



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Endokrin aktive maligne Tumoren

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Endokrin aktive Tumoren“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
12.10.2010



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS
Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



MARIENHOSPITAL
STUTTART

Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“. Zugangsdaten zu dem passwortgeschützten Bereich können bei der OSP-Geschäftsstelle angefordert werden.

Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

OSP- Leitlinien 2010

Endokrin aktive maligne Tumoren

(Redaktion: Prof. Dr. M. Grußendorf)

Autoren:

Chirurgie

PD DR. R. Ernst

Dr. K. Kistner

Chirurgische Klinik,

Diakonie Klinikum

Rosenbergstr.38 , 70176 Stuttgart

ernst@diak-stuttgart.de

kistner@diak-stuttgart.de

Endokrinologie:

Prof. Dr. M. Grußendorf

Endokrinologie und Diabetologie im
Zentrum

Sophienstr.,40 70178 Stuttgart

e-mail: martin@grussendorf.de

Prof. Dr. R. Hehrmann

Endokrinologikum

Runde Straße 10

30161 Hannover

Radiologie

Dr. H. Welker

Strahlenklinik

Katharinen Hospital

Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart

h.welker@katharinenhospital.de

Nuklearmedizin

Prof. Dr. Angela Geissler

Nuklearmedizin

Robert-Bosch-Krankenhaus

Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart

angela.geissler@rbk.de

Dr. S. Libera

Radiologie und Nuklearmedizin im City
Plaza

Rotebühlplatz 21, 70178 Stuttgart

praxis@radiologie-city-plaza.de

PD. Dr. Gabriele Pöpperl

Nuklearmedizin

Katharinen Hospital

Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart

g.poepperl@klinikum-stuttgart.de

Pathologie

Prof. Dr. G.Ott

Pathologie

Robert-Bosch-Krankenhaus

Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart

german.ott@rbk.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Nebenschilddrüsenkarzinom (R.Ernst, R.Hehrmann, K.Kistner, S.Libera, G.Ott, H.Welker) | 4 |
| Nebennierenrindencarcinom (R.Ernst, A.Geissler, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott, H.Welker) | 10 |
| Maligne Tumoren des Nebennierenmarks bzw. der Paraganglien (R.Ernst, A.Geissler, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott) | 16 |
| Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes (R.Ernst, K.Kistner, R.Hehrmann, G.Ott, G.Pöpperl) | 22 |
| Hereditäre Syndrome mit NET (MEN 1, MEN 2, von Hippel Lindau) (R.Ernst, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott) | 47 |

Nebenschilddrüsenkarzinom

(R.Ernst, R.Hehrmann, K.Kistner, S. Libera, G.Ott, H.Welker)

Definition und Epidemiologie:

Das Nebenschilddrüsenkarzinom (NSC) ist ein maligner Tumor, dessen Zellen sich von parenchymatösen Zellen der Nebenschilddrüse ableiten.

Die Erkrankung ist selten. Etwa 1 % aller Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus leiden an einem NSC. Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen; alle Altersgruppen, beginnend in der frühen Kindheit, sind betroffen.

Die Ätiologie ist weitgehend unklar. Einige Fälle sind mit verschiedenen Typen einer hereditären Prädisposition assoziiert. Eine sekundäre Nebenschilddrüsenhyperplasie und ein Zustand nach Radiatio werden als Risikofaktoren angesehen.

Morphologie:

Im Gegensatz zu den Nebenschilddrüsenadenomen stellen Carcinome häufig feste und grau-weiße Tumoren dar, mit herdförmigen nekrotischen Abschnitten. Die histologische Diagnose ist nicht einfach. Die zweifelsfreie Klassifikation eines Nebenschilddrüsentumors als maligne erfordert den Nachweis einer Gefäßinvasion, einer Perineuralscheideninfiltration, einer Kapselpenetration mit Ausbreitung in anhängendes Gewebe und/oder den Nachweis von (Fern-) Metastasen. Die spezifischen Kriterien der Malignität ähneln also denen des follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

Die meisten NSC zeigen ein solides Wachstumsmuster, mit einer Anordnung der Tumorzellen in diffusen Infiltraten oder Nestern. Eine gesteigerte mitotische Aktivität oder ein erhöhter Ki67-Index sind nicht immer nachzuweisen; auf der anderen Seite ist eine erhöhte proliferative Aktivität in etablierten Carcinomen (mehr als 5 Mitosen pro 50 Gesichtsfelder in starker Vergrößerung) ein Hinweis auf ein malignes Verhalten, ebenso der Nachweis von - meist herdförmigen – Koagulationsnekrosen.

Genetik:

Genetische Untersuchungen zeigen eine gewisse Überlappung mit den Befunden, die bei Nebenschilddrüsenadenomen erhoben wurden. Cyclin D1 ist in den Zellen des NSC häufig überexprimiert. Ein weiteres rekurrentes genetisches Ereignis bei diesen Tumoren stellt ein Verlust von Material in 13q dar. Mutationen in HRPT2 in 1q25, dem Genlocus des Hyperparathyreoidismus-Kiefer-Tumorsyndroms sind in über der Hälfte der Fälle nachgewiesen worden.

Diagnostik

Endokrinologische Diagnostik

Bis auf wenige Ausnahmen (4 von 50 in einer alten Übersicht (6)) sind Nebenschilddrüsenkarzinome endokrin aktiv, sezernieren im Exzess Parathormon und präsentieren sich daher klinisch als primärer Hyperparathyreoidismus.

Aus diesem Grund entspricht die Diagnostik letztendlich der des primären Hyperparathyreoidismus (I.HPT). Sofern klinisch bereits präoperativ der Verdacht auf eine Nebenschilddrüsenkarzinom besteht, z. B. durch Lymphome am Hals und im Mediastinum bei Patienten mit nachgewiesenem I.HPT, dann wird die morphologische Diagnostik ausgiebiger sein als sonst üblich beim I. HPT.

Klinische Befunde und Hinweise auf Malignität:

Obwohl die Klinik im Prinzip dem I.HPT entspricht, sind beim Nebenschilddrüsencarcinom praktisch alle Patienten symptomatisch, während beim I. HPT nicht wenige Patienten asymptomatisch sind.

Folgende klinische Kriterien sollten den Verdacht auf ein NSD-Carcinom erwecken:

- Stark ausgeprägter symptomatischer HPT, z. B. Nephrolithiasis, Niereninsuffizienz, Knochenbeteiligung (Fibroosteoklasie, „braune Tumoren“)
- Stark erhöhtes Serum - Calcium
- Stark erhöhtes PTH
- Rezidivierender HPT
- sonographisch große, eventuell palpable Tumoren
- Sonographisch Verdacht auf Organüberschreitung, Infiltration der Nachbarorgane
- Palpable oder sonographisch vergrößerte Halslymphknoten
- Neu aufgetretene Rekurrensparese

Labordiagnostik:

Folgende Parameter sollten obligat bestimmt werden:

Calcium im Serum
PTH (intakt: IRMA oder ILMA)
Urin – Calcium-Ausscheidung
Phosphat i. S.
Kreatinin i. S.
Albumin / Elektrophorese
Vitamin D / Metaboliten
Knochenumbau-Marker, z. B. BAP

Das Serum Calcium ist in der Regel stark erhöht, meist über 3.5 - 4 mmol/l. Auch Parathormon ist meist stark erhöht (>3 -fach). Unter den wenigen Patienten mit hypercalcämischer Krise haben überdurchschnittlich viel Patienten ein NSC.

Da sowohl die klinischen als auch die laborchemischen Kriterien nicht pathognomonisch sind, wird die Diagnose des NSD - Carcinoms meist intraoperativ bzw. postoperativ durch die Histologie gestellt. Die operative Therapie erfolgt daher oft zweizeitig durch Nachoperation meist innerhalb einer Woche nach dem Ersteingriff.

Bildgebende Diagnostik:

Auch die Bildgebung des NSC unterscheidet sich nicht wesentlich von der des NSD-Adenoms. NSC´s tendieren zum lokalen Rezidiv in der ipsilateralen Seite und zur Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten und in das Mediastinum, sowie in Lunge, Knochen und Pankreas (1). Für die bildgebende Diagnostik des Lokalbefundes werden folgende Verfahren eingesetzt:

Sonographie

Normale NSD messen ca. 5x3x1 mm und entgehen vielfach einer sonographischen Diagnostik, da sie sich kaum vom umgebenden Gewebe abheben.

Nebenschilddrüsenadenome stellen sich meist als ovaläre längliche, homogen-echoarme, glatt begrenzter Tumoren von bis 2 cm Länge und 0,8 bis 1,0 cm Breite dar und liegen in typischer Position in der tracheo-oesophagealen Rinne dorsal der Schilddrüse.

NeSC´s imponierend sonographisch ähnlich wie Adenome in Form eines einzelnen, meist echoarmen oder inhomogenen Tumors, der nahezu immer dorsal der Schilddrüse lokalisiert ist.

Die in der Literatur angegebenen sonographischen Kriterien eines NSC´s basieren größtenteils auf einzelnen Fallberichten. Es werden 2 bis 3 cm im Durchmesser große echoarmen Tumoren beschrieben mit inhomogener Binnenstruktur, wo neben echoarmen Arealen auch echoreiche Strukturen vorliegen und der Tumorrand unregelmäßig geformt und als echoreicher Rand mit höckeriger Randbetonung in Erscheinung tritt. Beim Überwiegen fibröser Anteile, eventuell auch in Abhängigkeit von der Schallfrequenz, wurden auch gleichmäßige echoreich erscheinende Echomuster, ähnlich des angrenzenden Schilddrüsenparenchyms, beschrieben. Der durchschnittliche Durchmesser der NSC´s lag bei 2,4 cm bei rundlicher oder ovoider Form und lobulierter Randkontur. Die Binnenstruktur der meisten Karzinome war echoarm, nur zwei Karzinome zeigten sowohl echoarme wie echoreiche Binnenstrukturen und 3 Tumore enthielten Zysten. Auch wird über eine sonographisch erkennbare Tumorinvasion berichtet. Andere Autoren beschreiben das NSC nur etwas größer als das NSD-Adenom und vertreten die Ansicht, dass das NSC kein spezifisches sonographisches Erscheinungsbild bietet

Nebenschilddrüsenszintigraphie

Bei dieser Untersuchung werden szintigraphische Aufnahmen von Hals und Thorax nach Injektion von Tc-99m-Sestamibi angefertigt. Tc-99m-Sestamibi reichert sich unter anderem in der Schilddrüse und in den Nebenschilddrüsen an. Während die Aktivität aus der Schilddrüse schnell wieder ausgewaschen wird, bleibt die Anreicherung in den Nebenschilddrüsen über einen längeren Zeitraum bestehen. Die vermehrte Aufnahme des Sestamibi beruht dabei auf der erhöhten mitochondrialen Aktivität in pathologischem Nebenschilddrüsenengewebe. Die Abgrenzung der pathologischen Speicherung in einem Nebenschilddrüsenadenom von der physiologischen Speicherung der Schilddrüse gelingt durch die Betrachtung der Aufnahmedynamik des Radiopharmakons (durch Anfertigung sequenzieller Aufnahmen von 10 Minuten p.i. (Darstellung von SD und NSD Adenom) über 1, 2 bis ggf. 4 h p.i. (Auswaschen der Aktivität in der Schilddrüse und Verbleib der fokalen Aktivität in der Nebenschilddrüse)). Diese Untersuchung eignet sich insbesondere zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik insbes. im Rezidivfall, bei ektopem NSD Gewebe oder nach erfolgloser Erstoperation. Die Sensitivität kann ggf. durch eine zusätzlich angefertigte Tc-99m-Pertheneat Szintigraphie der Schilddrüse, die dann von der frühen Sestamibi Szintigraphie subtrahiert wird erhöht werden. Zudem ist dadurch eine genauere räumliche Zuordnung im Vergleich zum Schilddrüsenengewebe möglich.

Die Sensitivität der Nebenschilddrüsenszintigraphie für den Nachweis von NSD-Adenomen beträgt ca. 77-88 %

Computertomographie (CT):

NSD-Adenome sind CT-tomographisch glatt begrenzte, weichteildichte Läsionen, die sich hypodens gegen die SD abgrenzen. Etwa 25 % der Adenome zeigen eine KM-Aufnahme. Die Sensitivität der CT liegt bei 60-70 %. Karzinome können von Adenomen nur dann differenziert werden, wenn eine lokal invasive Wachstum oder eine Metastasierung nachweisbar ist.

Kernspintomographie (MRT):

Sowohl NSD-Adenome als auch Karzinome bilden sich T2-gewichtet hyperintens und T1-gewichtet hypointens ab

Empfehlung zur Stufendiagnostik:

Die Sonographie und die Nebenschilddrüsenszintigraphie sind die Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik, welche primär zur Anwendung kommen sollten. Bei Verdacht auf ein NSD-Karzinom sollte zur Abklärung einer lokalen Metastasierung oder eines invasiven Wachstums zusätzlich eine schnittbilddiagnostische Abklärung (MRT/CT) erfolgen.

Eine sichere Unterscheidung zwischen Adenom, einer Hyperplasie und einem Karzinom ist jedoch mit allen bildgebenden Verfahren nicht möglich.

Als problematisch angesehen wird die zytologische Diagnostik, da hierbei Tumorzellen verschleppt werden können. Auch bei benignen NSD - Adenomen sind Fälle mit Auto - Reimplantation von NSD - Gewebe beschrieben worden („seeding“).

Chirurgische Therapie

Die Diagnose eines NSC's wird entweder nach histologischer Aufarbeitung des Operationspräparates – dann häufig als Zufallsbefund oder bereits bei makroskopisch auffälligem Situs mit intraoperativer unsicherer Schnellschnittdiagnose gestellt. Die präoperativ gesicherte Diagnose eines NSC's würde die Biopsie einer suspekten Nebenschilddrüse erforderlich machen. Auf diese sollte vor dem Hintergrund einer Tumorzellverschleppung verzichtet werden. In diesem Zusammenhang ist auf die Gefahr der Zellverschleppung bei der Operation der Nebenschilddrüsenadenome ausdrücklich hinzuweisen. Es kann dadurch zu zahlreichen, schlecht beherrschbaren Lokalrezidiven kommen, die kaum von einem malignen Geschehen unterschieden werden können.

In der Regel wird die Komplettierungsoperation nach histologischer Diagnosestellung erforderlich. Sie sollte zeitnah innerhalb der ersten Woche nach dem Primäreingriff erfolgen. Die Radikaloperation beinhaltet als En-bloc-Resektion die ipsilaterale Hemithyreoidektomie und Parathyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie und transzervikaler Thymektomie. Bedarfsweise ist in Abhängigkeit von der Bildgebung (Kernspintomographie, Sonographie der Halsweichteile) die Ausweitung der Lymphadenektomie (Gefäß-Nervenscheide, zervikolaterales Kompartiment) im Sinne einer modifiziert radikalen Neck-Dissection erforderlich.

Wird bereits intraoperativ ein hochgradig malignomverdächtiger Befund erhoben, ist auch ohne die definitive histologische Artdiagnose die simultane ausgedehnte Operation gerechtfertigt. Intraoperative PTH - Messungen können bei der Festlegung eines darüber hinausgehenden Resektionsausmaßes hilfreich sein.

Die Radikalität der Operation muss der Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit einer zu erwartenden R0-Resektion angepasst sein. Andererseits können auch in der fortgeschrittenen Situation (lokal oder systemisch) die Revisionsoperation mit Tumorverkleinerung oder metastasenchirurgische Eingriffe indiziert sein. Ziel ist es dann eine exzessive Hypercalcämie zu beherrschen.

Radiatio

Es gibt lediglich Einzelfallberichte mit längerfristiger lokaler Kontrolle nach Radiotherapie von (R1,2) inkomplett resezierten Primärtumoren oder Lokalrezidiven. Strahlendosen von >60 Gy in Einzeldosen zu 1,8 bis 2 Gy sind notwendig; dafür ist eine 3-D-Planung mit entsprechender Dosisreduktion am Rückenmark Voraussetzung.

Medikamentöse Therapie und Nachsorge:

Im Falle einer **R0 - Resektion** erfolgen Kontrollen in 3-monatigen Intervallen mit Calcium - und PTH - Bestimmung sowie Halssonographie für 1 - 2 Jahre, dann in halbjährlichen Abständen. Je nach Größe und Funktion der Restschilddrüse kann die Substitution mit L-Thyroxin indiziert sein, wobei die Normalisierung von TSH (im unteren Normbereich) angestrebt wird. Eine TSH - Suppression soll nicht erfolgen.

Im Falle einer **palliativen Operation** und bei bestehender Metastasierung steht die Behandlung der Hypercalcämie im Vordergrund.

Adjuvante Chemotherapie und Bestrahlung haben nur bescheidene Effekte (9).

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine systematischen Studien. In Einzelfällen wurden positive Effekte mit einer Kombination von Dacarbazine, 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid gesehen (9) oder auch mit einer Monotherapie mit Dacarbazine (1).

Bei lokal **nicht kurativ operablen Tumoren** und bei Metastasierung steht die **Kontrolle bzw. Senkung der Hypercalcämie** ganz im Vordergrund.

Nur noch historisch ist die Gabe von Calcitonin, entweder subcutan oder als Nasalspray.

Ganz im Vordergrund steht die **Behandlung mit Bisphosphonaten** zur Senkung des Serum - Calciums.

Pamidronat steht zur parenteralen, intravenösen Anwendung zur Verfügung in Dosierungen von 15 mg bis 90 mg. Die Dosis und die Abstände der Applikation richten sich individuell nach der Höhe des Serum - Calciums und der Klinik des Hypercalcämie-Syndroms.

Ibandronat und Zoledronat sind stärker und länger wirksam als Pamidronat, aber z. Zt. nur für den M.Paget und die tumorbedingte Hypercalcämie zugelassen. Zoledronat ist nur parenteral, Ibandronat (Bondronat) sowohl enteral als auch parenteral verfügbar. Die Dosierung muss auch hier individuell erfolgen.

Als wirksame orale Biphosphonate stehen Alendronat und Risedronat zur Verfügung, die täglich oder wöchentlich eingenommen werden können. Die Tagesdosis liegt für Alendronat bei 10 mg, für Risedronat bei 5 mg, die Wochendosis für Alendronat bei 70 mg, für Risedronat bei 35 mg. Diese Dosierungen müssen unter Umständen bei der hohen Hypercalcämie bei Patienten mit NSD - Carcinom individuell überschritten werden oder die Intervalle verkürzt werden.

Seit kurzem steht mit Cinacalcet (Mimpara®) ein Calcimimetikum (Parathormonantagonist) zur Verfügung, das die Empfindlichkeit des Calcium - Rezeptors auf Calcium - Ionen erhöht und sowohl eine Senkung des Calciums als auch des Parathormons bewirken kann. Mimpara® wird oral verabreicht in Dosierungen von 30, 60 und 90 mg, wobei ansteigend dosiert wird. Die Erfahrungen beim NSD - Carcinom sind bisher gering.

Selten sind Patienten nach Operation wegen NSD - Carcinom beidseits total thyreoidektomiert und bei R0 - Resektion mit postoperativem parathyreopriven Hypoparathyroidismus. Diese Patienten erhalten natürlich die Substitution mit L - Thyroxin und mit Calcium und Vitamin D - Derivaten. Die Derivate mit kürzerer Halbwertszeit wie Calcitriol oder Alfacalcidol sind besser steuerbar als Dihydrotachysterol oder Colecalciferol (Vitamin D3) mit sehr langer Halbwertszeit.

Literatur:

1. Calandra, D.B., Chejfec, G., Foy, B.K.:Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DITC Surgery 96 (1984) 1132
2. Daly, B.D., Coffey,S.L., Behan.M.:Ultrasonographic appearances of parathyroid carcinoma. In: Br J Radiol 62 (1989) Nr. 743, S. 1017-9
3. Eichler,S., Kolvenbach,M., Koischwitz,D.:Sonographische Diagnostik eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. In: Ultraschall Med 27 (2006) Nr. 5, S. 478-82
4. Edmonson,G.R., Charnoneau,J.W., James,E.M. et al. :Parathyroid carcinoma: high-frequency sonographic features. In: Radiology 161 (1986) Nr. 1, S. 65-7
5. Hara,H., Igarashi,A., Yano, Y et al:Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. In: Endocr J 48 (2001) Nr. 2, S. 213-7
6. Holmes, E.C., Morton, D.L., Ketcham, A.S.:Parathyroid carcinoma: A collective review..Ann. Surg. 169 (1969) 631
7. Kebebew E.:Parathyroid carcinoma, a rare but important disorder for endocrinologists, primary care physicians, and endocrine surgeons. Thyroid. 2008 Apr;18(4):385-6
8. Obara,T., Fujimoto,Y.: Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. World J. Surg. 15 (1991) 738
9. Shane, E. Parathyroid carcinoma. J.Clin. Endocrin. Metab. 86 (2001) 485

Nebennierenrindencarcinom

(R.Ernst, A. Geissler, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott, H.Welker)

Definition und Epidemiologie:

Das Nebennierenrindencarcinom (NNR – Ca) ist als maligner, epithelialer Tumor definiert, der sich von Zellen der Nebennierenrinde ableitet.

