polyp (IFP, auch Vanek-Tumor oder Vanek-Polyp) diagnostiziert. Histomorphologisch zeigt sich ein in der Submukosa gelagerter, nicht-gekapselter, raumfordernder Prozess aus kleinen, blanden Spindelzellen, charakteristischerweise mit zwiebelschalenartiger Anordnung um ortsständige Drüsen und Gefässe. Zudem fallen eine teilweise myxoid aufgelockerte Hintergrundmatrix und ein lockeres Entzündungsinfiltrat mit untermischten eosinophilen Granulozyten und Mastzellen auf. In den immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen exprimieren die spindeligen Zellelemente ausschliesslich die Marker CD34 und PDGFR-alpha. Die Tumorzellen weisen eine geringe proliferative Aktivität auf (gemessen mit dem Antikörper gegenüber Ki-67), Zeichen eines invasiv-destruktiven Wachstums finden sich nicht.

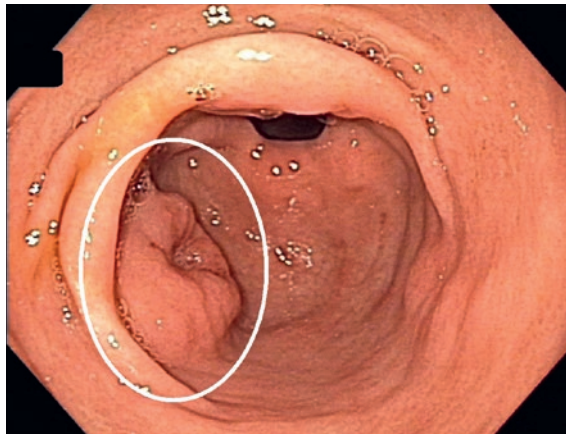


Abbildung 2: Endoskopiebefund des Tumors im Magenantrum (Fall 2).

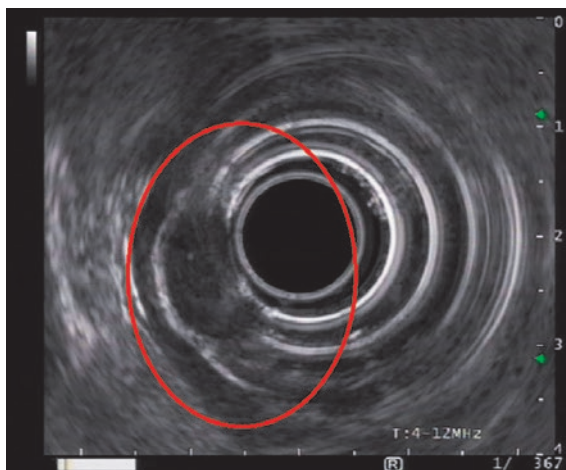


Abbildung 3: Endosonographischer Befund des Tumors im Magenantrum (Fall 2).

Verlauf

Der postinterventionelle Verlauf gestaltet sich unkompliziert. Die Kontroll-Endoskopie zwei Tage nach dem Eingriff zeigt zwei unauffällige Resektionsstellen. Es folgen der Nahrungsaufbau und anderntags die Entlassung nach Hause. In der ersten Kontrolle drei Monate nach der Intervention zeigen sich endoskopisch unauffällige Resektionsnarben im Bereich der ESD-Resektionsstellen. Der Patient ist bis auf eine diskrete Appetitminderung beschwerdefrei und mit der aktuellen Situation zufrieden. Diese Verbesserung ist am ehesten dem Spontanverlauf zuzuschreiben; ein Zusammenhang mit der Tumorsektion ist nicht ersichtlich.

Fallbericht 2

Anamnese

Ein 70-jähriger Mann mit chronischer Diarrhoe wird durch seinen Hausarzt im Oktober 2015 in unsere gastroenterologische Praxis zur weiteren Abklärung mittels Kolo- und Gastroskopie zugewiesen.

Befunde

In der initialen Ileokoloskopie zeigen sich eine ausgeprägte Kolonpolyposis, eine leichte Sigmadivertikulose sowie Hämorrhoiden Grad I. Die Gastroskopie zeigt einen grösseren, 40×30 mm messenden, submukösen Tumor mit zentralem Nabel im Magenantrum (Abb. 2) sowie eine Hiatushernie und klaffende Kardie mit einer polypoiden Schleimhautveränderung auf Höhe der Z-Linie.

