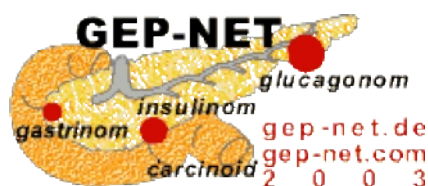


# GEP - Tumoren

## neuroendokrine Tumoren (NET)



### Klassifikation - Nomenklatur

"peptid"-OM ; "peptid"-OMA – Syndrom

bezeichnet einen **Tumor** oder ein **klinisches Krankheitsbild**, das durch ein **vom Tumor produziertes Hormon** charakterisiert ist. Dieser Tumor besteht überwiegend aus funktionell aktiven Zellen neuroendokrinen Ursprungs.

**Früher** wurden diese Tumoren als **APUDOME** bezeichnet, heute ersetzt durch **NET** oder **GEP-NET**.

Das **Akronym "APUD"** steht dabei für "**Amin-Precursor Uptake and Decarboxylation**" und beschreibt die Fähigkeit dieser Tumoren, biogene Amine aufzunehmen und chemisch zu verändern bzw. zu synthetisieren.

Das auf Pearse (1967) zurückgehende APUD-Konzept der Tumorigenese diente der Erklärung der entstehungsgeschichtlichen (ontogenen) Gemeinsamkeiten der Tumoren. Aufgrund der unzähligen Ausnahmen wird es aber kaum mehr bemüht. Es verdeutlicht jedoch plausibel die Tatsache, daß neuroendokrine Tumoren grundsätzlich überall auftreten können, wo auch neuroendokrine Zellen auftreten.

Von **pluripotenten** Zellen ausgehend, können diese Tumoren

1. die unterschiedlichsten Hormone bilden (als Basis eines klinischen Syndroms),
2. evtl. nicht wirksame oder weniger wirksame Hormon-Vorstufen (Pro-Hormone) bilden,
3. mehrere Hormone sezernieren bzw. die dominante Hormonsekretion im Verlauf wechseln.

Grundsätzlich muß bei diesen Tumoren mit jeder erdenklichen Überraschung gerechnet werden

## WHO – Klassifikation neuroendokrine GEP – Tumoren (2000)

Eine Klassifikation, die mehr die unterschiedlich ausgeprägten **pathologisch-histologischen Merkmale** der insgesamt variablen Tumorbiologie berücksichtigt, wurde vorgeschlagen: Diese berücksichtigt die **histologischen Besonderheiten der Carcinoide**, aber auch die häufiger vorhandene **klinische Dignität der Pankreastumoren**, insbesondere bei den **sog. nicht-funktionellen Tumoren** - die nicht als Apudome bezeichnet werden können.

### NET des Pankreas (PNET)

#### gut-differenzierte endokrine Tumore

- *well differentiated endocrine tumor* (WDET)

1. **hormonell aktiv** : typ. klin. Syndrom
2. **hormonell inaktiv** : kein typ. klin. Syndrom

**a. benigne - b. unsicher**  
("uncertain, niedrig-maligne?")

#### gut-differenzierte **neuroendokrine Carcinome**

- *well differentiated endocrine carcinoma* (WDEC)

1. **hormonell aktiv** : typ. klin. Syndrom
2. **hormonell inaktiv** : kein typ. klin. Syndrom

#### niedrig-differenzierte **neuroendokrine Carcinome**

- *poorly differentiated endocrine carcinoma* (PDEC)

### NET des digestiven GI-Traktes (dNET)

#### gut-differenzierte dNET (WDET)

##### klassische Carcinoide

- mit klin. Carcinoid-Syndrom
- ohne klin. Carcinoid-Syndrom

##### neuroendokrine Tumoren des Darmes

- z.B. Gastrinom, Vipom, Somatostatinom, Bombesinom, ACTHom

gut-differenzierte maligne neuroendokrine Carcinome (dNEC / WDEC)

**maligne Carcinoide** mit /ohne Hormonaktivität

niedrig-differenzierte, hochmaligne dNEC (neuroendokrine Carcinome / PDEC)

## Die häufigsten GEP-NET

### Primäre und sekundäre Hypersekretion in der Differentialdiagnose der GEP-NET

Die klassische Endokrinologie unterscheidet **primäre** (meist auf dem Boden von Tumoren einer endokrinen Drüse) und **sekundäre Hypersekretion**, z.B. *primärer Hyperparathyreoidismus – pHPT (Nebenschilddrüsenadenom) und sekundärer Hyperparathyreoidismus (bei Niereninsuffizienz)*.

Dem **INSULINOM** liegt ein **neuroendokriner Tumor** des Pankreas zugrunde, der durch Sekretion von **INSULIN** zu **HYPOGLYKÄMIEN** führt.

Dies ist ein **entoper Tumor**, der in dem Organ (Pankreas) entsteht, wo insulin-produzierende B-Zellen vorkommen. **Ektopes** Auftreten (extrapankreatisches Insulinom) ist zwar beschrieben, aber so gut wie unbekannt.