Die Inzidenz liegt bei etwa 0,1 Fällen pro 100.000 Einwohner; der Tumor stellt etwa 3 % der endokrinen Neoplasien dar. Die meisten Untersuchungsreihen berichten über eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts. Die meisten Fälle werden im 7. Lebensjahrzehnt diagnostiziert, ein zweiter Peak wird in den ersten beiden Lebensjahren beobachtet. Selten treten adrenocorticale Carcinome beim Li-Fraumeni-Syndrom und beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom auf.

Morphologie:

Nebennierenrindencarcinome zeigen in ihrer Architektur und zytologischen Eigenschaften deutliche Ähnlichkeiten zum normalen adrenalen Kortex. Eine Invasion der Organkapsel, von Sinusoiden oder größeren Venen wird üblicherweise gefunden. Sehr häufig liegen diffuse Infiltrate, breite Trabekel oder große Nester von Zellen mit breitem, eosinophilem oder klarem Zytoplasma vor, die von einem zarten sinusoidalen Gefäßnetzwerk durchzogen werden. Die nukleären Atypien sind variabel ausgeprägt, desgleichen variieren die Mitoserate und der Ki67-Index. Nekrosen sind häufig nachweisbar. Immunhistochemisch – und im Gegensatz zu anderen epithelialen Tumoren – sind Nebennierenrindencarcinome häufig negativ für Zytokeratinmarker und das epitheliale Membranantigen, und ebenfalls negativ für Chromogranin A und Synaptophysin. Als wichtige histologische Kriterien für einen malignen adrenocorticalen Tumor werden ausgeprägte regressive Veränderungen wie Nekrosen, Hämorrhagien und Fibrosen, ausgeprägte nukleäre Atypien, eine gesteigerte mitotische Aktivität und ein invasives Wachstumsverhalten angesehen.

Genetik:

Genetische Untersuchungen mittels der CGH haben multiple chromosomale Aberrationen, Zugewinne und Verluste von verschiedenen Chromosomen bzw. – abschnitten gezeigt. Die häufigste molekulargenetische Alteration in Nebennierenrindencarcinomen ist eine Überexpression von IGF2 mit einer Duplikation des paternalen Allels und LOH, welche die chromosomale Subbande 11p15 betreffen. Eine Überexpression von IGF2 konnte auch in Genexpressionsstudien nachgewiesen werden.

Stadieneinteilung UICC 2004)

Stadium I: T1 (Tumorgröße < 5 cm),N0,M0

Stadium II: T2 (Tumorgröße > 5 cm),N0.M0

Stadium III: T1 – T2, N1,M0 oder
T3 (lokal invasive Tumore),N0, M0

Stadium IV: T1 - T4 (invasiv in benachbarte Organe wachsende Tumore),N0-1,M1;
oder T3,N1,M0
oder T4 N0-1,M0

Von Fasnacht et al. wurde kürzlich eine neue Stadieneinteilung (ENSAT classification (6)) vorgeschlagen, bei der das Stadium IV lediglich metastasierenden Tumoren vorbehalten sein soll, da nach den Daten das Vorhandensein von Metastasen die Überlebenszeit deutlich reduziert; dies ist jedoch noch nicht allgemein akzeptiert.

Diagnostik

Klinischer Befund

Ca. 60% der Patienten mit Nebennierencarcinom (NNR-Ca) zeigen eine endokrine Symptomatik, vornehmlich das klinische Bild eines M.Cushing (Plethora, Striae, Hypertonus). Bei Frauen finden sich häufig Zeichen einer Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Effluvium, tiefe Stimme, Zyklusstörungen, evtl. Amenorrhoe), beim Mann können Östrogen sezernierende NNR– Ca´s zur Gynäkomastie und zur Atrophie der Hoden führen. Aldosteron produzierende Karzinome führen immer zu einer schweren Hypokaliämie (um 2,5 mmol/l).

Hormonell inaktive Karzinome können manchmal durch abdominelle Beschwerden (Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen) und/oder durch Rückenschmerzen auffallen; die meisten hormoninaktiven NN – Ca´s werden jedoch als Zufallsbefund (Inzidentalome) bei morphologischer Untersuchung des Abdomens entdeckt. (1,8)

Laboruntersuchungen

Bei jedem nachweisbaren Nebennierentumor sollte auch bei Fehlen einer endokrinen Symptomatik eine differenzierte Hormondiagnostik durchgeführt werden (s. Tab.1) (1):

Tab.1 Laboruntersuchungen bei Verdacht auf ein NN –Tumor

| | | | |
|---|--------------------------|------------|----------------|
| Serum – Cortisol | DHEAS | Aldosteron | Metanephrin |
| Serum – ACTH | 17 OH-Progesteron | Renin | Normetanephrin |
| Freies Cortisol im Urin | Androstendion | Kalium | |
| Dexamethason - suppressionstest (1 mg) | Testosteron Estradiol | | |

Bildgebende Diagnostik

Wegen der großen Zahl verschiedenster path. Entitäten des NN – Ca´s gibt es in der bildgebenden Diagnostik nicht das typische Bild eines NN – Ca´s. Die Differenzierung zum benignen Tumor ist damit ebenfalls häufig schwierig.

Sinnvoll ist die Größenbestimmung des Nebennierentumors. Tumoren über 4 cm sind häufig maligne. Eine unregelmäßige Begrenzung oder lokal invasives Wachstum, Gefäßinvasion oder lokale Zeichen der Lymphangiosis sind sichere Zeichen eines malignen Wachstums (4). Tumoren dieser Größe sollten entfernt werden. Allein mit der Größenbestimmung erreicht man eine Sensitivität von 93 % eine Spezifität von 42 % und einen neg. Vorhersagewert von 98 %. (2,11).

Untersuchungsmethoden der Wahl sind Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT). Der Nachweis von Fettanteilen spricht eher für einen benignen Befund. Bei der CT ist die Messung der Hounsfield –Einheiten (HU) hilfreich, Werte bei 10 HU sprechen mit einer Sensivität und Spezifität von 71 bzw. 98 % gegen das Vorliegen eines NNR – Ca´s (3)

Bei kontrastgestützten Untersuchungen sollte auf den Wash out des Kontrastmittels geachtet werden, ein Wash out von unter 40 % weist ebenfalls auf ein Carcinom hin (13).

Kernspintomographisch zeigen die NNR – Ca`s in der T1 – gewichteten Untersuchung ein der Leber isointenses Bild, in der T2 - Wichtung eine leicht erhöhte Intensität. Nach Gadolinium - Gabe findet sich ein deutliches Enhancement, der wash out ist in der Regel langsam. Mit diesen Kriterien wurden für die Diskriminierung Adenom/Ca eine

Sensitivität zwischen 81 und 89 % und eine Spezifität zwischen 92 und 99 % beschrieben (10)

Auch die FDG – PET ist bei der Differenzierung hilfreich, die Erfahrungen damit sind bisher jedoch noch limitiert (9).

Operative Therapie

Die chirurgische Therapie des NNR – Ca's als En-bloc-Resektion mit radikaler Lymphadenektomie stellt den einzig kurativen Therapieansatz dar. Die Operationsindikation ist nach Ausschluss einer bereits eingetretenen Fernmetastasierung (Stadium IV) so gut wie immer gegeben. Beim fortgeschrittenen Karzinom und dem Vorliegen von Fernmetastasen ist die Indikation kritisch zu stellen. Im Einzelfall kann besonders beim endokrin aktiven Tumor die Massenreduktion (Debulking) einen sinnvollen palliativen Therapieansatz darstellen. Der hochgradige Verdacht oder das bereits nachgewiesene Karzinom gelten als Kontraindikation für die minimal invasive Vorgehensweise (sowohl laparoskopisch transperitoneal als auch retroperitoneoskopisch). Eine Kapselläsion des Tumors ist intraoperativ in jedem Fall zu vermeiden (Lokalrezidiv).

Metastasen der Nebenniere gehen v.a. von Bronchial-, Mamma-, Colon-Nierenzellcarcinom und dem malignen Melanom aus. Die Adrenalektomie mit lokaler Lymphadenektomie ist im Fall des R0-resezierten Primärtumors und dem Fehlen anderer Metastasen sinnvoll. Sie wird offen oder minimal invasiv durchgeführt. Im Fall der häufig vorliegenden bilateralen Metastasierung der Nebennieren besteht keine generelle OP-Indikation.

Radiotherapie (RT)

Sofern es die anatomischen Verhältnisse, insbesondere die Nachbarschaft zu Darm oder Rückenmark, zulassen, ist eine Bestrahlung des Tumorbettes nach Operation eines NNR – Ca's sinnvoll. Fastnacht et al. beschrieben eine deutlich höhere 5 – Jahres - Rezidivfreiheit bei bestrahlten Patienten im Vergleich zu einer nicht bestrahlten Kontrollgruppe (79 % versus 12 %!) (5). Dosen von 50-60 Gy nach 3-D-Planung sind anzustreben. Die Bestrahlung der Nebennierenloge setzt allerdings voraus, dass die ipsilaterale Niere mit entfernt wurde. Soll bei metastasierten Tumoren nur ein analgetischer Effekt erzielt werden, sind auch hypofraktionierte Schemata, z.B. 10-12x3 Gy, möglich

Andere Therapieformen

Die aggressive Behandlung von Metastasen ist lebensverlängernd. Dies gilt vor allem für die Lebermetastasen endokriner Tumoren. Sollte eine chirurgische Resektion nicht möglich sein erfolgt die lokale Chemoembolisation / Embolisation mit oder ohne radioaktive Partikel. Bei geeigneten Fällen kann die Radiofrequenzablation erwogen werden.

Medikamentöse Therapie

1. Mitotane

Mitotane (o'p'DDD) hat einen zytotoxischen Effekt auf die Nebennierenzellen, insbesondere auf die metabolisch aktiven Zellen der Zona fasciculata, weniger der Zona reticularis; die Zellen der Zona glomerulosa sind dagegen relativ resistent.

Gegeben wird Mitotane täglich oral; da die enterale Resorption und die Gewebsverteilung interindividuell sehr unterschiedlich sind, ist eine regelmäßige Kontrolle des Mitotane – Serumspiegels essentiell, das „therapeutische Fenster“ liegt zwischen 14 und 20 mg/l. Die Therapie wird in der Regel mit 1,5 g/d begonnen, langsame Dosissteigerung auf 5g/d, erste Kontrolle des Serumspiegels nach 2 Wochen, dann in Abständen von 1 – 3 Monaten.

Die Hauptnebenwirkungen sind gastroenterologische (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schleimhautentzündungen) und zentralnervöse Symptome (Schwindel, Lethargie, Somnolenz, Ataxie, Depression Polyneuropathie), die eventuell zu einer Dosisreaktion oder Unterbrechung der Therapie (wegen der langen Halbwertszeit von Mitotane) führen, nach 1 Woche sollte dann die Therapie mit einer deutlich geringeren Dosis wieder begonnen werden.

Unter dieser Therapie kommt es sehr häufig zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, weswegen eine Substitution mit Hydrocortison relativ hoch dosiert (50 mg/d, da die MCR des Cortisons durch Mitotane deutlich gesteigert ist) begonnen werden muss.

Der Erfolg der Therapie mit Mitotane ist leider limitiert, in einer Zusammenfassung der größeren Studien (mit > 10 Patienten, von 1985 bis 2005) konnten Hahner et al. lediglich bei durchschnittlich 25 % der Patienten mit fortgeschrittenem NNR – Ca einen Tumorregress errechnen, mediane Überlebenszeiten zwischen 15 und 50 Monaten. (7) Terzolo et al. fanden immerhin in einer retrospektiven Untersuchung eine deutlich höhere mediane Rezidiv – freie Überlebenszeit unter der Mitotane Therapie (42 Monate versus 10 bzw. 25 Monaten in der Kontrollgruppe) (14)

2. Zytostatische Chemotherapie

Bisher wurden verschiedenen Protokolle - allerdings nur an sehr kleinen Fallzahlen- untersucht. Aus diesem Grund wurde im Jahre 2004 eine multinationale prospektive Therapiestudie (First International Randomized Trial in Locally Advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment: **FIRM ACT**, www.firm-act.org) begonnen, die die Wirkung der Chemotherapie bei fortgeschrittenem NNR – Ca untersucht (12). Verglichen werden folgende Therapieschemata:

- Mitotane + Doxorubicin (40 mg/qm KOF an Tag 1) + Etoposid (100 mg/qm KOF an Tag 2-4) + Cisplatin (40 mg/qm KOF an Tag 3 und 4 (Berrutti -Protokoll)
- Mitotane + Streptozotocin 1g/d Tag 1-5, danach 2g alle 3 Wochen) (Khan - Protokoll)

Wegen der Seltenheit des NNR – Ca's sollten die Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasierenden NNR-CA unbedingt in die Studie eingeschlossen werden, zumindest sollte deswegen Kontakt mit dem deutschen Studienzentrum (Dr. M. Fassnacht und Prof. Dr. B. Allolio, Med. Univ. Klinik Würzburg) aufgenommen werden.

3. Weitere Therapien

Erste Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren sind vielversprechend und werden in Phase II Studien untersucht, sind jedoch für den klinischen Gebrauch noch nicht zugelassen. (Übersicht bei (8))

4. Medikamentöse Therapie des Hormonexzesses.

Nach unvollständiger Tumoresektion kann die weiter bestehende Hormonsekretion aus dem Tumorgewebe zu ausgeprägten Überfunktionssymptomen führen, insbesondere zu Hypokaliämie, Muskelschwund, osteoporotischen Frakturen als Folge des Hypercortisolismus. Die Therapie mit Mitotane reicht dann häufig nicht aus, zusätzlich ist die Gabe von Ketoconazol (400 -1200 mg/d) sinnvoll, eventuell auch Etomidat als Dauerinfusion (80 mg/d, z.B. bei Glucocorticoid induzierter Psychose). Bei Hypokaliämie ist Amilorid die Therapie der 1. Wahl.

Nachsorge

Bei Patienten im Stadium I – III sollte postoperativ nach R0 Resektion eine adjuvante Therapie mit Mitotane und/oder eine Bestrahlung des Tumorbettes erfolgen, Patienten mit Stadium IV sollten möglichst in die FIRM ACT Studie zur zytostatischen Therapie eingeschlossen werden (s.o.), ebenso die Patienten, die nicht komplett operiert werden konnten.

Die Prognose ist insgesamt ungünstig: Anteil der Pat. mit 5 Jahres Überlebenszeit von 60% (Stadium I), 58 % (Stadium II, 24 % (Stadium 3) und 0 % (Stadium 4). Im Stadium 4 liegt die mediane Überlebenszeit weiterhin bei < 12 Monaten.

In der Nachsorge sollten bei Patienten mit endokrin aktivem NNR – Ca´s Hormonuntersuchungen alle 3 Monate erfolgen, außerdem bei allen Patienten (mit hormonaktiven und –inaktiven NNR – Ca´s) morphologische Untersuchungen (in der Regel CT´s) von Abdomen und Thorax (alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren, dann individuell nach dem Verlauf).

Literatur

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun; 91(6):2027-37.
2. Bertherat J, Mosnier-Pudar H & Bertagna X 2002 Adrenal incidentalomas. Current Opinion in Oncology 14 58–63
3. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR 1998 Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 171:201–204
4. Dunnick NR & Korobkin M 2002 Imaging of adrenal incidentalomas: current status. American Journal of Roentgenology 179 559–568.
5. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4501-4

6. Fassnacht M, Johannsen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors . Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):243-50
7. Hahner S, Fassnacht M 2005 Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 6:386–394
8. Libe R, Fratticci A, Bertherat J: Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Mar;14(1):13-28.
9. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo C, Wallis JW, Hurwitz CA, Scheingart DE Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2665-71.
10. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR 2004 The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 25:309–340
11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy Study Group on Adrenal Tumours of the Italian Society of Endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 637–644
12. Scheingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP 2005 Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 12:667–680
13. Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, Misdraji J, Sweeney AT, Copeland PM, Mueller PR & Boland GW 2006 Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *American Journal of Roentgenology* 187 W21–W24
14. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A.: Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2372-80

Maligne Tumoren des Nebennierenmarks bzw. der Paraganglien

(R.Ernst, A.Geissler, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott)

Definition und Epidemiologie

Phäochromozytome stellen Tumoren der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks dar, in einem kleinen Prozentsatz können sie auch als Paragangliome des extraadrenalen Nervensystems in Thorax, Abdomen und Beckenbereich auftreten, Maligne Phäochromozytome umfassen etwa 10 % aller Phäochromozytome.

Phäochromozytome zeigen eine Häufigkeit zwischen 0,4 und 9,5/1.000.000. Sie sind in der vierten und fünften Dekade am häufigsten. Maligne und benigne Phäochromozytome sind mit mehreren erblichen Tumorerkrankungen assoziiert, insbesondere der MEN 2, der von Hippel-Lindau-Erkrankung, der Neurofibromatose Typ 1, und anderen. Die Frequenz familiär auftretender Tumoren wird mit bis zu 20 % der Fälle angegeben.

Morphologie

Maligne Tumoren des Nebennierenmarks sind in der Regel größer als ihre benignen Gegenstücke. Die Makroskopie wird als nodulär oder lobuliert beschrieben, mit häufig nachweisbaren Hämorrhagien und Nekrosen. Ein invasives Wachstum in die Nebennierenrinde und das periadrenale Fettgewebe sowie eine Gefäßinvasion liegen häufig vor. Zu beachten ist allerdings, dass Zeichen eines invasiven Tumorwachstums und/oder einer Gefäßinvasion nicht in allen Tumoren mit nachgewiesenen Metastasen gefunden werden. Histologisch dominieren

expandierte, große und konfluierende Nester oder ein diffuses Wachstum relativ großer Zellen vor, die größer als normale chromaffine Zellen sind, und ein breites, häufig granuläres Zytoplasma und größen- und formvariable Kerne aufweisen. Nukleäre Pseudoinclusionen kommen vor. Eine Spindelzellvariante wurde beschrieben. Die Tumorzellen sind positiv für Chromogranin A und können von anderen neuroendokrinen Tumoren, die in die Nebenniere metastasiert haben, durch eine Färbung für die Tyrosin-Hydroxylase unterschieden werden. Keratinmarker und EMA sind negativ.

Genetik

Die nachgewiesenen genetischen Aberrationen sind denen der benignen Phäochromozytome ähnlich. Insbesondere wurden hier LOH in 1p, 3p, 17p und 22q beschrieben. Sporadische Phäochromozytome und Tumoren, die im Rahmen eines von Hippel-Lindau oder MEN2-Syndroms auftreten, zeigen offenbar signifikante genetische Unterschiede. Bei ca. 10 % der Patienten mit vermeintlich sporadischem Phäochromozytom wurde über Mutationen im Bereich der Gene für die Succinat-Dehydrogenase (subunit B) SDHB), SDHC und SDHD berichtet, wobei bei Patienten mit Mutationen im SDHB Gen ein deutliches Überwiegen der malignen Formen (> 70 %) beobachtet wurde (1)

Klinische und laborchemische Diagnostik

In der Regel wird ein malignes Phäochromozytom (PC) auf 2 verschiedene Wegen diagnostiziert:

1. Klinisch auffällige Symptomatik eines PC, daraufhin biochemische und morphologische Diagnostik (die für das benigne und maligne PC weitgehend identisch ist), dann intra- bzw. postoperative (histologische) Sicherung der Diagnose.
2. Ohne präoperativen Verdacht auf ein malignes PC histologische Sicherung eines adrenalen oder extraadrenalen Primärtumors oder von Metastasen.

