

N. Tiling¹ · J. Ricke² · B. Wiedenmann¹

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikum Charité der Humboldt Universität zu Berlin

² Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Charité der Humboldt Universität zu Berlin

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)

Klassifikation und Diagnostik

Zum Thema

Neuroendokrine Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) sind mit 1–2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr selten. Die Namensgebung beruht auf tumor- und zellbiologischen Gemeinsamkeiten neuronaler und endokriner Zellen, die beide in ähnlicher Form Peptidhormone und biogene Amine synthetisieren und ausschütten können. Die Einteilung der NET erfolgt nach

- ▶ ihrer Primärlokalisation,
- ▶ ihrer Funktionalität, Hormonaktivität,
- ▶ dem Ausmaß der Tumorausbreitung,
- ▶ der Differenzierung und dem damit verbundenen Proliferationsvermögen,
- ▶ dem Erbgang (sporadisch vs. hereditär/MEN 1).

Aufgrund ihres meist langsamen Wachstums werden NET z.T. erst nach jahrelangem symptomlosem Fortschreiten symptomatisch, einmal unter dem Aspekt der zunehmenden Funktionalität oder zum anderen aufgrund von lokalen tumorbedingten Obstruktionen und Raumforderungen. Somit können zwischen dem Auftreten von funktionellen und nichtfunktionellen Symptomen und der Erstdiagnose häufig mehrere Jahre (durchschnittlich 6 Jahre) vergehen.

Schlüsselwörter

Neuroendokrine Tumoren (NET) · Gastroenteropankreatisches (GEP) System · Klassifikation · Diagnose

Klassifikation

Einteilung nach Histologie

Entsprechend der neuen WHO-Klassifikation (2000; [1, 2]) werden die neuroendokrinen Neoplasien des GEP-Systems in gut differenzierte endokrine Tumore (Karzinoid), gut differenzierte endokrine Karzinome (malignes Karzinoid, Ki-67 >2–5%) und schlecht differenzierte endokrine Karzinome (kleinzelliges Karzinom, Ki-67 >15%) unterteilt. Die zur Einordnung entscheidenden Kriterien sind hierbei die Tumorgroße, Morphologie der Tumorzellen, Angioinvasion, Anzahl der Mitosen bzw. die Erfassung des Proliferationsindex Ki-67/MIB-1, der immunhistochemisch bestimmt wird [3, 4].

Die zelltypspezifische Charakterisierung neuroendokriner Tumore erfordert neben der konventionellen Hämatoxylin-Eosin-Färbung zusätzlich den Einsatz der immunhistologisch verwendbaren Markermoleküle Synaptophysin und Chromogranin A. Aufgrund der oft unspezifischen Ergebnisse mit der früher oft eingesetzten neuronenspezifischen Enolase (NSE) sollte diese nicht mehr zum Einsatz kommen. Der zusätzliche immunhistochemische Einsatz einzelner Antikörper gegen Hormone ist nur gezielt – bei Vorhandensein eines Hypersekretionssyndroms (z. B. Gastrin beim Zollinger-Ellison-Syndrom) – gerechtfertigt [5]. Für die Beurteilung der Dignität gastraler NET sind Antikör-

per gegen den vesikulären Monoaminttransporter (VMAT) vom Subtyp 2 wertvoll, da hiermit eine Differenzierung zwischen benignen ECLomen (gastraler NET vom Typ I assoziiert mit chronisch atrophischer Gastritis und Hypergastrinämie) und malignen gastralen NET (Typ III) ermöglicht wird [6, 7]. VMAT 2 scheint hierbei nur bei benignen NET des Magens immunreaktiv zu sein.

Einteilung nach Primärlokalisation und ontogenetischer Herkunft

Die Einteilung der NET nach der Lokalisation des Primärtumors ist prognostisch bedeutsam. Eine grobe, ontogenetische Einteilung der NET in Tumore des Vorderdarms (vom Ösophagus bis zum Treitz-Band; Foregut), Mitteldarms (kaudal des Treitz-Bandes bis zur linken Kolonflexur; Midgut) und Hinterdarms (distal der linken Kolonflexur bis Rektum; Hindgut) ist initial hilfreich [8, 9]. Die prognostische Relevanz liegt hierbei in unterschiedlichen 5-Jahres-Überlebensraten (5-J-ÜLT) von Vorder-, Mittel- und Hinterdarmtumoren (etwa 45%, 61% bzw. 72% bei allen Stadien). Die

Prof. Dr. Bertram Wiedenmann

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikum Charité der Humboldt Universität zu Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Übersicht

Prognose verschlechtert sich – ebenso wie bei nicht neuroendokrinen Karzinomen – beim Vorliegen von Fernmetastasen. So sinkt die 5-J-ÜLT im Vergleich von lokal fortgeschrittener zu metastasierter Erkrankung von etwa 75% auf etwa 18%, 30% bzw. 19% für Vorder-, Mittel- und Hinterdarmtumore [10]. Die beste Prognose hat ein lokal beschränkter NET der Appendix mit einer 5-J-ÜLT von 94%, NET des Rektums haben eine ähnlich gute Prognose (81%). Dagegen liegt die 5-J-ÜLT beim NET des Pankreas nur bei 34%.

