29 Seltene intestinale Tumoren

Dieter Hahnloser, Fabian Grass

29.1 Kapitelzusammenfassung

Seltene intestinale Tumoren umfassen gastrointestinale neuroendokrine Tumoren (NET), gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST), sowie retrorektale Raumforderungen. Obwohl die heterogenen Krankheitsbilder NET und GIST auch im oberen Gastrointestinaltrakt inklusive Pankreas vorkommen, konzentriert sich dieses Kapitel hauptsächlich auf intestinale und kolorektale Lokalisationen, um eine Übersicht der wichtigsten und typischen Charakteristika, sowie diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dieser seltenen Tumorerkrankungen zu erlangen.

29.2 Neuroendokrine Tumoren (NET)

29.2.1 Definition

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind epitheliale Neoplasien mit vorwiegend neuroendokriner (enterochromaffiner) Differenzierung. Histologisch gut differenzierte NET, historisch *Karzinoide* aber neuerdings vereinfacht neuroendokrine Tumoren genannt, werden im Magen-Darmtrakt, der Lunge, aber auch seltener in den Nieren oder Ovarien vorgefunden. Auf der anderen Seite finden sich undifferenzierte, hochgradige neuroendokrine Karzinome. Das typische karzinoide Syndrom manifestiert sich bei gleichzeitigem Vorliegen von Lebermetastasen und bezeichnet eine Konstellation von Symptomen, welche durch humorale Faktoren (v. a. gesteigerte Serotonin-Ausschüttung) hervorgerufen werden.

29.2.2 Ätiologie

Relativ wenig ist bekannt bezüglich Risikofaktoren für die Entstehung von NET. Am relevantesten ist eine positive Familienanamnese für alle NET Lokalisationen des Magen-Darmtrakts. Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhter Body-Mass-Index und Diabetes. Tabak- und Alkoholkonsum erhöhen das Risiko v. a. bei Pankreas-, Lungen- und Dünndarmlokalisation. Eine Assoziation mit dem multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (MEN-I) Syndrom ist selten.

29.2.3 Pathogenese

Die meisten Aspekte der komplexen Pathogenese von NET sind weiterhin unbekannt. Die Forschung bemüht sich aktuell hauptsächlich um neue Erkenntnisse der molekularen Mechanismen und versucht Biomarker zur Frühdiagnose und zum Einleiten gezielter therapeutischer Maßnahmen ausfindig zu machen. Im Fokus stehen Somatostatinanaloga, die das Potenzial haben, Symptome der Hormonhypersekretion zu kontrollieren und gleichzeitig die Tumorausbreitung zu verlangsamen.

29.2.4 Inzidenz

Die Inzidenz von NET ist steigend, u. a. bedingt durch frühere Diagnose. Die amerikanische *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) Datenerfassung beobachtete einen 6,4-fachen Anstieg zwischen 1973 (1,09/100.000) und 2012 (6,98/100.000). Gleichzeitig verbesserten sich aber auch die Überlebensraten (*overall survival*) zwischen 2009–2012 im Vergleich zu 2000–2004 (HR 0,79, 95 % CI 0,73–0,85), was die Fortschritte in der Therapie unterstreicht. NET können im Alter zwischen 20 und 80 Jahren auftreten, wobei die Inzidenz in Patienten um die 60 Jahre am Höchsten ist.

29.2.5 Epidemiologie

Die meisten NET befinden sich im Magen-Darmtrakt (55 %) und im bronchopulmonalen System (30 %). Im Magendarm-Trakt ist die Verteilung folgendermaßen: Dünndarm 28 %, Appendix 19 %, Pankreas 16 %, Rektum 15 %, Kolon 13 % und Magen 9 %. Weitere epidemiologische Eckdaten sind in Tab. 29.1 zusammengefasst.

Tab. 29.1: Übersicht Epidemiologie gemäß Tumorlokalisation.