Auf die z. T. sehr variable klinische Symptomatik (therapieresistente arterielle Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie, Schweißattacken, Kopfschmerzen etc.) muss hier nicht weiter eingegangen werden.

Die laborchemische Diagnostik hat sich in den letzten 2 Jahren deutlich vereinfacht, da mit der Bestimmung des freien Metanephrins und Normetanephrins im Plasma jetzt eine Methode mit hoher Spezifität (ca. 95 %) und Sensitivität (ca. 90 %) zur Verfügung steht (5). Insbesondere ist die Bestimmung dieser Parameter deutlich aussagekräftiger als die Messung der Katecholamine, da diese sehr variabel sezerniert werden, während die Konzentrationen der Metanephrine als Abbauprodukte der Katecholamine konstant bleiben. Von der Höhe ihrer Serumspiegel und der Konzentrationsverhältnisse (Metanephrin/Normetanephrin) kann sogar recht gut auf die Größe des Tumors und auf seine Lokalisation (adrenal oder extraadrenal?) geschlossen werden (2)

Bei der (seltenen) Konstellation: eindeutige klinische Symptomatik, jedoch negative basale Werte kann der Clonidin Test mit Messung der Metanephrine im Plasma hilfreich sein.

Präoperative medikamentöse Therapie

Ist vor der Operation die Diagnose eines (benignen oder malignen) PC gesichert, muss auf jeden Fall prae- und perioperativ für eine ausreichende Alpha-Blockade gesorgt werden:

- 2 Wochen vor der Operation Phenoxybenzamin (Dibenzylran), beginnend mit 2x10 mg, rasche Steigerung auf bis zu 4x50 mg, nach Blutdruck (sollte unter 160/90 liegen)
- alternativ Prazosin, beginnend mit 0,5 mg abends, Dosissteigerung bis auf 4x2 mg
- bei intraoperativen Blutdruckspitzen Nitroprussid-Natrium 0,15-1,5 µg/kg/min

Bildgebende Diagnostik

Die Darstellung des Nebennierenmarks und seiner Tumoren erfolgt mithilfe konventioneller radiologischer und spezifischer szintigraphischer Verfahren.

Als bildgebende Untersuchungen sind vor allem die Computertomographie mit einer Sensitivität von 95 Prozent ab einer Tumorgröße von mehr als 1 cm sowie die MIBG-Szintigraphie von Bedeutung. In der MRT können benigne Adenome etwas besser von Carcinomen differenziert werden, die Sensitivität liegt bei circa 90 Prozent (höher bei intraadrenaler, niedriger bei extraadrenaler Lokalisation), die Spezifität bei 70 bis 80 Prozent Die Bedeutung der Sonographie liegt vor allem in der raschen Verfügbarkeit und ihrem Einsatz als Screeningverfahren. Die [¹²³I]Metaiodbenzylguanidin (MIBG) Szintigraphie wird heute immer bei Verdacht auf ein Phäochromozytom gleich welcher Dignität durchgeführt, gerade auch, weil ca. 10 Prozent aller PC des Erwachsenen (und circa 35 Prozent der PC bei Kindern) primär extraadrenal liegen. MIBG ist ein Analogon des Katecholamins Noradrenalin und wird

durch vesikuläre Monoaminotransporter in neuroendokrine Zellen aufgenommen und dort gespeichert. Die wichtigsten Indikationen für die MIBG Szintigraphie neben dem Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms stellen die weitere Charakterisierung zufällig entdeckter Nebennierentumoren und die Charakterisierung extraadrenal entlang des sympathischen Grenzstranges gelegener Tumoren (Paragangliome) dar. Die szintigraphische Methode ist zudem außerordentlich effizient in der Nachsorge zur Erfassung von Rezidiven und Metastasen bei einem malignen Phäochromozytom.

Bei negativer MIBG-Diagnostik (beim malignen Phäochromozytom bis zu 50 % der Fälle) besteht die Möglichkeit der Szintigraphie mit ^{111}In Indium-markiertem Octreotid und 6- ^{18}F -Fluorodopamine-PET, letzteres mit einer deutlich höheren Sensitivität bei allerdings bisher noch limitierten Erfahrungen (7). Bei malignen Phäochromozytomen kann auch die PET mit ^{18}F Fluorodeoxyglukose (FDG) hilfreich sein.

Operative Therapie

Ca. 10 % aller Phäochromozytome sind maligne. Aufgrund dieser Häufigkeit stellt die totale Adrenalektomie beim unilateralen sporadischen Phäochromozytom den Regeleingriff dar. Problematisch ist das Fehlen sicherer histopathologischer Malignitätskriterien des malignen Phäochromozytoms. Beweisend ist allein das Vorliegen von Fernmetastasen. Hinsichtlich der operativen Verfahrenswahl (konventionell vs. laparoskopisch bzw. retroperitoneoskopisch) werden deshalb Tumoren über 6-7cm Größe in der Regel primär offen operiert. Kleinere Tumore werden laparoskopisch transabdominell bzw. retroperitoneoskopisch operiert.

Die Operation erfolgt mit dem Ziel der R0-Resektion. Empfehlungen für das operative Vorgehen beim nicht malignen Phäochromozytom (Vermeiden unnötiger Manipulation am Tumor, frühzeitige Unterbindung des venösen Abflusses etc.) gelten gleichermaßen für das maligne Phäochromozytom. Beim Vorliegen von Fernmetastasen (Knochen, Leber, Retroperitoneum, Niere, ZNS und Pleura) erfolgt die radikale offene Operation. Sie umfasst wie auch beim malignitätsverdächtigen Befund die Mitnahme des periadrenalen und perirenen Fettgewebes sowie die paracavale und paraaortale Lymphadenektomie der betroffenen Seite. Auch wenn häufig eine R0-Resektion nicht realisierbar ist, stellt die Tumorreduktion und damit Verminderung der endokrinen Aktivität einen entscheidenden therapeutischen Ansatz dar.

MIBG – Therapie

Auch Metaiodbenzylguanidin (MIBG) kann - ähnlich wie Somatostatin-Analoga - mit einem therapeutischen Strahler, in diesem Fall mit dem aus der Schilddrüsenthherapie bekannten ^{131}I od markiert und zur Therapie eingesetzt werden. Die ^{131}I MIBG Therapie stellt ein etabliertes Behandlungsverfahren mit nachgewiesener Wirksamkeit v.a. bei Phäochromozytomen und Paragangliomen dar (3). Für die Behandlung von malignen Phäochromozytomen und anderen NET gibt es Daten, die ein Ansprechen der Tumoren auf die Therapie zeigen. Vor der Therapie muss die MIBG Speicherung des Tumors in einer diagnostischen ^{123}I MIBG Szintigraphie bewiesen werden, außerdem sollte 2 Tage vor bis 1 Woche nach der Untersuchung die Jodaufnahme der Schilddrüse mit Perchlorat (1200 mg/d) blockiert werden.

Während mittlere Dosen, auch bei wiederholter Gabe, in etwa 50 % der Fälle zu einer Krankheitsstabilisierung führen (kumulative Dosen des MIBG zwischen 7,5 – 58 GBq)(9), kann es nach Hochdosistherapien auch zu kompletten Remissionen kommen. Dies gilt insbesondere für das Phäochromozytom. Vor der Therapie müssen

ausreichend Stammzellen aus dem peripheren Blut gesammelt werden. Anschließend erfolgt die Therapie mit Dosen zwischen 30 – 70 GBq.

Im Anschluss an die Therapie mussten bei 79 % der Patienten Thrombozyten substituiert werden. Die Stammzellen mussten bei 12 % der Patienten infundiert werden. (6,10)

Medikamentöse Therapie

Zytostatische Chemotherapie

Insgesamt ist das Ansprechen des malignen PC auf eine zytostatische Therapie leider nicht gut. Die besten Ergebnisse wurden mit der von Averbuch et al. 1988 (2) publizierten CVD – Kombination erzielt:

- Cyclophosphamid (750 mg/qm Körperoberfläche) an Tag 1,
- Vincristin (1,4 mg/Qm) an Tag 1
- Dacarbazin (600 mg/qm) an Tag 1+2
- Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen, Dosissteigerung von Cyclophosphamid und Dacarbazin um 10% pro Zyklus (bis zur relevanten Knochenmarksuppression), 6 Zyklen

Mit diesem Schema wurden bei 14 Patienten mit malignem PC folgende Ergebnisse erzielt:

- biochemische Remission: 21 % komplett , 57 % partiell, mediane Dauer 22 Monate
- Tumorregression: 14 % komplett, 43 % partiell, mediane Dauer 21 Monate
- Unverändert: 36 %
- Progression: 7 %

Die Nebenwirkungen (Thrombozytopenie, Paraesthesien, Übelkeit und Erbrechen) waren nicht sehr stark ausgeprägt und sind heute durch wirksamere Antiemetika besser in den Griff zu bekommen. Beachtet werden muss, dass es insbesondere beim 1. Zyklus zu einem starken Anstieg der Katecholamine im Serum kommen kann („Katecholamin – Sturm“), so dass auf jeden Fall der 1. Zyklus unter stationären Bedingungen mit genauer Beobachtung des Patienten und adäquater Therapie gegeben werden muss.

Andere Chemotherapie – Konzepte (Streptozotocin; Cisplatin + Fluouracil; Temozolomid + Thalidomid) wurden bei sehr kleinen Fallzahlen versucht und erbrachten schlechtere Ergebnisse, so dass das CVD Schema bisher die Chemotherapie der 1. Wahl ist (4)

Somatostatin (SMS)– Analoga

Leider hat auch die Gabe von SMS – Analoga (Octeotrid, Lanreotid) selbst bei Patienten mit deutlicher Speicherung im SMS – Szintigramm keinen durchschlagenden Erfolg bzgl. biochemischer Remission und Tumorregress erzielt (8). Da die bisher publizierten Zahlen jedoch sehr klein sind, ist es durchaus gerechtfertigt, bei Patienten mit positivem SMS – Szintigramm die langwirkenden SMS – Analoga einzusetzen.

Nachsorge bei malignem PC

Nach der Operation sollte der klinische, biochemische und morphologische Verlauf in 3 monatigen Abständen kontrolliert werden, dabei stehen im Vordergrund der Verlauf des Blutdrucks, die Konzentration der freien Metanephrine im Serum und die Bildgebung. Bei weiterhin stark erhöhtem Blutdruck ist auch die Gabe des Tyrosin-Hydroxylase-Hemmers Alpha-Methyl-Paratyrosin 1-4 g/d sinnvoll (12).

Über die weitere Therapie wird nach dem Verlauf entschieden:

1. Bei sehr langsamem Progress ist ein abwartendes Verhalten ohne eine spezielle Therapie durchaus gerechtfertigt, die Gabe eines langwirkenden SMS – Analogs bei positivem SMS – Szintigramm erscheint sinnvoll.
2. Bei deutlichem, aber langsamen Progress und positiver MIBG Speicherung des Tumors ist die MIBG – Therapie die 1. Wahl
3. Bei raschem Progress, bei negativer MIBG Szintigraphie oder bei Versagen der MIBG Therapie sollte eine Chemotherapie nach dem CVD Schema begonnen werden.

Literatur

1. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8812-8
2. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988 Aug 15;109(4):267-73
3. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007 14: 569-85
4. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H, Manger WM, Maris JM, Neumann HP, Pacak K, Shulkin BL, Smith DI, Tischler AS, Young WF Jr: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer.* 2004 Sep;11(3):423-36. Review
5. Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, Mannelli M, Csako G, Walther MM, Brouwers FM, Pacak K.:Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem.* 2005 Apr;51(4):735-44.
6. Fitzgerald PA et al Malignant pheochromocytoma and paragangliomas: a phase II study of therapy with high dose 131 J-meta-iodobenzylguanidine *Ann NY Acad Sci,* 2006; 1073: 465- 490

7. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M, McElroy B & Pacak K 2003 Superiority of 6-[¹⁸F]- fluorodopamine positron emission tomography versus [¹³¹I]- metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 4083–4087
8. Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, Baudin E, Luton JP, Plouin PF.: Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):629-34
9. MukherjeeJJ et al Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma and medullary carcinoma with (131 J-meta-iodobenzylguaninidine, *Clin Endocrinol*; 55, 2001:47-60.
10. Rose B et al High dose 131 J-meta-iodobenzylguaninidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma, *Cancer*; 2003: 98: 239-248
11. Scholz T, Schulz C, Klose S, Lehnert H: Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Mar;115(3):155-9
12. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1217-25.

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

(R.Ernst, K.Kistner, R.Hehrmann, G.Ott, G.Pöpperl)

Definition und Klassifikation

Neuroendokrine Tumoren (NET) stellen distinkte Subtypen von Tumoren dar, die charakteristische morphologische, ultrastrukturelle immunhistochemische und molekulare Charakteristika teilen. In der derzeit gültigen WHO-Klassifikation werden sie in unterschiedliche morphologische Kategorien eingeteilt. Die Hauptkategorien morphologisch identifizierter neuroendokriner Tumoren sind

das kleinzellige Carcinom,
das großzellige neuroendokrine Carcinom und
das Carcinoid bzw. das atypische Carcinoid.

Von besonderer Bedeutung ist, dass diese Tumoren in den unterschiedlichen Organsystemen durchaus unterschiedlich eingeteilt werden bzw. auch ein unterschiedliches Risikopotential aufweisen.

Pathologie

Den oben genannten Haupttypen endokriner Tumoren gemeinsam ist eine „neuroendokrine“ Morphologie, die in deutlich unterschiedlichem Ausmaß in einer organoiden Nesterbildung, einer Palisadenbildung, Ausbildung trabekulärer Wachstumsstrukturen und Anordnung der Tumorzellen in Rosetten bestehen kann. Die wichtigsten Unterschiede zwischen den o. g. Tumorklassen bestehen in einer unterschiedlichen mitotischen Aktivität und dem Nachweis oder der Abwesenheit von Nekrosen. Aufgrund molekularer und biologischer Daten hat sich herauskristallisiert, dass typische und atypische Carcinoiden eine stärkere biologische Verwandtschaft als großzellige neuroendokrine Carcinome und kleinzellige Carcinome aufweisen.

Im Folgenden sollen die NET des Gastrointestinaltraktes nach ihren Hauptlokalisationen untergliedert dargestellt werden.

Magen:

Die meisten endokrinen Tumoren, die im Magen auftreten, sind gut differenzierte, nicht funktionelle enterochromaffin-ähnliche (ECL) Zell Carcinoiden. Der Typ 1 ist mit einer chronischen atrophischen Autoimmungastritis assoziiert, der Typ 2 tritt in Assoziation zur MEN1 und zum Zollinger-Ellison-Syndrom auf, und der Typ 3 ist sporadisch.

Etwa 11-41 % aller gastrointestinalen Carcinoiden treten im Magen auf. Die Inzidenz in Japan ist höher, offenbar infolge einer höheren Inzidenz einer chronischen atrophischen Gastritis. Gastrale Typ 1 ECL-Zell Carcinoiden machen etwa 3/4 aller NET des Magens aus, Typ 2-Carcinoiden etwa 6 % und Typ 3 ECL-Zell Carcinoiden etwa 13 %. Kleinzellige Carcinome stellen etwa 6 % gastraler endokriner Tumoren dar. Typ 1, 2 und 3 ECL-Zell Carcinoiden sind alle in der Schleimhaut der Corpus/Fundus-Region lokalisiert, während die seltenen (1 %) Gastrin-positiven Tumoren in der antralen/Pylorus-Region lokalisiert sind.

Etwa 50 % der Tumoren (insbesondere Typ 1-ECL-Zell Carcinoiden) treten multipel auf. ECL-Zell Carcinoiden (Typen 1 und 2) zeigen eine Hyperplasie-Dysplasie-Neoplasie-Sequenz, gehen also aus einer einfachen, linearen bzw. mikronodulären Hyperplasie hervor; dysplastische Veränderungen sind durch vergrößerte oder fusionierte Mikronoduli, durch Mikroinvasion oder Stromaformation gekennzeichnet; Noduli über 5

mm Größe oder Invasion in die Submucosa werden als Carcinoide klassifiziert. Ein aggressives Potential von ECL-Zell Carcinoiden wird angenommen, wenn die Tumoren die Tunica muscularis propria infiltrieren, größer als 1 cm werden, angioinvasiv sind, eine hohe mitotische Aktivität aufweisen oder sporadisch entstanden sind. Lymphknotenmetastasen werden in 5-30 % der Fälle, Fernmetastasen in 2-10 % der Fälle gesehen.

Dünndarm:

Etwa 22 % gastrointestinaler endokriner Tumoren treten im Duodenum auf, nur etwa 1 % im oberen Jejunum. Die M/F-Ratio liegt bei etwa 1,5:1; für duodenale Carcinoide wird ein Durchschnittsalter der Patienten von etwa 60 Jahren angegeben. Gastrin-Zell Tumoren (G-Zell) sind im oberen Dünndarmabschnitt die häufigste Gruppe, seltener sind Somatostatin-positive Tumoren, gangliozytäre Paragangliome, undefinierte Tumoren und PP-Zell-Tumoren. Im Duodenum wird die Masse der Tumoren in den ersten beiden Abschnitten gefunden.

Etwa 13 % der Tumoren im Duodenum und oberen Jejunum sind multipel; die mittlere Größe wird mit 1,8 cm angegeben. Die verschiedenen, sich in ihrer Hormonproduktion unterscheidenden Tumoren zeigen auch häufig eine etwas unterschiedliche Morphologie (Gastrin-, Somatostatin-, Serotonin-produzierende Carcinoide und gangliozytäre Paragangliome).

Gastrin-positive Tumoren treten signifikant gehäuft bei MEN1 auf, bei der Neurofibromatose Typ 1 werden gehäuft periampulläre Tumoren, überwiegend Somatostatin-Zell-Tumoren beobachtet.

Unter den aggressiv verlaufenden endokrinen Tumoren sind insbesondere Gastrin-positive, Somatostatin-positive und EC-Zell-Tumoren zu finden, die ein ähnliches Risikoprofil wie die Carcinoide im Magen aufweisen. Gastrin-Zell-Tumoren bei Zollinger-Ellison-Syndrom sind häufiger, Somatostatin-positive Tumoren in der Regel maligne.

Im distalen Jejunum und Ileum auftretende endokrine Tumoren sind überwiegend EC-Zellen- und Serotonin-produzierende Carcinoide. Jejuno-ileal auftretende Tumoren machen etwa 25 % aller gastrointestinalen endokrinen Tumoren aus.

11 % werden im Jejunum, 70 % im Ileum gefunden. Etwa 25-30 % der Fälle treten multipel auf. 47 % der Tumoren sind größer als 2 cm. Eine tiefe Infiltration in die Tunica muscularis und das Peritoneum ist häufig. Entsprechend der üblichen Kriterien sind eine tiefreichende lokale Invasion oder der Nachweis von Metastasen

Zeichen eines aggressiven Verlaufs. Nach diesen Kriterien wären etwa 90 % jejuno-ileale Carcinoide maligne. Eine Assoziation zum MEN1-Syndrom liegt selten vor.

Appendix:

Carcinoide der Appendix sind die häufigsten Tumoren (50-77 %) in diesem Abschnitt des Darms. Etwa 19 % der gastrointestinalen Carcinoide kommen in der Appendix vor. Die meisten Tumoren sind asymptomatisch und im distalen Bereich der Appendix lokalisiert; in der Regel werden sie im Rahmen einer Appendektomie als Zufallsbefunde diagnostiziert. Carcinoide der Appendix sind in der Regel klein (weniger als 1 cm). Becherzellcarcinoide und gemischte endokrine-exokrine Carcinome werden in allen Abschnitten der Appendix nachgewiesen.

Die Masse der endokrinen Tumoren der Appendix sind Serotonin-produzierende enterochromaffine (EC-Zell-)Carcinoide, eine Minderheit der Tumoren produzieren Glucagon-ähnliche Peptide und PP/PYY. Trotz ihres sehr unterschiedlichen klinischen Verhaltens sind Carcinoidtumoren im Ileum und der Appendix morphologisch sehr ähnlich. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine gute Prognose, insbesondere bei nicht-

funktionellen und nicht-angioinvasiven Tumoren, die auf die Appendixwand beschränkt sind. Eine Invasion der Mesoappendix, eine Größe über 2 cm und eine Angioinvasion zeigen ein potentiell aggressives Verhalten der Tumoren an, ebenso eine Lokalisation des Tumors in der Appendixbasis. In 27 % sind regionale Metastasen, in 8,5 % Fernmetastasen zu erwarten. Becherzellcarcinome zeigen in der Regel einen aggressiveren Verlauf.

