

LEITLINIEN ZUR CHIRURGISCHEN THERAPIE VON NEUROENDOKRINEN TUMOREN DES GASTRO-ENTERO- PANKREATISCHEN SYSTEMS

Erarbeitet von der:

**Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für
Chirurgie
Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
Deutschen Gesellschaft für Radiologie
Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft**

Auf Veranlassung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hat die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie die Erarbeitung von Leitlinien zur chirurgischen Therapie von neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems vorgenommen. Der Leitlinienentwurf wurde allen Mitgliedern der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie zur Ergänzung und Korrektur vorgelegt und auf der Sitzung der interdisziplinären Arbeitsgruppe am 2.10.2001 und am 22.1.2002 nach nochmaliger eingehender Diskussion mit nachfolgendem Wortlaut verabschiedet.

Prof. Dr. W. HARTEL, Berlin
Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Prof. Dr. P. E. GORETZKI
Vorsitzender der CAEK

Prof. Dr. A. Frilling
Beirat der CAEK

Prof. Dr. H. Dralle
Beirat der CAEK

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe waren:

Prof. Dr. H. DRALLE, Halle
Prof. Dr. A. FRILLING, Essen
Prof. Dr. P. E. GORETZKI, Neuss
Prof. Dr. B. NIEDERLE, Wien
Prof. Dr. H.-D. RÖHER, Düsseldorf
Prof. Dr. M. ROTHMUND, Marburg
PD Dr. T. STEINMÜLLER, Berlin
PD Dr. Ch. SEILER, Bern
Dr. H. E. VOGELSANG, München
Prof. Dr. R. WAHL, Frankfurt
Prof. Dr. R. WAHL, Frankfurt

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Prof. Dr. J. R. SIEWERT

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

CAE-Leitlinien-Vorschlag zur chirurgischen Therapie von neuroendokrinen Tumoren des Gastro-pankreatischen Systems

Erarbeitet von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) unter Konsultation der Mitglieder von NET-WORKs (einer gemeinsamen Initiative des Deutschen Neuroendokrinen Tumornetworks/-GENET und der MEN-1-Studiengruppe) vertreten durch Prof. Arnold, PD Dr. Karges, Prof. Klöppel und Prof. Wiedenmann.

Basisinformationen

Neuroendokrine Tumoren (NET) des gastro-entero-pankreatischen Systems (GEP) sind seltene Geschwülste, die aus neuroendokrinen Zellen endodermalen (epithelialen) Ursprungs hervorgehen und durch Hormone/Peptide, die sie synthetisieren und sezernieren, charakterisiert werden. Diese Zellen kommen disseminiert im Magen-Darm-Trakt sowie im Bereich des Gallengangsystems und als Zellkomplexe im Pankreas vor und bilden in ihrer Gesamtheit das neuroendokrine Zellsystem. Im Wesentlichen entspricht das neuroendokrine Zellsystem den „hellen Zellen“ von Feyrter und dem „APUD-Zellsystem“ von Pearse. Entsprechend ihrem embryologischen Ursprung können die GEP-NET in „foregut“- (Magen, Duodenum, oberes Jejunum, Pankreas), „midgut“- (unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und „hindgut“- (Kolon, Rektum) Tumoren eingeteilt werden.

Neben den zellspezifischen Hormonen wie Insulin, Gastrin, pankreatisches Polypeptid (PP), Glukagon, Histamin, Serotonin und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) gelten als generelle neuroendokrine Marker dieser Tumoren Chromogranin A, Synaptophysin und die neuronenspezifische Enolase (NSE). Die Kombination Synaptophysin und Chromogranin A wird zur immunzytochemischen Basisdiagnose empfohlen.

Wegen der Seltenheit der Tumoren fehlen Daten zu Diagnostik und Therapie, sodass eine Evidenz-Stufe, die höher als die „Expertenmeinung“ ist, noch nicht erreicht werden kann. Daher beziehen sich die vorliegenden Empfehlungen auf Erfahrungen und retrospektive Untersuchungen einzelner Spezialisten und Zentren.

1. Klassifikation und genetische Charakterisierung

Während in der Vergangenheit die Tumoren des neuroendokrinen Zellsystems des Gastrointestinaltraktes unter dem Oberbegriff „Karzinoide“ zusammengefasst wurden, werden in der aktuellen Klassifikation der World Health Organization (WHO 2000) diese Neoplasmen als neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet. Dabei wird zwischen gut differenzierten NET (Karzinoiden), gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC, malignen Karzinoiden) und schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen unterschieden. Die Kriterien zur Unterscheidung gut differenzierter neuroendokriner Tumoren von gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen sind grob-invasives Wachstum und Metastasen. Von Bedeutung sind weiterhin die Parameter Tumorgroße, Angioinvasion, Proliferations-Index und funktionelle Aktivität. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome sind durch ihre überwiegend kleinzellige anaplastische Histologie eindeutig charakterisiert.

Die genetischen Grundlagen der NET sind bis auf die hereditären Formen unbekannt. Bei den hereditären Formen handelt es sich um die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1) und das von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL). In beiden Fällen ist die Keimbahnmutation des jeweilig betroffenen Gens bekannt und kann zur Diagnostik herangezogen werden. Der Nachweis der MEN-1-Mutationen mittels einer direkten DNA-Analyse aus den Lymphozyten des peripheren Blutes ermöglicht die Identifikation der Genträger innerhalb der betroffenen Familien und impliziert ein engmaschiges klinisches Untersuchungsprogramm dieser Personen.