	Dünndarm	Appendix	Kolon	Rektum
Geschlechtspräferenz	M ≥ F	M < F	M = F	M = F
Alter bei Diagnose	60–65 J.	40–50 J.	55–65 J.	56 J.
Prädominante Lokalisation	Ileum (70 %)	Distales 1/3	rechtsseitig	oberes/mittleres
Karzinoides Syndrom	60–80 %	< 10 %	sehr selten	3–13 %
Multizentrität	30 %	4 %	selten	selten
5-Jahres Überlebensrate	50–60 %	70–85 %	40–50 %	75–88 %
Metastasen bei Diagnose	30 %	3–5 %	30–45 %	2–8 %

M: männlich; F: weiblich; J: Jahre

Fernmetastasen bei Diagnose sind häufig und ein unabhängiger Prognosefaktor mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 13–54 % gegenüber 75–99 % bei lokalen Befunden. Die Inzidenz einer Peritonealkarzinose beträgt bis zu 17 %. Die lokale Rezidivrate beträgt bis zu 35 %.

29.2.6 Klassifikation

Klassifikation und Nomenklatur von NET sind komplex; dies ist durch organspezifische, uneinheitliche Terminologie und histologische Gradierungen bedingt. So können morphologisch ähnliche NET je nach Ursprungsorgan unterschiedlich bezeichnet werden, und zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine einheitliche Nomenklatur, Gradierung oder Stadieneinteilung. Es gibt aber auch Parallelen, wie z. B. mitotischer Index und lokale Ausbreitung. Die 2 wesentlichen Kategorien für NET des Magen-Darmtrakts sind die histogenetisch und molekular unterschiedlichen *gut differenzierten NET* oder *Karzinoid*e und die *neuroendokrinen Karzinome*, wobei eine Transformation eines Karzinoids zu einem Karzinom sehr ungewöhnlich ist. Gemeinsam ist allen Tumorzellen die Sekretion von neuroendokrinen Tumormarkern (v. a. Synaptophysin und Chromogranin), wobei diese bei gut differenzierten Läsionen häufiger ist.

Die Klassifikation gemäß histologischen Kriterien fokussiert auf Proliferationsrate für die Gradierung bei Berücksichtigung des Mitoseindex und des sogenannten *Ki-67 labeling index*, eines weiteren histologischen Proliferationsparameters. Die 2017 WHO Klassifikation (*AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.*) berücksichtigt zudem eine dreiteilige Gradierung (G1–G3) gemäß Histologie, Tab. 29.2:

Tab. 29.2: Histologische Kriterien zur Gradierung von NET (WHO/AJCC 2017).

Grad	Definition
Gx	unzuteilbar
G1	< 2 Mitosen/10 HPF, Ki-67 Index < 3 %
G2	2–20 Mitosen/10 HPF, Ki-67 Index 3–20 %
G3	> 20 Mitosen/10 HPF, Ki-67 Index > 20 %

HPF – high-power field

29.2.7 Symptomatik

NET manifestieren sich klinisch durch:

- Das *karzinoid*e Syndrom (Sekretion von Serotonin oder anderen vasoaktiven Substanzen): häufige Manifestationen sind Erröten („*flushing*“, in 90 % der Fälle),

Diarrhö (80 %), bronchoasthmatische Symptome und die als *Hedinger-Syndrom* beschriebene Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz.

- Chronische/rezidivierende Bauchschmerzen, evtl. Darmverschluss.
- Rechtseitige Oberbauchschmerzen oder Hepatomegalie bei Vorliegen von Lebermetastasen.
- Früheinsetzendes Sättigungsgefühl.

50–70 % der NET des gastroenteropankreatischen Systems sind bei Erstdiagnose bereits metastasiert. Davon sind jedoch in 20–50 % der Fälle Primärtumoren nicht auffindbar.

29.2.8 Diagnostik

NET werden mittels CT oder MRI (u. a. zur Detektion hypervaskulärer Lebermetastasen) und anhand spezialisierter Bildgebungen diagnostiziert:

- *Octreoscan* (= Indium-111 Pentetreotid), wichtig zur Identifizierung von Fernmetastasen v. a. bei gut differenzierten Läsionen mit vielen Somatostatin Rezeptoren
- *Dotatate* (= Gallium Ga-68 markierte Somatostatinanaloge) Positron Emission Tomographie (**PET**) **CT**, wichtig um die Therapierbarkeit mit Somatostatinanaloga abzuschätzen (Abb. 29.1).

Falls der Primärherd bei metastasierendem NET nicht bekannt ist wird eine diagnostische Gastro- und/oder Kolonoskopie durchgeführt, bei besonderer Beachtung des terminalen Ileums. Videokapseln werden nicht empfohlen, da die Gefahr eines Darmverschlusses bei intestinaler NET Lokalisation besteht.