Colon und Rektum:

Die Definition endokriner Tumoren des Colon folgt der des Dünndarms.

Carcinome des Coecum bis zum Colon transversum machen etwa 8 %, Tumoren des Colon descendens und des Rektosigmoids etwa 20 % gastrointestinaler Carcinome aus. Die häufigsten Lokalisationen sind das Rektum (54 %), das Coecum (20 %), das Colon sigmoideum (7,5 %) und der rektosigmoidale Übergang bzw. das Colon ascendens (jeweils etwa 5 %). Etwa 5 % der Patienten zeigen klinisch ein Carcinoid-Syndrom. In 13 % der Fälle wird ein metachrones oder synchrones Nicht-Carcinoid-Tumorleiden gefunden. Im rechten Hemicolon entstandene Carcinome sind in der Regel größer als rektale Carcinome. Die Histopathologie der colorektalen Carcinome ist der von Dünndarm-Carcinomen ähnlich. Etwa 80 % zeigen eine Expression von Glucagon-ähnlichen Peptiden und/oder PP/PYY (L-Zell Carcinome), etwa 30 % sind positiv für Serotonin und 20 % exprimieren Somatostatin. Über 80 % colorektaler Carcinome zeigen eine Reaktivität für die prostata-spezifische saure Phosphatase. Kleinzellige (endokrine) Carcinome treten überwiegend im rechten Colon auf und sind häufig mit einem Adenom oder einem Adenocarcinom assoziiert, nicht aber mit Carcinoidtumoren. Großzellige neuroendokrine Carcinome sind selten. Colorektale Carcinome stellen keinen integralen Anteil des MEN1-Syndroms dar. EC-Zell-Carcinome im Dickdarm sind häufig maligne; lokoregionäre Metastasen sind ebenso wie Fernmetastasen in etwa 40 % der Fälle nachweisbar. Die Malignitätskriterien entsprechen denen im übrigen Gastrointestinaltrakt.

Pankreas:

Endokrine Tumoren des Pankreas sind selten und machen etwa 1-2 % aller Pankreastumoren aus. Eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht; die meisten Tumoren treten in einem Alter zwischen 30 und 60 Jahren auf. Klinisch nicht erkannte oder asymptomatische (und üblicherweise kleine Tumoren unter 1 cm) wurden bei Autopsien in 0,4 bis 1,5 % der Fälle nachgewiesen.

Nach der WHO-Klassifikation werden gut differenzierte endokrine Tumoren, gut differenzierte endokrine Carcinome, wenig differenzierte endokrine Carcinome/kleinzellige Carcinome und gemischte exokrine/endokrine Carcinome unterschieden. In den Kategorien der hochdifferenzierten Tumoren erfolgt die Unterteilung auf der Basis der klinischen Manifestation in funktionelle und nicht-funktionelle Tumoren. Funktionell aktive Tumoren sind mit klinischen Syndromen durch ihre Hormonproduktion assoziiert (Insulinome, Glucagonome, Somatostatinoide, Gastrinome, VIPome und andere).

Nicht-funktionelle Tumoren (inaktiv, klinisch stumm) sind nicht mit einem distinkten hormonellen Syndrom assoziiert, können aber trotzdem erhöhte Hormonspiegel im Blut (oder bei immunhistochemischer Untersuchung) zeigen. Sie können als „nichtsindromale endokrine Tumoren“ bezeichnet werden und werden klinisch durch ihre Größe, die Infiltration von angrenzenden Organen oder Metastasen auffällig. Tumoren mit einer Größe von weniger als 0,5 cm werden als Mikroadenome definiert und sind in der Regel nicht-funktionell. Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm haben ein höheres Risikopotential, und solche über 3 cm sind gewöhnlich maligne.

Im Engeren folgt die kliniko-pathologische Klassifikation pankreatischer endokriner Tumoren folgenden Kriterien:

Gut differenzierte endokrine Tumoren sind auf das Pankreas beschränkt, nicht-angioinvasiv, zeigen keine perineurale Infiltration, sind kleiner als 2 cm, weisen weniger als 2 Mitosen pro 10 HPF und einen Ki67-Index von weniger als 2 % auf.

Zu den Tumoren mit unsicherem malignem Potential gehören solche, die auf das Pankreas beschränkt sind und einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen (>2 cm, 2 bis 10 Mitosen/10 HPF, mehr als 2 % Ki67-positive Zellen, Angioinvasion, Perineuralscheideninfiltration). Gut differenzierte endokrine Carcinome zeigen ein zweifelsfreies lokales invasives Wachstum und/oder Metastasen. Wenig differenzierte endokrine Carcinome sind hochmaligne Neoplasien mit mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF.

Die meisten endokrinen Tumoren des Pankreas sind hochdifferenziert und zeigen unterschiedliche Wachstumsmuster mit einer soliden, trabekulären, glandulären, gyriformen oder pseudorosettenähnlichen Anordnung der Tumorzellen. Die Zellen sind relativ uniform mit einem feingranulären, eosinophilen Zytoplasma und einem zentral gelegenen, runden bis rund-ovalären Kern, der einen prominenten Nukleolus aufweisen kann. Diese Wachstumsmuster können sich von Tumor zu Tumor und auch innerhalb eines Tumors distinkt unterscheiden. Üblicherweise kann von dem histologischen Muster eines Tumors nicht auf seinen funktionellen Status oder auf den Typ des produzierten Hormons zurückgeschlossen werden, mit zwei Ausnahmen: Amyloidablagerungen weisen auf ein Insulinom hin, und glanduläre Wachstumsstrukturen mit Psammomkörperchen werden häufig bei Somatostatin-produzierenden Tumoren in der Umgebung des periampullären Duodenum nachgewiesen.

Wenig differenzierte endokrine Carcinome sind insgesamt selten; sie zeigen pleomorphe Zellen, üblicherweise in einem soliden Wachstumsmuster mit hyperchromatischen Kernen und deutlich erhöhtem proliferativem Index. In der Immunhistochemie spielen insbesondere pan-neuroendokrine Marker, z.B. Chromogranin und Synaptophysin auf der einen Seite, auf der anderen Seite hormonelle Marker zur Charakterisierung des funktionellen Status eine Rolle. Die Intensität der Färbungen oder die Zahl der positiven Zellen ist dabei – bei hormonaktiven Tumoren – in der Regel nicht mit dem Ausmaß der klinischen Symptome korreliert.

Viele Tumoren erweisen sich bei sorgfältiger Untersuchung als aus verschiedenen Zelltypen (multihormonale Tumoren) zusammengesetzt. In der Regel korreliert allerdings nur ein Zelltyp mit dem assoziierten Syndrom einer endokrinen Überfunktion. Die Klassifikation der Tumoren muss daher „morpho-funktionell“ sein.

Kurze Charakterisierung der unterschiedlichen NET:

Insulinom:

Insulinome stellen in der Regel funktionell aktive und üblicherweise gutartige Tumoren dar. Sie kommen selten in extrapancreatischer Lokalisation vor und werden zumeist in der Duodenalwand gefunden. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die meisten Insulinome benigne, wahrscheinlich infolge ihrer frühen Detektion nach Auftreten klinischer Symptome.

Glucagonom:

Glucagonome sind funktionell aktiv und üblicherweise maligne endokrine Pankreastumoren (etwa 5 % aller endokrinen Tumoren des Pankreas) und sind

gelegentlich Teil einer MEN1. Ein extrapancreatischer Ursprung ist extrem selten. Die meisten Glucagonome sind große, solitäre Pankreastumoren mit einer durchschnittlichen Größe von 7 cm. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 60-70 % der Tumoren metastasiert. Auch kleine Tumoren werden üblicherweise als Tumoren mit zumindest ungewissem malignem Potential oder als gut differenzierte endokrine Carcinome angesehen.

Somatostatinom:

Ein Somatostatinom ist ein funktionell aktiver und üblicherweise maligner endokriner Tumor mit einer Frequenz von 1-2 % der endokrinen Tumoren der gastroenteropankreatischen Achse. Sie treten ebenfalls häufig im Duodenum auf und zeigen eine breite Altersverteilung. Es handelt sich um üblicherweise große (5-6 cm) Tumoren. Etwa 2/3 der Fälle haben zum Zeitpunkt der Diagnose metastasiert.

Gastrinom:

Ein Gastrinom ist ein funktionell aktiver und üblicherweise maligner endokriner Tumor mit Assoziation zum Zollinger-Ellison-Syndrom. 20 % der Tumoren sind mit einer MEN1 assoziiert. Die Tumoren treten am häufigsten im Pankreas oder im Duodenum auf und sind - nach Insulinomen mit etwa 20 % der Fälle - der zweithäufigste Tumortyp. Sie können auch im Magen, Jejunum, den ableitenden Gallenwegen, in Leber, Nieren und auch im Herzen nachgewiesen werden. Derzeit wird erwartet, dass etwa 1/3 der Fälle zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bereits metastasiert haben. Aufgrund ihres biologischen Verhaltens werden Gastrinome in der Regel als Tumoren von unklarem malignem Potential oder als hochdifferenzierte endokrine Carcinome angesehen.

VIPom:

VIPome sind funktionell aktive und üblicherweise maligne endokrine Tumoren des Pankreas. Sie machen 3-8 % aller endokrinen Tumoren aus. Etwa 50 % zeigen zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen. Eine Assoziation zum MEN1-Syndrom ist selten. Etwa 20 % der Tumoren entstehen extrapancreatisch.

Serotonin-produzierende Tumoren des Pankreas

sind üblicherweise maligne und zeigen nach Metastasierung in die Leber die klinischen Symptome des Carcinoid-Syndroms. Tumoren mit einer Produktion von ACTH bzw. anderer ektooper Hormone (wie GHRH, PTHRP, Calcitonin) sind üblicherweise maligne. Eine Assoziation zum MEN1-Syndrom wurde nicht beobachtet.

Nicht-funktionelle endokrine Pankreastumoren (NF-PET)

sind üblicherweise maligne Tumoren ohne nachweisbare paraneoplastische Symptome (non-syndromale endokrine Pankreastumoren). In dieser Gruppe werden Tumoren mit einer Größe von weniger als 0,5 cm als Mikroadenome klassifiziert. Sie machen etwa 30-40 % der endokrinen Pankreastumoren aus. Aufgrund ihres klinisch silenten Verhaltens werden klinisch stumme (Mikro-)Adenome in 0,4 % bis 1,5 % der Fälle von Obduktionen gefunden. Ein Teil der Tumoren entsteht im Rahmen eines MEN1-Syndroms. Endokrine Mikroadenome des Pankreas zeigen üblicherweise einen benignen klinischen Verlauf. Nicht-funktionelle endokrine Pankreastumoren stellen relativ aggressive Neoplasien dar, mit in 65-80 % der Fälle nachweisbarem invasivem Tumorwachstum oder metastatischer Aktivität.

Gemischt exokrin-endokrine Carcinome:

Diese Tumoren sind maligne. Für die Diagnose wird gefordert, dass zumindest 1/3 jeder Komponente im Tumor vertreten ist (gemischte ductal-endokrine oder azinär-endokrine Carcinome). Sie sind extrem selten. Über eine Assoziation mit einem funktionellen Syndrom wurde lediglich in einem Fall berichtet.

Wenig differenzierte endokrine Carcinome des Pankreas

Die Definition folgt der generellen Tumorklassifikation dieser Tumoren. Es handelt sich um eine hochmaligne Neoplasie, die sich aus kleinen bis mittelgroßen Zellen mit endokriner Differenzierung und einer hohen Proliferationsrate (mehr als 10 Mitosen pro 10 HPF) zusammensetzt.

Endokrinologische Diagnostik

Die endokrinologische Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes berücksichtigt die verschiedenen klinischen Syndrome, die von der jeweiligen Hormonüberproduktion bestimmt werden.

Die meisten NET sind im Pankreas lokalisiert, die Carcinome vor allem im Darmtrakt.

Von den NET sind ca. 50 % endokrin inaktiv, die übrigen werden nach ihrer (überwiegenden) Hormonproduktion benannt:

- **Endokrin inaktiv (ca. 50%)**
- **Insulinome, (Proinsulinome)**
- **Gastrinome (Zollinger-Ellison)**
- **Carcinoid-Syndrome**
- **VIPome (Verner-Morrison)**
- **Glukagonom**
- **Somatostatinom**
- **GHRHom, CRHom, ACTHom (extrem selten)**

Endokrin aktive NET

Die endokrinologische Diagnostik geht von den **Leitsymptomen** der NET aus.

Grundsätzlich sind dann die Hormonbestimmungen und die Bestimmung von Tumormarkern indiziert.

Leitsymptom Flush und ausgeprägte chronische Diarrhoen

Bei diesen Patienten muss vor allem an ein VIPom (Verner Morrison), an ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, (jedoch nur, wenn die Calcitonin - Konzentrationen exzessiv hoch sind) und an ein Carcinoid –Syndrom gedacht werden. Deshalb sind hier indiziert die Bestimmung von

VIP
Calcitonin
5 - HIES im Urin
Serotonin im Plasma und/oder Urin
Chromogranin A

Bei den metastasierten Carcinoiden meist des „mid-guts“ (Mitteldarms) ist 5 - HIES im Urin erhöht.

Bei kleinen Carcinoiden des „fore-guts“ (Vorderdarms) und des „hind-guts“ (Hinterdarms) ist 5 - HIES oft normal; sie sezernieren häufig die Vorstufe 5 - Hydroxytryptophan, die in Thrombozyten und Tubuluszellen der Niere in Serotonin

umgewandelt wird, so dass dann Serotonin im Plasma auch bei kleinen Tumoren erhöht ist.

Chromogranin A (CgA) besitzt zwar für alle NET eine Sensitivität von 50 -90 % und eine Spezifität von 83 - 99 %. Die Höhe der CgA - Konzentration korreliert relativ gut mit der Tumormasse. Dennoch ist CgA nicht unproblematisch vor allem in der Nachsorge kurativ behandelter Carcinoidtumoren, da es wie die Katecholamine auch stressabhängig ausgeschüttet wird und eine sehr lange HWZ hat, so dass erhöhte CgA-Werte hier falsch positiv sein können. CgA spielt eine wichtige Rolle in der Immunhistologie von NET - Tumoren.

Die Neuron Spezifische Enolase (NSE) hat keine Bedeutung in der Diagnostik der NET des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems.

Leitsymptom Hypoglykämie

Hierbei sind neben dem Insulinom auch andere Ursachen der Hypoglykämie zu bedenken und abzuklären, z. B.

- mit Hyperinsulinämie:

Hypoglykämia factitia (mit hohem Insulin aber niedrigen C-Peptid)

- ohne Hyperinsulinämie:

Nebennierenrindeninsuffizienz

Wachstumshormonmangel

Tumorhypoglykämie

Alkohol

Dumping - Syndrom

Zur sichern Diagnostik sollte ein Hungerversuch über 24- 48 Stunden unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Pathologisch sind Nüchternglukosespiegel < 40 mg/dl bzw. < 2.2 mmol/l bei gleichzeitig inadäquat hohem Insulin > 6µU/ml.

Leitsymptom rezidivierende Ulcera im oberen Gastrointestinaltrakt

Hier muss (insbesondere bei gleichzeitiger Diarrhoe) ein Gastrinom gesichert oder ausgeschlossen werden.

Eine Gastrinkonzentration im Serum von > 1000 pg/ml bei gleichzeitigem intragastralen pH < 2.5 ist beweisend. Bei Werten zwischen 200 und 1000 pg/ml muss ein Sekretin - Stimulationstest durchgeführt werden. Anstiege > 200 pg/ml sind beweisend für eine Gastrinom, Werte darunter sprechen eher für eine G - Zell - Hyperplasie.

Vor den Untersuchungen sollen Protonenpumpenblocker für 7 Tage, H2 - Rezeptorenblocker für 3 Tage abgesetzt oder pausiert sein.

Beim seltenen **Glukagonom** (1 % aller NET) besteht eine variable Kombination von Diabetes mellitus, Erythema necrolyticum migrans, Kachexie, abdominellen Schmerzen und Steatorrhoe. Ein beim nüchternen Patienten gemessener Plasma - Glukagon - Spiegel von > 200 pg/ml macht das Vorliegen eine Glukagonoms wahrscheinlich.

Endokrin inaktive NET

Diese manifestieren sich oft erst durch ihre Metastasierung vor allem in die Leber und abdominellen Lymphknoten. Hier fehlen Flushsymptomatik, Diarrhoe, Hypoglykämie als klinische Manifestation; die Hormonbestimmungen sind nicht weiterführend. Sie ergeben weitgehend Normalwerte.

Ergibt die Histologie von suspekten Leberumherden (bei endokrin inaktiven Tumoren) eine Metastase eines neuroendokrinen Tumors, dann ist auch die Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24 - Stunden - Urin nicht hilfreich.

Chromogranin A kann auch bei endokrin inaktiven Tumoren erhöht sein, ist allerdings nicht sehr spezifisch. Chromogranin A wird wie die Katecholamine auch bei Stress ausgeschüttet, hat eine sehr lange Halbwertszeit, bleibt also über längere Zeit erhöht.

Bei den endokrin inaktiven Tumoren dominiert die morphologische Diagnostik durch bildgebende Verfahren (Sonographie, Endosonographie, Kapselendoskopie, CT, MRT, PET, Angiographie) und nuklearmedizinische Verfahren (Somatostatinrezeptorzintigraphie, MIBG (Metajodbenzylguanidin)-Szintigraphie, Knochenszintigraphie, PET (siehe dort)).

Molekulare Diagnostik:

Da Neuroendokrine Tumore des GEP auch im Rahmen hereditärer Syndrome auftreten können, muss spätestens nach histologischer Sicherung eines NET die molekulare Diagnostik erfolgen, die heute aus EDTA Blut leicht durchgeführt werden kann.

insbesondere bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1), medulläre Schilddrüsenkarzinome bei der MEN 2 und auch beim von Hippel - Lindau - Syndrom (VHL) kommen in ca. 10 % der Fälle endokrin inaktive NET des Pankreas vor. (siehe Kapitel „Hereditäre Syndrome mit NET“)

Nuklearmedizinische Diagnostik

Neuroendokrinen Tumoren (NET) gemeinsam sind bestimmte biochemische Eigenschaften, die die Basis für den Einsatz spezifischer Radioliganden für die nuklearmedizinische Bildgebung mit der Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bilden. So exprimiert ein Großteil der NET Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) auf der Zellmembran und lässt sich mittels radioaktiv markierter Somatostatin-Analoga im Rahmen einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SPECT und PET) lokalisieren. Speziell die Tumoren des sympathochromaffinen Gewebes (Phäochromozytome, Paragangliome, Neuroblastome) sind zur Aufnahme und Speicherung von Katecholaminen befähigt und lassen sich mit Radiojod-markiertem Metajodbenzylguanidin ($[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$) darstellen. In jüngster Zeit werden zudem radioaktiv markierte Vorläufer biogener Amine wie $[^{11}\text{C}]\text{Hydroxytryptophan}$ (HTP) oder $[^{18}\text{F}]\text{Dihydroxyphenylalanin}$ (FDOPA) angewendet, um deren Aufnahme und Decarboxylierung durch die Aminosäuredecarboxylase zu evaluieren. Mit geeigneten Radiopharmaka ist somit eine Charakterisierung der biochemischen Merkmale des zu untersuchenden Tumorgewebes in vivo möglich, die nicht nur eine Lokalisation, sondern auch Aussagen zu molekularen Merkmalen und Behandlungsmöglichkeiten der neuroendokrinen Tumoren gestattet. Vorteile der nuklearmedizinischen Verfahren sind v. a. eine hohe Nachweisempfindlichkeit (Sensitivität), aber auch eine hohe Spezifität (Abgrenzung von unspezifischen/entzündlichen Veränderungen).

Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) ermöglicht den spezifischen Nachweis SSTR-positiver NET sowie Metastasen mit hoher Sensitivität (80 % – >95 %, je nach Verfahren und eingesetztem Radioligand). So lassen sich auch sehr kleine Primärtumoren und Metastasen, die mit CT, MRT und Sonographie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, bei hoher Rezeptorexpression insbesondere mithilfe der PET detektieren. Von den 5 bekannten SSTR Subtypen ist der SSTR Subtyp 2 die wesentliche Zielstruktur für die SRS, da dieser mehrheitlich von NET exprimiert wird. Es

existiert eine Vielzahl von Peptiden – Somatostatinanaloga – die mit unterschiedlicher Affinität an die verschiedenen Rezeptorsubtypen binden. Liganden mit besonders hoher Affinität zum SSTR Subtyp 2 sind v.a. das DOTA-TATE und das DOTA-NOC (letzteres weist zudem eine hohe Affinität für die SSTR Subtypen 3 und 5 auf). Die Affinitäten zu den SSTR Subtypen 1 und 4 sind bei den meisten aktuell verwendeten Liganden eher gering. Die wichtigsten für die SRS eingesetzten SSTR-Liganden und ihre Affinitäten zu den SSTR Subtypen 2, 3 und 5 sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Zu den Bindungsaffinitäten der ^{99m}Tc-markierten Liganden stehen derzeit keine Daten zur Verfügung.

Tabelle 1: Affinitätsprofile (IC₅₀: Mittelwerte angegeben in nmol/l) der wichtigsten diagnostisch eingesetzten Peptide und ihrer radioaktiv markierten Analoga (adaptiert von Reubi et al. Eur J Nucl Med 2000 / Antunes et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007)

| Häufig eingesetzte Peptide | SSTR2 | SSTR3 | SSTR5 |
|--|-------|-------|-------|
| DTPA-octreotide | | | |
| DTPA-octreotide | 12 | 376 | 299 |
| ¹¹¹ In-DTPA-octreotide (OctreoScan®) | 22 | 182 | 237 |
| DOTA-TOC | | | |
| DOTA-[Tyr ³]octreotide (DOTA-TOC) | 14 | 880 | 393 |
| ¹¹¹ In-DOTA-[Tyr ³]octreotide (In-DOTA-TOC) | 4.6 | 120 | 130 |
| ⁶⁸ Ga-DOTA-[Tyr ³]octreotide (Ga-DOTA-TOC) | 2.5 | 613 | 73 |
| DOTA-NOC | | | |
| DOTA-[1-Nal ³]octreotide (DOTA-NOC) | n.v.* | n.v.* | n.v.* |
| ¹¹¹ In-DOTA-[1-Nal ³]octreotide (In-DOTA-NOC) | 2.9 | 8 | 11.2 |
| ⁶⁸ Ga-DOTA-[1-Nal ³]octreotide (Ga-DOTA-NOC) | 1.9 | 40 | 7.2 |
| DOTA-TATE | | | |
| DOTA-[Tyr ³]octreotate (DOTA-TATE) | 1.5 | 453 | 547 |
| ⁶⁸ Ga-DOTA-[Tyr ³]octreotide (Ga-DOTA-TATE) | 0.2 | 300 | 377 |

* n.v.: nicht verfügbar

Die wesentlichen Indikationen zur Durchführung einer SRS sind in Tabelle 2 aufgeführt. Obligatorisch ist die SRS insbesondere für die Indikationsstellung zur rezeptorvermittelten Radiopeptidtherapie mit [¹⁷⁷Lu]- oder [⁹⁰Y]-markierten Somatostatin-Rezeptor-Liganden und zu deren Verlaufskontrolle.

Tabelle 2: Indikationen für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie

| |
|---|
| Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen (Staging) |
| Verlaufskontrolle nach Operation und Rezidivdiagnostik bei Anstieg spezifischer Tumormarker |
| Therapiekontrolle unter / nach Biotherapie, Radiopeptidtherapie oder Chemotherapie |
| Differenzialdiagnose NET vs. Nicht-NET (wenn Biopsie nicht möglich) |
| Indikationsstellung zur Therapie mit ‚kalten‘ oder ‚heißen‘ (radioaktiv markierten) Somatostatinanaloga (Intensität der Rezeptorexpression und prä-/intratherapeutische Dosimetrie) |

Patientenvorbereitung:

Für die SRS ist keine spezielle Patientenvorbereitung notwendig, die Auswirkung einer Pharmakotherapie mit "kalten" Somatostatinanaloga auf die Sensitivität der Untersuchung wird kontrovers diskutiert. Da durch eine solche Therapie keine Sättigung der Rezeptor-Bindung erreicht wird, stehen für diagnostische (nicht therapeutische!) Zwecke vermutlich trotz Biotherapie genügend Rezeptoren auf den Tumoren/Metastasen zur Verfügung, um diese bildgebend darzustellen. Da eine verminderte Speicherung durch kompetitive Verdrängung aber denkbar ist, wird dennoch empfohlen, nach Möglichkeit eine Behandlung mit hohen s.c. Sandostatin-Dosen zumindest am Untersuchungstag zu unterbrechen. Bei Anwendung von Depot-Präparaten sollte die Diagnostik möglichst am Ende des jeweiligen Behandlungsintervalls erfolgen.

Verschiedene SRS Verfahren

Szintigraphie und SPECT mit Indium-111 markierten Peptiden

Seit etwa 15 Jahren ist die szintigraphische Diagnostik der Rezeptorexpression von NET mittels radioaktiv markierter Peptide möglich. Das mit Indium-111 markierte synthetische SMS Analogon [¹¹¹In]DTPA-Octreotide (OctreoScan®) hat sich klinisch am weitesten etabliert. Es besitzt eine relativ hohe Affinität zum SSTR Subtyp 2 und geringer auch zum Subtyp 5 (siehe Tab. 1). Szintigraphische Aufnahmen werden meist als Ganzkörperszintigramme 4-6 h sowie 24 h nach Injektion angefertigt. Planare Untersuchungen zeigen im Vergleich zur SPECT Technik eine geringere Sensitivität und sollten deshalb immer mit einer SPECT Untersuchung kombiniert werden. Diese wird meist 6 und/oder 24 h p. i. (weniger unspezifische Darmaktivität in den frühen Aufnahmen, besserer Tumor/Nicht-Tumor-Kontrast in den Spätaufnahmen) durchgeführt, um eine überlagerungsfreie Darstellung zu ermöglichen. SPECT/CT führt gegenüber SPECT zu einer geringen Steigerung der Sensitivität (durch eine optimierte Schwächungskorrektur auf Basis der CT Daten) und kann zusätzlich die räumliche Zuordnung der einzelnen Läsionen verbessern.

Die Sensitivität der [¹¹¹In]Octreotide SRS für NET ist abhängig von der Intensität der Rezeptorexpression und nimmt mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad des NET ab; so zeigt die SRS in einer aktuellen Studie an 63 Patienten eine Sensitivität von 95% für hoch differenzierte neuroendokrine Tumore, von 86 % für hoch differenzierte

neuroendokrine Karzinome und 60 % für niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome (4). Im Gegensatz zu allen anderen NET des gastroenteropankreatischen Systems (GEP NET) zeigt sich bei Insulinomen – vermutlich aufgrund der häufig fehlenden Expression der SSTR Subtypen 2 oder 5 - eine deutlich geringe Sensitivität von lediglich 10 – 50 % (Tabelle 3).

Tabelle 3: Diagnostische Sensitivität der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit [¹¹¹In]DTPA-Octreotide (OctreoScan®) bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (nach Joseph et al. (1992) Dtsch Med Wochenschr 117: 1025-1028)

| Tumor Nachweisrate | % |
|----------------------------------|--------|
| Gastrinome | 91–100 |
| Karzinome | 73–97 |
| Insulinome | 50–62 |
| Glukagonome | 98–100 |
| Funktionell nicht aktive Tumoren | 64–80 |

Exokrine Pankreas-Adenokarzinome zeigen keine Expression von SMS-Rezeptoren und lassen sich somit mit der SRS nicht darstellen. Putride Infektionen, chronisch-granulomatöse Entzündungen (z. B. Sarkoidose), postoperative Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen sowie postradiogene Veränderungen (Strahlenpneumonitis, Pleuritis) können allerdings auch zu einer vermehrten Somatostatinrezeptorexpression (meist auf aktivierten Granulozyten/Monozyten) und damit zu einer im klinischen Sinn falsch positiven szintigraphischen Speicherung führen. Die mäßig starke physiologische hepatische Aufnahme kann ebenso wie unspezifische Darmaktivität (geringe hepatobiliäre Ausscheidung der Substanz) zudem eine Maskierung von Metastasen in der Leber bzw. kleinerer abdomineller Tumoren oder Metastasen bedingen; die zusätzliche SPECT Aufnahme ist daher zum Nachweis kleiner Metastasen unbedingt erforderlich.

Szintigraphie und SPECT mit ^{99m}Techneium-markierten Peptiden

Vor etwa 7 Jahren wurde ein Verfahren zur stabilen ^{99m}Tc-Markierung von Somatostatinanaloga ([^{99m}Tc]EDDA/HYNIC-TOC/-TATE/-NOC) entwickelt, um die Nachteile von Indium-111, nämlich die ungünstigen physikalischen Eigenschaften, die schlechtere Verfügbarkeit (kein Generator-Nuklid) und die damit verbundenen hohen Kosten zu überwinden. Wesentlicher Vorteil der ^{99m}Tc-Markierung ist dabei die deutlich verbesserte Bildqualität (höhere Auflösung), besonders der Aufnahmen in SPECT-Technik, die im Vergleich zur [¹¹¹In]Octreotide Szintigraphie eine signifikant höhere Sensitivität auch in der Detektion kleinerer Läsionen mit sich bringt. Bei Patienten mit GEP NET zeigte sich im Mittel eine Sensitivität und Spezifität von 80 % bzw. 94 % bei einer diagnostischen Genauigkeit von 83 % (9). Weitere Vorteile bieten die bessere Verfügbarkeit und wesentlich niedrigere Strahlenexposition von Technetium-99m als Radionuklid und die kürzere Untersuchungszeit, die im Gegensatz zu [¹¹¹In]Octreotide ein Eintages-Protokoll erlaubt. Eine relativ hohe unspezifische Darmaktivität erfordert aber auch hier eine zweizeitige Untersuchung etwa 1h und 4h p.i., um falsch positive

Ergebnisse zu minimieren. Ein Nachteil der ^{99m}Tc -markierten Liganden ist, dass diese derzeit zum Großteil nicht kommerziell erhältlich sind.

Positronenemissionstomographie mit Gallium-68-markierten Peptiden

Die SRS mit Ga-68 markierten SSTR-Liganden und PET ist derzeit aufgrund der sehr hohen Empfindlichkeit und des sehr hohen Tumorkontrastes das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis der Somatostatin-Rezeptor-Expression neuroendokriner Tumoren. Im Rahmen einer kombinierten PET/CT Untersuchung lässt sich in einem Untersuchungsgang ein komplettes Staging mit deutlich verbesserter Sensitivität im Vergleich zur [^{111}In]Octreotide Szintigraphie und CT durchführen. Dieses Verfahren steht an Häusern der maximalen Versorgungsstufe zur Verfügung und hat dort mittlerweile einen festen Stellenwert in der Patientenversorgung erreicht bzw. ersetzt die [^{111}In]Octreotide Szintigraphie. Der Einsatz ist insbesondere zur Detektion kleiner funktionell aktiver Primärtumore (z. B. Gastrinome) indiziert. Auch wenn derzeit noch wenig Daten zur PET bzw. PET/CT an größeren Patientenkollektiven vorliegen, steht fest, dass mit der PET die Detektion von Tumoren mit Durchmessern bis zu 0,5 cm möglich ist, während die konventionelle [^{111}In]Octreotide Szintigraphie für den Nachweis von Tumoren <1,5 cm ungeeignet ist. Durch die höhere Sensitivität der Methode werden beim Staging von NET auch in deutlich höherem Prozentsatz Lymphknotenfiliae und ossäre Filiae detektiert.

Weitere Vorteile sind die Möglichkeit der Quantifizierung und die im Vergleich zur konventionellen [^{111}In]Octreotide Szintigraphie geringere Strahlenexposition, weshalb sich die PET Verfahren besonders für die Verlaufskontrollen unter Therapie eignen. Die schnelle Pharmakokinetik und der rasche Tumor-Uptake der für die PET eingesetzten Radiopeptide erlauben einen Akquisitionsbeginn bereits 45 bis 60 Minuten nach Injektion des Tracers, die Untersuchung ist damit für den Patienten wesentlich angenehmer als eine konventionelle [^{111}In]Octreotide Szintigraphie. Aufgrund der hohen Selektivität der verwendeten Radioliganden ist eine genaue anatomische Zuordnung von speichernden Läsionen allerdings auf Basis der reinen PET Daten schwierig, weshalb PET/CT-Kombinationsgeräte, die zunehmend verfügbar sind, sich besonders für die SSTR-PET eignen.

Szintigraphie und SPECT mit [^{123}I]Metaiodbenzylguanidin (MIBG)

MIBG ist ein Analogon des Katecholamins Noradrenalin und wird durch vesikuläre Monoaminotransporter in neuroendokrine Zellen aufgenommen. Für diagnostische Zwecke wird MIBG in der Regel mit ^{123}I od markiert, auch ein therapeutischer Einsatz nach Markierung mit ^{131}I od ist möglich. Die wichtigsten Indikationen für die MIBG Szintigraphie stellt der Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms bzw. die weitere Charakterisierung zufällig entdeckter Nebennierentumoren und die Charakterisierung extraadrenal entlang des sympathischen Grenzstranges gelegener Tumoren (Paragangliome) dar. Ebenfalls etabliert hat sich das Verfahren für die Darstellung von primären und metastatischen Herden von Neuroblastomen. Ähnlich der SRS für die Radiopeptidtherapie ist die [^{123}I]MIBG Szintigraphie für die Indikationsstellung zur [^{131}I]MIBG Therapie, die heute ihren Einsatz vorwiegend in der Therapie metastasierter Phäochromozytome, Paragangliome und Neuroblastome findet, und deren Verlaufskontrolle obligatorisch.

Auch andere NET zeigen häufig eine positive Anreicherung, wobei die Sensitivität in der Detektion von Karzinoiden mit durchschnittlich 70 % (40-85 %) im Vergleich zur SRS geringer ist. Auch bei malignen Phäochromozytomen scheint die SRS der MIBG Szintigraphie leicht überlegen zu sein; hier, sowie bei Karzinoiden und medullären Schilddrüsenkarzinomen ergeben sich durch die MIBG Szintigraphie mitunter

komplementäre Befunde. Im Allgemeinen besitzt die SRS bei den letztgenannten Tumoren eine höhere Sensitivität, weshalb die MIBG Szintigraphie nur bei negativer SRS indiziert ist.

Patientenvorbereitung:

Bei der [¹²³I]MIBG Szintigraphie muss die Radiojodaufnahme der Schilddrüse blockiert werden (z.B. mit 60 Tropfen Irenat 1 h. vor Injektion und 3 x tägl. 20 Tropfen bis 3 Tage nach Applikation). Bei der [¹²³I]MIBG Szintigraphie wirken sich Reserpin (z.B. als Kombination in Briserin oder Darebon) und trizyklische Antidepressiva (Amitryptilin, Imipramin u. entsprechende Derivate) nachteilig auf die Speicherung aus und sollten abgesetzt werden; ferner wird eine verzögerte oder herabgesetzte [¹²³I]MIBG Aufnahme auch bei Einnahme von Labetalol, Calciumkanalblockern (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil), Sympathomimetika, Kokain und Phenothiazin beschrieben.

Positronenemissionstomographie mit Vorläufern biogener Amine

Aufgrund ihrer biochemischen Fähigkeit, Aminosäuren in die Zelle aufzunehmen und in biogene Amine zu transformieren werden die NET auch als APUDOMe (von: amine precursor uptake and decarboxylation) bezeichnet. Diese molekulare Eigenschaft von NET kann mit [¹¹C]Hydroxytryptophan (HTP) oder [¹⁸F]Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) bildlich dargestellt werden. Ein positiver Uptake wurde v. a. bei hochdifferenzierten (Proliferationsindex Ki-67 < 5 %), Serotonin sezernierenden NET mit Karzinoidsyndrom (Sensitivität 90 %) wie auch bei Phäochromozytomen/Paragangliomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei erhöhten Calcitonin Werten) beobachtet. Einen wesentlichen Vorteil scheinen diese Tracer auch in der Diagnostik von Insulinomen (Sensitivität 90 %) zu besitzen (13), die häufig bei Diagnosestellung klein und in einer Vielzahl der Fälle SSTR-negativ sind. Hinsichtlich Regionen-basierter Auswertungen zeigte die FDOPA PET im Vergleich zur SRS (mit [¹¹¹In]Octreotide) eine höhere Sensitivität in der Detektion ossärer und mediastinaler Metastasen sowie im Pankreas gelegener Läsionen, bei gleich guter Sensitivität für Leber- und Lymphknotenfiliae und ähnlich eingeschränkter Sensitivität hinsichtlich einer Lungenbeteiligung. Für andere neuroendokrine Tumoren, insbesondere funktionell nicht aktive, nicht Serotonin produzierende neuroendokrine Tumoren besitzen diese Verfahren mit einer berichteten Sensitivität von nur 25 % wahrscheinlich keinen Stellenwert. Die exakten klinischen Einsatzgebiete in der Diagnostik von NET müssen in weiteren Studien evaluiert werden, bisher scheinen diese Verfahren vorwiegend bei GEP NET mit negativen oder unklaren Befunden in der morphologischen Bildgebung und SRS eine Rolle zu spielen.

Patientenvorbereitung:

Die Patienten sollten etwa 6 h vor Untersuchungsbeginn nüchtern bleiben, eine Vorbehandlung mit Carbidopa (200mg) wird empfohlen.

Positronenemissionstomographie mit [¹⁸F]Fluordeoxyglukose (FDG PET)

Der Nachweis von malignen Tumoren mittels der FDG PET basiert auf der Aufnahme von FDG in die Zelle und der anschließenden Fixierung in der Zelle durch metabolisches Trapping. Die FDG PET ist nicht spezifisch für Tumorgewebe, zeichnet sich aber durch eine hohe Sensitivität bei vielen Tumorentitäten aus. In der Diagnostik von hoch (G1) und mäßig (G2) differenzierten NET besitzt die FDG PET allerdings keinen Stellenwert; ausschließlich bei den seltenen gering (G3) differenzierten NET mit hoher Proliferationsaktivität weist diese Untersuchung eine gute Sensitivität auf.

Die FDG PET sollte daher der Diagnostik entdifferenzierter NET und der Beurteilung unterschiedlicher Differenzierungsgrade vorbehalten bleiben. Vorläufige Daten deuten außerdem auf eine erhöhte FDG Speicherung in malignen (höher als in benignen) Phäochromozytomen und in medullären Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere mit erhöhten/ansteigenden CEA Werten) hin.

Patientenvorbereitung:

Die Patienten sollten etwa 6 h vor Untersuchungsbeginn nüchtern bleiben, ansonsten ist keine spezielle Patientenvorbereitung notwendig.

Knochenszintigraphie als ergänzendes Verfahren

Die Knochenszintigraphie mit [^{99m}Tc]DPD oder auch die sensitivere Positronenemissionstomographie mit [¹⁸F] Fluorid gilt bei vielen Tumorentitäten als etabliertes Untersuchungsverfahren zum Nachweis des erhöhten Knochenstoffwechsels einer ossären Metastasierung. Studien zur Detektion ossärer Metastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigten (bei zumeist kleinen Patientenkollektiven) eine vergleichbare bis höhere Sensitivität der Knochenszintigraphie im Vergleich zur [¹¹¹In]Octreotide Szintigraphie. Beide Methoden sind jedoch weniger sensitiv als die MRT, die im direkten Vergleich höhere Sensitivitäten aufwies.

Vergleichende Studien zur Detektion ossärer Filiae mit den neuen PET Verfahren liegen derzeit noch nicht vor, es ist aber von einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität durch den Einsatz der PET Liganden und der Hybrid-Bildgebung mit PET/CT zu erwarten.

Chirurgische Therapie

Sie stellt die einzige potentiell kurative Therapieoption neuroendokriner Tumoren dar.

Pankreas:

Hormonaktive neuroendokrine Tumore des Pankreas sind das Insulinom und das Gastrinom. Beide treten sporadisch oder MEN-I-assoziiert (s. a. dort) auf. Präoperativ muss geklärt werden, ob eine sporadische oder familiäre Erkrankung vorliegt.

Somatostatinom, VIPom und Glukagonom stellen Raritäten dar, deren chirurgische Therapie bei zum Diagnosezeitpunkt häufig bereits eingetretener Metastasierung (bis 60 %) onkologischen Radikalitätsprinzipien folgt.

Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren machen ca. 1/3 der NET des Pankreas aus.

Insulinom:

Bei Nachweis eines solitären Insulinoms in der präoperativen Bildgebung kann die Operation prinzipiell auch laparoskopisch erfolgen. Geeignet hierfür sind oberflächennahe Tumoren die mittels Enukleation sicher entfernt werden können. Durch intraoperatives Blutzuckermonitoring und fakultativ die Hormonanalyse im Schnelltest ist der Operationserfolg zu sichern.

Die offene Operation beinhaltet die vollständige Freilegung des Pankreas mit Kocher-Manöver, Eröffnung der Bursa omentalis, Palpation und Ultraschalluntersuchung (IOUS) des Gesamtorgans. Befundabhängig reicht die operative Verfahrenswahl von der Enukleation (in mehr als der Hälfte der Fälle ausreichend) über die milzerhaltende Pankreaslinksresektion bis hin zur subtotalen Pankreasresektion. Mehr als 90 % der Insulinome können mittels Enukleation und (erweiterter) Linksresektion entfernt werden. Im Falle multipler Tumoren mit Akzentuierung im Kopfbereich kann die (pyloruserhaltende) Kopfresektion in Kombination mit der Enukleation weiterer Herde aus dem Korpus- und Schwanzbereich indiziert sein.

Chirurgische Therapieoptionen beim seltenen malignen Insulinom beinhalten die Lymphadenektomie, Resektion von Lebermetastasen bis hin zu multivisceralen Resektionen mit dem Ziel der R0-Resektion. Palliatives Tumordebülking vermag im Sinne einer Zytoreduktion die Klinik günstig zu beeinflussen. Nicht operative Therapieoptionen wie Chemotherapie und Chemoembolisation müssen bei der Indikationsstellung und Wahl des Operationsverfahrens individuell berücksichtigt werden.

Gastrinom:

Im Gegensatz zum Insulinom weist das Gastrinom ein höheres Malignitätspotential mit früher lymphogener und hepatischer Metastasierung auf. MEN-I- assoziierte Gastrinome (s. a. dort) treten vorzugsweise multipel und im Duodenum auf. Sporadische Gastrinome sind überwiegend solitär im sog. Gastrinodreieck (Duodenum, Pankreaskopf, Lig. hepatoduodenale) anzutreffen.

Die Operationsindikation ist beim sporadischen Gastrinom praktisch immer gegeben. Bezüglich der Operationsindikation MEN-I assoziierter Gastrinome sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Bei potentiell vorhandener Kurabilität wird das pankreatische Gastrinom im Sicherheitsabstand mit lokaler Lymphadenektomie enukleiert. Große Tumoren machen ggf. ein resezierendes Verfahren erforderlich. Extrapankreatische Gastrinome im Duodenum werden größenabhängig durch die lokale submuköse Abtragung nach intraoperativer Endoskopie mit Diaphanoskopie oder durch ein resezierendes Verfahren behandelt.

Wie beim malignen Insulinom haben bei fortgeschrittener Metastasierung Operationsstrategien mit dem Ziel der Zytoreduktion in palliativer Intention ihren Stellenwert.

Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas:

Sie werden aufgrund der fehlenden spezifischen Symptomatik erst spät bei entsprechender TumorgroÙe diagnostiziert und laufen Gefahr mit einem als inoperabel eingeschätzten Adenokarzinom des Pankreas mit schlechterer Prognose verwechselt zu werden. Entscheidend für die Differenzierung sind Tumormarker (CA 19-9, CGA, NSE), Punktionszytologie und Somatostatinrezeptorzintigramm.

Operativ sind multiviszzerale Resektionen bei potentieller R0-Resektabilität gerechtfertigt. Tumordebülking in Kombination mit Chemotherapie und Radiopeptidtherapie mit 90-Yttrium-Dotatoc bei Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptor-positivem Tumorgewebe vermag hohe Remissionsraten zu erzielen.

Magen:

Typ I NET des Magens entstehen infolge einer Hypergastrinämie auf dem Boden einer chronisch- atrophischen Korpusgastritis. Sie sind charakterisiert durch ihr multiples Auftreten, vorzugsweise in Korpus und Fundus, eine Größe von zumeist kleiner 1 cm sowie seltener lymphogener und hämatogener Metastasierung. Sie werden überwiegend durch endoskopische Abtragung ausreichend behandelt. Nur im Falle größerer Tumoren (1-2 cm oder > 2 cm) mit entsprechender Tiefenausdehnung über die Submukosa hinaus, Angioinvasion, zahlreichen Mitosen und hohem Proliferationsindex wird die Vollwandresektion, ggf. die subtotale Magenresektion oder Gastrektomie mit systematischer Lymphadenektomie erforderlich. Aufgrund möglicher TumorgroÙen von >1 cm mit einem höheren Metastasierungsrisiko gilt dies ebenso für den selteneren Typ II NET des Magens der mit duodenalen Gastrinomen im Rahmen

der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ I assoziiert ist. Liegen dagegen kleinere Tumoren ohne ungünstige Prognosefaktoren vor ist auch hier die alleinige endoskopische Abtragung neben der Behandlung der Grunderkrankung indiziert.

Typ III NET entstehen sporadisch ohne begleitende Hypergastrinämie, meist solitär und in jeder Lokalisation des Magens. Sie weisen häufig eine Größe über 2 cm auf. In ca. 70 % der Fälle muss mit Lymphknotenmetastasen bzw. hämatogener Metastasierung gerechnet werden. Lokalisationsabhängig besteht dann die Indikation zur subtotalen Magenresektion oder Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie. Andererseits erfolgt auch hier letztlich größenabhängig die Differentialindikation zur endoskopischen Abtragung, Vollwandresektion und ggf. zweizeitiger chirurgischer Resektion nach Einschätzung des biologischen Tumorpotentials.

Typ IV NET sind niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome und werden entsprechend der Behandlungskriterien des Adenokarzinoms des Magens therapiert.

Jejunum und Ileum:

NET des Dünndarmes sind meistens serotoninproduzierende Tumoren enterochromaffiner Zellen. Klinisch werden ca. 1/3 der Patienten infolge eines Dünndarmileus symptomatisch. Bei eingetretener hepatischer Metastasierung kommt es zum Karzinoid-Syndrom. Größenabhängig ist mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen, die ab einer Tumorgöße von 2 cm praktisch immer anzutreffen sind. Chirurgisch erfolgt die in ihrem Ausmaß großzügig angelegte Segmentresektion mit primärer, zentral durchzuführender Lymphadenektomie. Besonderes Augenmerk bedarf möglichen Zweittumoren, die mit einer Häufigkeit von 20-40% beschrieben sind. Ist mit einer postoperativ länger andauernden Therapie mit Somatostatinanaloga (Biotherapie) zu rechnen, sollte zur Vermeidung einer symptomatischen Cholecystolithiasis die Cholecystektomie erfolgen.

Appendix:

NET der Appendix treten in der Regel als histopathologischer Zufallsbefund nach Appendektomie in Erscheinung. Tumoren unter 2 cm Größe sind aufgrund des praktisch ausgeschlossenen Metastasierungspotentials ausreichend mittels Appendektomie behandelt. Tumorgößen über 2 cm, basisnahe Lokalisation, und Serosainfiltration stellen Befunde dar, die eine Hemikolektomie rechts mit systematischer Lymphadenektomie erforderlich machen. Eine onkologisch adäquate Nachresektion ist auch im Falle einer R1-Resektion oder niedrigem Differenzierungsgrad des Tumors zu erwägen.

Kolon und Rektum:

NET des Kolons weisen zum Diagnosezeitpunkt in der Regel eine bereits eingetretene Lymphknotenmetastasierung bei Tumorgößen über 5 cm auf. Die chirurgische Therapie erfolgt dann analog der Richtlinien beim Adenokarzinom (onkologische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie). Nur Tumoren mit Durchmesser <2 cm können endoskopisch oder mittels Segmentresektion entfernt werden. Debulkinoperationen in palliativer Intention haben aufgrund des langsamen Tumorwachstums ebenfalls ihren Stellenwert.

NET des Rektums fallen zufällig auf oder werden infolge einer Blutung entdeckt. Die lokale Resektion ist bei Tumorgößen bis 1 cm ausreichend. Tumoren > 2 cm sollten

onkologisch radikal ebenfalls gemäß den Richtlinien des Adenokarzinoms behandelt werden. Dies gilt ebenso bei eingetretener Fernmetastasierung. Tumoren zwischen 1 und 2 cm Größe weisen in bis zu 15 % lokoregionäre Lymphknotenmetastasen auf. Im Zweifelsfall sollte auch hier der onkologisch adäquaten Operation gegenüber der limitierten Resektion der Vorzug gegeben werden.

Lebermetastasen:

Mehr als die Hälfte der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren entwickelt im Verlauf der Erkrankung Lebermetastasen. Häufig ist eine disseminierte Metastasierung beider Leberlappen anzutreffen. Dieser Umstand begrenzt die Anzahl operativ resektabler Patienten. Unter kurativer Intention besteht bei entsprechendem Lokalbefund (solitäre Metastase; mehrere, in der Gesamtheit R0-resezierbare Metastasen) die Indikation zur Operation. Die Indikation zur operativen Tumormassenreduktion muss gegenüber anderen ablativen Therapieverfahren (Embolisation, Radiofrequenzablation, peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie etc.) sorgsam individuell abgewogen werden. Unter Anwendung strenger Selektionskriterien ist im Einzelfall die Lebertransplantation zu erwägen.

Nuklearmedizinische Therapie

Rezeptorvermittelte Radiopeptidtherapie

Die rezeptorvermittelte Radiopeptidtherapie (RPT) ist ein seit einigen Jahren eingesetztes Therapieverfahren für Patienten mit inoperablen oder metastasierten NET. Diese Methode basiert auf dem Einsatz spezifischer gegen SSTR gerichteter Radiopeptide, wie sie bereits aus der nuklearmedizinischen Bildgebung (siehe Kapitel Nuklearmedizinische Diagnostik) bekannt sind. Durch den Austausch der diagnostischen Gamma- bzw. Positronen-Strahler gegen therapeutisch wirksame Beta-Strahler ist eine selektive endogene Strahlentherapie von SSTR positiven Tumoren möglich.

Die RPT wird aktuell primär bei metastasierten NET eingesetzt, die unter Biotherapie progredient sind, die aber aufgrund des langsamen Wachstumsverhaltens (niedriger Proliferationsindex Ki-67) einer Chemotherapie nicht zugänglich sind und bei denen eine effektive Tumorresektion oder andere lokal ablativ Verfahren zur Behandlung der Lebermetastasen nicht möglich sind. Bei bildgebend nachgewiesener positiver SSTR Expression sind auch Patienten mit stabilem Krankheitsbild aber therapierefraktärer klinischer Symptomatik für eine RPT geeignet, da letztere in etwa 80 % der Fälle einen positiven Effekt auf die hormoninduzierte klinische Symptomatik zeigt.

Da zunächst keine mit einem Beta-Strahler markierte Somatostatinanaloga zur Verfügung standen, wurde zunächst das aus der Diagnostik bekannte [¹¹¹In]Octreotide - in höheren Aktivitäten als in der Diagnostik üblich - auch für therapeutische Zwecke eingesetzt. In verschiedenen Studien wurden z.T. hohe Aktivitäten mit einer totalen kumulativen Dosis bis zu 160 GBq appliziert. Hierunter fand sich in 60 bis 80 % der Fälle eine gute Symptomkontrolle, die Anzahl der Patienten, die ein objektives Ansprechen der Tumorgröße gemäß WHO oder SWOG Kriterien zeigten, war jedoch gering. ¹¹¹In-markierte Radiopeptide sind daher nicht als ideale Kandidaten für diese Therapieform zu werten, da die geringe Reichweite der Augerelektronen und die dadurch geringe erzielte Reichweite im Gewebe im Vergleich zu Beta-Strahlern nachteilig ist.

Um den Anti-Tumor-Effekt zu steigern wurden ^{90}Y -markierte Somatostatin Analoga entwickelt und für die RPT eingesetzt. Yttrium-90 besitzt auf Grund der hohen β -Energie (2,27 MeV) eine relativ hohe Reichweite im Gewebe (maximal bis ca. 11 mm). Der erste und bisher am häufigsten therapeutisch eingesetzte SSTR Ligand ist das [^{90}Y]DOTA-TOC. In einer ersten Studie 1997 wurden in Basel 10 Patienten mit SSTR-positiven Tumoren mit [^{90}Y]DOTA-TOC behandelt, bei zwei Patienten konnte eine partielle Remission nach der Behandlung erreicht werden. Es folgten Phase I und II Studien. Die objektiven Ansprechraten (OR: definiert als CR + PR) betragen 27 % (10 von 37 Patienten) bzw. 22 % (8 von 37 Patienten) (25). In einer aktuelleren Studie mit 116 [^{90}Y]DOTA-TOC behandelten Patienten zeigte sich eine OR von ebenfalls 27 % mit kompletter Remission in 4 %, partieller Remission in 23 %, Krankheitsstabilisierung in 62 % und Progress in 11 %. Eine signifikante Reduktion der funktionellen Symptomatik zeigte sich in 83 %. Bei akzeptablem Toxizitätsprofil traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf (7).

Die Arbeitsgruppe in Mailand veröffentlichte ebenfalls Ergebnisse verschiedener Studien mit [^{90}Y]DOTA-TOC. Bodei et al. fanden bei 141 Patienten mit SSTR-positiven Tumoren (vorwiegend NET), die mit einer kumulativen Aktivität von 7,4–26,4 GBq behandelt wurden, eine OR bei 26 % der Patienten. Patienten mit Krankheitsprogress (n = 113) bei Studieneinschluss wiesen immerhin eine OR von 23 %, Patienten mit stabiler Erkrankung zu Studienbeginn eine OR von 32 % auf. Die Dauer des Ansprechens lag zwischen 2 und 59 Monaten wobei die Mehrzahl der Responder histologisch ein GEP NET aufwiesen (3).

2003 wurden die ersten klinischen Resultate zu einem ^{177}Lu -markierten Peptid ([^{177}Lu]DOTA-TATE) publiziert. Lutetium-177 besitzt im Vergleich zu Yttrium-90 eine niedrigere β -Energie (496 keV) und damit auch eine geringe max. Reichweite von nur etwa 1,6 mm im Gewebe. Durch die Verwendung dieses Radionuklids kann die unerwünschte Strahlenexposition renaler Glomeruli im Vergleich zu Yttrium-90 verringert werden. Lutetium-177 besitzt zudem einen γ -Strahlenanteil, der posttherapeutisch eine szintigraphische Erfassung der Biodistribution und damit eine intratherapeutische Dosimetrie ermöglicht.

In einer ersten Studie wurden 35 Patienten mit GEP NET mit kumulativen Dosen von 22,2 – 29,6 GBq behandelt. Klinisch zeigte sich bei 34 Patienten drei Monate nach dem letzten Behandlungszyklus 1 CR, 12 PR, 14 SD und 7 PD (inklusive 3 Patienten die während der Behandlung verstarben). Dies entspricht einer objektiven Ansprechrate von 38 % (16). In einer neueren Studie bei 131 GEP NET Patienten wurden die guten klinischen Resultate bestätigt und die mediane Zeit bis zu einer erneuten Progredienz betrug mehr als 36 Monate (17). Eine ganz aktuelle Auswertung eines größeren Patientenkollektivs von 310 Patienten mit Fokus auf die langfristigen Resultate und das Überleben zeigte eine Tendenz in Richtung einer weiter verlängerten medianen Zeit bis zum erneuten Progress (40 Monate) bei einem medianen Gesamtüberleben von 46 Monaten nach Radiopeptidtherapie bzw. 128 Monaten nach Diagnosestellung (18). Höhere Remissionsraten wurden generell bei prätherapeutisch hohem SSTR Besatz (v.a. bei Gastrinomen) und bei geringer Tumormasse in der Leber gesehen, während ein niedriger Karnofsky-Index, sehr ausgedehnte Tumormanifestationen und ein prätherapeutischer Gewichtsverlust als ungünstige prognostische Faktoren hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie gelten.

Im Allgemeinen kann die Radiopeptidtherapie mit Somatostatinanaloga als gut verträgliche und sichere Behandlung angesehen werden. Nebenwirkungen sind bei sorgfältiger Patientenselektion selten, insbesondere im Vergleich zu Chemotherapien, die zur Behandlung neuroendokriner Tumoren eingesetzt werden. Akute

Nebenwirkungen direkt nach Injektion des Radiopeptids oder bis einige Tage danach umfassen Nausea, Erbrechen sowie vermehrte Schmerzen im Bereich Tumormanifestationen (bei etwa 30 % der Patienten). Auch kann es in Einzelfällen durch den Zellzerfall zu einer vermehrten Hormonfreisetzung mit Verschlechterung der funktionellen Symptomatik bis hin zum Hormonexzess und zur Hormon-Krise kommen. Diese Nebenwirkungen können bei allen beschriebenen Peptiden und Radionukliden auftreten und lassen sich symptomatisch behandeln.

Im mittel- bis längerfristigen Verlauf kann es zu Toxizitäten als Folge der absorbierten Strahlendosis in gesundem Gewebe kommen. Die gefährdeten Organe sind in erster Linie die Nieren und das Knochenmark. Hämatologische Toxizität nach Radiopeptidtherapie ist häufig, aber meistens mild und vollständig reversibel. Über das Risiko des Auftretens hämatotoxischer Erkrankungen wie des MDS kann derzeit noch keine Aussage getroffen werden, da bei den meisten Studien die langfristigen Resultate fehlen. Ein Teil der konjugierten Peptide, die vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, wird tubulär reabsorbiert, was zu einer signifikanten Strahlendosis der Nieren führt. Mittlerweile konnte aber gezeigt werden, dass die Co-Infusion von Aminosäuren, vor allem Lysin und Arginin, zu einer signifikanten Reduktion des Nieren-Uptakes führt. Trotz des nunmehr generell begleitenden Einsatzes von Aminosäuren während der Radiopeptidtherapie zeigen die meisten Studien mit ⁹⁰Y-markierten Peptiden vereinzelt Nierentoxizitäten. Nachdem aus der perkutanen Strahlentherapie eine maximal absorbierte Strahlendosis von 23 Gy in den Nieren im Allgemeinen als sicher gilt, erscheint eine individuelle Dosimetrie mit Einhaltung dieser Grenzwerte zunehmend wichtig, um Nierenschädigungen zu vermeiden.

2.2. Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) mit ⁹⁰Y-markierten Mikrosphären

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine Methode zur lokalen Behandlung von primären Lebertumoren sowie von Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren. Hierbei werden radioaktiv markierte Mikrosphären über einen transarteriellen Zugang selektiv in Äste der A. hepatica eingebracht. Das Wirkprinzip der SIRT beruht dabei auf der Kombination einer arteriellen Mikroembolisation mit einer interstitiellen Hochdosis-Strahlentherapie (Radioembolisation). Das pathophysiologische Konzept basiert auf der dualen Blutversorgung der Leber. Die normale Leber bezieht ihre Versorgung zu 80 % und mehr über das portalvenöse System (Pfortader). Dementsprechend liegt der Beitrag der arterielle Blutversorgung beim Lebergesunden nur bei 20 % oder darunter. Im Gegensatz dazu bezieht Tumorgewebe in der Leber seine Blutversorgung ganz überwiegend (zu 80–100 %) über die A. hepatica. Abhängig von der Tumervaskularisation werden daher bei der SIRT regional sehr unterschiedliche Herddosen erzielt werden, die höchsten im Tumor und in dessen Peripherie (höchste Dichte an Mikrosphären) bei wesentlich geringeren Dosen im normalen Leberparenchym.

Gegenwärtig wird diese Therapieform vorwiegend bei anderen Tumorentitäten (HCC, CRC) eingesetzt, wenn die Tumorerkrankung auf die Leber beschränkt ist und nicht auf etablierte Chemotherapiekonzepte angesprochen hat.