In der initialen Biopsie des Tumors können lediglich eine leichtgradige chronische, inaktive Entzündung sowie hyperplastische Veränderungen der Schleimhaut festgestellt werden. Bei der drei Tage später durchgeführten Endosonographie werden erneut Knopfloch-Biopsien der Antrumläsion entnommen. Sie lassen bis auf entzündlich-reaktive Veränderungen der Schleimhaut keine Auffälligkeiten erkennen. Endosonographisch zeigt sich jedoch ein 21×8 mm messender Befund, der teilweise abgekapselt zu sein scheint, ohne Hinweise auf ein infiltratives Wachstum (Abb. 3).

Die makroskopische und endosonographische Grösse Diskrepanz ergibt sich zum einen durch die makroskopisch miterfasste Mukosa, die über dem eigentlichen Tumor liegt, und zum anderen durch die sonographisch erfassbare Tiefenausdehnung, die angegeben wird. Im CT-Abdomen kann in der koronaren Rekonstruktion eine rundliche inhomogene Raumforderung von 28 mm Durchmesser im Magenantrum ohne Hinweise auf extraluminale Wachstum abgegrenzt werden. Somit ist die Indikation zur Resektion mittels ESD-Technik gegeben.

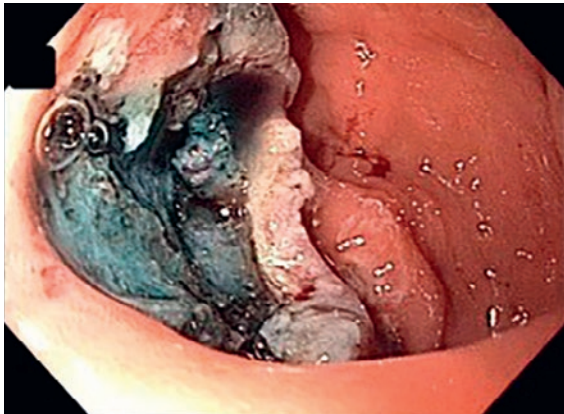


Abbildung 4: Sicht auf die Tumorresektionsstelle nach ESD (Fall 2).

Diagnose und Therapie

Es folgt die ESD-Resektion unter stationären Bedingungen ohne relevante peri- oder postinterventionelle Komplikationen (Abb. 4).

Zur feingeweblichen Untersuchung gelangen ein 30 × 20 mm messendes Schleimhautresektat als Hauptpräparat und ein 3 mm grosses tumorfreies Nachresektat, das zur Dokumentation tumorfreien Gewebes entfernt wurde. Histologisch zeigt das Hauptpräparat einen in toto entfernten zirkumskripten, mesenchymalen Tumor in der Tela submucosa mit den typischen Merkmalen eines IFP: Die blanden spindeligen Tumorzellen sind zwiebelschalenartig um reguläre Blutgefässe angeordnet. Begleitend findet sich ein gemischtes Entzündungsinfiltrat mit vielen eosinophilen Granulozyten (Abb. 5A). Immunhistochemisch zeigt sich in den spindeligen Tumorzellen eine kräftige Positivität für CD34 und PDGFR-alpha bei Negativität für andere relevante Marker zum Ausschluss von häufigeren submukösen Neoplasien wie etwa GIST oder Leiomyom (Abb. 5B). Keine Hinweise auf ein invasives Wachstum.