Die Primärlokalisation des Tumors beeinflusst auch die Funktionalität und das Metastasierungsrisiko. So liegt das Risiko des Vorhandenseins von Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beim Gastrinom, Glukagonom und bei nichtfunktionellen NET bei etwa 60%, beim VIPom etwas niedriger, hingegen beim Insulinom bei nur 5–10%. Vorderdarmtumore sind hauptsächlich durch die Freisetzung von Peptidhormonen gekennzeichnet und führen so zu Hypersekretionssymptomen und -syndromen (Tabelle 1). Während Vorderdarmtumore praktisch nie ein Karzinoidsyndrom aufweisen, ist das Karzinoidsyndrom für Mitteldarmtumore pathognomonisch. Ein Karzinoidsyndrom ist praktisch immer mit dem Vorhandensein von Lebermetastasen vergesellschaftet (Umgehung der hepatischen Metabolisierung der Sekretionsprodukte). Hinterdarmtumore sind durchweg hormoninaktiv/nichtfunktionell [9, 10, 11].

Einteilung nach der Funktionalität

Etwa die Hälfte aller NET sind funktionell, sodass die exzessive Freisetzung von Peptidhormonen und biogenen Aminen ins Blut zum Auftreten spezifischer Hypersekretionssyndrome führt (z. B. Zollinger-Ellison- oder Karzinoidsyndrom). Bedingt durch eine vermehrte Sekretion von Tachykinen und Serotonin kommt es im Falle des Karzinoidsyndroms zu einer verstärkten Darmmotilität und gastrointestinalen Sekretion [12]. Obwohl sich funktionelle und nichtfunktionelle NET morphologisch praktisch nicht unterscheiden und auch in ähnlichem Umfang sekretionsfähig scheinen (z. B. ähnliche Chromogranin-A-Sekretion), synthetisieren, prozessieren und sezernieren nur funktionelle

Tabelle 1

Klinische Symptome und Syndrome funktioneller neuroendokriner Tumore des gastroenteropankreatischen Systems und entsprechende Labordiagnostik

Funktionaler Tumor/Syndrom	Klinik/Symptomatik	Labortest
Insulinom	Bewusstseins Einschränkungen, Sehstörungen, Nüchternhypoglykämien	Glukose i.S., Insulin i.S., Proinsulin i.S., Fastentest
Gastrinom, Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	Rezidivierende peptische Ulzera (v. a. duodenal), sekretorische Diarrhö, Maldigestion	Gastrin i.S., Sekretinstimulationstest
VIPom, Verner-Morrison- oder WDHA-Syndrom	WDHA-Syndrom: exzessive sekretorische Diarrhö, Exsikkose, Hypo- oder Achlorhydrie, Hypokaliämie	Vasoaktives intestinales Polypeptid i.S.
Glukagonom	Dermatitis (nekrolytisches migrierendes Erythem), Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus, Gewichtsverlust	Glukagon i.P., Glukose i.S.
GRFom	Akromegalie	GRH i.S. (Growth Releasing Hormone)
Somatostatinom	Diabetes mellitus, Gallensteine	Somatostatin i.S.
Karzinoidsyndrom	Flush, sekretorische Diarrhö, Endokardfibrose des rechten Herzens, Bronchokonstriktion	5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Sammelurin

Tumoren aktive Peptidhormone und biogene Amine [3, 4, 9, 12].

Entsprechend der exzessiven Freisetzung spezifischer Hormone lassen sich funktionelle NET z. B. in Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome etc. einteilen (Tabelle 1).

Einteilung nach molekulargenetischen Kriterien

Neuroendokrine Tumore treten in der Mehrzahl der Fälle (>90%) sporadisch auf. Bei NET des „Foreguts“ kommt allerdings in bis zu 25% der Fälle (v. a. Pankreas und Duodenum) eine familiäre Häufung im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) vor. Hierbei kommt es zu einem parallelen Auftreten von NET, Neoplasien der Adenohypophyse, Nebenschilddrüse und des Vorderdarms (v. a. Pankreas und Duodenum). Am häufigsten werden hierbei Gastrinome beobachtet, die in der Regel multipel auftreten. Molekulargenetische Grundlage ist hierfür eine

Keimbahnmutation des Meningens auf dem Chromosom 11q13 [13].

Laborchemische Diagnostik, Provokationstests

Chromogranin A im Serum

Die Bestimmung von Chromogranin A (CgA) im Serum als Breitspektrummarker für NET stellt ein relativ sensitives Verfahren dar [14, 15]. Als Bestandteil der Membran der Sekretgranula von neuroendokrinen Zellen wird CgA im Rahmen der Hypersekretion mit Peptid- und Polypeptidhormonen kosezerniert. Erhöhte Chromogranin-A-Blutspiegel finden sich bei fast allen metastatischen NET und sind in Abhängigkeit einzelner Hypersekretionssyndrome z. B. mit erhöhten Werten von 5-HIES im 24-h-Urin wie beim Karzinoidsyndrom assoziiert.

Während CgA im Rahmen der Erstdiagnose für die artspezifische Diagnose wie auch für die Erfassung des Tu-

morausmaßes einen wertvollen diagnostischen Parameter darstellt, ist dessen Wert für die Verlaufsbeurteilung nicht eindeutig gesichert [16]. Aktuelle Untersuchungen weisen daraufhin, dass die Sekretion von Chromogranin A neuroendokriner Tumorzellen möglicherweise von der Aktivität sog. T/R-Typ-Kalziumkanäle abhängig ist [17].