Abb. 29.1: DOTATEC PET-CT eines rektalen NET (G1) (linkes Bild, * = Harnblase) mit rechtsseitigen iliakal internen Lymphknotenmetastasen (rechte Bilder).

Bei negativer Bildgebung sollte eine chirurgische Exploration erfolgen, wobei NET des Dünndarms nicht selten allein durch ihre bildgebend nachweisbare mesenteriale Lymphadenopathie erkennbar sind.

Immunohistochemische diagnostische Methoden sind komplex und hängen vom jeweiligen Ursprungsorgan ab. Urin sollte auf die Serotonin-Metaboliten 5-HIAA getestet werden, wobei Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitigem Vorliegen des karzinoiden Syndroms bei 90 % liegen. Chromogranin A-Serumkonzentration hat weniger als (unspezifischer) Screening-Test aber viel mehr als Tumormarker bei etablierter Diagnose eine wichtige Rolle.

29.2.9 Differentialdiagnosen

Das karzinoide Syndrom, welches sich oft durch „*flushing*“ und unerklärliche, chronische und therapieresistente Diarrhö manifestiert, ist unspezifisch. Die Differentialdiagnose von Diarrhö ist weit gefasst und beinhaltet auch Gastrinome oder VIPome, wobei physiologische Prozesse und Medikamente zum „*flushing*“ führen können.

29.2.10 Therapie konservativ

Die chirurgische Behandlung ist der Goldstandard, um Symptome und Tumorausbreitung vorzubeugen. Besonders bei Patienten mit Hormonhypersekretion ist die Somatostatinanalogatherapie (durch Octreotide oder Lanreotide) von erheblichem Nutzen, verbunden mit wenig Nebeneffekten und Symptomkontrolle in bis zu 88 % der Patienten. Therapie von asymptomatischen, nicht resezierbaren Tumoren muss individualisiert werden, häufig durch Observation bis zur Tumorprogression. Systemische Therapie kann bei Tumorprogression trotz Somatostatinanalog-Therapie erwogen werden. Die Wirkung ist aber umstritten.

Moderne Therapieoptionen, die aktuell noch erforscht werden, umfassen Immuno- und Molekulartherapien (*vascular endothelial growth factor* [VEGF, z. B. Everolimus] und *mammalian target of rapamycin* [mTOR] Inhibitoren).

29.2.11 Therapie operativ

Schon bei kleinen *Dünndarm-Tumoren* von <10 mm ist oftmals ein lokal aggressives Verhalten mit Serosapenetration oder lymphatischer Metastasierung zu beobachten. Deshalb darf die Radikalität der Operation nicht von der Tumorgöße beeinflusst werden. Eine prophylaktische Cholezystektomie aufgrund des erhöhten Vorkommens von Gallensteinen unter Somatostatinanalog-Therapie wird heute nicht mehr empfohlen, da die Steine meistens asymptomatisch sind. Eine darmsparende Resektion

mit systematischer Lymphadenektomie unter Mitnahme der regionalen Lymphknoten entlang der A. mesenterica superior (mind. 6 resezierte Lymphknoten) ist hingegen wichtiger Bestandteil der operativen Therapie, wobei das Muster des lymphatischen Befalls entscheidend ist (z. B. „skip“-Befall mit Auslassen eines LK-Relais). Aufgrund der Multifokalität (30 %) muss der ganze Dünndarm palpiert werden. Die prophylaktische Resektion des Dünndarmprimarius ist auch im Stadium IV empfohlen.

Bei *gastrischer und rektaler* Lokalisation wird empfohlen, kleine Läsionen (< 2 cm) ohne histopathologische Risikofaktoren endoskopisch oder lokal-chirurgisch abzutragen, wobei größere Läsionen eine radikale Resektion benötigen.

Die optimale chirurgische Therapie für NET *des Appendix* ist umstritten. Die meisten Appendix NET werden als „Inzidentalome“ pathologisch entdeckt. Da die Prognose von der Tumorgöße abhängt, wird bei Läsionen von > 2 cm und/oder Befall des Mesoappendix gemeinhin eine onkologische Rechts-Hemikolektomie empfohlen. Die Grauzone betrifft Läsionen zwischen 1–2 cm, wobei für weniger als 1 cm eine Appendektomie ausreicht.