Beim **INSULINOM** liegt eine **primäre Hyperinsulinämie** vor, die nur gelegentlich 100 µU/ml übersteigt. Sie kann sich in der **Hypersekretion** von nur **wenigen µU/ml (z.B. 5 - 10 µU/ml)** äußern, was im Falle einer Hypoglykämie bereits zuviel ist. Die physiologische postprandiale Insulinsekretion übersteigt diese Größenordnung täglich mehrmals um ein Vielfaches. Die **sekundäre Hyperinsulinämie (bei Insulinresistenz, z.B. infolge Adipositas, Diabetes mellitus)** kann **Größenordnungen** von **einigen Hundert µU/ml (150 - > 400 µU/ml)** erreichen.

Weitere **entope Tumor-Entitäten** :

**GLUCAGONOM - SOMATOSTATINOM - PPOM (Pankreatisches Polypeptidom).**

Ektopes Vorkommen in abnehmender Häufigkeit (>>): PPom > Somatostatinom > Glucagonom, ist beschrieben.

Beim **GLUCAGONOM** beträgt die **primäre Hyperglucagonämie** fast immer einen Bereich **> 1000 pg/ml**, oft **einige Tausend pg/ml**. Die physiologische **sekundäre Hyperglucagonämie** bei schlecht eingestelltem **Diabetes** bis hin zur **Ketoacidose** sowie bei **Hypoglykämien** beträgt meist nur **einige Hundert pg/ml**. Extreme Glucagon-Konzentrationen wie beim Glucagonom werden bei **schwersten intensiv-medizinischen Krankheitsbildern** erreicht, z.B. **Sepsis, Leberkoma, Urämie, Myocardinfarkt**.

**GASTRINOM** und **VIPOM** treten **ektop** als **Pankreastumoren** und **entop im Magen-Darm-Trakt** auf (Gastrinome im Duodenum) - das Vipom auch gänzlich extraintestinal.

Beim **GASTRINOM** liegt eine **primäre Hypergastrinämie** von oft **> 1000 pg/ml** und deutlich darüber vor. **Sekundäre Hypergastrinämien** (z.B. **atrophische Typ A Gastritis mit perniziöser Anämie**) aber auch die **Protonenpumpenhemmer-Therapie** mit Omeprazol erreichen selten 1000 pg/ml. Das **BOMBESINOM** (primäre Hypersekretion von gastrin-releasing peptide / GRP = Bombesin) führt ebenfalls zur sekundären Hypergastrinämie, meist **< 1000 pg/ml**.

Das **CARCINOID** - bereits 1888 bzw. 1907 unter diesem Namen aufgrund typ. pathohistologischer Befunde beschrieben - ist der am längsten bekannte GEP-NET, der auch extraintestinal z.B. in Lunge oder Thymus auftritt.

**Nicht alle Carcinoide** exprimieren / sezernieren **Serotonin**, sondern auch andere Neurotransmitter (-Hormone) / Neuropeptide (**Histamin, Kallikrein, Bradykinin, Tachykinin, Substance P**) oder überhaupt **kein sekretorisches Produkt**.

Die Bezeichnung "**SEROTONINOM**" hat sich daher **nicht allgemein** durchgesetzt. Seltene **Carcinoide des Pankreas**, die histologisch den **Inselzell-Tumoren ähnlich** sind und dominant Serotonin exprimieren und sezernieren werden als **SEROTONINOM** bezeichnet.

Beim **CARCINOID** können **Hyperserotoninämie** und die Ausscheidung des Metaboliten **5-Hydroxyindol-essigsäure (5-HIES)** im Urin deutlich schwanken, aber auch ganz fehlen. Die **Serotonin-Konzentrationen** schwanken im Plasma auch unter **physiologischen Bedingungen** erheblich.

Das **CALCITONINOM (CToma)** ist als GEP-NET beschrieben (z. B. **pankreatisches Calcitoninom**), jedoch sehr selten. Calcitonin kann von Somatostatinomen und Vipomen ko-produziert werden.

Das **klassische CALCITONINOM** ist das **medulläre Schilddrüsen-Carcinom** (MTC, C-Zellcarcinom) der thyreoidalen C-Zellen. Diese eindeutig extraintestinalen **nicht-GEP-Zellen** zählen zum APUD-System.

Bei anderen **GEP-NET / -OMEN (VIPOM, SOMATOSTATINOM, PPOM, NtOM)** bestehen z.T. ausgeprägte und oft extreme primäre Hypersekretionen der spezifischen Hormone / Peptide, die den **ng/ml oder gar den µg/ml-Bereich** erreichen. Zu Ursachen bzw. Gründen für **sekundäre Hypervipämie, Hypersomatostatinämie, HyperPPämie, Hyperneurotensinämie** liegen wenige oder gar keine Befunde vor.

## Selten bis extrem selten beschriebene neuroendokrine Tumoren

(überwiegend des Pankreas):

TUMOR	Peptidhormon	TUMOR	Peptidhormon
Neurotensinom - Ntom -	Neurotensin	GIPom	GIP (gastric inhibitory peptide)
Serotoninom - pankreatisches Carcinoid -	Serotonin	ACTHom - Corticotropinom -	ACTH
Bombesinom - GRPom -	Bombesin = GRP (gastrin releasing peptide)	CRFom	CRF (corticotropin releasing factor)
Cholecystokininom - CCKom -	Cholecystokinin (CCK)	GRFom	GRF / GHRH (growth hormone releasing factor)
Parathyrinom - PTHom -	Parathormon (PTH)	Amylinom - IAPPom -	Amylin = IAPP (islet amyloid polypeptide)
Calcitoninom - Ctom -	Calcitonin (CT)	Enteroglucagonom - Glicentinom -	Glicentin(1-69) "Enteroglucagon"

**Bombesin** und **VIP** sind ubiquitäre peptiderge Transmitter im GEP-Trakt mit extraintestinellem Vorkommen.

**ACTH** und **GRF** sind typische Peptide von Hypophyse bzw.-Hypothalamus. Sie verursachen endokrinologische Erkrankungen aufgrund extracerebraler Ursache (**ektopes Cushing-Syndrom, ektope Akromegalie**).