2. Pankreas

2.1. Insulinom

Das Insulinom stellt den häufigsten NET des Pankreas dar und ist durch spontane Hypoglykämien aufgrund einer übermäßigen Insulinsekretion gekennzeichnet. Insulinome kommen nahezu ausschließlich im Pankreas vor. Etwa 95% der Insulinome sind benigne; über 90% der Insulinome sind solitär. Sie sind in allen Abschnitten des Pankreas anzutreffen. Bei etwa 5% der Patienten liegen multiple Insulinome vor oder es besteht eine Assoziation mit einer MEN 1. Maligne Insulinome metastasieren primär in die Lymphknoten und in die Leber.

Symptome und biochemische Diagnostik

Patienten mit einem Insulinom weisen Symptome auf, die einerseits auf Neuroglucopenie und andererseits auf die gegenregulatorische Freisetzung von Katecholaminen als Folge der niedrigen Blutzuckerkonzentrationen zurückzuführen sind.

Die Diagnosestellung eines Insulinoms basiert auf der Whipple-Trias: Hypoglykämiesymptome, begleitender Abfall des Blutzuckers unter 45 mg/dl und Besserung der Symptomatik durch orale oder intravenöse Glukosezufuhr.

Der Hungerversuch ist das zentrale diagnostische Instrument zur Feststellung eines organischen Hyperinsulinismus. Als biochemischer Nachweis gilt der Abfall des Blutzuckerspiegels im Hungerversuch innerhalb von 72 Stunden ohne adäquaten Abfall von Insulin und C-Peptid.

Bildgebende Diagnostik

Die geringe Größe der meisten Insulinome (< 2cm) erschwert die präoperative Lokalisationsdiagnostik. Als **belegte Verfahren** gelten die perkutane Ultrasonographie (US), die Endosonographie (ES) und die beiden Schnittbildverfahren, die Computertomographie (CT, Schichten < 5mm, arterielle und venöse Phase) oder die Kernspintomographie (MRT).

Bei fehlendem Nachweis des Tumors kommen als **fakultative Verfahren** die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) zum Einsatz. Für die Lokalisation von Insulinomen kann insbesondere bei MEN-1-assoziierten Insulinomen oder bei Nichtauffinden eines sporadischen Insulinoms der Stimulationstest mit Kalzium eingesetzt werden, bei dem nach einer selektiven arteriellen Kalziuminjektion der Insulinspiegel im Blut der Lebervenen bestimmt wird.

Chirurgische Therapie

Die operative Entfernung stellt die einzige auch langfristig Erfolg versprechende Therapieform des benignen Insulinoms dar. Vor der Operation muss geklärt werden, ob es sich um einen sporadischen oder um einen Tumor im Rahmen des MEN-1-Syndroms handelt, da sich die operative Vorgehensweise der beiden Formen der Erkrankung unterscheidet. Nach biochemischer Diagnosesicherung und Stellung der Operationsindikation muss perioperativ durch Gabe von Glukose, evtl. unter zusätzlichem Einsatz von Diazoxid oder Somatostatin, die Hypoglykämie verhindert werden. Besonders in der unmittelbar präoperativen Phase der Nahrungskarenz ist auf eine ausreichende intravenöse Glukosesubstitution zu achten.

Der Eingriff beginnt mit der sorgfältigen Freilegung des gesamten Pankreas nach Mobilisation des Duodenum nach Kocher und Eröffnung der Bursa omentalis. Die Exploration und Palpation des Pankreas werden durch die intraoperative Ultraschalluntersuchung (IOUS) ergänzt (Möglichkeit eines Zweitumors, Beziehung Tumor/Pankreasgang). Entsprechende Erfahrung des Operateurs vorausgesetzt, kann dadurch eine nahezu 100%ige Sensitivität erreicht werden. Die Mehrzahl der Insulinome kann durch Eukleation entfernt werden. Bei komplizierter intraoperativer Situation richtet sich die weitere Vorgehensweise nach den üblichen Regeln der Pankreaschirurgie.

Eine laparoskopische Insulinomentfernung ist prinzipiell möglich, erfordert aber entsprechende operative Erfahrung.

Beim Nichtauffinden des Tumors ist der Eingriff zu beenden und der Patient für eine umfassende Lokalisationsdiagnostik einem Zentrum zuzuweisen. „Blinde“ subtotale Pankreasresektionen sollen unterlassen werden.

Familiäres, MEN-1-assoziiertes Insulinom

Liegt ein MEN-1-assoziiertes Hyperinsulinismus vor, sind neben dem Insulinom häufig weitere Tumoren des endokrinen Pankreas zu finden. Nach der Insulinom-Lokalisierung ist das chirurgische Vorgehen mit dem Ziel der sicheren Beseitigung des Hyperinsulinismus und der morphologischen Veränderungen funktions- und morphologiegerecht variabel zu wählen. Bei Auftreten von operativen Komplikationen sind die Standards der Pankreaschirurgie zu befolgen.