NET des Kolons werden oft im fortgeschrittenen Stadium mit lokaler Ausbreitung v. a. rechtsseitig entdeckt (bis zu $\frac{2}{3}$ mit Nodal- oder Fernmetastasen bei Diagnose) und werden wie Adenokarzinome behandelt, d. h. mittels formeller partieller Kolektomie und regionaler Lymphadenektomie.

Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist das chirurgische Vorgehen der Goldstandard, wobei das Ausmaß des Befalls entscheidend ist. Resektion von Lebermetastasen ist indiziert sofern kein G3 Dedifferenzierungsgrad vorliegt, die Resektion sicher durchführbar ist, die Patienten keine durch Rechtsherzklappenfibrose bedingte Rechtsherzinsuffizienz aufweisen und keine nicht behandelbaren Fernmetastasen oder Peritonealkarzinose vorliegen. Bei gut differenzierten Tumoren mit nicht resektablen Lebermetastasen, weniger als 50 % Befall und ohne extrahepatische Manifestationen kann eine Lebertransplantation diskutiert werden.

29.2.12 Besonderheiten

NET sind oft mit lokaler oder tumorferner Fibrose assoziiert. So können das *Hedinger-Syndrom* (s. oben, bis zu 40 % der Patienten mit karzinoidem Syndrom) oder die *mesenterische Desmoplasie* bei Dünndarm NET zu beachtlicher Morbidität führen und die Prognose beeinträchtigen. Die komplexen Vorgänge, welche zu diesem Phänomen führen, werden aktuell vermehrt erforscht.

Wichtig bei Vorliegen eines NET ist zudem die Nachsorge mit Hilfe der oben aufgeführten Tumormarker (Chromogranin A, 5-HIAA) und durch die lokale (G1 und G2, CT oder MRI) oder systemische Bildgebung (G3, Dotatate PET CT).

29.3 Gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST)

29.3.1 Definition

Gastrointestinale Stroma Tumoren (GIST) sind von mesenchymalen Zellen (*Cajal pacemaker* Zellen) ausgehende und typischerweise subepithelial erscheinende Läsionen. Das maligne Potenzial von GIST reicht von gutartigen kleinen Neoplasien zu aggressiven Sarkomen.

29.3.2 Ätiologie

Die meisten GIST erfolgen sporadisch ohne etablierte Risikofaktoren, wobei aber auch spezifische Tumorsyndrome auftreten können, z. B. die sogenannte *Carney-Triade* (GIST – Paragangliom – pulmonäres Chondrom) und die Typ 1 Neurofibromatose (7 % mit GIST).

29.3.3 Pathogenese

Entscheidend ist eine Mutation des transmembranösen *KIT* Rezeptor Tyrosin Kinase Onkogens, welches in bis zu 80 % der GIST vorkommt. In 10 % der Fälle kann eine Mutation des verwandten Tyrosin Kinase Rezeptors *PDGFRA* vorliegen.

29.3.4 Inzidenz

Die Inzidenz bewegt sich im Bereich von 0,7–1,5/100.000 in Europa und den USA, wobei die Inzidenz in asiatischen Ländern vermutlich höher ist. Mehr als 80 % der GIST kommen in Patienten ab dem 50. Lebensjahr vor.

29.3.5 Epidemiologie

GIST machen 20 % der Weichteil-Sarkoma aus. Die meisten GIST befinden sich im Magen (50–60 %), gefolgt von Dünndarm (30–35 %) und Kolon und Rektum (5 %). 40 % der bei Diagnose lokalisierten GIST entwickeln später Metastasen, wobei 10–20 % bei Diagnose bereits metastasiert sind, vorzugsweise zu Leber, Omentum oder Peritoneum.

29.3.6 Klassifikation

Eine eigentlich TNM Klassifikation ist zwar verfügbar (Tab. 29.3), wird aber in der klinischen Praxis kaum angewendet. Wichtiger zur Prognosestellung sind Bildgebung (Tumorerogenität als Malignitätszeichen), Tumorgöße und -lokalisation (erhöhtes Metastasenrisiko bei Dünndarmlokalisation) und Mitoserate. Lymphknotenbefall ist sehr selten und eine Dissektion deshalb meistens nicht notwendig. Tumorrupitur wird als unabhängiger prognostischer Risikofaktor anerkannt, ist aber in der gängigen TNM Klassifikation kein Kriterium.