Die hier genannten, von neuroendokrinen Zellen gebildeten Peptide sind häufig Basis sog. **paraneoplastischer endokriner Syndrome**, die bei onkologischen Erkrankungen eine klinische Rolle spielen können.

Am bekanntesten ist die **ektope ACTH-Produktion** der Lunge beim **kleinzelligen Bronchialcarcinom** (small cell lung cancer / SCLC) mit Ausprägung eines typ. Cushing-Syndroms.

**Ektope Calcitonin** - und **Parathormon** - Sekretion (**PTH**) begründen Störungen des Calciumhaushalts im Rahmen paraneoplastischer Symptome (**Hypocalcämie** -, **Hypercalcämie -Syndrom**).

Ein PTH - produzierender Tumor wäre als **Parathyrinom (PTHom)** zu klassifizieren. Hier zeigen sich die Grenzen des APUD-Konzeptes, wenn klassische **Apudome streng genommen nicht mehr vorliegen**.

Bislang **nicht** eindeutig im Rahmen von eigenständigen endokrin-aktiven NET sind die Hypersekretion von **Motilin ("Motilinom")** und **Sekretin ("Sekretinom")** beschrieben, sowie die Hypersekretion eines Posttranslationsproduktes des **Proglucagon** : **Glucagon-like-peptide-1 / GLP-1**, ein verbreitetes enterales Peptidhormon ("**GLP-1om**").



## INSULINOM

siehe auch: <http://www.insulinoma.net>

© [www.gep-net.com](http://www.gep-net.com) © [www.insulinoma.net](http://www.insulinoma.net) (Prof. Dr. Achim Starke Dr. Christiane Saddig)

<b>Definition</b>	<p>2. häufigster NET des Pankreas (99-100 %) mit inadäquater <b>Insulin-(Proinsulin) Sekretion</b></p> <p>Erstbeschreibung als Langerhans-Adenom: Nichols 1902 (J Med Res) + Warren 1926 (Am J Pathol) : als "Insulinom": Wilder et al 1927 (JAMA)</p>
<b>Inzidenz</b>	<p><b>Inzidenz: 1 - 4 per 1 Mill. / Jahr</b></p> <p><b>bei Frauen &gt; Männer / Alter meist 50 Jahre (median)</b></p>
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	<p><b>Insulin-Sekretion: inadäquat erhöht bei Hypoglykämie</b> (&lt; 40 mg/dl) mit dadurch bedingten vorwiegend <b>neuroglucopenischen (neurologischen) Symptomen</b> durch Glucose-Minderversorgung des Gehirns, aber auch vielfach <b>adrenergen (Warn-) Symptomen</b> durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Adrenalin)</p> <p>- <b>meist kleine und benigne Tumoren (1-2 cm), gleichmäßig über gesamtes Pankreas verteilt</b> (extrapankreatisches Auftreten absolute Rarität - häufiger vom Pankreas protrudierend), "beliebte" Lokalisation: Processus uncinatus</p> <p>- <b>maligne Tumoren</b> nur aufgrund Metastasierung als solche eindeutig identifizierbar, häufig deutlich größer (aber auch &lt; 1 cm) bei vorwiegender Metastasierung in <b>lokale Lymphknoten und Leber</b>, verdächtig bei jahrelanger Anamnese, Tendenz steigend (10 - &lt; 20 %)</p>
<b>Typisches klinisches Syndrom</b>	
<b>Klinik</b>	<p><b>1. Whipple-Trias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- biochem. Hypoglykämie (BZ &lt;50 mg/dl)</li> <li>- gleichzeitige kompatible adrenerge u/o neurologische Symptome</li> <li>- Symptombesserung durch KH-Einnahme</li> </ul> <p>2. adrenerge unspezifische Symptome und / oder</p> <p>3. neurologische (=neuroglucopenische) Symptome</p> <p>häufigste Einzel-Symptome: Schwindelanfälle, Bewusstseinsstörungen, Gewichtszunahme, Schweißausbrüche Krampfanfälle</p>

**Test: standardisierter Hungertest (= Fastentest),** Beginn am Morgen mit Standard-Glucosegabe von 100 g Glucose oral !

## Diagnose

! Interpretation des Hungertestes erfordert die genaue Kenntnis der Grenzwerte für bzw. gegen Insulinom-Verdacht (nicht zu verwechseln mit sog. "Normalwerten" - diese setzen einen normalen Blutzucker voraus)

**Labor: nicht ausreichend supprimierte Insulinsekretion bei reproduzierbarer (!) biochemischer Hypoglykämie ( < 40 mg/dl ) - Labormethode ! kein "Teststreifen" !**