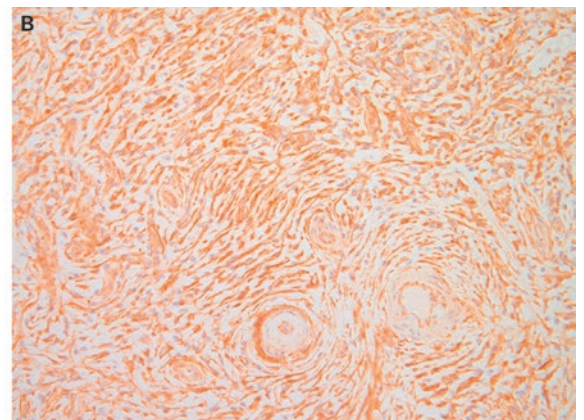
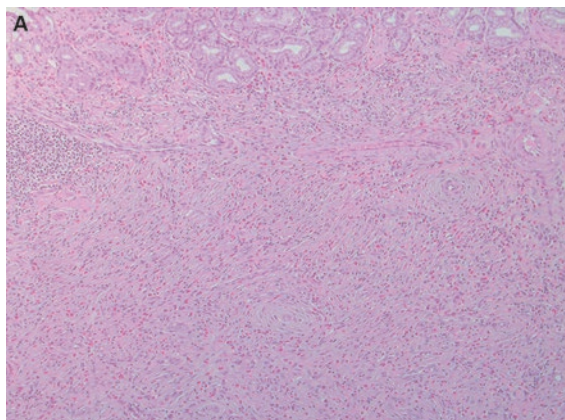


Abbildung 5: Mikroskopie (Fall 2). **A)** HE-Färbung, ×100: Detailaufnahme des Tumors mit vielen eosinophilen Granulozyten und zwiebelschalenartiger Anordnung der spindeligen Tumorzellen um Gefässe herum. **B)** Immuninkubation mit PDGFRA, ×200: Die spindeligen Tumorzellen zeigen zudem eine Expression in der Färbung für «platelet-derived growth factor receptor alpha» (PDGFRA).

Verlauf

Der postinterventionelle Verlauf gestaltet sich komplikationslos. In der Kontrollgastroskopie am Tag 3 zeigt sich ein unauffälliges, grosses Resektionsulkus. Nach Nahrungsaufbau kann der Patient am vierten postoperativen Tag nach Hause entlassen werden. In der Nachkontrolle vier Monate später zeigt sich die Resektionsstelle unauffällig. Drei Jahre nach dem Eingriff berichtet der Patient, keine Magenbeschwerden mehr, jedoch nach wie vor eine Neigung zur Diarrhoe zu haben. Ein Zusammenhang zwischen der Diarrhoe und dem IFP besteht in diesen Fall somit nicht.

Diskussion

IFP, nach ihrem Erstbeschreiber Josef Vanek (1949) [8] auch Vanek-Tumoren oder Vanek-Polypen genannt, gehören zu den seltenen mesenchymalen Läsionen des Gastrointestinaltrakts (GIT) submukösen Ursprungs. Der Begriff «inflammatorischer fibroider Polyp» wurde 1953 von Helwig und Rainer vorgeschlagen und etabliert [9]. IFP zählen im Allgemeinen zu den benignen, nicht-invasiven Läsionen. Neuere Daten berichten allerdings über invasive Fälle (siehe unten). IFP treten bevorzugt im Alter zwischen 50–60 Jahren auf; bei Frauen wird eine etwas höhere Inzidenz beschrieben [2]. Die Gesamtinzidenz wird zwischen 0,1–2,4% aller Magenpolypen angegeben [1, 10, 11]. IFP kommen im gesamten GIT vor. Als häufigste Lokalisation wurde 1986 das Antrum (bis 70%), gefolgt vom Dünndarm (20%), beschrieben [12]. 2013 wurde in der bisher grössten Kohorte (83 Proben) über eine etwas andere Verteilung berichtet: Kolon 37%, Magenantrum 23%, Dünndarm 20% [13].

Die Ätiologie ist unbekannt. Lange wurde angenommen, dass ein IFP die inflammatorische Antwort auf

ein zugrundeliegendes Granulom sei. Die Entwicklung submuköser Granulome ist oft mit einem Stimulus assoziiert (Trauma, Tuberkulose, Sarkoidose, *Helicobacter pylori*, Morbus Crohn) [14]. Allerdings zeigte sich, dass IFP bei Patienten mit positiver Familienanamnese für gastrointestinale Polypen häufiger vorkommen [15]. Die Tatsache, dass bei etwa 60% der IFP eine aktivierende Mutation im Gen für den «platelet-derived growth factor receptor alpha» (PDGFRA) nachgewiesen werden kann, lässt vermuten, dass IFP echte neoplastische Läsionen sind. Neuere Daten berichten über einzelne Fälle mit neoplastischer Invasivität [6, 16].