Maligne Insulinome

Im Falle der Malignität müssen mehrere Verfahren erwogen werden: Operation, Chemotherapie mit Streptozotocin und Doxorubicin und Embolisation. Bei der Planung der operativen Vorgehensweise müssen die besonderen biologischen Charakteristika dieser Tumoren beachtet werden. Multiviszerele Resektionen sind aufgrund der häufig günstigen Prognose berechtigt. Bei nicht mehr R0-resektablen Tumoren kann zur Minderung der Hormonsekretion und damit verbundener Symptomatik ein palliatives Tumordebulking indiziert sein.

2.2. Gastrinom

Gastrinome sind die Ursache des Zollinger-Elison-Syndroms, das typischerweise mit einer Überproduktion der Magensäure und rezidivierender Ulkuserkrankung einhergeht. Diese Ulzera liegen meist in der Pars 1 oder 3 des Duodenums, im oberen Jejunum oder nach bereits erfolgter Magenresektionanastomosennah; isolierte, sekretorische Diarrhoen ohne peptische Ulzerationen werden hingegen bei 20% aller ZES-Patienten beobachtet. Sporadische Tumoren sind solitär und haben, wenn sie im Pankreas liegen, häufig zum Erstdiagnosezeitpunkt eine Größe von 2 bis 3 cm. Duodenale sporadische Gastrinome weisen meist nur einen Durchmesser von 0,5 bis 1 cm auf. Generell sind duodenale Gastrinome häufiger als pankreatische. Bei über 50% der Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnose von duodenalen oder pankreatischen Gastrinomen bereits Lymphknotenmetastasen vor.

20–40% der Patienten mit einem duodenalen Gastrinom weisen ein MEN-1-Syndrom auf. Fast alle MEN-1-assoziierten Gastrinome liegen im Duodenum und sind multipel.

Symptome und biochemische Diagnostik

Die wegweisenden Symptome des Gastrinoms sind in 80–90% die – trotz medikamentöser Therapie mit Protonenpumpenhemmern in Standarddosierung persistierende – Ulkuserkrankung und/oder die Diarrhoe sowie eine Refluxerkrankung. Die Diagnose eines Gastrinoms wird durch den Nachweis einer Hypergastrinämie bei gleichzeitigem Nachweis eines sauren Magensaft-pH < 2,5 und der Stimulierbarkeit der Gastrinsekretion im Sekretinstimulationstest belegt.

Bildgebende Diagnostik

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik hat zum Ziel, einerseits den Primärtumor und andererseits die Lymphknoten und/oder Lebermetastasen nachzuweisen. **Obligate Verfahren** sind Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, Endosonographie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und CT. Aufgrund der hohen Somatostatin-Rezeptordichte in den meisten Gastrinomen gilt die SRS als die sensitivste Untersuchungsmethode. **Fakultative Verfahren** umfassen US, MRT, und die selektive arterielle Katheterisierung mit Sekretininjektion und anschließend venöser Gastrinbestimmung.

Chirurgische Therapie

Die operative Entfernung ist bei nicht-metastasierten Patienten auch beim Gastrinom das einzige therapeutische Verfahren mit kurativem Ansatz. Präoperativ muss geklärt werden, ob der Tumor sporadisch oder hereditär ist, da die operative Taktik von der Tumorform abhängig ist.

Im Gegensatz zu den Insulinomen sollen Gastrinome aufgrund ihres höheren Malignitätsrisikos bei kurativer Intention mit einem Randsaum von normalem Pankreasgewebe entfernt werden. Die spezielle Form der Resektion hängt von der Lokalisation des Primärtumors ab. Der Tumorentfernung schließt sich die am Primärtumorsitz orientierte Lymphadenektomie an. Da beim Nichtauffinden des Tumors im Pankreas das Gastrinom vermutlich im Duodenum lokalisiert ist, erfolgt eine intraoperative Duodenoskopie mit Diaphanie, die der Längsduodenotomie vorzuziehen ist. Im Falle des Nichtauffindens des Tumors sind blinde Resektionen obsolet. Zum Reeingriff soll der Patient nach erfolgter erweiterter Lokalisationsdiagnostik einem Zentrum zugewiesen werden.

Familiäres MEN-1-assoziiertes Gastrinom

Bei Vorliegen eines familiären MEN-1-assoziierten Gastrinoms bestanden bislang bezüglich der chirurgischen Therapie kontroverse Meinungen, die von der sehr konservativen Einstellung, nur größere Tumoren zu entfernen, bis zu Operationen bei biochemischem Tumorverdacht und negativer Lokalisationsdiagnostik reichen. Unter der Berücksichtigung der möglichen Prognoseverbesserung wird gegenwärtig die Indikation zur Operation auch bei nur biochemischem Tumorverdacht diskutiert. Eine Exploration des Duodenums ist bei dieser Tumorform obligat, da familiäre Gastrinome nahezu immer auch in der Duodenalwand lokalisiert sind.

Bei MEN-1-Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom wird empfohlen, zunächst den Hyperparathyreoidismus zu behandeln, da die Hyperkalzämie die Hypergastrinämie verstärkt.

Gastrinom mit Fernmetastasen

Eine cytoreduktive chirurgische Therapie kann zur Linderung der hormonbedingten Symptomatik führen und ist bei Patienten indiziert, bei denen die antisekretorische medikamentöse Therapie ineffektiv ist.

Bei resezierbaren Lebermetastasen kann deren chirurgische Resektion zusammen mit oder nach der Entfernung des Primärtumors erwogen werden.