5-HIES im 24-h-Urin

Bei NET-Patienten mit Karzinoidsyndrom ist die enzymatische Umwandlung von Tryptophan in Serotonin gesteigert. Als Folge tritt eine vermehrte Ausscheidung des Serotoninmetaboliten (5-Hydroxyindolessigsäure, 5-HIES, messbar im 24-h-Urin) auf. Der Nachweis einer erhöhten 5-HIES Konzentration im 24-h-Urin ist spezifisch und sensitiv für NET des Mitteldarms, selten jedoch für NET des Vorder- und Mitteldarms. Zusätzlich ist eine Erhöhung vom Auftreten einer Flushperiode im Sammelzeitraum abhängig. Bei der Bestimmung von 5-HIES im Sammelurin sollten entsprechende diätetische Vorgaben eingehalten werden, um falsch positive Werte zu vermeiden.

Die Bestimmung von Serotonin im Blut spielt aufgrund zu hoher interindividueller wie auch individueller tageszeitlicher Schwankungen eine absolut untergeordnete Rolle in der klinischen Diagnostik.

Hormone

Bei funktionellen NET ist der gezielte biochemische Nachweis einzelner Hormone wie z. B. Insulin beim Insulinom, Gastrin beim Zollinger-Ellison-Syndrom etc. zusammen mit CgA absolut ausreichend (s. a. Tabelle 1).

Beweisend z. B. für ein Gastrinom ist der Nachweis eines basalen Serumgastrinwertes von >1000 pg/ml in Kombination mit einem intragastralen pH-Wert $<2,5$. In seltenen Fällen kommen Gastrinome vor, bei denen wiederholt normale basale Serumgastrinspiegel gemessen werden konnten. Hierbei werden kleine, bioaktive Gastrinfragmente sezerniert, die mit den herkömmlichen Radioimmunoassays nicht detektiert werden können. In diesen Fällen sollte eine Bestimmung des amidierten Gastrins sowie des totalen Progastrinpro-

duktes kombiniert mit einem Sekretintest (s. unten) erfolgen [18].

Sekretinstimulationstest

Liegt bei gastraler Hyperazidität der basale Gastrinwert in einem Bereich von $150-1000$ pg/ml, kann die Diagnose mit Hilfe eines Gastrinstimulationstests gestellt werden (2 IE/kgKG Sekretin als i.v.-Bolus, Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 2, 5, 10, 15 und 30 min). Als pathologisch gilt, wenn die Differenz der basalen zur stimulierten Gastrinkonzentration 200 pg/nl überschreitet. Typischerweise kommt es zu einem raschen Serumgastrinanstieg in den ersten 2-5 min [15].

In seltenen Fällen kann bei normalen basalen Gastrinwerten trotzdem ein Gastrinom vorliegen [18]. Zum einen kann dann die Diagnose mit einem pathologischen Sekretintest gestellt werden [18] und zum anderen gibt es Fälle, in denen eine Splice-Variante des Sekretinrezeptors trotz Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms auch einen negativen Sekretintest erklären kann [19].

Fastentest

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines organischen Hyperinsulinismus (Insulinom) mit bestehenden Nüchternhypoglykämien kommt der Fastentest zum Einsatz. Hierbei darf der Patient über 72 h nur kalorienfreie Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Glukose- und Insulinbestimmung sollte unter stationären Bedingungen 3-stündlich erfolgen. Als pathologisch gilt ein Insulin(μ U/ml)-Glukose(mg/dl)-Quotient $>0,3$. Bei gesunden Individuen wird ein Glukosewert auch bei längerem Fasten über $2,8$ mmol/l beobachtet.

Symptomatik

Karzinoidsyndrom

Bei etwa der Hälfte der neuroendokrinen Tumore ist eine Funktionalität zu beobachten. Die häufigsten Symptome sind hierbei Diarrhö, Flush und Asthma.

Der Flush tritt in Form einer plötzlich auftretenden Hautrötung der oberen Körperhälfte, im Bereich des Gesichts (v. a. Nasenrücken, Wangenknochen),

Halses und oberer Thoraxapertur (V-ähnlicher Ausschnitt) auf. Die Hautveränderungen sind zunächst hellrot und treten für Sekunden oder Minuten auf, im weiteren Krankheitsverlauf werden die Veränderungen livide und können als flächiger persistierender Flush imponieren (fixierter Flush, Ausbildung von Teleangiektasien). Begleitend zu der sichtbaren Hautrötung tritt ein Wärmegefühl auf, das v. a. in der oberen Körperhälfte angegeben wird und auch ohne sichtbaren Flush auftreten kann. Häufig existieren für den Flush konkrete und reproduzierbare Auslöser wie z. B. Alkohol oder Stress. Verursacht wird der Flush wahrscheinlich durch eine vermehrte Sekretion von Kallikrein und Bradykinin, einem potenten Vasodilatator.

Die sekretorische Diarrhoe als zweithäufigstes Symptom findet v. a. durch erhöhte Serotoninplasmaspiegel eine Erklärung. Serotonin steigert u. a. die gastrointestinale Sekretion und Motilität und vermindert die intestinale Absorption.

Die Ursache der beim Karzinoidsyndrom auftretenden Endokardfibrose oder Peritonealfibrose ist ungeklärt. Möglicherweise bewirkt ebenfalls die erhöhte Serotoninkonzentration eine gesteigerte Fibroblastenproliferation [12].

Insulinome

Die zu 99% im Pankreas gelegenen und typischerweise kleinen Insulinome zeigen als Leitsymptom vor allem im Nüchternzustand auftretende Hypoglykämien bis hin zu neuroglukopenischen Symptomen wie Krampfanfällen oder hypoglykämische Komata. Weiterhin treten als Symptome Bewusstseinsveränderungen, psychiatrische oder neurologische Symptome und Sehstörungen auf. Als wertvolles diagnostisches Werkzeug dient der Fastentest (s. oben).