- |                     |  |
|---------------------|--|
| • <b>Blutzucker</b> | • <b>&lt; 40 mg/dl</b>                       |
| • <b>Insulin</b>    | • <b>&gt; 6 µU/ml oder &gt; 36 pmol/l</b>    |
| • <b>Proinsulin</b> | • <b>&gt; 10 pmol/l</b>                      |
| • <b>C-Peptid</b>   | • <b>&gt; 0.6 ng/ml oder &gt; 200 pmol/l</b> |

Vorsicht bei spezifischen Insulinassays: diese erfassen nicht das häufig alleinig erhöhte Proinsulin beim Insulinom

**immer operative Resektion anzustreben (auch bei "malignen" Tumoren),** Gefahr der Entartung, keine sichere symptomatische Therapie möglich

## Therapie-Strategien

**Symptome : Glucose bzw. schnell resorbierbare KH intravenös / oral**

Somatostatin subkutan: häufig nicht erfolgreich, da Somatostatin-Rezeptoren bei Insulinomen von anderen GEP-NET unterschiedlich, Verstärkung der Hypoglykämie durch Glucagon-Hemmung möglich

Diazoxid: Aufgrund der Nebenwirkungen keine Langzeit-Alternative

## GLUCAGONOM - (Syndrom)

<b>Definition</b>	NET des Pankreas (99 %) mit meist excessiv erhöhter <b>Glucagon-Sekretion</b> Erstbeschreibungen: Becker et al. 1942 (Arch Dermatol Syph), Unger et al. 1963 (J Clin Invest), McGavran et al 1966 (N Engl J Med)
<b>Inzidenz</b>	Inzidenz: 0.01 - 0.1 per 1 Mill. / Jahr (= 0.25 % - 10 % Insulinom-Inzidenz)
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	katabole Glucagoneffekte: Glykogenolyse, Gluconeogenese, Lipolyse (Gewichtsverlust), Hypoaminoacidämie (Erythem-Genese)  Insulin-Sekretion: milder Diabetes ohne Ketogenese  oft große (> 5 cm) Tumoren, meist im Pankreasschwanz, häufig maligne (~ 70%)
<b>Klinik</b>	<p style="text-align: center;"><b>Typisches klinisches Syndrom Glucagonom-Syndrom</b></p> <p><b>spezif. Hauterythem</b> "nekrolytisches migratorisches Erythem" / NME, rash - 65-90 % <b>Gewichtsverlust</b> - 60-100 % <b>Glucose-Intoleranz</b> bzw. diabetische Stoffwechsellage - 80-90 % <b>Anämie</b> - 50-85 %</p> <p>weitere Symptome: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Thromboembolien, Glossitis</p>
<b>Diagnose</b>	Labor: Glucagon-Konz. im Plasma meist > 500 pg/ml, häufig deutlich > 1000 pg/ml  leichte Hyperglykämie (nie Ketonämie), deutl. erniedrigte Aminosäuren (vor allem Glycin und Alanin, < 25 %, Hypocholesterolämie
<b>Therapie-Strategien</b>	operative Resektion - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation – Chemotherapie  <i>Symptome - Rash:</i> Hyperalimentation, Aminosäuren-Substitution, evtl. parenterale Ernährung, Somatostatin-Analoga

# GASTRINOM

## (Zollinger-Ellison-Syndrom / ZES)

<b>Definition</b>	NET des Pankreas (50-85 %) mit excessiv erhöhter Gastrin-Sekretion, häufig extrapancreatisch, z. B. im Duodenum Erstbeschreibung: Zollinger et al. 1955 (Ann Surg), Ellison et al. 1956 (Surgery)
<b>Inzidenz</b>	Inzidenz: 0.5 - 1.5 per 1 Mill./Jahr  häufig kleine pankreatische und extrapancreatische Tumoren (z.T. < 10 mm); z.T. multipel; häufig maligne
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	Ulcera: erhöhte Magensäuresekretion: Schmerzen, Blutung, Perforation  Diarrhoe: Proteindenaturierung durch Magensäure, Inaktivierung der Pankreaslipase: Steatorrhoe, Maldigestion (Gallensäuren)  chronische Hypergastrinämie bei Gastrinom und infolge chronisch-atrophischer Gastritis (Perniciosa) mit Hypo- bzw. Achlorhydrie (fehlende Magensäure) kann zu Magen-Carcinoiden führen.
<b>Klinik</b>	<p style="text-align: center;"><b>Typisches klinisches Syndrom</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Zollinger - Ellison - Syndrom (ZES):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>peptische Ulcera in Magen, Duodenum mit typ. Komplikationen</b></li> <li>2. <b>Diarrhoe, wässrig (sekretorisch) oder Steatorrhoe</b></li> </ol> <p><b>weitere Symptome:</b> Maldigestion, Magen-Carcinoid</p>
<b>Diagnose</b>	Labor: Hypergastrinämie > 300 pg/ml, meist > 1000 pg/ml (G-34 "big gastrin"); erhöhte Magensäuresekretion (BAO - basic acid output) > 15 bis > 30 mval/Std., pH < 2.5; Provokationstest: Sekretin iv. mit Gastrin-Bestimmung (Sekretin-Test)  Differentialdiagnose Hypergastrinämie: Antrale G-Zell-Hyperplasie, chron. atrophische Gastritis (perniciöse Anämie: 500-1000 pg/ml), Vagotomie, geleg. Billroth-II-Op., Niereninsuffizienz
<b>Therapie-Strategien</b>	Operative Resektion - evtl.LK- und Leberchirurgie (Metastasen Chirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation – Chemotherapie  Symptome: Protonenpumpen-Blocker hochdosiert mit Kontrolle des Gastrins (Titration); Somatostatin-Analoga wenig wirksam, Gastrektomie obsolet