2.3 Seltene hormonaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Seltene hormonaktive NET des Pankreas sind Somatostatinome, VIPome (vasoaktives-intestinales-Polypeptid-sezernierende Tumoren), Glukagonome, CRFome (corticotropin-releasing-factor-produzierende Tumoren) und GRFome (growth-hormone-releasing-factor-produzierende Tumoren). Über 60% dieser Tumoren haben zum Zeitpunkt der Diagnose metastasiert. Die chirurgische Therapie folgt somit onkologischen Prinzipien. Wegen begleitender klinischer Besonderheiten und der Seltenheit dieser Tumoren soll die Behandlung vorzugsweise in Zentren erfolgen.

2.4 Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Mindestens 20–35% aller NET des Pankreas sind klinisch hormoninaktiv. Die Diagnose dieser Tumoren wird häufig spät gestellt, da sie im Gegensatz zu hormonaktiven Tumoren erst durch uncharakteristische Symptome oder eine tastbare Tumormasse auffallen. Da sie meistens groß sind, kommen sie im Sonogramm oder CT klar zur Darstellung. Etwa 80% der hormoninaktiven Tumoren lassen sich in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie darstellen.

Die Abgrenzung sporadischer Tumoren von hereditären NETs im Rahmen eines MEN-1-Syndroms ist klinisch relevant und beeinflusst u. a. die chirurgische Therapiestrategie. Bei begründetem Verdacht auf ein MEN-1-Syndrom sollte daher eine MEN-1-Gendiagnostik veranlasst werden. Die klinischen Indikationen zur MEN-1-Gendiagnostik wurden kürzlich dargestellt.

Chirurgische Therapie

Auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren soll ein möglichst radikales chirurgisches Vorgehen befolgt werden. Multiviszerale Resektionen sind bei entsprechendem Allgemeinzustand gerechtfertigt. Dadurch kann bei R0-Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60–75%, verglichen mit 30–40% bei R1- oder R2-Resektion erreicht werden. Das Resektionsausmaß richtet sich nach der Tumorgöße und Lage.

3. Magen und Duodenum

3.1. Hypergastrinämie und hyperplastische Veränderungen des diffusen neuroendokrinen Zellsystems des Magens

Abgesehen von einem Gastrinom können zahlreiche Ursachen eine Hypergastrinämie mit erniedrigter oder erhöhter Säuresekretion bedingen, z. B. mit erniedrigter Säuresekretion: atrophische Typ-A-Gastritis, H₂-Blocker, Protonenpumpeninhibitoren, Vagotomie, chronische Niereninsuffizienz; mit erhöhter Säuresekretion: H.-pylori-Infektion, exkludierte Antrumreste nach B-II-Resektion, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Magenausgangsstenose, Kurzdarmsyndrom, chronische Niereninsuffizienz. Hierbei können zum Teil Gastrinwerte wie bei einem Gastrinom erreicht werden, wobei im Gegensatz zu einem Gastrinom eine geringere oder fehlende Stimulierbarkeit des Gastrins im Sekretintest gegeben ist. Zum Teil ist als morphologisches Korrelat der Hypergastrinämie eine antrale G-Zell-Hyperplasie nachweisbar. Als Folge einer Stimulation durch die Hypergastrinämie kann im Korpus oder Fundus des Magens eine ECL-(enterochromaffine-like-)Hyperplasie auftreten. Grundsätzlich kann aus einer ECL-Hyperplasie über eine Dysplasie eine Neoplasie entstehen, die häufig multipel im Sinne gut differenzierter neuroendokriner Tumoren unter dem Bild einer s. g. „Mikrokarzinoidose“ auftritt.

3.2 Neuroendokrine Tumoren des Magens

Im Magen werden 4 Typen des NET unterschieden:

Der gut differenzierte Typ I NET des Magens findet sich bei chronisch atrophischer Typ-A-Gastritis (autoimmune Gastritis). Er ist immer verbunden mit einer ECL-Zell-Hyperplasie der Korpuschleimhaut und einer begleitenden Hypergastrinämie. Die Tumoren sind klein (meist unter 1 cm) und treten multipel auf („Mikrokarzinoidose“).

Der gut differenzierte Typ II NET, welcher selten ist, findet sich im Zusammenhang mit duodenalen Gastrinomen bei MEN 1. Der Typ II NET liegt wie der Typ I NET im Korpusbereich des Magens und wird von einer ECL-Zell-Hyperplasie begleitet.

Der gut differenzierte Typ III NET tritt solitär und in jeder Lokalisation im Magen auf. Es besteht keine begleitende chronisch atrophische Gastritis sowie keine ECL-Zell-Hyperplasie mit Hypergastrinämie.

Der niedrig differenzierte Typ IV NET des Magens entspricht dem undifferenzierten, zumeist kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom.

Symptome und biochemische Diagnostik

Viele der Patienten mit kleineren Tumoren sind asymptomatisch. Erst bei entsprechender Tumorgroße und in Abhängigkeit vom Tumorsitz treten lokale Symptome auf. Größere Tumoren beeinträchtigen die Passage und können bei Exulzerationen zu Blutungen führen. Die seltene (atypische, v. a. Histamin-bedingte) Flush-Symptomatik gilt als Hinweis auf das Vorliegen von Lebermetastasen.