Generell steht bei der Behandlung gut differenzierter NET nach der chirurgischen Resektion des Primärtumors (falls möglich) zunächst die Biotherapie im Vordergrund. Sie ermöglicht oft erfolgreich die klinischen Symptome längerfristig zu kontrollieren bzw. den Krankheitsverlauf zu stabilisieren. Ist das Potenzial der Biotherapie ausgeschöpft und liegen Kontraindikationen gegen eine RPT vor bzw. sind die Herde anderen regionalen Therapieverfahren wie der Radiofrequenzablation (RFA), der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT) bzw. Methoden der stereotaktischen Bestrahlung nicht zugänglich, kann auch die SIRT als eine Therapiealternative angesehen werden, da NET-Metastasen generell sehr gut

vaskularisiert sind. Eine SIRT kann auch im Falle weniger gut differenzierter hepatisch metastasierter NET erwogen werden, wenn gängige Chemotherapieschamate keinen Erfolg gezeigt haben. Eine SIRT stellt dann eine Therapiealternative dar, wenn die Erkrankung auf die Leber beschränkt bzw. wenn die Lebermetastasierung limitierend hinsichtlich der Lebenserwartung ist. Eine Indikation zur SIRT kann auch eine mittels Biotherapie nicht beherrschbare funktionelle Symptomatik sein.

Die potentielle Wirksamkeit einer SIRT bei NET untermauern erste Publikationen zu dieser Thematik. Coldwell et al. berichten über SIRT-Ergebnisse bei 84 Patienten mit NET (5). CT-basiert wurde hier in 32 % der Fälle ein partielles oder minimales Ansprechen, in 50 % eine Stabilisierung des Krankheitsstatus und in 18 % eine Progression beobachtet. PET-/Octreoscan-Ergebnisse zeigten in 24 % der Fälle eine vollständige Response, in 43 % ein partielles Ansprechen und in 33 % einen stabilisierten Krankheitsverlauf. Mediane Überlebensraten wurden nicht angegeben, hervorzuheben ist jedoch, dass 80 % der Patienten eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik nach SIRT zeigten. Das bislang umfangreichste Kollektiv ist in einer Arbeit von Kennedy et al. zusammengestellt (14). Diese retrospektiven Analyse bei 148 NET-Patienten mit Lebermetastasen (gepoolte Daten aus 10 Institutionen) berichtet über beachtliche Responseraten (partielles/komplettes Ansprechen bei 63 %, stabiler Verlauf bei 23 %, Progression bei 5 %). Das mediane Überleben wurde mit 70 Monaten angegeben. Die therapieassoziierte Toxizität (akut und längerfristig) wurde als vertretbar angesehen.

Zusammenfassend stellt die SIRT bei NET eine neue, vielversprechende Therapieoption dar. Prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven müssen ihren Stellenwert im Vergleich zu anderen systemischen oder lokalen Therapieverfahren aber noch evaluieren. Insbesondere ihre Wertigkeit im direkten Vergleich zu anderen anerkannten transarteriellen Verfahren wie der blassen Embolisation (TAE) und der Chemoembolisation (TACE), deren Wirksamkeit bereits in zahlreichen Studien belegt werden konnte, bleibt abzuwarten.

2.3. [¹³¹I]MIBG Therapie

Auch Metaiodbenzylguanidin (MIBG) kann - ähnlich wie die genannten Somatostatin-Analoga - mit einem therapeutischen Strahler, in diesem Fall mit dem aus der Schilddrüsenthherapie bekannten ¹³¹Iod markiert und zur Therapie eingesetzt werden. Die [¹³¹I]MIBG Therapie stellt ein etabliertes Behandlungsverfahren mit nachgewiesener Wirksamkeit v.a. bei Phäochromozytomen und Paragangliomen dar. Auch für MIBG positive Karzinoide bedeutet die MIBG Therapie eine Therapiealternative. Einige Studien berichten über einen positiven Effekt bei Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung. Aufgrund der in der Regel niedrigen erzielbaren Tumordosen bleibt der Effekt der Therapie aber meist palliativ und das Ansprechen ist vorwiegend auf die funktionelle Symptomatik beschränkt. In etwa 50 % der Patienten lässt sich eine vorübergehende Stabilisierung erreichen, eine morphologisch objektivierbare tumorizide Wirkung ist selten und scheint nicht direkt mit dem Überleben der Patienten zu korrelieren (22).

Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des GEP muss vor Beginn einer antiproliferativen, möglicherweise aggressiven und nebenwirkungsreichen Therapie das individuelle spontane Wachstumsverhalten abgeschätzt werden. Oberstes Ziel muss die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein.

Als relativ nebenwirkungsarme Therapieoptionen stehen bei funktionell aktiven NET **langwirksame Somatostatin - Analoga und/oder α -Interferon** zur Verfügung.

Somatostatin - Analoga:

Wegen der kurzen HWZ von Somatostatin (wenige Minuten) wurden langwirksame Analoga entwickelt, die sich in der Familie von mindestens 5 Somatostatinrezeptoren (1 - 5) vor allem an die Rezeptoren 2 und 5 binden.

Zwei Substanzen stehen zur Verfügung:

1. Octreotid (Sandostatin®) für die tägliche subkutane Applikation und als „long acting release“ - Octreotid (Sandostatin LAR®), das in Intervallen von 3 - 4 Wochen intramuskulär appliziert wird.
2. Lanreotid steht nur als langwirksames Präparat zur Verfügung (Somatuline - Autogel®).

Aufgrund bisheriger Ergebnisse wird bei allen NET mit dokumentiertem Wachstum der Einsatz eines der zugelassenen Somatostatin - Analoga für einen Zeitraum von zunächst 3 Monaten empfohlen, z. B. Octreotide 1x100 μ g subkutan pro Tag **als Test und dann** Sandostatin LAR i.m. oder Somatuline Autogel s.c. alle 4 Wochen. Die Therapie ist teuer und bei dokumentierter Progredienz kritisch einzusetzen.

Die (seltenen)Nebenwirkungen der Somatostatin - Analoga sind:

Rötung, Schmerz, Schwellung an der Injektionsstelle
Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
krampfartige Bauchschmerzen, Meteorismus
breiiger Stuhl bis Diarrhöe
Gallengries
Gallensteine
Vitamin B12-Mangel
Haarausfall, allergische Hautreaktion
Bradykardie, Pankreatitis
Insulinbedarf bei Diabetes vermindert oder erhöht

α -Interferon:

Neben den antiviralen Effekten sind auch die antitumoralen Aktivitäten von α -Interferon bekannt und werden auch bei den NET eingesetzt, insbesondere dann, wenn eine Therapie mit SMS – Analoga ineffektiv oder zu nebenwirkungsreich ist. Biochemische Effekte lassen sich bei 40 - 50 % der Patienten nachweisen, eine Stabilisierung des Tumorwachstums bei 20 - 40 % und eine Tumorreduktion bei 12 – 20 %.

α -Interferon wird in einer Dosierung von 3 x 3 bis 3 x 5 Mio IE pro Woche subkutan appliziert. Höhere Dosen haben zu keiner Wirkungsverstärkung geführt, aber die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöht.

Die Nebenwirkungen der Therapie mit α -Interferon sind:

| | |
|---------------------|---|
| <u>häufig</u> | Grippeartige Symptome (Gliederschmerzen, Müdigkeit, Fieber) |
| | Myelosuppression |
| <u>gelegentlich</u> | Blutdruckabfall |
| | Gewichtsverlust |
| | psychiatrische Störungen, u.a. Depression |

| | |
|----------------------------|--|
| <u>gelegentlich-selten</u> | allergische Reaktionen mit Hautausschlag bis Anaphylaxie |
| <u>selten</u> | Sehstörungen (Netzhautblutungen, Makula Ödem, Cotton Wool Herde, Visusverlust) |
| <u>selten-sehr selten</u> | Autoimmunerkrankungen: Autoimmunthyreoiditis, Pneumonitis, Diabetes mellitus, systemsicher Lupus erythematoses (sLE), idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) |

Auch eine Kombination von Somatostatin - Analoga und α -Interferon ist im Einzelfall möglich.

Systematische Chemotherapie:

Eine systematische Chemotherapie wird nur mit eingeschränkter Indikation empfohlen:

- Nur, wenn innerhalb von sechs Monaten, bei sehr schnell wachsenden Tumoren (Proliferationsmarker Ki-67 > 30 %) auch nach drei Monaten, eine Progression nach WHO- oder RECIST-Kriterien nachweisbar ist
- bei gut differenzierten Tumoren mit niedriger Proliferationsaktivität (Ki-67 < 15 %):
Streptozotocin / 5-Fluorouracil (5-FU) oder Doxorubicin
- nicht bei NET des Mitteldarmes (Midgut)
- bei Hinterdarm-Tumoren (Hindgut) sehr geringe Erfolgschancen
- bei NET des Foregut und Pankreas progressionsfreie Zeit nach Streptozotocin / 5-FU < 1 Jahr, Ansprechrate 30-50 %
- Cisplatin und Etoposid nur bei Ki-67 > 15 %

Die **Dosierungen** liegen für:

Streptozotocin bei 500 mg/m² i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen
in Kombination mit

Doxorubicin: 50 mg/ m² an Tag 1 und 22, Wiederholung alle 6 Wochen

Oder:

5 - Fluorouracil 400 mg / m² i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen, Wiederholung alle 6 Wochen

Etoposid: 130 mg / m² als 24 -Stunden Dauerinfusion an 3 aufeinander folgenden Tagen

In Kombination mit

Cisplatin 45 mg/ m² als 24 -Stunden Dauerinfusion an Tag2 und 3 , Wiederholung alle 4 Wochen.

Symptomatische Therapie:

Bei **Insulinomen** mit Hypoglykämien kommt Diazoxid, ein Benzothiadiazinderivat mit hyperglykämischer Wirkung zum Einsatz in Dosierungen von 200 - 600 mg /Tag. Etwa bei 50 % kann eine Kontrolle der Hypoglykämien erzielt werden unter Inkaufnahme erheblicher Nebenwirkungen (Arrhythmien, Kardiomyopathie, Knochmarksdepression, Anorexie, Erbrechen, Natriumretention).

Auch die langwirksamen Somatostatin - Analoga können eingesetzt werden

Somatostatin - Analoga sind auch die Therapie der Wahl bei **VIPomen (Verner-Morrison - Syndrom)**. Bei einigen Patienten kommt es mit der Zeit zum

Wirkungsverlust; dann können symptomatisch Glukokortikoide, Indomethacin, Clonidin versucht werden.

Auch beim **Glukagonom** sind Somatostatin - Analoga sehr effektiv zur symptomatischen Therapie.

Beim **Carcinoid - Syndrom** können bei unbefriedigender Wirkung von Somatostatin - Analoga und α -Interferon auch Serotonin - Antagonisten wie Ondansetron 2 x 8 mg pro Tag oder Methysergid 2 - 4 x 2 mg pro Tag eingesetzt werden.

Da bei 50 - 70 % der Patienten mit Carcinoid - Syndrom eine Herzbeteiligung in Form einer Endokardfibrose auftritt, die die Prognose der Erkrankung beeinträchtigt, ist eine kardiologische Mitbetreuung erforderlich. Neben medikamentöser Therapie mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika können auch herzchirurgische Eingriffe nötig werden.

Bei den **Gastrinomen** kommen symptomatisch die Protonenpumpenblocker in hoher Dosierung zum Einsatz (Omeprazol oral oder parenteral bis 3 x 80 mg, Lansoprazol oral bis 3 x 60 mg, Pantoprazol oral oder parenteral bis 3 x 80 mg).

Die Protonenpumpenblocker haben die frühere Therapie mit H₂ -Rezeptorenblockern oder durch Vagotomie abgelöst.

Nachsorge

Die Nachsorge muss individuell und beschwerdeabhängig erfolgen.

Bei kurativ behandelten Patienten sind Intervalle von 3 Monaten für 2 Jahre, von 6 Monaten für die Jahre 3 - 5 und Jährlich bis 10 Jahre nach der Primärtherapie sinnvoll und indiziert.

Bei metastasierten NET hängen die Intervalle von der Therapie ab, bei Behandlung mit Somatostatin - Analoga z. B. alle 4 Wochen.

Insgesamt sind starre Nachsorge - Schemata nicht sinnvoll.

Literatur:

1. Arnold, R., Trautmann, M.E., Creutzfeldt, W.: Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic gastroenteropancreatic tumors. Gut 38 (1996) 430 – 438
2. Auernhammer, C.J., Engelhardt, D., Göke, B.: Primary hyperparathyroidism, adrenal tumors and neuroendocrine tumors of the pancreas – clinical diagnosis and imaging requirements. Radiologie 43 (2003) 265 – 274
3. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1038-46
4. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. Ann Oncol 2003; 14: 1135-41
5. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting C. Use of Y-90 SIR-Spheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from neuroendocrine tumors. In: Bilbao J, Reiser M (eds.). Medical Radiology - Diagnostic Imaging 2008. Springer, Heidelberg: 135-37
6. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004
7. Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. Anticancer Res 2006; 26: 703-7

Leitlinie „Endokrin aktive maligne Tumoren“

8. Frank, M., Klose, K. J., Wied, M., Ishaque, N., Schade-Brittinger, C., Arnold, R.: Combination Therapy with octreotide and α -interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am.J.Gastroenterol.* 94 (1999) 1381 – 1387
9. Gabriel M, Muehlechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 237-44
10. Göke, B., Fürst, H. (Hrsg.): Endokrine Tumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Manual Tumorzentrum München, 1. Auflage 2006, W. Zuckschwerdt Verlag, München
11. Hamilton SR and Aaltonen LA (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Digestive System Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2000
12. Joensuu, H., Kätka, H., Kujari, H.: Dramatic response of metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta endocrinol.* 126(1992) 184 -185
13. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimaki M, Nuutila P. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (^{18}F -DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1237-44
14. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ^{90}Y -microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271-9
15. Kölby, L., Persson, G., Franzen, S., Ahren, B.: Randomized clinical trial of the effect of interferon on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Brit J Surg.* 90 (2003) 687 - 693
16. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA(0), Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 417-22
17. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754-62
18. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30
19. Öberg, K.: Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 62 (2000) (Suppl. 1): 92 -97
20. Plöckinger, U., Rindi, G., Arnold, R. et al.: European Neuroendocrine Tumour Society Related Articles, Links, Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Review. Neuroendocrinology* 80(2004) 394 – 424
21. Ramage, J.K., Davies, A.H., Ardill, J. et al.: UK Network for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastropancreatic neuroendocrine (including Carcinoid) tumours. *Gut* 54 (2005) Suppl.4: iv1 - 16
22. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, Tyler DS, Olson JA, Jr. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004; 101: 1987-93
23. Syrigos, K.N., Sitara, D., Georgiou, E., Harrington, K.J.: Cytotoxic therapy of gastroenteropancreatic (GEP) tumors. *Anticancer Res.* 22 (2002) 1311 -1314
24. Travis DE, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004
25. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (^{90}Y -DOTATOC). *J Nucl Med* 2002; 43: 610-6

Hereditäre Syndrome mit NET

(R.Ernst, M.Grußendorf, K.Kistner, G.Ott)

Hierunter zählen:

- **Multiple Endokrine Neoplasie Typ1 (MEN-1)**
- **Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2)**
- **von Hippel-Lindau-Syndrom**

1. Multiple endokrine Neoplasie Typ 1

Epidemiologie und Pathologie

Die MEN-1 ist eine autosomal dominante Erkrankung, die durch das Auftreten multipler endokriner Tumoren in den Nebenschilddrüsen, dem endokrinen Pankreas, der Hypophyse, der Nebennierenrinde und anderen Lokalisationen gekennzeichnet ist. Die Prävalenz liegt bei 1:40.000 bis 20.000.

Die im Rahmen eines MEN-1-Syndroms auftretenden Tumoren unterscheiden sich morphologisch nicht von ihren sporadischen Gegenstücken, treten aber häufiger multifokal auf, auch häufiger mit einem Nachweis z.B. von Mikroadenomen im Pankreas oder - klassischerweise – als generalisierte Vergrößerungen der Nebenschilddrüsen

Genetik

Die Lokalisation des Menin-Gens ist seit 1988 bekannt, 1997 wurde es von Chandrasekharappa et al. identifiziert (2): es liegt auf dem langen Arm des Chromosom 11 (11q13), bisher wurden über 250 verschiedene autosomal dominant vererbte heterozygote Mutationen in den Exons 2-10 und in den angrenzenden Introns beschrieben. Aus diesem Grund muss primär bei V.a. diese Erkrankung eine komplette Sequenzierung der codierenden Regionen durchgeführt werden. Leider gibt es (im Gegensatz zu MEN-2) keine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp, so dass man nicht gezielt nach der Mutation (nach Kenntnis des Phänotyps) suchen kann. Eine Mutation findet sich bei 80 – 90 % der MEN-1-Familien; wenn diese in einer Familie bekannt ist, muss lediglich diese Region bei den Blutsverwandten Familienangehörigen untersucht werden.

Die meisten bei MEN-1-Patienten auftretenden Tumoren zeigen den Verlust des Wildtyp-Allels, ein Befund, der die normale Funktion des MEN1-Gens als Tumorsuppressor-Gen unterstreicht.

Endokrinologische Diagnostik

Auftreten und Häufigkeit der Organmanifestationen bei MEN-1

Da sich die Diagnostik vornehmlich nach der Häufigkeit der Organmanifestationen bei Patienten mit MEN-1 richtet, werden diese ausführlich in Tabelle 1 dargestellt, außerdem die durchschnittliche Häufigkeit ihres Auftretens im Alter von circa 40 Jahren.

Tabelle 1: Organmanifestationen bei MEN-1 (nach (1))

| Endokrine Organe | Penetranz im 40. Lj | Andere Manifestationen | Penetranz im 40. Lj |
|---|---------------------|-----------------------------|---------------------|
| Nebenschilddrüsenadenom | 90% | Lipome | 30% |
| Neuroendokrine Tumoren | | | |
| - Gastrinom | 40% | Faziale Angiofibrome | 85% |
| - Insulinom | 10% | | |
| - „non functioning adenoma“ (inkl. PP) | 20% | Kollagenome | 70% |
| - Glukagonom, VIPom, Somastostatinom | 2% | | |
| “Vorderdarm” – Carcinoide | | | |
| - Thymuscarcinoid | 2% | | |
| - Bronchuscarcinoid | 2% | | |
| - Enteroschromaffiner Magentumor | 10% | | |
| Hypophysentumore | | | |
| - Prolaktinom | 20% | | |
| - STH om+ Prl om | 5% | | |
| - STH om | 5% | | |
| - ACTH om | 2% | | |
| - hormoninaktiv | 5% | | |
| Hormoninaktive Nebennierentumore | 25% | | |

Die Diagnose „MEN-1“ wird in der überwiegenden Zahl der Fälle über zwei verschiedene Wege gestellt, die getrennt besprochen werden sollen.

1. Typische Symptomatik einer oder mehrerer Organmanifestationen.
2. Nachweis der Mutation im Menin - Gen bei der Familienuntersuchung.

1. Diagnostik bei einer oder mehrerer Organmanifestationen.

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist der pHPT die weitaus häufigste endokrine Manifestation des MEN-1. Die Diagnostik (Calcium, Phosphat, PTH, Sonographie, evtl. Szintigraphie) entspricht der „normalen“ Diagnostik bei pHPT und ist im Kapitel „Nebenschilddrüsenadenom“ ausführlich abgehandelt.

Wichtiger Hinweis auf die multiple endokrine Neoplasie ist ein frühes Manifestationsalter (pHPT bei MEN-1 tritt durchschnittlich circa 30 Lebensjahre früher als der sporadische pHPT auf). Daher sollte bei jüngeren Patienten mit gesichertem pHPT immer nach einer MEN-1 gefahndet werden. Auch bei rezidivierendem HPT nach Nebenschilddrüsenoperation muss an die Erkrankung gedacht werden, ebenso bei dem (selten auftretenden) familiären pHPT.

Auf der anderen Seite sind schätzungsweise nur 1 % der HPT durch eine multiple endokrine Neoplasie bedingt, so dass bei Patienten mit gesichertem pHPT eine molekularbiologische Diagnostik nur nach Erfüllung der o. g. Kriterien durchgeführt werden sollte.

Neuroendokrine Tumore

Bei Vorliegen eines **Gastrinoms** oder eines **Insulinoms** (Diagnostik siehe unter „Neuroendokrine Tumoren“) sollte immer eine molekularbiologische Untersuchung zum Ausschluss eines MEN-1 durchgeführt werden, ebenso bei Nachweis eines **Carcinoids**: die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen bei MEN-1 ist in Tabelle 1 dargestellt, die entsprechende Diagnostik im Kapitel NET

Hypophysen- und Nebennierentumore

Bei Nachweis eines hormonaktiven oder -inaktiven Hypophysentumors (Diagnostik: Bildgebung, Funktionsteste etc.) in Kombination mit den anderen o. g. Organmanifestationen sollte ebenfalls immer eine molekularbiologische Untersuchung durchgeführt werden.