Gastrinome

Gastrinome sind klinisch durch die Trias von Hypergastrinämie, vermehrter Säuresekretion und multiplen Ulzerationen des oberen Gastrointestinaltraktes (v. a. der Pars descendens, horicontalis und ascendens des Duodenum) gekennzeichnet (Zollinger-Ellison-Syndrom). Häufiges Erstsymptom ist die Diarrhö, die sekretorisch bedingt ist. Sie findet ih-

Übersicht

re Erklärung in der Freisetzung großer Mengen von Salzsäure, wodurch es zu einer Denaturierung von Proteinen im Darmlumen und in der intestinalen Schleimhaut kommt, was wiederum zu einer Einschränkung des Effekts der Gallensäure auf die Resorption von Fetten hat. Schließlich kann sogar auch eine intestinale Zottenatrophie vorliegen. Gastrinome sind meist im Pankreas oder Duodenum lokalisiert und können auch multipel vorkommen.

VIPome

Aufgrund einer exzessiven Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) kommt es bei den – typischerweise im Pankreaskopf lokalisierten – VIPomen (auch: WDHA-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom) zum Auftreten von sekretorischen Diarrhöen. In diesem Zusammenhang kommt es zu einer Dehydratation, verbunden mit Hypo- oder Achlorhydrie und Hypokaliämie (Watery Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria, WDHA). Die Stuhlvolumina können hierbei bei >1–3 l/Tag liegen. Weitere Symptome sind Gewichtsabnahme, Bauchschmerzen und selten auch Flush.

Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren

Bei fehlender Funktionalität bzw. Hormonaktivität werden die meist langsam wachsenden nichtfunktionellen neuroendokrinen Tumoren erst durch lokal obstruktive oder verdrängende Eigenschaften klinisch funktionell. Klassische Symptome sind hierbei die intermittierend auftretenden, abdominalen Beschwerden im Sinne einer Stenosesymptomatik. Bei zunehmender hepatischer Metastasierung kann auch bei nichtfunktionellen atypischen neuroendokrinen Tumoren (erst bei großer Tumormasse) eine Funktionalität auftreten [12].

Bildgebende Diagnostik

Die geringe Inzidenz neuroendokriner Tumoren begründet den Umstand, dass nur unzureichend evidenzbasierte Daten zur diagnostischen Bildgebung zur Verfügung stehen. Darüber hinaus dürfen neuroendokrine Tumoren als überaus heterogen hinsichtlich subgruppen-

spezifischer bildgebender Eigenschaften gelten [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. Entsprechend uneinheitlich sind die diagnostischen Strategien, die auch an großen klinischen Zentren für neuroendokrine Tumore gelten [29].

Einigkeit besteht insbesondere in der Nutzung der herausragenden biochemischen Eigenschaften der Mehrzahl neuroendokriner Tumore, die entscheidende Vorteile für die Bildgebung an die Hand geben. Mit der Entwicklung In¹¹¹-markierten Somatostatins ist über die Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) bei Rezeptorpositivität des Tumors ein wirksames Instrument für eine umfassende Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik verfügbar. Eine weitere, jedoch deutlich seltener nutzbare Eigenschaft neuroendokriner Tumore ist im Vergleich zu anderen körpereigenen Geweben ein auffälliger Gefäßreichtum, der insbesondere der Spiral- und Mehrzeilen-CT, aber auch künftigen, neuen perfusionsgestützten Aufnahmetechniken beispielsweise der MRT Anhaltspunkte bietet.

An dieser Stelle sei vorgreifend bereits erwähnt, dass die ¹⁸FDG-PET keine Vorteile für die Diagnostik neuroendokriner Tumore bietet [30]. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass NET im Vergleich zum umgebenden Gewebe keinen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen. Andere Tracer, die wie z. B. 5-Hydroxytryptophan auf die hormonellen Aktivitäten der neuroendokrinen Tumore zielen, finden derzeit außerhalb von Studienprotokollen ebenfalls keinen Platz [31].

Im Folgenden sollen sowohl rationale diagnostische Strategien aufgezeigt als auch Hinweise für den effizienten Einsatz röntgendiagnostischer Techniken gegeben werden. Leider finden sich in der Literatur keine sinnvoll nutzbaren Daten hinsichtlich der Kosteneffektivität diagnostischer Maßnahmen.

Strategien der bildgebenden Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Die im Folgenden beschriebenen Strategien zur Bildgebung stützen sich unter anderem auf Empfehlungen, die im Jahre 2001 als Ergebnis mehrerer Konsensuskonferenzen im europäischen Rahmen erarbeitet wurden [32].

Suche nach Primärtumor

Die häufigste klinische Fragestellung zu neuroendokrinen Tumoren dürfte die Suche nach dem Primarius bei – durch Metastasen oder biochemische Tests – verdächtigem neuroendokrinen Tumor sein [27, 33]. Die SRS erreicht in der Literatur eine Sensitivität für Vorder-, Mittel- und Hinterdarntumore von bis zu 90% bei hoher Spezifität [34], wobei Hinterdarntumore häufiger rezeptornegativ sind und meist über endoskopische Techniken lokalisiert werden können. Das weitere Vorgehen bei rezeptornegativen Tumoren stützt sich in der Regel auf die computertomographische Bildgebung von Thorax und gesamtem Abdomen in Kombination mit der endoskopischen Abklärung der erreichbaren Hohlorgane. Bei ausbleibendem Erfolg bietet sich die Abklärung von Lokalisationen an, die durch die oben genannten Techniken nur unzureichend abgebildet werden. Insbesondere rezeptornegative kleine Mitteldarntumore stellen für die bildgebende Diagnostik eine Herausforderung dar. Häufig bleibt auch das Entero-lyklyma nach Sellink trotz Kombination mit CT oder MRT negativ [35, 36, 37].