Tab. 29.3: TNM staging (AJCC 2017).

Kriterium	
Tx	unzuteilbar
T0	keine Tumorevidenz
T1	≤ 2 cm
T2	2–5 cm
T3	5–10 cm
T4	≥ 10 cm (größte Dimension)
N0	keine regionalen LK oder unbekannter LK-Status
N1	regionale LK-Metastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Mitoserate	
– tief	≤ 5 / 5 mm ² oder per 50 HPF
– hoch	> 5 / 5 mm ² oder per 50 HPF

LK – Lymphknoten, HPF – high-power field

29.3.7 Symptomatik

Die meisten GIST sind symptomatisch bei Diagnosestellung; nur ca. 25 % sind Inzidentalome bei Bildgebung und 5 % werden bei der Autopsie diagnostiziert. GIST verursachen typischerweise Blutungen (entweder intraluminal oder -peritoneal), Anämie und Bauchschmerzen. Selten wird eine Notfalloperation aufgrund schwerer Blutung, offener Perforation oder Obstruktion benötigt.

29.3.8 Diagnostik

Für gastrische und rektale Lokalisationen ist der endoskopische Ultraschall hilfreich. Kontrastverstärkte abdomino-pelvine CT oder MRI sind fürs Staging ausreichend, da Metastasen außerhalb des Abdomens nur ausgesprochen selten vorkommen. GIST sollten bei Bedarf endoskopisch (oder ggf. perkutan falls Lebermetastasen) biopsiert werden um eine Tumorausdehnung in die Bauchhöhle zu vermeiden.

29.3.9 Differentialdiagnosen

Leiomyome und Leiomyosarkome, maligne Melanome, Schwannome, desmoide und myofibroblastische Tumoren präsentieren sich ähnlich der GIST als subepitheliale Läsionen. Immunohistochemische und molekularanalytische Techniken werden zur Diagnosesicherung beigezogen.

29.3.10 Therapie konservativ

Der Goldstandard der GIST Behandlung ist die Chirurgie. Läsionen von < 2 cm können beobachtet oder endoskopisch abgetragen werden.

29.3.11 Therapie operativ

Lokalisierte Läsionen

Entscheidend ist die R0 Resektion bei gleichzeitigem Intakthalten der typischerweise dünnen Pseudokapsel dieser weichen und fragilen Tumoren, wobei makroskopische Margen von 1–2 cm ausreichen (< 1 % LK-Metastasen, außer bei pädiatrischen und jungen Patienten < 40 Jahre mit sogenannten *pediatric-like GIST* [20–59 % positive LK]). Kleine GIST des Magens und Dünndarms können laparoskopisch abgetragen werden. Präoperative Imatinib-Verabreichung zur Tumorverkleinerung kann bei extensiver Chirurgie, z. B. bei Duodenumlokalisation, erwogen werden. Insgesamt wurde ein 5-Jahres-*recurrence free survival* von 70,5 % beschrieben, wobei der wichtigste prognostische Faktor neben Tumorgöße und -lokalisation die mitotische Rate ist. Bei hohem Rezidivrisiko kann adjuvante Imatinib-Verabreichung diskutiert werden.

Fortgeschrittene Präsentation

Bei fortgeschrittenem, metastasierendem GIST kann durch Imatinib der Krankheitsverlauf in über 80 % der Fälle stabilisiert werden, wobei die Therapie bis zur Progression (typischerweise nach 12–36 Monaten) kontinuierlich verabreicht werden muss.

Die *Debulking*-Chirurgie bei fortschreitender Krankheit ist v. a. zur Symptombekämpfung indiziert. Radiotherapie kann selektiv zur Palliation beitragen.

Prävention

Da keine Risikofaktoren für sporadische GIST bekannt sind, ist die Prävention schwierig. Deshalb fokussieren neue Studien v. a. auf die beste Dosierung und Timing der adjuvanten Imatinib Verabreichung.

29.4 Retrorektale Raumforderungen

29.4.1 Definition

Der retrorektale oder präsakrale Raum wird anterior, posterior und inferior durch die jeweilige präsakrale, mesorektale und retrosakrale Faszie, lateral durch Ureter und Iliakalgefäße und superior durch die peritoneale Reflektionsline begrenzt. Dieser virtuelle Raum besteht primär aus Bindegewebe (Abb. 29.2). Die äußerst seltenen und heterogenen retrorektalen Tumoren können aufgrund von Malignität oder potentieller maligner Transformation chirurgische Resektion benötigen.