Klinik

Aufgrund von Lokalisation und Grösse der Läsion können IFP mit gastrointestinalen Symptomen wie epigastrischen Beschwerden mit Druckgefühl, frühem Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation bis hin zu Obstruktion und Dünndarminvagi-

nation, Eisenmangelanämie oder auch Hyperpyrexie sowie selten massiven gastrointestinalen Blutungen auftreten. Allerdings wird die Diagnose in den meisten Fällen im Zuge endoskopischer Routineuntersuchungen eher zufällig gestellt [5]. Wie oben beschrieben, konnte 2018 in einem Fallbericht erstmals über eine invasive Form eines IFP berichtet werden [6].

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik und Therapie eines IFP gehen miteinander einher, da die Biopsie oder Feinnadelpunktion aufgrund des submukosalen Ursprungs des Tumors oft keine eindeutigen Resultate liefert. Sie richten sich primär nach dem Beschwerdebild und, wo vorhanden, nach den bioptischen Resultaten [4, 5]. Eine ausführliche präinterventionelle Aufarbeitung einschliesslich Biopsien, immunhistochemischer Analyse und endoskopischer Sonographie der Läsion kann die korrekte Identifizierung eines Polypen ermöglichen [4, 17]. Eine Review aus dem Jahr 2017 [4], in der die zwischen 2000–2017 resezierten IFP analysiert wurden, zeigt, dass von total 37 Fällen 9 Fälle mittels endoskopischer Polypektomie, 8 chirurgisch und 2 mittels ESD entfernt wurden (18 Fälle ohne Angaben) [4]. In unserer Praxis wurden von 2014–2018 7 Fälle eines IFP mittels ESD entfernt.

Differentialdiagnose

Häufige Differentialdiagnosen submuköser Magenläsionen sind GIST (gastrointestinale Stromatumoren), Lipome, Leiomyome, heterotopes Pankreasgewebe oder Varizen [7]. Seltener Differentialdiagnosen beinhalten IFP, neuroendokrine Tumoren, Schwannome, Granularzelltumoren, Glomustumoren, Leiomyosarkome, Kaposi-Sarkome, Lymphome, Endometriose sowie Metastasen [18, 19] (Tab. 1). Über Inzidenz und Lokalisation dieser Entitäten werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht [1, 2, 7, 11, 18–21]. Einer Exklusivität gleich kommt die Beschreibung eines primär nodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms in einem solitären ektopen Lymphknoten innerhalb der Magenwand, wie 2018 im *Swiss Medical Forum* von uns publiziert [22]. Es ist davon auszugehen, dass die Häufigkeiten oben genannter Läsionen eher zu gering angegeben sind, weil kleinere, asymptomatische Läsionen ohne Malignitätshinweise nicht reseziert werden.

Histologie/Immunhistochemie

Makroskopisch lassen sich IFP als polypöse Tumoren der Mukosa und Submukosa beschreiben, die im Falle einer Ulzeration zu gastrointestinales Blutverlust führen können [4, 5]. Die Grösse derartiger Läsionen liegt zwischen wenigen Millimetern bis mehreren

Tabelle 1: Übersicht immunhistochemischer Markerprofile von mesenchymalen submukosalen Läsionen im Magen.