Ein dezidiertes Vorgehen bei der diagnostischen Aufarbeitung tumorverdächtiger Veränderungen im Bereich des Pankreas gibt es bisher nicht. Klinisch und biochemisch können häufig schon vorab die Entitäten wie Gastrinome oder Insulinome etc. vermutet werden. Eigene bildgebende Gesetzmäßigkeiten erfüllt aus dieser Gruppe nur das Insulinom, das in nur etwa 10% SRS-positiv ist [22, 38]. Hinweise auf höhere Somatostatinrezeptorexpression bei malignen Insulinomen legen den fakultativen Einsatz der SRS in diesen Ausnahmefällen nahe.

Bei Insulinomen ohne Anhalt für Malignität wird insbesondere die Endosonographie für die Pankreasdiagnostik favorisiert [38, 39]. In letzter Zeit wurden durch die Entwicklung neuer Sequenzprotokolle der MRT und die Einführung des Spiral- oder Mehrzeilen-CT mittlerweile auch Sensitivitäten von über 90% bei einer Spezifität um 75% für Pankreas malignome erreicht [24]. Darüber hinaus bieten die schnittbildgebenden Verfahren den Vorteil des Einschlusses einer umfassenden Umgebungsdiagnostik in einer Sitzung („One-Stop-Shop“).

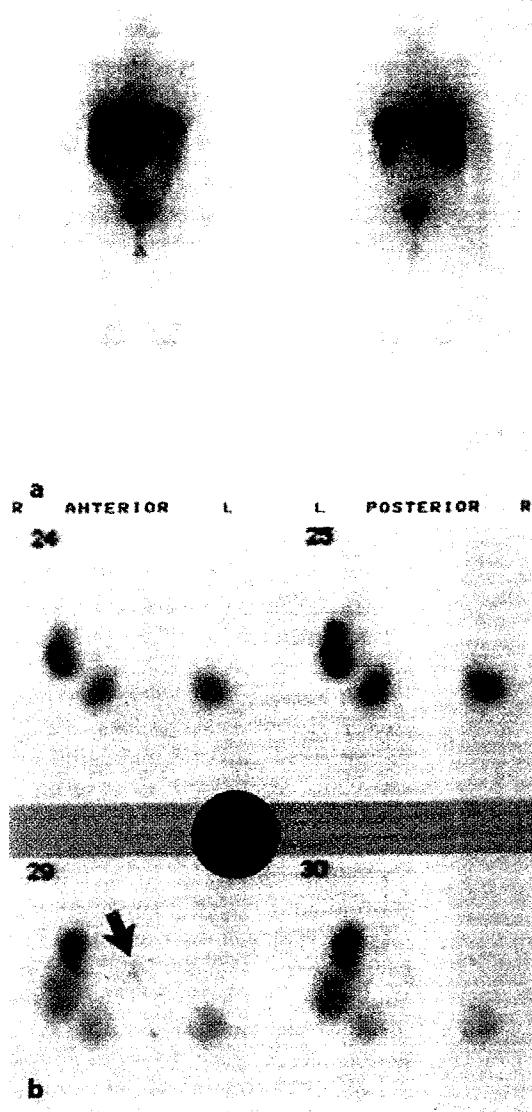


Abb. 1a,b ◀ 58-jähriger Patient mit hepatisch metastasiertem neuroendokrinen Tumor des Pankreas. Die anterioren und posterioren Übersichtsaufnahmen der Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) zeigen eine diffuse Mehrspeicherung der Leber. In der axialen SPECT („single photon emission computed tomography“) Nachweis eines mehrspeichernden Herdes in Projektion auf den Pankreaskopf (Pfeil) als Hinweis auf den Primärtumor

Erwähnt werden sollte, dass bei Insulinenomen in Verbindung mit einem MEN-I-Syndrom bei häufig multifokaler Pankreasmanifestation das venöse „Sampling“, das in einzelnen Zentren noch verfügbar ist [20, 41].

Für alle anderen funktionellen oder nichtfunktionellen neuroendokrinen Tumore des Pankreas gilt ebenfalls die oben genannte hohe Sensitivität in der SRS [34, 42, 43]. Bei Negativität und gewünschter Abklärung des Pankreas besteht auch hier die Möglichkeit einer Sequenz endosonographischen und magnetresonanztomographischen Vorgehens [40, 44, 45]. Ergänzend sollte berücksichtigt werden, dass bei angenommenem Gastrinom zur Detektion du-

odenaler Manifestationen, die bei Assoziation mit einem MEN-I-Syndrom in immerhin 80% der Fälle auftritt, die endoskopische Diagnostik essenziell ist [20]. Darüber hinaus können begleitende peptische Ulzera identifiziert werden.