Pathologische Erhöhung von Histamin im Serum ist charakteristisch für das Vorliegen eines metastatischen Tumors. Unauffällige Laborwerte schließen ein Malignom jedoch nicht aus.

Bildgebende Diagnostik

Die Mehrzahl der Tumoren wird endoskopisch – häufig zufällig – festgestellt und definiert. Zur Sicherung der Diagnose sind die Endoskopie in Verbindung mit der Biopsie und die Endosonographie zur Beurteilung der Wandinfiltration als **obligat** anzusehen. Das abdominelle CT gilt als **fakultative** Untersuchung und erlaubt die Beurteilung einer evtl. extragastralen Tumorausbreitung.

Chirurgische Therapie

Benigne NET des Magens, bis 1 (- 2) cm Durchmesser (überwiegend Typ I und II) ohne Angioinvasion und Tumorausdehnung jenseits der Submukosa, sollen endoskopisch abgetragen werden. Regelmäßige einjährige gastroscopische Kontrollen sind erforderlich.

Niedrig maligne NET des Magens, über 1 (- 2) cm (überwiegend Typ III)

Gehen gehäuft mit Lymphknoten- und z. T. mit Lebermetastasen einher und werden je nach Lokalisation mit einer subtotalen Magenresektion oder Gastrektomie mit regionaler Lymphadenektomie und ggf. Resektion der Lebermetastasen behandelt.

Hochmaligne NET des Magens, unabhängig von der Größe (Typ IIIb)

Gehen meist mit einer Lymphknotenmetastasierung einher und werden nach den Regeln des Adenokarzinoms des Magens behandelt

3.3 Neuroendokrine Tumoren des Duodenums

Sie treten am häufigsten in der Pars 1 und 2 des Duodenums auf. Es handelt sich überwiegend um Gastrinome. Hormonell inaktive NET des Duodenums treten auch auf, sind aber selten. Im Bereich der Papilla Vateri finden sich speziell Somatostatin-produzierende NET, die zum Zeitpunkt der Diagnose zumeist wie die Gastrinome zu Lymphknotenmetastasen geführt haben. Gelegentlich findet man in der Papilla auch schlecht differenzierte kleinzellige neuroendokrine Karzinome. Bei kleinen hormonell inaktiven duodenalen NET, die die Submukosa noch nicht überschritten haben, sind lokal resezierende Verfahren gerechtfertigt. Die chirurgische Therapie der malignen Tumoren richtet sich nach den onkologischen Prinzipien ihrer anatomischen Lage.

4. Jejunum – Ileum

Die meisten NET des Dünndarmes sind gut differenzierte Serotonin-produzierende EC (Enterochromaffin)-Zell-Tumoren (EC-Zell-Karzinome). Sie sind häufig multipel, metastasieren in Lymphknoten und können über eine desmoplastische Reaktion und dadurch bedingte Raffung des Mesenteriums zu einer lokalen Obstruktion und Verlegung des Darmlumens führen.

Symptome und biochemische Diagnostik

Bei etwa 30–45% der Patienten mit Ileum-NET wird die Diagnose erst anlässlich der Laparotomie wegen Dünndarmileus gestellt, wobei die Patienten häufig über unerklärte, oft jahrelang vorausgehende Bauch-

schmerzen klagen. Die Tumoren führen zum Karzinoid-Syndrom, wenn Lebermetastasen vorliegen. Die biochemische Diagnostik umfasst die Bestimmung von 5-HIES im Urin sowie die Bestimmung von Serotonin und Chromogranin A im Plasma. Die Bestimmung von Serotonin im Serum ist aufgrund hoher Störanfälligkeit nur **fakultativ** bei besonderer Fragestellung zu rechtfertigen.

Bildgebende Diagnostik

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, die Koloskopie und ein Schnittbildverfahren sind **obligat**. Die röntgenologische Untersuchung nach Sellink ist aufgrund ihrer geringen Sensitivität **fakultativ** zu betrachten.

Perioperative Vorbereitung

Im Rahmen der Narkoseeinleitung und intraoperativ viszeraler Manipulationen im Abdomen kann eine massive Sekretion von biogenen Aminen bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom zum Auftreten einer lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-Krise mit und ohne bronchiale Obstruktion führen. Als Prophylaxe werden dem Patienten innerhalb der 24 Stunden vor dem Eingriff dreimal 500 µg Octreotid s. c. und während der Operation 100 µg Octreotid/h kontinuierlich infundiert.

Chirurgische Therapie

Unabhängig von der Tumorgöße oder Lokalisation werden NET des Dünndarmes nach initialer Freilegung der versorgten Gefäße und Ligatur am Abgang von der Arteria mesenterica superior mittels großzügiger Segmentresektion und regionaler Lymphadenektomie behandelt. Einer radikalen Ausräumung der Lymphbahnen kommt eine besondere prognostische Bedeutung zu, da Rezidive häufig von den regionalen Lymphknoten ausgehen. Ist diese Vorgehensweise im Rahmen des Ersteingriffes nicht erfolgt, sollte dies durch eine Reoperation gewährleistet werden. Eine prophylaktische Cholezystektomie ist im Hinblick 1) auf eine geplante Biotherapie zur Vermeidung einer symptomatischen Cholezystolithiasis und 2) zur Prävention einer accidentellen Embolisation der Gallenblasenarterie zwingend.