# CARCINOID - (Syndrom)

## Karzinoid / "Serotoninom"

<b>Definition</b>	<p><b>NET der enterochromaffinen (EC-cells) u.U. Serotonin-sezernierenden Zellen des GI-Traktes:</b>  <b>Vorderdarm (forgut):</b> Pankreas - Magen - Duodenum - Jejunum - Bronchien - Thymus;  <b>Mitteldarm (midgut):</b> Ileum - Appendix; <b>Hinterdarm (hindgut):</b> Rektum, Colon, Urogenitaltrakt</p>
<b>Inzidenz</b>	<p>bis zu 15 pro 1 Mill pro Jahr / ca. 50% aller GEP-NET</p> <p>- <b>häufigster NET des GEP-Systems;</b> bis zu 75% aller Carcinome sind Ileum-Carcinome; Carcinoid des Pankreas selten</p> <p>- nach alter Nomenklatur werden aufgrund histolog. Ähnlichkeiten die meisten neuroendokrinen GEP-Tumoren und viele Inselzell-Tumoren (NET des Pankreas) als "Carcinome" bezeichnet (vgl. WHO-Klassifikation)</p>
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	<p>- <b>pankreatische Carcinome</b>, die <b>Serotonin</b> exprimieren und sezernieren, mit einem meist atyp. Carcinoid-Syndrom, werden als "<b>SEROTONINOME</b>" bezeichnet.</p>

Unklare Tumorigenese: Mutationen des Tumorsuppressor-Gens (MEN-1-Gen, Menin-Gen) werden diskutiert bei MEN-1, ebenso p53-Tumorsuppressor-Gen

Magen-Carcinome häufig bei genet. Prädisposition (perniziöse Anämie, chron. atrophische Gastritis, Hypergastrinämie, Hyperplasie der Gastrin-Zellen (ECL-System) und beim Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)

Symptomatik verursacht durch Serotonin u.a. vasoaktive Peptide;  
 Serotonin stimuliert gastrointestinale Motilität u. Sekretion, vermutl. auch Fibroblastenproliferation

## Carcinoid-Syndrom

in bis zu 50 % der Carcinome

### Klinik

1. **Flush** (Kinine: Kallikrein, Bradykinin)
2. **sekretorische Diarrhoe** (Serotonin)
3. **Bauchschmerzen, abdominelle Krämpfe**
4. **Endokard-Fibrose** (Läsionen, meist Stenosen der Herzklappen, Herz-Rhythmusstörungen)

weitere Symptome: Bronchokonstriktion, Asthma-Anfälle

## Diagnose

**Labor: Serotonin-Konzentration im Plasma** sehr unzuverlässig: ( normal ca. 100 - 300 ng/ml ) und **24-Std. Ausscheidung von 5-HIES** (Metabolit) im angesäuerten Urin (**normal < 10 mg/ Tag**) ;  
Werte physiologisch sehr variabel, **ernährungsabhängig** (5-OH-Tryptamin: Walnüsse, Avocados, Bananen, Ananas),  
**medikamentenabhängig** (Phenothiazine, Serotonin-Antagonisten)

**Differentialdiagnose : Flushing** durch andere Ursachen ohne HIES-Erhöhung: Menopause, Alkohol, Medikamente, system. Mastocytose, Vipom  
Erhöhung der HIES-Exkretion bei Malabsorptions-Syndromen (M. Whipple - Sprue - Coeliakie)

**Imaging:** bildgebende Darstellung von Primärtumor u/o Metastasen durch **Octreotid-Szintigraphie, OCTREOSCAN (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie)** neben konventionellen Methoden (CT, MRT, Endosonographie)

**Operative Resektion** - evtl. Leberchirurgie (Metastasen-Chirurgie), Lymphknoten-Chirurgie

**Embolisation von Lebermetastasen** (transarteriell), u.U. kombiniert mit Chemotherapie als Chemoembolisation (Streptozotozin)

## Therapie-Strategien

**Somatostatin-Analoga** ("Octreotid"): subkutan (**Sandostatin ®**) oder i.m. (**Sandostatin LAR ® Monatsdepot**)  
- bei positivem Octreotid-Scan, Kontrolle der klin. Symptomatik des Carcinoid-Syndroms  
Nebenwirkungen: Übelkeit, Flatulenz, **Gallensteine (Cholelithiasis)**

**Interferon:** Alpha-Interferon (**IFN**) : antiproliferative Wirkung; wird häufig **auch kombiniert mit Somatostatin-Analoga**  
Nebenwirkungen: Müdigkeit, Fieber

**system. Chemotherapie:** zur Chemotherapie liegen keine kontrollierten Untersuchungen vor, verwendet werden Streptozotozin, 5-Fluorouracil, Doxorubicin und andere

**Radionuklid-Therapie, Radiopeptid-Therapie (DOTATOC):** lokale "Bestrahlung" am Somatostatin-Rezeptor-positiven Gewebe mit Gamma-(Indium111) oder Beta-Strahlen (Yttrium90) durch Kopplung (DOTA, DTPA) an synthetisches Somatostatin-Analog