Andere Organmanifestationen

Die fazialen Angiofibrome und Kollagenome sind bei MEN-1 häufig und sollten Anlass sein, nach anderen Organmanifestationen zu suchen

2. Diagnostik bei klinisch unauffälligen Trägern der Mutation im MEN-1 Gen

Im Gegensatz zur MEN-2 (s. dort) gibt es bei MEN-1 keine Möglichkeit einer prophylaktischen Operation: aus diesem Grund ist eine weitere Diagnostik im Säuglingsalter auch dann nicht erforderlich, wenn eine Mutation nachgewiesen wurde. In Tabelle 2 sind die Vorschläge für lebenslange systematische Untersuchungen bei Patienten mit bekannter Mutation im MEN-1 Gen (oder mit hochgradigem Verdacht auf MEN-1 ohne bisher fassbare Mutation) dargestellt.

Tabelle 2: Diagnostik bei Trägern einer Mutation des Menin – Gens: Beginn der Diagnostik, Labor, Bildgebung (nach (1))

| Organmanifestation | Beginn im Alter von | Laboruntersuchungen (jährlich) | Bildgebung (alle 3 Jahre) |
|---------------------------------|---------------------|---|---------------------------|
| Nebenschilddrüsen-adenom | 8 | Calcium, PTH | keine |
| Gastrinom | 20 | Gastrin, evtl. nach Sekretin Magensäuresekretion | keine |
| Insulinom | 5 | Nüchtern Glukose, Insulin | keine |
| Andere NETumore | 20 | Chromogranin, Glukagon Proinsulin | CT, NMR SRS.Scan |
| Carcinoide | 20 | keine | CT, NMR |
| Hypophysentumore | 20 | PRL, IgF 1 | NMR |
| Nebennierentumore | 20 | keine | NMR |

Die **Diagnostik und Therapie** bei MEN-1 Patienten entspricht im Wesentlichen dem Ablauf bei Patienten mit sporadischen Tumoren, auf die entsprechenden Kapitel (Neben-schilddrüsenadenom, neuroendokrine Tumore, Hypophyse) wird verwiesen.

Chirurgische Therapie

Enteropankreatische Tumore:

MEN-1 assoziierte Gastrinome müssen als potentiell maligne betrachtet werden, häufig mit zum Diagnosezeitpunkt bereits eingetretener Lymphknotenmetastasierung. Sie treten vorzugsweise multipel auf. Prädilektionsorte sind Duodenum (2/3) und Pankreas (1/3). Die OP-Indikation muss insbesondere bei fraglicher Kurabilität in Abhängigkeit von Größe und Symptomatik gestellt werden. Der Operationserfolg, die zu erwartende Morbidität und konservative Behandlungsmodalitäten müssen sorgsam gegeneinander abgewogen werden. Die Ausdehnung der Operation richtet sich nach den Radikalitätsprinzipien der jeweiligen Organmanifestation.

Die Operation umfasst die Freilegung des gesamten Pankreas mit anschließender intraoperativer Sonographie, Eukleation von Pankreastumoren, ferner die Duodenotomie und Eukleation submuköser Duodenaltumoren sowie die regionale Lymphadenektomie. Die Indikation zur Pankreasresektion und Duodenumresektion sollte in erster Linie bei kurativem Behandlungsansatz gestellt werden.

MEN-1 assoziierte Insulinome sind selten maligne und treten häufig multipel auf. Chirurgische Optionen sind resezierende Verfahren sowie die Eukleation von Herdbefunden (möglichst unter intraoperativer sonographischer Kontrolle) entsprechend der individuellen Befundkonstellation. Insgesamt sind die Chancen auf eine kurative chirurgische Therapie besser als beim Gastrinom

Nebenschilddrüsenadenome

Beim primären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN-1 liegt in aller Regel eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen vor. Die Operationsindikation besteht bei Hypercalcämie und hohen PTH-Werten. Es erfolgt die subtotale Parathyreoidektomie mit Clipmarkierung eines Epithelkörperchenrestes normaler Größe, fakultativ die Thymektomie, alternativ die Parathyreoidektomie mit Replantation von Nebenschilddrüsengewebe in die Unterarmbeugemuskulatur (Musc. brachioradialis des nicht dominanten Armes). Die entnommenen Nebenschilddrüsen werden ggf. kryokonserviert.

In der Rezidivsituation ist die präoperative Lokalisationsdiagnostik obligat und beinhaltet Sonographie, MRT der Halsweichteile und des Mediastinums sowie die Sesta-MIBI-Szintigraphie. Präoperativ ist ferner zu klären ob ggf. transplantiertes Gewebe Ursache des Rezidivs ist oder eine überzählige Nebenschilddrüse vorliegt.

Hypophysenadenome

Die Hypophysenadenome im Rahmen der MEN 1 unterscheiden sich nicht wesentlich von den sporadischen Adenomen, die Indikation zur Hypophysenoperation wird wie bei diesen abhängig von Größe, Hormonaktivität und Operabilität gestellt. Zwei Drittel der Adenome sind Mikroadenome, eine maligne Entartung ist wie bei den sporadischen Hypophysentumoren extrem selten

Nuklearmedizinische Therapie

entspricht dem Vorgehen bei sporadischen Tumoren und wird ausführlich im Kapitel „Neuroendokrine Tumore“ abgehandelt.

Medikamentöse Therapie

Im Gegensatz zur MEN-2 ist eine prophylaktische kurative (chirurgische) Therapie beim MEN-1 nicht möglich, bei Nachweis einer Organmanifestation steht natürlich die chirurgische Therapie ganz im Vordergrund. Die Auswahl der internistischen Therapie (die bei den einzelnen Organmanifestationen ausführlich abgehandelt werden, siehe dort) richtet sich nach der Schwere der Symptomatik und der Prognose (insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass z. B. 50 % der Gastrinome bei Diagnosestellung bereits metastasiert haben) und kann meistens nur adjuvant sein (Ausnahme: Gastrinom, s. u.).

Im seltenen Fall, dass Patienten mit **pHPT** nicht (mehr) operiert werden können oder (selten) nicht alle Nebenschilddrüsenadenome gefunden wurden, ist die Gabe vom Cinacalcet zur Senkung des Calciumspiegels möglich.

Die Protonenpumpen Hemmer (z.B. Omeprazol oral oder parenteral bis 3 x 80 mg, Lansoprazol oral bis 3 x 60 mg, Pantoprazol oral oder parenteral bis 3 x 80 mg.) haben die Therapie des **Gastrinoms** deutlich erleichtert, kleinere Tumore müssen daher nicht unbedingt operiert werden, da die Patienten unter der kontinuierlichen Therapie beschwerdefrei sind.

Bei nicht (oder nicht vollständig) resezierten **Insulinomen** mit Hypoglykämien kommt Diazoxid, ein Benzothiadiazinderivat mit antihypoglykämischer Wirkung zum Einsatz in Dosierungen von 200 - 600 mg /Tag.

Klinisch symptomatische, nicht vollständig resektable **Carcinoide** sprechen häufig gut auf Sandostatin-Analoga an (Octreotid oder Lanreotid), ebenso nicht ausreichend operierte oder inoperable **hormonaktive Hypophysentumore mit STH-Produktion**. **Prolaktinome** werden mit Dopaminagonisten meist ausreichend behandelt.

Nachsorge

Bei unauffälligem Verlauf, sollten jährliche Kontrollen der Laborwerte und 3 jährliche Kontrollen der Bildgebung erfolgen, wie in Tabelle 2 angegeben; bei Verdacht auf Rezidive bzw. neuen Organmanifestationen entsprechend früher.

2. Multiple endokrine Neoplasie Typ 2

Epidemiologie und Pathologie

Die MEN-2 ist ein angeborenes Tumorsyndrom mit autosomal-dominantem Erbgang und wird durch eine Keimbahnmutation im RET-Gen verursacht. Es ist durch die Koexistenz unterschiedlicher endokriner Tumoren in Schilddrüsen, Nebennieren und den Nebenschilddrüsen charakterisiert. Zusätzlich können unterschiedliche nicht-endokrine Organe (Darm, Cornea, Skelett) involviert sein. Klinisch liegen 3 Gruppen vor: Das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom, die MEN 2A und MEN 2B.

Die Inzidenz des MEN2-Syndroms ist nicht klar. Die erbliche Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms umfasst etwa 25 % dieser Carcinome. Patienten mit einer MEN 2A zeigen zusätzlich zu einem medullären Schilddrüsenkarzinom Phäochromozytome und/oder einen primären Hyperparathyreoidismus. Bei Patienten mit einer MEN 2B

treten Phäochromozytome, Neurome in der Zunge und/oder eine Ganglioneuromatose des Darms, eine Marfan-ähnliche Gestalt und andere Besonderheiten auf. Morphologisch unterscheiden sich im Rahmen eines MEN2-Syndroms entstandene medulläre Schilddrüsenkarzinome nicht von ihren sporadischen Gegenstücken. Die Mehrheit der Patienten mit einer MEN 2A und MEN 2B zeigen eine bilaterale diffuse oder noduläre Markhyperplasie der Nebenniere als Vorläufer eines Phäochromozytoms. Knotenbildungen mit einer Größe von mehr als 1 cm werden als Phäochromozytome klassifiziert. Seltener Manifestationen eines MEN2-Syndroms sind ein Morbus Hirschsprung und eine besondere Form einer Amyloidose in der Haut.

Genetik

Das RET- (REarranged during Transfection) Gen ist in 10q11 gelegen und codiert für eine transmembranöse Rezeptor-Tyrosinkinase. Das Gen spielt eine Rolle bei der Entwicklung und Reifung peripherer Nerven und der Nierenentstehung. Aktivierende Keimbahnmutationen von RET wurden in über 95 % aller MEN2-Fälle gefunden.

Es finden sich Punktmutationen in Exon 8, 10-11 und 13-16 des RET- Protoonkogens; zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp findet sich eine deutliche Korrelation, insbesondere bei der Mutation im Chromosom 18, die bei 95 % aller Patienten mit MEN-2b zu finden ist. Im Gegensatz zum MEN-1 gibt es bei MEN-2 eine klare Korrelation zwischen dem molekularbiologisch nachweisbaren Genotyp und dem Phänotyp.

Die Einteilung der multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 ist in Tabelle 1 dargestellt, außerdem die Zuordnung der Mutationen und der Zeitpunkt, an dem bei Genträgern eine prophylaktische Thyreoidektomie durchgeführt werden soll.

Tabelle 1: Einteilung der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 (nach (1))

| Syndrom (Häufigkeit) | Charakteristische Befunde | Mutation im Codon | Prophylaktische Thyreoidekt. im |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| MEN 2A (60%) | - C-Zell Carcinom (90%) - Phäochromozytom (50%) - pHPT (25%) | 614 | 5. Lebensjahr |
| Familiäres C-Zell Carcinom (35%) | - C-Zell Carcinom | 609,611,618, 620,790, 791,804 | unterschiedlich (abhängig von der Mutation) |
| MEN 2B (5%) | - C-Zell Carcinom - Phäochromozytom - Intestinale+mucos.. Ganglioneuromatose - Marfanoider Habitus | 918,883 | 1. Lebensjahr |

Diagnostik

Wie bei der MEN1 gibt es zwei Gründe für die Diagnostik einer MEN 2 :

1. Diagnosestellung über eine Organmanifestation (C-Zell Carcinom, Phäochromozytom, intestinale Ganglioneuromatose)
2. Untersuchung von klinisch stummen Genträgern, die im Rahmen einer Familienuntersuchung aufgefallen sind.

1. Diagnosestellung über die Organmanifestationen

C-Zell Carcinom

3 – 5 % der malignen Schilddrüsentumore sind C-Zell Carcinome, davon circa 25 % bedingt durch eine MEN Typ 2. Die an anderer Stelle dargestellte spezielle Diagnostik eines Schilddrüsentumors (Anamnese, Palpation, Sonographie, Szintigraphie) wird durch das in letzter Zeit immer mehr zunehmende Calcitonin – Screening ergänzt. Calcitonin ist ein hochsensitiver Marker für das C-Zell Carcinom, es ist bei circa 0,3 – 0,5 % der Patienten mit Knotenstruma erhöht und weist damit auf eine C-Zell Neoplasie hin.

Bei zweimaligem Nachweis eines erhöhten Wertes und Ausschluss anderer Ursachen einer Calcitonin – Erhöhung sollte ein Pentagastrin – Test durchgeführt werden: nach Gabe von 0,5 ug Pentagastrin pro Kilogramm Körpergewicht werden nach 2 und 5 Minuten die stimulierten Calcitoninspiegel gemessen. Stimulierte Werte über 100 pg/ml sollten operativ abgeklärt werden, Werte über 200 pg/ml sind faktisch Beweis für ein C – Zell Carcinom der Schilddrüse (siehe auch die aktualisierte Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“). Die Diagnose wird dann histologisch und immunhistologisch bestätigt.

Bei positiven Calcitonin im Screening sollte schon vor der Operation eine molekular – biologische Untersuchung auf MEN 2 durchgeführt werden, da sich die operative Strategie bei sporadischem und genetischem C-Zell Carcinom unterscheidet.

Phäochromozytom

Bei positivem Calcitonin Screening sollte präoperativ unbedingt auch eine Diagnostik zum Ausschluss eines Phäochromozytoms (Bestimmung der Metanephriene im Plasma, Details im Kapitel „Nebennierentumore“) durchgeführt werden, da bei Vorliegen eines Phäochromozytoms präoperativ eine medikamentöse Vorbehandlung erfolgen muss.

Andererseits sollte bei allen Patienten, bei denen ein Phäochromozytom nachgewiesen wurde, zumindest eine Calcitonin Bestimmung erfolgen, bei erhöhtem Wert sollte dann eine weitere Diagnostik inkl. molekularbiologischer Untersuchung durchgeführt werden.

pHPT

25 % der Patienten mit MEN-2a (nicht mit MEN-2b) haben einen mäßiggradig ausgeprägten Hyperparathyreoidismus, auch diesbezüglich sollte untersucht werden (Serumcalcium, Parathormon).

2. Untersuchung bei klinisch nicht auffälligen, positiv getesteten Familienangehörigen

Bei Nachweis einer Mutation muss auf jeden Fall eine Familienuntersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss dieser Mutation durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit MEN-2b sollten auch schon Kleinkinder im ersten Lebensjahr molekularbiologisch untersucht werden, damit dann eventuell eine frühzeitige prophylaktische Thyreoidektomie erfolgen kann.

Bei allen positiv getesteten Patienten sollte ein Pentagatrintest (s. o.) durchgeführt werden, außerdem eine Untersuchung der Metanephriene im Plasma. Bei den aggressiveren Genotypen sollte prophylaktisch eine totale Thyreoidektomie auch dann

durchgeführt werden, wenn Calcitonin (noch) negativ ist (MEN-2b im ersten Lebensjahr, MEN-2a bis zum sechsten Lebensjahr, FMTC wird kontrovers diskutiert)

Chirurgische Therapie

C – Zell Carcinom (medulläres Schilddrüsencarcinom, MTC):

Im Zentrum der operativen Therapie der MEN-2 steht die Behandlung des C – Zell – Carcinoms. Mindestens 90 % aller Patienten mit MEN-2 entwickeln ein MTC. Zur operativen Therapie sei auf die aktualisierte Leitlinie „Schilddrüsenkarzinom“ verwiesen.

Phäochromozytom:

Charakteristisch für die MEN-2 ist das häufig bilaterale Auftreten sowie die äußerst selten anzutreffende Malignität. Dies berechtigt – auch beim einseitigen Befund - zur subtotalen Adrenalektomie (z. B. unilateral total – kontralateral subtotal) um eine lebenslange Substitutionspflicht von NNR-Hormonen zu vermeiden. Die Operation kann in der Regel minimalinvasiv laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch nach medikamentöser Vorbehandlung (Details s. Kapitel „Nebennierentumore“) erfolgen.

Primärer Hyperparathyreoidismus:

Auch bei der MEN-2 liegt in der Regel eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen vor. Im Vergleich zur MEN-1 tritt der Hyperparathyreoidismus allerdings seltener auf (s. o.) und zeigt eine mildere Verlaufsform. Aus diesem Grund wird die Indikation zur Operation zurückhaltender gestellt. Deutlich hypercalcämische Patienten sollten dennoch einer operativen Therapie zugeführt werden. Durch die subtotale Parathyreoidektomie mit Belassen einer oder zwei clipmarkierter Nebenschilddrüsen, fakultativ mit Thymektomie ist in der Regel ein postoperativer Hypoparathyreoidismus zu vermeiden. Entnommenes Nebenschilddrüsengewebe sollte ggf. kryokonserviert werden, auch eine Autotransplantation in die Beugemusculatur des Unterarms kann bei Rezidiven sinnvoll sein.

Nachsorge und medikamentöse Therapie

C-Zell Carcinom:

Nach der totalen Thyreoidektomie wird erneut ein Pentagatrintest durchgeführt, danach wird die Nachsorge festgelegt:

Patienten mit nicht messbarem stimulierten Calcitonin gelten als geheilt, sollten jedoch weiter jährlich untersucht werden: Sonographie, T4, T3, TSH (sollte nicht supprimiert sein, sondern im Normbereich liegen!), basales Calcitonin, CEA

Bei nicht extrem erhöhten Calcitoninspiegeln (bis 1000 pg/ml) sollte eventuell eine komplettierende Reoperation in einem hochspezialisiertem Zentrum durchgeführt werden, wenn weiterhin Calcitonin und CEA erhöht sind, sollte der Verlauf beobachtet werden: es sind jahrelange Verläufe ohne Progression bekannt, die keiner weiteren Therapie bedürfen.

Bei extrem erhöhtem Calcitoninspiegel muss nach Fernmetastasen (Lunge oder Leber) gefahndet werden, eine kurative Therapie ist dann nicht mehr möglich. Medikamentös ist eventuell eine Therapie mit Octreotid oder Lanreotid sinnvoll, eventuell

symptomatisch bei ausgeprägter Diarrhoe mit Tinctura opii oder Loperamid. Eine Chemotherapie kann erwogen werden (s. auch Kapitel Schilddrüsenkarzinom).

Phäochromozytom

Nach Operation des Phäochromozytoms sollten bei unauffälliger klinischer Symptomatik und unauffälligen postoperativen Metanephrin-Spiegeln die hormonellen Untersuchungen in jährlichen Abständen wiederholt werden, bei auffälligem Befund eventuell eine bildgebende Untersuchung.

3. von Hippel – Lindau Syndrom

Dieses seltene Syndrom (Prävalenz ca. 2-3/100.000) ist durch eine Mutation im VHL – Suppressor Gen 3 p25 bedingt; die Patienten weisen gutartige angiomatöse Gewebsveränderungen vornehmlich im Bereich der Retina, und des Kleinhirns auf. Im zentralen Nervensystem können darüber hinaus auch der Hirnstamm und das Rückenmark, selten Großhirn betroffen sein. Zusätzlich finden sich bei einem Teil der Patienten Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome und NET des Pankreas, auch Tumore des Innenohrs können sich entwickeln. Bei Männern kann der Nebenhoden betroffen sein.

Diagnostik und Therapie sind individuell festzulegen, diesbezüglich wird auf die entsprechenden Kapitel (Nebennierentumore, enteropankreatische NET) und auf die Literatur (5) verwiesen.

Literatur

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71.
2. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al.: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science. 1997 Apr 18;276 (5311): 404-7
3. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004
4. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, Rondot S, Höppner W, Raue F. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. Eur J Endocrinol. 2006 Aug;155(2):229-36.
5. Friedrich CA: Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. Review Cancer. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2478-82.
6. Hamilton SR and Aaltonen LA (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Digestive System Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2000
7. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med. 2003 Oct 16;349(16):1517-25.
8. Schaaf L, Pickel J, Zinner K, et al.: Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Sep;115(8):509-17.
9. Scherübl H, Schaaf L, Raue F, Faiss S, Zeitz M.: Hereditäre neuroendokrine gastropankreatische Tumore un multiple endocrine Neoplasie Typ 1. Aktuelle Diagnostik. Dtsch Med Wochenschr. 2004 Mar 26;129(13):689-92.
10. Travis DE, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004