Metastasensuche

Das zweite klinisch häufige Szenario der Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren dürfte die Feststellung der metastatischen Ausbreitung eines neuroendokrinen Tumors sein. Prinzipiell spielt auch hier die Somatostatinrezeptorzintigraphie die zentrale Rolle (Abb. 1; [34, 42, 43]). In der Regel wird sich die weitere Ausbreitungsdi-

agnostik an den in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Vorgaben orientieren und insbesondere auf die computertomographische Diagnostik von Thorax und Abdomen stützen.

Untersuchungstechnik

Es ist allgemein akzeptiert, dass die Qualität sonographischer Untersuchungen einer erheblichen Untersucherabhängigkeit unterliegt. Prinzipiell gilt Ähnliches insbesondere bei fehlender Standardisierung sowohl für die Durchführung als auch für die Befundung der MRT, CT, SRS usw. Aus diesem Grund wurden in das Bemühen um eine Konsensempfehlung für die Diagnostik neuroendokriner Tumore auch Empfehlungen für standardisierte Untersuchungstechniken der einzelnen Modalitäten integriert [32]. Zum wahlweisen Einsatz der CT versus der MRT ist zu bemerken, dass bei freier Verfügbarkeit der jeweiligen Modalitäten eine höhere Sensitivität für Leber- oder Pankreasraumforderungen mittels moderner kontrastmittelgestützter MRT zu erwarten ist [40, 46]. Der Vorteil der CT liegt bei allenfalls geringfügig minderer Sensitivität für Leber- und Pankreasdiagnostik in der Überlegenheit der Thoraxuntersuchung sowie in der unkomplizierteren Darstellung intraperitonealer Strukturen (letzteres gilt für den üblichen klinischen Standard).

Somatostatinrezeptorzintigraphie

Von besonderem Wert in der SRS ist die Vorbereitung der Patienten mit Laxanzen bzw. Darmreinigung für die 24-h- und sonstige Spätaufnahmen. Es empfiehlt sich der Einsatz von Zwei- oder Dreikopfkameras. Appliziert werden sollten 200 MBq, die minimale Zahl der Counts sollte bei 500.000 liegen. Nach 4 h werden planare abdominelle Bilder anterior und posterior erstellt, 24 h p.i. anteriore, posteriore, links und rechts laterale, anteriore und posteriore Schrägaufnahmen des oberen Abdomens, anteriore und posteriore Aufnahmen von Kopf, Thorax und unterem Abdomen. Laterale oder schräge Aufnahmen werden wenn nötig ergänzt. Spätaufnahmen 30–48 h p.i. anterior und posterior im Bereich des Abdomens sind optional insbesondere zur Differenzierung von

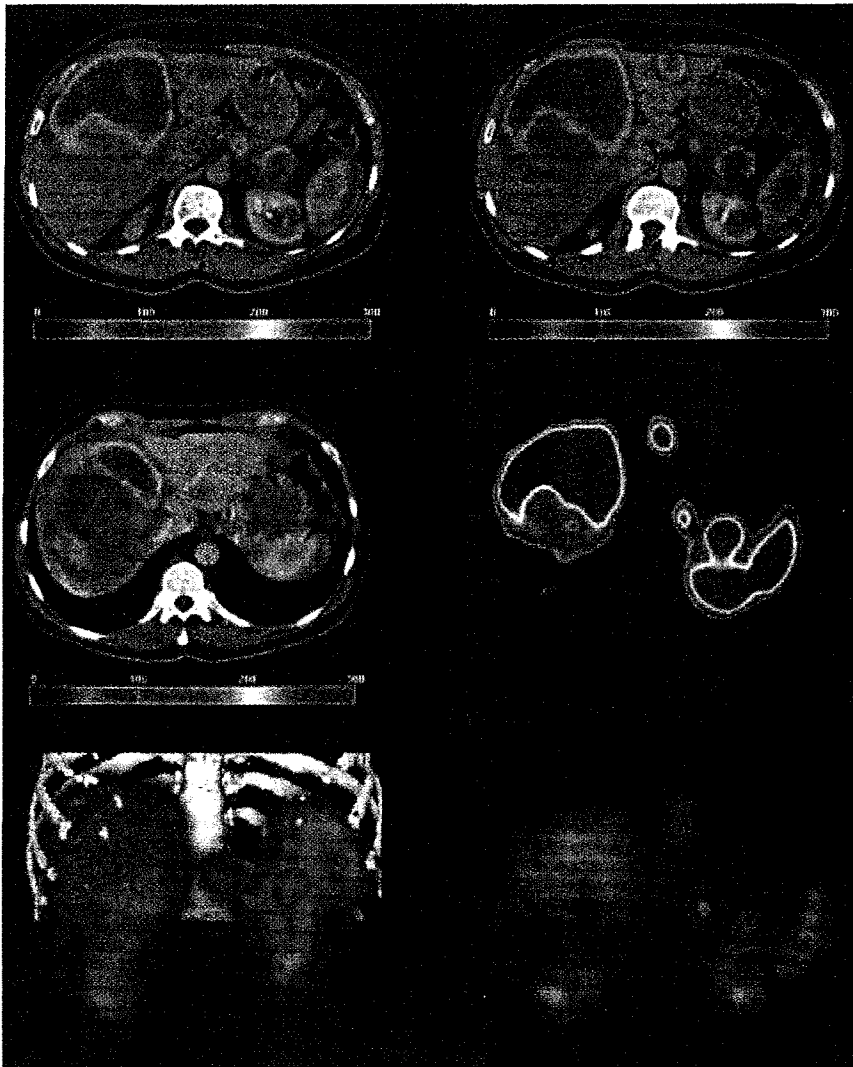


Abb. 2a-f ▲ Fusion computertomographischer Bilder sowie der SPECT-Aufnahmen einer SRS bei einer 43-jährigen Patientin mit gleichfalls hepatisch metastasiertem neuroendokrinen Tumor des Pankreas. Mehrspeicherung der SRS (rot kodiert) in beiden Leberlappen sowie in Projektion auf den Pankreasschwanz und, als Beweis eines zweiten pankreatischen Herdes, in Projektion auf den Pankreaskorpus