***z.Zt. in klinischer "Erprobung" in verschiedenen europäischen Zentren***

## VIPOM (Verner-Morrison-Syndrom / WDHA - Syndrom)

<b>Definition</b>	NET des Pankreas (80-90%) mit excessiv erhöhter <b>VIP-Sekretion</b> <b>Erstbeschreibung:</b> Verner et al. 1958 (Am J Med), Bloom et al. 1973 (Lancet)
<b>Inzidenz</b>	<b>Inzidenz: 0.05 - 0.2 - 0.5 per 1 Mill./Jahr</b> (entspricht ca. 1 Erkr. per 2-20 Mill./Jahr)
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	<p>meist größere, solitäre Tumoren im Pankreasschwanz ( 50 % ) , häufig maligne ( 80 % ) extrapankr. Vipome: Carcinoide, Bronchial-Ca, Phäochromocytom, Ganglioneurome</p> <p><b>Diarrhoe:</b> VIP-Effekt auf Elektrolyt- und Wassertransport - sek. Hypokaliämie</p> <p><b>Hypochlorhydrie:</b> Hemmung der Magensäuresekretion; Flush: Vasodilatation</p>
<b>Klinik</b>	<p style="text-align: center;"><b>Typisches klinisches Syndrom</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Verner-Morrison-Syndrom</b> <b>WDHA-Syndrom / pankreatische "Cholera"</b></p> <p><b>1. wässrige Diarrhoe (WD)</b> - 100 %; Verlust von 3 - 5 Liter /Tag</p> <p><b>2. Hypokaliämie (H)</b> - 100 %; &lt; 3 mmol/l</p> <p><b>3. Achlorhydrie (A)</b> -100 %</p> <p><b>weitere Symptome:</b> Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Koliken, Flush (Urticaria)</p> <p><b>Labor:</b> deutl. erhöhte <b>VIP-Konz.</b> im Plasma &gt; 200 pg/ml, meist <b>500 - 1000 pg/ml</b></p>
<b>Diagnose</b>	<p><b>Hypokaliämie</b> (&lt; 2.5 mmol/l), <b>Hypochlorhydrie</b> mit normaler Pentagastrin-Stimulation, geleg. Hypercalcämie, Hyperglykämie</p> <p>häufig Ko-Sekretion von PP, Calcitonin, GIP, Sekretin, Prostaglandine</p>
<b>Therapie-Strategien</b>	<p><b>Operative Resektion</b> - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation – Chemotherapie</p> <p><b>Symptome</b> : Flüssigkeit- (5 Liter / die)- und Kalium-Substitution (&gt; 350 mval / die), <b>Somatostatin-Analoga</b>, Diarrhoe: Corticoide, Clonidin, Lithium, Indomethacin, Metoclopramid, Loperamid</p>

## SOMATOSTATINOM

<b>Definition</b>	NET des Pankreas (50-75 %) mit <i>erhöhter Somatostatin-Sekretion</i> <b>Erstbeschreibung:</b> Ganda et al 1977 (N Engl J Med), Larsson et al 1977 (Lancet), Krejs et al 1979 (N Engl J Med)
<b>Inzidenz</b>	sehr selten
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	<p>meist <b>solitäre, kleine bis sehr große Tumoren (1 - 10 cm)</b> des Pankreaskopfes; z.T. <b>extrapankreatisch</b> in Duodenum, Papille, Jejunum, Thymus, Bronchien, ZNS; häufig <b>maligne (~ 75%)</b></p> <p><b>milder Diabetes:</b> Hemmung von Insulin und Glucagon - geleg. kompliziert durch <b>Hypo-glykämien ("Glucagonausfall")</b>;</p> <p><b>Cholelithiasis:</b> Hemmung der Gallenblasenkontraktion und -entleerung</p> <p><b>Steatorrhoe:</b> Hemmung von Magen- und Pankressekretion: Enzyme, Bikarbonat, Lipidverlust</p>
<b>Typisches klinisches Syndrom</b>	
<b>Klinik</b>	<p>1. <b>Steatorrhoe, Diarrhoe</b> (80 - 95%)</p> <p>2. <b>milder Diabetes mellitus</b> (50 - 95%)</p> <p>3. <b>Cholelithiasis</b> (35 - 95 %)</p> <p><b>weitere Symptome:</b> Hypochlorhydrie, verzögerte Magenentleerung, Dyspepsie (Erbrechen), Gewichtsverlust</p> <p><b>Labor: Hyperglykämie</b> ohne Ketonämie, <b>Stuhlgewicht</b> erhöht, <b>Stuhlfett</b> erhöht (10-30 g)</p>
<b>Diagnose</b>	<p><b>Hypersomatostatinämie</b> (SLI-Messung kompliziert; SS-28, SS-14; <b>Normalwert im Plasma : &lt; 100 pg/ml</b>) nur mäßig (einige 100 pg/ml) bis excessiv (&gt;10.000 pg/ml)</p> <p><b>wichtig:</b> Somatostatin-Konz. bei <b>Patienten mit Diabetes</b> (ohne Familienanamnese) + unklarer <b>Steatorrhoe + Gallensteinen + Zufallsbefund</b> eines Pankreas- oder intestinalen Tumors</p> <p>potentielle Provokationsteste ?? : i.v.-Tolbutamid; i.v.-Calcium-Pentagastrin-Stimulation</p> <p><b>operative Resektion</b> - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation – Chemotherapie</p>
<b>Therapie-Strategien</b>	<p><b>Symptome:</b> keine wirksame symptomatische Therapie, <b>Somatostatin-Analoga</b> wirkungslos auf SLI-Konz, adjuvante <b>Diabetestherapie</b> (Insulintherapie wegen Hypoglykämiegefahr problematisch), <b>Enzymsubstitution, Alimentation</b></p>