29.4.2 Ätiologie

Gewebe diverser embryologischer Abstammung können zu kongenitalen, neurogenen, ossären gemischten Tumoren führen.

29.4.3 Malignität

Insgesamt wird mit einem Anteil von ca. 29 % maligner Raumforderungen gerechnet. Das Malignitätsrisiko dürfte bei soliden Raumforderungen mit bis zu 57 % deutlich höher liegen.

29.4.4 Inzidenz

Aufgrund der Seltenheit kann keine absolute Inzidenz angegeben werden. Kongenitale, angeborene Raumforderungen sind mit etwa $\frac{2}{3}$ der Gesamtzahl am häufigsten.

29.4.5 Klassifikation

Eine Klassifikation in maligne und benigne Läsionen ist am sinnvollsten, wobei die Bildgebung zur Diagnosestellung entscheidend ist. Tab. 29.4 gibt eine Übersicht über die häufigsten präsakralen Tumoren.

Tab. 29.4: Klassifikation präsakraler Tumoren. Übersicht der häufigsten benignen und malignen präsakralen Tumoren.

	Benigne	Maligne
kongenitale Tumoren	Teratom, Epidermoidzyste, Dermoidzyste, Rektumduplikatur, sakrale Meningozele	Chordom, Teratolarzinom
neurogene Tumoren	Neurofibrom	Neuroblastom, Ependymom, Schwannom
ossäre Tumoren	Riesenzelltumor, Osteoblastom	Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Chondrosarkom
entzündliche Tumoren	Abszess, Fremdkörpergranulom	
sonstige Tumoren	Lipom, Fibrom, Leiomyom, Desmoid, Hämangiom	Liposarkom, Fibrosarkom

29.4.6 Symptomatik

Symptome (Schmerzen) sind selten; die Raumforderungen sind meistens asymptomatisch bis zur Diagnose im fortgeschrittenen, großen Tumorstadium.

29.4.7 Diagnostik

CT und MRI, durch spezialärztliche proktologische, gynäkologische und urologische Untersuchungen zu komplettieren. Der Nutzen von Biopsien ist umstritten und wird aufgrund des *tumor seedings* und des Infektionsrisikos generell in Frage gestellt. Eine Biopsie sollte nur im Ausnahmefall bei unklarem Befund zur Festlegung des therapeutischen Vorgehens erfolgen.

Abb. 29.2: Becken-MRI einer Epidermoidzyste.

29.4.8 Differentialdiagnosen

Zur Differentialdiagnose gehören Tumoren der anorektalen und urogenitalen Sphäre mit lymphogener Ausbreitung. Diesbezüglich kann festgehalten werden, dass sekundäre präsakrale Raumforderungen häufiger sind als primäre.

29.4.9 Therapie operativ

Die Wahl des chirurgischen Zugangs hängt von der Tumorgröße, -lokalisation und -malignität ab, wobei transabdominale, transperineale, parasakrale oder kombinierte Zugänge möglich sind. Entscheidend für die Wahl des geeigneten Zugangs ist das S3 Sakral-Level. Tumoren unterhalb des dritten Sakralwirbels können durch einen parasakralen Zugang reseziert werden.

Weiterführende Literatur

- Chereau N, Lefevre JH, Meurette G, et al. Surgical resection of retrorectal tumours in adults: long-term results in 47 patients. *Colorectal Dis.* 2013;15(8):e476-482.
- Dasari A, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3:1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2001;54(2):96–102.

- Hassan I, Wietfeldt ED. Presacral tumors: diagnosis and management. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(2):84–93.
- Hopper L, Eglinton TW, Wakeman C, Dobbs BR, Dixon L, Frizelle FA. Progress in the management of retrorectal tumours. *Colorectal Dis.* 2016;18(4):410–417.
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013;382(9896):973–983.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265–274.
- Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27:68–81. doi:10.1093/annonc/mdv505.
- Maggard MA, O’Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240:117–122.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70–83.
- Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103:125–138. doi:10.1159/000443170.
- Rindi G, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451:757–762. doi:10.1007/s00428-007-0452-1.