5. Appendix

Die meisten NET der Appendix werden inzidentell anlässlich einer Appendektomie entdeckt und finden sich an der Spitze des Organs. Trotz häufiger Infiltration der Muscularis propria bis hinein in die Mesoappendix zeigen sie in der Regel ein benignes Verhalten. Die sogenannten Becherzell-Karzinome sind dagegen immer als niedrigmaligne Karzinome einzuschätzen.

Chirurgische Therapie

Eine Metastasierung bei Tumoren kleiner als 2 cm praktisch ausgeschlossen ist, sind diese NET der Appendix durch eine Standard-Appendektomie ausreichend radikal behandelt. Bei Tumorgöße über 2 cm, Tumorsitz an der appendixbasis und einer Infiltration der Serosa ist nach onkologischen Kriterien eine Rechtshernikolektomie erforderlich.

6. Kolon

NET des Kolons sind extrem selten, treten vornehmlich im proximalen Kolon auf und sind häufig niedrig differenziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben die meisten dieser Tumoren bereits metastasiert. Die Diagnostik und Therapie erfolgt analog zum Kolonkarzinom.

Chirurgische Therapie

Als Verfahren der Wahl gilt bei Tumoren größer als 2 cm die onkologisch gerechte Kolonresektion inklusive Lymphadenektomie entsprechend dem Tumorsitz. Bei Tumoren < 2 cm kann eine endoskopische Abtragung oder eine Segmentresektion erfolgen. Wegen des langsamen Tumorwachstums ist bei fehlender R0-Resektabilität palliatives Debulking gerechtfertigt.

7. Rektum

Die meisten NET des Rektums sind klein und werden zufällig oder bei para-analen Blutungen festgestellt. Bei Tumoren größer als 2cm und Infiltration der Muscularis propria liegen in 60–80% bei der Diagnosestellung Fernmetastasen vor. Die Diagnose wird endoskopisch-bioptisch gestellt. NET des Rektums sind immer hormoninaktiv.

Bildgebende Diagnostik

Da bei einem Drittel der Patienten synchrone Adenokarzinome des Kolons zu finden sind, ist eine Koloskopie des gesamten Darmes **obligat**. Die transrektale Endosonographie liefert Hinweise auf die Infiltration der Muscularis propria und auf die regionale Lymphknotenbeteiligung. Da nur wenige Tumoren Somatostatinrezeptoren aufweisen, hat die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie keinen diagnostischen Stellenwert.

Chirurgische Therapie

Tumoren kleiner als 1 (– 2) cm werden endoskopisch entfernt. Die Behandlung von Tumoren größer als 1 (– 2) cm entspricht in Abhängigkeit vom Tumorsitz dem Vorgehen beim Adenokarzinom. Bei Fernmetastasen erfolgt eine lokal-radikale Primärtumorresektion und wenn möglich chirurgische und/oder systemische Metastasentherapie.

8. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren

Das Vorliegen von Lebermetastasen stellt bei den NET den wesentlichen prognosebestimmenden Faktor dar. Typischerweise liegen Metastasen meistens disseminiert in beiden Leberlappen vor. Es ist unklar, ob durch ein aggressives chirurgisches Vorgehen, einschließlich Lebertransplantation, die Überlebenszeit tatsächlich verlängert werden kann.

Die einzige Therapiemaßnahme mit kurativer Intention ist die chirurgische Resektion. Wegen des häufigen multizentrischen Auftretens ist die Zahl der Patienten mit resektablen Metastasen jedoch klein. Im Einzelfall kann nach strenger Selektion und Ausschluss extrahepatischer Metastasen eine Lebertransplantation erwogen werden.

Bei fehlender Resektabilität ist zur palliativen Behandlung der hormonassoziierten klinischen Symptomatik eine zytoreduktive chirurgische Therapie (Debulking) sinnvoll. Invasive Maßnahmen zur Palliation stellen an erster Stelle die Chemoembolisation, die regionale hypertherme Leberperfusion daneben (möglichst nur im Rahmen von Studien), die Radiothermoablation (RITA) und die Ablation mit dem CO₂-Laser (LITT) dar. Prospektive randomisierte Studien, die die Effektivität einzelner Maßnahmen beweisen, fehlen, sodass die Entscheidung für die einzelnen Therapiemöglichkeiten individuell zu treffen sind.

9. Systemische Therapie bei nicht resektablen Primärtumoren und/oder Metastasen neuroendokriner Tumoren

Grundsätzlich stehen neben der chirurgischen Therapie für die systemische Therapie fortgeschrittener neuroendokriner Tumoren sowohl bei klinischer Symptomatik im Sinne eines funktionellen Syndroms oder als auch zur antiproliferativen Therapie die systemisch applizierte medikamentöse Therapie sowie zunehmend auch die systemische Radionukleotidtherapie zur Verfügung.

9.1 Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie ist prinzipiell die Biotherapie, d. h. die Behandlung mit biologisch aktiven Peptiden (Somatostatinanaloga) oder Polypeptiden/Proteinen (Interferon- α), von der Chemotherapie zu unterscheiden. Hinzu kommt die antisekretorische symptomatische Therapie, die neben den Biotherapeutika auch andere Pharmaka berücksichtigt.