Darmaktivität. Ergänzende SPECT (Schichtaufnahmen; Abb. 2) sowohl des Abdomens wie des Thorax empfehlen sich 24 h p.i. als Ersatz für Schrägaufnahmen in 6° schrittweiser Rotation über 360°/40–60 s. Für die Ganzkörperaufnahmen sollte die Scangeschwindigkeit 3 cm/min nicht überschreiten [34, 47].

Computertomographie

Für die Computertomographie ist die Ausnutzung unterschiedlicher Kontrastmittelphasen insbesondere bei Untersuchung der Leber oder des Pankreas

wertvoll. Für die Leber haben sich zwei- oder dreiphasige Protokolle bewährt, die die arterielle, portalvenöse und venöse Phase der Kontrastmittelanflutung des Lebergewebes berücksichtigen und gegebenenfalls unterschiedlich perfundiertes metastatisches Gewebe verbessert abgrenzen. Gleiches gilt mit Reduktion auf zweiphasige Protokolle für die Untersuchung des Pankreas; hier gilt die Untersuchung in arterieller und venöser Phase. Am besten gelingt die Einstellung der Verzögerung unter Einbeziehung der individuellen Kreislaufzeiten mit Protokollen, die das Anfluten des Kon-

trastmittels in der Aorta detektieren und erst dann die eigentliche Sequenz auslösen. Andernfalls können Näherungswerte für die arterielle Phase in Leber und Pankreas von 18 s, 40 s portalvenös, 70 s venös gelten.

Die notwendige Kontrastmittelmenge richtet sich nach den Möglichkeiten des eingesetzten CT: moderne Mehrzeilen-CT ermöglichen das Scannen der arteriellen, portalvenösen und venösen Kontrastmittelpphase bei einmaliger Applikation von 100 ml jodhaltigem Kontrastmittel. In jedem Fall gilt, dass der Einsatz von Kontrastmitteln in der computertomographischen Diagnostik neuroendokriner Tumore unverzichtbar ist.

Magnetresonanztomographie

Aufgrund der Komplexität der magnetresonanztomographischen Untersuchungstechnik kann hier nur oberflächlich Stellung genommen werden. Insbesondere für die Pankreasdiagnostik gilt die Nützlichkeit der Kombination von MR-Cholangio-Pancreaticographie (MRCP) mit der MR-Angiographie (MRA) und der tomographischen Darstellung in einer Sitzung. Auch für die MRT gilt die Unverzichtbarkeit des Einsatzes geeigneter Kontrastmittel. Bewährt haben sich in der Diagnostik von Pankreastumoren neben der MRCP und der MRA der Einsatz fettsaturierter T1-gewichteter Sequenzen vor und nach Applikation von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel zur Abgrenzung von gesundem Pankreasparenchym sowie native T1-gewichtete Sequenzen zur Infiltrationsdiagnostik in umgebendes Gewebe [24].

Hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Lebermetastasen werden insbesondere mit eisenhaltigen Kontrastmitteln erreicht. Empfehlungen zur Untersuchungstechnik können entsprechender Literatur entnommen werden [44, 45, 46]. Üblicherweise beschränkt sich die Untersuchung auf die Dokumentation des Leberparenchyms und den unmittelbar benachbarten Oberbauch, letzteres jedoch mit möglicherweise minderer Qualität gegenüber den üblichen gadoliniumgestützten Sequenzen. Wenn in derselben Sitzung eine erweiterte MR-Diagnostik gewünscht wird, können in der Leberdiagnostik bei nur geringfügig verminderter Sensitivi-

tät gadoliniumhaltige Kontrastmittel an Stelle der eisenhaltigen eingesetzt werden [48, 49].

Fazit für die Praxis

Neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Sie werden nach ihrer Histologie klassifiziert und nach der Lokalisation sowie auch der Funktionalität unterteilt. Eine besondere Herausforderung in der Diagnostik sind die nichtfunktionellen GEP-NET, die aufgrund ihres langsamen Wachstums bei Beschwerdefreiheit häufig erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert werden. Wegen der Seltenheit der Erkrankung und der häufig nur schwer zu erfassenden Symptomatik vergehen auch bei den anderen Tumoren meist Jahre zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen bis zur endgültigen Diagnose. Einfache diagnostische Marker sind der Nachweis von Chromogranin A im Serum und von 5-HIES im 24-h-Urin. Bei der histologischen Diagnose spielt der Nachweis von immunhistochemischen Markern wie Chromogranin und Synaptophysin eine große Rolle, weiterhin ist die Ausprägung von Ki-67 als Marker der Wachstumsfraktion von prognostischer Relevanz. Bei funktionellen Tumoren erhalten zusätzlich Bestimmungen der sezernierten Hormone bzw. Stimulationstests Bedeutung. In der bildgebenden Diagnostik spielt die Somatostatinrezeptorszintigraphie eine zentrale Rolle.