Mesenchymale submukosale Läsionen im Magen (Auswahl)	Immunhistochemisches Markerprofil*
Inflammatorischer fibroider Polyp (IFP, Vanek-Polyp)	Positiv: Vimentin, CD34, PDGFRA (in etwa 60% der Fälle), Calponin Negativ: S-100, CD117, DOG-1, Desmin, Zytokeratine, «smooth muscle antibodies» (SMA) (meistens)
GIST (gastrointestinaler Stromatumor)	Positiv: CD117, DOG-1, CD34, Vimentin Negativ (meistens): SMA, Desmin, S-100, Zytokeratine
Glattmuskuläre Läsionen (Leiomyom oder Leiomyosarkom)	Positiv: SMA, Desmin, Calponin, h-Caldesmon, Vimentin Negativ: S-100, CD34, DOG-1, CD117, beta-Catenin
Desmoid-Typ-Fibromatose	Positiv: beta-Catenin (nukleär), SMA, Desmin, CD117 (selten) Negativ: CD34 (meistens)
Solitärer fibröser Tumor (SFT)	Positiv: CD34, CD99, SMA, beta-Catenin (etwa 25%) Negativ: CD117
Neuroendokriner Tumor (NET)	Positiv: Chromogranin A, Synaptophysin, NSE, CD56, Panzytokeratin Negativ: S-100, CD117, DOG-1, Desmin, SMA
Schwannom	Positiv: S-100, CD57, GFAP Negativ: CD117, CD34, SMA
Granularzelltumor	Positiv: S-100, CD57, CD68, Calretinin, Vimentin Negativ: Desmin, DOG-1, CD117, Zytokeratine
Glomustumor	Positiv: SMA, Calponin, CD34 (variabel), Desmin (selten) Negativ: Zytokeratine, Synaptophysin, Chromogranin A, CD31, S-100
Gefässtumor (etwa Kaposi-Sarkom)	Positiv: CD31, CD34, ERG, HHV8 (bei Kaposi-Sarkom) Negativ: SMA, Desmin, S-100, Zytokeratine
Lymphom	Nihil (abhängig von Lymphom-Subtyp)
Endometriose	Nihil (Diagnose konventionell-morphologisch möglich)
Lipom, heterotopes Pankreasgewebe, Varizen	Nihil (Diagnose konventionell-morphologisch möglich)
Metastase	Nihil (abhängig vom Primärtumor)

* Der Übersichtlichkeit halber werden in dieser Liste nur das *prototypische* immunhistochemische Reaktionsmuster und eine limitierte Anzahl relevanter Antikörper dargestellt. Aberrante Expressionsprofile im Einzelfall sind immer möglich.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Peter Netzer
Gastrozentrum Netzer AG
Praxis am Lindenhofspital
Bremgartenstrasse 115
CH-3012 Bern
admin.netzer[at]gzl.ch

Zentimetern. Nicht selten sind IFP gestielt, womit sie einer endoskopischen Polypektomie zugänglich werden. Mikroskopisch findet sich, wie oben beschrieben, eine in der Regel zellarme, spindelige Läsion in der Mukosa und insbesondere Submukosa ohne Ausdehnung in tiefere Wandschichten. Die Spindelzellen sind schmal und elongiert. Sie liegen typischerweise in wirbelartiger Anordnung und finden sich zwiebelschalenartig

verdichtet um Drüsen und ortsständige Blutgefässe herum. Charakteristisch sind Entzündungsinfiltrate unterschiedlichen Musters mit oft zahlreichen eosinophilen Granulozyten und Mastzellen. Mitosen und Nekrosen fehlen [16].

Die definitive Diagnose wird mittels immunohistochemischer Analysen gestellt. IFP sind in der Regel positiv für Vimentin, CD34 und in etwa 60% für PDGFRA, sowie negativ für S100, CD117 [13, 23, 24], DOG1, Desmin und «smooth muscle antibodies» (SMA) und haben einen tiefen Ki-67 Proliferationsindex [16].

Die therapeutische Strategie von IFP ergibt sich durch andere benigne gastrointestinale Polypen. Bei kleinen, asymptomatischen Läsionen (≤ 2 cm) ohne endoskopische oder endosonographische Hinweise auf Malignität kann eine abwartende Haltung mit periodischen endoskopischen Nachkontrollen eingenommen werden. Entsprechende Algorithmen sind publiziert [17, 25].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08374>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Inflammatorische fibroide Polypen (IFP, Vanek-Tumoren) gehören in die Differentialdiagnose submuköser Läsionen im Magen neben anderen, häufigeren Läsionen wie GIST, Leiomyom, Lipom, heterotopem Pankreasgewebe oder Varizen.
- Es handelt sich meist um einen Zufallsbefund, der aber symptomatisch werden kann. IFP sind im Allgemeinen benigne und langsam progredient, neueste Daten weisen allerdings auf eine mögliche Malignität einzelner Tumore hin.
- Eine Resektion wird je nach Grösse, Lokalisation und Symptomatik mittels Polypektomie oder Chirurgie empfohlen. Heute stellt die endoskopische Submukosadisektion (ESD) eine minimalinvasive Alternative dar. Bei bekannter Histologie der submukösen Läsion, kleinem IFP und Beschwerdefreiheit kann auf eine Resektion verzichtet werden. Regelmässige endoskopische Nachkontrollen sollten stattfinden.