9.1.1 Biotherapie

9.1.1.1 Symptomatische Therapie

Zur Behandlung der Hypersekretionssyndrome stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, die je nach Hypersekretionssyndrom ihre spezifische Indikation haben:

- Karzinoid-Syndrom: Somatostatinanaloga (Octreotide oder Lanreotide; Dosis 3 x tgl. 50–500 μg s. c. in aufsteigender Dosierung nach Wirksamkeit; Octreotide 10–30 mg 1 x monatlich i. m. nach Wirksamkeit) bei Flush und/oder Diarrhöen; Interferon- α (5 Mio. IE 3 x wöchentlich s. c.) bei Flush; Loperamid (2–4 mg 1–3 x tgl. p. o.) bei Diarrhöen
- Zollinger-Ellison-Syndrom: Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol, Pantoprazol u. a.) nach Wirksamkeit in aufsteigender Dosierung
- Insulinom: Diazoxid (3–8 mg/kg tgl. in 2–3 Einzeldosen)

Für die weiteren, sehr seltenen Hypersekretionssyndrome (Glukagonom, Verner-Morison-Syndrom, ACTHom, GRHom) gelten die üblichen endokrinologischen Therapierichtlinien.

9.1.1.2 Antiproliferative Biotherapie

Die Induktion einer partiellen oder kompletten Remission ist mittels Biotherapie nicht möglich; allerdings sprechen experimentelle und klinische Daten für einen antiproliferativen Effekt von Biotherapeutika und damit ist deren Einsatz in antiproliferativer Indikation gerechtfertigt. Die antiproliferative Behandlung mit Somatostatinanaloga (z. B. 3 x tgl. 500 μg Octreotide s. c. oder 1 x monatlich 30 mg Octreotide i. m.) als auch Interferon- α (5 Mio. IE s. c. 3 x wöchentlich) hat sich bei nicht kurativ resektablen niedriggradig malignen neuroendokrinen Tumoren als in bis zu 50% der Fälle wirksam zur Krankheitsstabilisierung erwiesen. Höhere Dosierungen sind nur an geringen Fallzahlen untersucht worden und daher nicht als Standard zu empfehlen. Ein Vorteil durch die Kombination der beiden Therapeutika ist bei zwangsläufig höherer Nebenwirkungsrate nicht sicher nachzuweisen.

9.1.2 Chemotherapie

Eine Chemotherapie mit Einzelsubstanzen ist derzeit nicht als gesichert wirksam zu empfehlen. Die Wirksamkeit einer Polychemotherapie hängt stark von der Lokalisation des Primärtumors und dem Malignitätsgrad ab. So konnte bislang für niedriggradig maligne neuroendokrine Tumoren mit Primärlokalisierung im Mitteldarm bislang keine Wirksamkeit einer Polychemotherapie belegt werden.

Bei niedriggradig malignen neuroendokrinen Tumoren mit Primärlokalisierung im Vorderdarm konnte jedoch die Wirksamkeit einer Polychemotherapie bestehend aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil hinsichtlich Überlebenszeit und Induktion einer stabilen Erkrankungsphase belegt werden. Die in einer Untersuchung

überlegenen Kombination aus Streptozotocin und Doxorubicin führte jedoch zu erheblich höheren und gravierenderen Nebenwirkungsraten; ferner konnte in anderen Zentren die Überlegenheit von Doxorubicin im Vergleich zu 5-Fluorouracil nicht nachgewiesen werden. Die Empfehlung geht daher aktuell auch in Anbetracht der unklaren Datenlage hinsichtlich des spontanen Überlebens dieser Subgruppe neuroendokriner Tumoren zur Kombination aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil.

Für hochgradig maligne („anaplastische“) neuroendokrine Tumoren gilt hingegen die Polychemotherapie mit Cisplatin und Etoposid/VP16 als gesichert. Sie gilt hier als First-line-Therapie.

9.2 Radionukleotidtherapie

Die Behandlung Somatostatin-Rezeptor-exprimierender neuroendokriner Tumoren mit rezeptorvermittelter Radionukleotidtherapie stellt ein in jüngerer Zeit vergleichsweise tumor-spezifisches Therapieverfahren dar. Bislang kamen zwei Substanzen zum klinischen Einsatz:

- an DOT-D-Phe1-Tyr3-Octreotid gekoppeltes Yttrium⁹⁰ (⁹⁰Y-DOTATOC)
- an DTPA-D-Phe1-Octreotid gekoppeltes Indium¹¹¹ (¹¹¹In-Pentetreotid)

Zu ⁹⁰Y-DOTATOC liegen mittlerweile erste Ergebnisse mit größeren Fallzahlen von zwei Arbeitsgruppen vor: So wurde von 29 Patienten berichtet, bei denen zwei partielle Remissionen auftraten und bei 20 Patienten eine Stabilisierung erreicht wurde. Bei einem weiteren Kollektiv von 41 Patienten wurde mit ⁹⁰Y-DOTATOC ein objektiv Ansprechrate von 24% erreicht, eine Stabilisierung bei zusätzlichen 49%. Eine symptomatische Verbesserung trat bei 83% der Patienten mit Karzinoid-Syndrom und allen 5 Patienten mit opioidpflichtigen Schmerzen auf. Zum Ansatz mit ¹¹¹In-Pentetreotid existieren ebenfalls Veröffentlichungen, deren Ergebnisse an wesentlich geringeren Fallzahlen aber zurückhaltend zu betrachten sind. Ein Problem stellen jedoch Nephrotoxizität – in Einzelfällen – bis zur terminalen Niereninsuffizienz und Hämatoxizität dar.