Literatur

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, in collaboration with 9 pathologists from 4 countries (2000) Histological typing of endocrine tumours. International histological classification of tumours, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
2. Rindi G, Capella C, Solcia E (1998) Cell biology, clinical pathological profile, and classification of gastro-enteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med* 76: 413–420
3. Schmitt-Gräff A, Hezel J, Wiedenmann B (2000) Pathologisch-diagnostische Aspekte neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Onkologe* 6: 613–623
4. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO (1998) Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 76: 637–647
5. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A (2000) Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 62: 19–26
6. Eissele R, Anlauf M, Schafer MK, Eiden LE, Arnold R, Weihe E (1999) Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. *Digestion* 60: 428–439
7. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, Wiedenmann B, Henry JP, Solcia E (2000) Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch* 436: 217–223
8. Pape UF, Böhmig M, Tiling N, Wiedenmann B (2000) Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Onkologe* 6: 624–633
9. Wiedenmann B (1999) Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren. In: Alexander K, Daniel W, Diener H-C et al. (Hrsg) *Thieme Innere Medizin: TIM*. Thieme, Stuttgart New York, S 640–652
10. Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79: 813–29
11. Williams ED, Sandler M (1963) The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1: 238–239
12. Plöckinger U, Wiedenmann B (2001) Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes. *Onkologe* (im Druck)
13. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276: 404–407
14. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M (2000) Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62: 33–38
15. Öberg K (1999) Neuroendocrine gastrointestinal tumors – a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 10: 3–8
16. Faiss S, Pape UF, Böhmig M et al. and the International Lanreotide and Interferon-alpha Study Group (2001) Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon- α and the combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *N Engl J Med* (eingereicht)
17. Mergler S, Drost A, Bechstein WO, Neuhaus P, Wiedenmann B, Prada J (2002) T/R-type calcium channel activity is related to chromogranin A secretion in human gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cells. (eingereicht)
18. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M et al. (1995) Brief report: a duodenal gastrinoma in a patient with diarrhea and normal serum gastrin. *N Engl J Med* 333: 634–636
19. Ding WQ, Kuntz S, Böhmig M, Wiedenmann B, Miller L (2001) Dominant negative action of an abnormal secretin receptor with deletion of an amino-terminal exon arising from mRNA missplicing in a gastrinoma. *Gastroenterology* (in press)
20. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Öberg K (1998) Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22: 309–318
21. Godwin JD (1975) Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 36: 560–569
22. Öberg K (1996) Neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Ann Oncol* 7: 453–463
23. Soga J (1998) Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res* 17: 3–12
24. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA, Norton JA (1998) Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 22: 581–517
25. Zeitels J, Naunheim K, Kaplan EL et al. (1982) Carcinoid tumors: a 37-year experience. *Arch Surg* 117: 732–737
26. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1995) Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 547–560
27. Wilander E, Lundquist M, Öberg K (1989) Gastrointestinal carcinoid tumours: histogenetic, histochemical, immunohistochemical, clinical and therapeutic aspects. *Progress in histochemistry and cytochemistry* 19: 1–87
28. Caplin ME, Buscombe JR, Hilsen AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK (1998) Carcinoid tumours. *Lancet* 352: 799–805
29. Ricke J, Klose KJ (2000) Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 62: 39–44

Übersicht

30. Adam S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G (1998) Limited value of ¹⁸F-DG PET for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 25: 79–83
31. Orlefors H, Sundin A, Ahlstrom H et al. (1998) Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 16: 2534–2541
32. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Öberg K, Wiedenmann B (2001) Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European Delphi process. *Eur J Radiol* 37: 8–17
33. Modlin IM, Tang LH (1997) Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 112: 583–590
34. Krenning EP, Kwakkeboom DJ, Bakker WH et al. (1993) Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 20: 716–731
35. Semelka RC, John G, Kelekis NL, Burdeny DA, Ascher SM (1996) Small bowel neoplastic disease: demonstration by MRI. *J Magn Reson Imaging* 6: 855–860
36. Sugimoto E, Lorelius LE, Eriksson B, Öberg K (1995) Midgut carcinoid tumours: CT appearance. *Acta Radiol* 36: 367–371
37. Thiele J, Klöppel R, Schulz HG (1993) CT-Sellink – a new method of evaluating the intestinal wall. *Fortschr Geb Rontgenstr* 159: 213–217
38. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M et al. (1996) Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 39: 562–568
39. Zimmer T, Ziegler K, Liehr MR, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B (1994) Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann NY Acad Sci* 15: 425–436
40. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N et al. (2001) Prospective evaluation of magnetic resonance imaging in suspected pancreatic tumors: accuracy of mr imaging including MRCP and MRA. *Radiology* (in press)
41. Grama D, Skogseid B, Wilander E et al. (1992) Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg* 16: 611–619
42. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC et al. (1997) Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 112: 335–347
43. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L et al. (1997) Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 38: 853–858
44. Ruszniewski P, Amouyal P, Amouyal G, Grange JD, Mignon M, Bouche O, Bernades P (1995) Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 117: 629–635
45. Andersson T, Eriksson B, Hemmingsson A, Lindgren PG, Öberg K (1987) Angiography, CT, MRI and Ultrasonography in the detection of liver metastases from endocrine gastrointestinal tumours. *Acta Radiol* 28: 535–539
46. Reimer P, Jahnke N, Fiebich M et al. (2000) Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology* 217: 152–158
47. Scherübl H, Bäder M, Fett U et al. (1993) Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* 105: 1705–1709
48. Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, Robinson PJ (2000) Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 214: 159–166
49. Semelka RC, Helmlinger TK (2001) Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 218: 27–38