## PPom / pankreatisches Polypeptidom

<b>Definition</b>	NET des Pankreas ausgehend von den <b>PP-Zellen</b> (F-cells) mit erhöhter Sekretion von <b>Pankreatischem Polypeptid (PP)</b> - <i>PP entdeckt 1975</i>
<b>Inzidenz</b>	Inzidenz des "reinen" PPoms schwierig zu ermitteln, <b>PPom-Inzidenz ca 1-2 % aller NET des Pankreas; &gt; 60 PPome als GEP-NET beschrieben</b>  - meist <b>solitäre, oft größere Tumore (&lt; 1 cm bis &gt; 10 cm)</b> <b>überwiegend im Pankreaskopf, selten extrapancreatisch (&lt; 10 %)</b>
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	- <b>neoplastische PP-Zellen bzw. PP-Sekretion häufig in anderen NET</b> (Glucagonom - 70 %, Vipom - 42 %, Somatostatinom, Insulinom - 37 %, Gastrinom - 34 %, nicht-funktionelle NET 43 %, Carcinoide): <b>Verwendung von PP als Marker für NET-Diagnostik</b>  - Viele sog. nicht-funktionelle GEP-NET insbesondere des Pankreas sind wahrscheinlich klinisch stumme PPome  - PP hemmt pankreatische Sekretion und biliäre Kontraktion, CCK-Antagonist vagale cholinerge Stimulation von PP durch orale Nahrungszufuhr (Proteine)
	<b>kein typisches klinisches Syndrom</b>
<b>Klinik</b>	<b>meist klinisch stumme PPome</b>  <b>abdominelle Schmerzen, Icterus durch Tumormasse</b> und Lebermetastasen <b>Rash, wässrige Diarrhoe</b> durch erhöhte PP-Sekretion ? beschrieben: Ulcus-Diathese, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus  Nüchtern- <b>PP-Konzentration &gt; 300 pmol/l</b> typisch keine Hemmbarkeit durch <b>Atropin, Überstimulation</b> durch <b>Sekretin iv.</b>
<b>Diagnose</b>	bildgebende Diagnostik
<b>Therapie</b>	<b>operative Resektion</b> (Teilpancreatektomie, ggfs. Duodeno-Pancreatektomie) - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation  Somatostatin-Analoga, Streptozotozin

## Neurotensinom / Ntom

<b>Definition</b>	ektoper NET des Pankreas mit erhöhter Sekretion von Neurotensin - <i>Erstbeschreibung 1981</i>
<b>Inzidenz</b>	"reine" Ntome selten, häufig assoziiert mit Gastrinom, Vipom; > 50 Ntome als GEP-NET beschrieben
<b>Pathologie - Pathophysiologie</b>	<p><b>Neurotensin:</b> Peptid der jejunalen und ilealen N-Zellen; stimuliert durch Nahrungsaufnahme; <b>Wirkung:</b> intestinale Sekretion, Kontraktionen des Ileums, Relaxation von Duodenum und gastroösoph. Sphincter; hemmt interdigestiven myoelektrischen Komplex des Darms, stimuliert Insulin</p> <p><b>meist solitäre, oft größere Tumore ( 4 - 10 cm ) aller Pankreasabschnitte, extrem selten extrapankreatisch</b></p> <p><b>postulierte Symptomatik:</b> intestinale Sekretion (Diarrhoe), verminderte Darmmotilität (Obstipation), verzögerte Magenentleerung; Symptome des ZES (Gastrinom) und VMS (Vipom); selten Hypoglykämie-Syndrom (Insulin)</p> <p>ko-sezernierte Peptide des Ntom: Gastrin, VIP, PP, Calcitonin, Bombesin, Motilin</p>
<b>Klinik</b>	<p style="text-align: center;"><b>klinische Syndrom - Variationen</b></p> <p><b>1. Zollinger-Ellison-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom</b></p> <p><b>2. Diarrhoe mit Elektrolytverlust ; Obstipation</b></p> <p>mögl. Symptome (pharmakologische NT-Wirkungen): <b>Vasodilatation, Hypotension, Ödeme, Cyanose, Tachycardie, Hypoglykämie</b></p> <p><b>abdominelle Schmerzen, Icterus</b> durch <b>Tumormasse</b> und Lebermetastasen</p> <p><b>viele Neurotensinome blieben unentdeckt</b> wegen fehlender Assay-Bestimmung, die zudem schwierig ist (rasche Peptid-Degradation des "kleinen" Peptids - 13 AS)</p>
<b>Diagnose</b>	<p><b>keine</b> bekannten diagnostischen Testes: Stimulation, Inhibition von Neurotensin</p> <p>bildgebende Diagnostik</p>
<b>Therapie</b>	<p><b>operative Resektion</b> (Teilpankreatektomie, ggfs. Duodeno-Pankreatektomie) - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation</p> <p>Somatostatin-Analoga (?), Streptozotozin (?)</p>