Insgesamt stellt die rezeptorvermittelte (in situ) Radionukleotidtherapie ein sich in Entwicklung befindliches viel versprechendes Therapiekonzept für metastasierte, nicht kurativ resektable neuroendokrine Tumoren dar, dessen Sicherheit und Wirksamkeit erst in größeren klinischen Studien nachgewiesen werden muss. Daher empfiehlt sich eine Behandlung von Patienten nur im Rahmen klinischer Studien an ausgewiesenen Zentren.

Literatur

- 1 Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 38: 430–438, 1996
- 2 Baba Y, Miyazono N, Nakajo M et al. Localization of insulinomas. Comparison of conventional arterial stimulation with venous sampling (ASVS) and superselective ASVS. *Acta Radiologica* 172: 177, 200
- 3 Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C et al. 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumours. *Cancer* 83: 372–378, 1998
- 4 Böttger T, Junginger T, Beyer J, Düber C. Ist eine präoperative Lokalisationsdiagnostik beim organischen Hyperinsulinismus aus der Sicht des Chirurgen heute noch notwendig? *Chirurg* 67: 168, 1996
- 5 Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R et al. ITMO Association. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumours: A study by the Italian Trials in Medical Oncology group. *Cancer* 77: 402–408, 1996
- 6 Donow C, Pipeleers-Marichal M, Stamm B, Heitz PU, Klöppel G. Pathologie des Insulinoms und Gastrinoms. Lokalisation, Größe, Multizentrität, Assoziation mit der multiplen endokrinen Neoplasie Typ I und Malignität. *Dtsch Med Wochenschr* 115: 1386–1391, 1990
- 7 Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G et al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumours. *Cancer* 65 (9):1883–1890, 1990
- 8 Faiss S, Scherübl H, Rätz U et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 60: 469–476, 1999
- 9 Faiss S, Pape UF, Böhmig M et al. and the International Lanreotide and Interferon-alpha study group: Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon-a and the combination for therapy of metastatic neuroendocrine GEP-tumours. Eingereicht, 2002
- 10 Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke OM, Kaun M, Broelsch CE. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Langenbecks Arch Surg* 383: 62, 1998

- 11 Jensen RT, Gastrinoma. In: Bailliere's Clinical Gastroenterology. Gastrointestinal Endocrine Tumours. O'Shea D, Bloom SR (guest editors) Vol. 10/Nr. 4, Bailliere Tindall, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto, pp 603, 1996
- 12 Karges W, Schaaf L, Dralle H, Höppner W, Boehm O. Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 334, 2000
- 13 Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO. Current concepts in clinical surgery: Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1, *Langenbecks Arch Surg*, in press, 2002
- 14 Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours and related lesions. *World J Surg* 20: 132–141, 1996
- 15 Lairmore TC, Chen VY, DeBeneditti MK et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 6: 909, 2000
- 16 Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 68: 27–232, 1991
- 17 Moertel CG, Letkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaussen D. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 326: 519–523, 1992
- 18 Norton JA. Neuroendocrine tumours of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 31: 77, 1994
- 19 Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome: Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 215: 8, 1992
- 20 O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G et al. Treatment of carcinoid syndrome. A prospective cross-over evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 88: 770–776, 2000
- 21 Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 351: 417–418, 1998
- 22 Plöckinger U, Wiedenmann B. Systemic therapy for metastatic or residual extrapancreatic neuroendocrine tumours. In: *Surgical Endocrinology: A clinical syndromes approach*. Eds: Doberty GM, Skogseid B. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 461–467, 2001
- 23 Ricke J, Klose K-J. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 62: 39, 2000
- 24 Rothmund M, Angelini L, Brunt M et al. Surgery for benign unsulinoma: An international review. *World J Surg* 14: 393, 1990
- 25 Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumours. *Digestion* 62: 73, 2000
- 26 Schindl M, Kaserer K, Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumours. *Arch Surg* 136: 49, 2001
- 27 Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. World Health Organization International Histological Classification of endocrine tumours, ed. 2 New York, Springer, 2000
- 28 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: A clinical phase II study. *Ann Oncol* 12 (7): 941–945, 2001
- 29 Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: General recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22: 309–318, 1998
- 30 Wiedenmann B, Plöckinger U. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. In: *Oxford Textbook of Oncology, Second Edition*, Eds. Robert Souhami R, Tannock L, Bergsagel DE, Hohenberg P, Horiot J-C, Oxford University Press, 2819–2836, 2001
- 31 Zeiger MA, Shawker TH, Norton JA. Use of intraoperative ultrasonography to localize islet cell tumours. *World J Surg* 17: 448, 1993
- 32 Zimmer T, Ziegler K, Bäder M et al. Localization of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 35: 471–475, 1994

Weitere Exemplare stehen den Beziehern der Mitteilungen der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE zum Stückpreis von EUR 2,- (inkl. MwSt./zzgl. Versandkosten) zur Verfügung. Bitte bestellen Sie unter Angabe der Nummer direkt bei

KARL DEMETER VERLAG im Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Grundlagen der Chirurgie

erscheinen im Auftrag des Präsidiums
der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Redaktion: Prof. Dr. med. Th. JUNGINGER
Klinik und Poliklinik für Allgemein-
und Abdominalchirurgie
Universitätsklinikum
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

 **Demeter Verlag**