## ACTHom CRFom

### Ektopes ACTH-Syndrom - ektopes Cushing-Syndrom

**extrakranieller CRF** = (CRH = corticotropin releasing hormone) oder **ACTH - produzierender** Tumor mit erhöhter adrener Cortisol-Sekretion

> 100 ACTHome des GI-Traktes bekannt

#### Lokalisationen:

- (1) **Bronchial-Ca (SCLC)**
- (2) "**Carcinoide**" = **NET** in Bronchien, Magen, Ileum, Ovar
- (3) epitheliales Thymus-Ca
- (4) **Insellzell-Ca des Pankreas**
- (5) MTC (= medulläres Schilddrüsen-Ca)
- (6) **Phäochromocytom** (Nebenniere)
- (7) Adeno-Ca in Colon, Ösophagus, Ovar, Uterus, Prostata
- (8) Melanom

**Prototyp** der "**paraneoplastischen**" **endokrinen Aktivität** durch Hormonsekretion

Häufigkeiten (ACTHom): Lunge (33%), Bronchialcarcinoid (16%), Pankreas (11%) - CRFom unbekannt im Pankreas

*Diagnose:* fehlende Dexamethasone-Suppression von erhöhtem ACTH bei Patienten mit Cushing-Syndrom und einem Pankreastumor

*Therapie:* pankreatisches ACTHom - chirurgisch, Blockade der NNR durch Mitotane, Metopiron, Aminogluthetimid

© [www.gep-net.com](http://www.gep-net.com) © [www.insulinoma.net](http://www.insulinoma.net) (Prof. Dr.Achim Starke Dr. Christiane Saddig)

## GRFom

### Extrakranielle, ektipe Akromegalie - Gigantismus - + Tumorsyndrome ohne Akromegalie -

**extrakranieller GRF** = (GHRH = growth hormone releasing hormone) produzierender Tumor

- Koinzidenz mit **Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)**
- Koinzidenz mit **Verner-Morrison-Syndrom (Vipom)**
- **Insulinom**
- **MEN Typ 1**
- **Cushing-Syndrom**
- Prolactinom - **Hyperprolaktinämie**

> 60 GRFome des GI-Traktes bekannt

#### Lokalisationen:

*mit* Akromegalie: **NET** in **Pankreas (30%)**, Lunge (50%), Dünndarm (~10%), Retroperitoneum, Nebennieren

**ohne** Akromegalie: **NET** in **Pankreas**, Jejunum, MTC, SCLC, Endometrium-Ca, Thymus, Appendix

**Symptome:** 1. klassische Akromegalie, 2. Symptome beteiligter Peptide (Gastrinom, Cushing-Syndrom, Hypoglykämie, Hyperprolaktinämie - 70%), 3. lokale Tumorsymptome

*diagnostisch.-therapeutische Probleme:* erfolglose irrüml. Hypophysectomie bei Patienten mit Akromegalie durch Pankreastumor (GRFom)

## Parathyrinom - PTHom

**ektopes Hypercalcämie-Syndrom** aufgrund **pankreatischer neuroendokriner Tumoren (PTHom)** durch pankreatisch produziertes **PTHrP (PTH related peptide)** oder auch durch "echtes" PTH

**Hypercalcämie-Syndrom bei GEP-NET** differential-diagnostisch zu trennen von Hypercalcämie durch:

- **Hyperparathyreoidismus bei MEN 1**
- **Nebenschilddrüsen-Malignom**
- **"paraneoplastische" PTH-Sekretion** bei **nicht-parathyreoidalen, nicht-neuroendokrinen Tumoren mit Knochenmetastasen** und **Hyperphosphatämie:**
- **z.B. exokrines Adenocarcinom des Pankreas**

**Symptome:** Hypercalcämie, **Hypophosphatämie**, Lethargie, Koma

> 35 PTHome des GI-Traktes bekannt

meist große, häufig metastasierte Tumoren (Leber, Omentum); häufig assoziiert mit Vipom, ZES (Gastrinom), CTom

**Therapie:** chirurgisch; Streptozotozin, 5-FU, Somatostatin

## Calcitoninom - CTom

"reine" CTome des Pankreas sind selten aber beschrieben

- häufig **Kosekretion mit VIP** (Vipoma-WDHA-Syndrom), **Somatostatin, PP, Neurotensin**
- Calcitonin ist wie PP ein potentieller Marker der GEP-NET
- Calcitonin **vermindert intestinale Passagezeit und erhöht intestinale Wasser- und Elektrolytsekretion** : Diarrhoe-Pathogenese

**Symptome:** Hypercalcitoninämie (Procalcitonin), **Hypercalcämie, Diarrhoe, Steatorrhoe;** Gewichtsverlust

Calcitonin-Konzentrationen meist > 1000 pg/ml, häufig > 10.000 pg/ml

meist Lebermetastasen

**Therapie:** chirurgisch ; Streptozotozin, Somatostatin

## GIPom

**GIP:** gastric inhibitory polypeptide bzw. glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Wirkungen (normal in Duodenum und prox. Jejunum): **insulinotrope** Wirkung, **hemmt Magensäuresekretion**, **stimuliert Dünndarmsekretion** und **mesenterialen Blutfluss**

GIPom: sehr selten beschrieben;

**Symptome:** wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie, Azidose, Hypercalcämie, pathol. Glucosetoleranz

## Cholecystkininom - CCKom

**CCK-33 (natives Peptid)** in Duodenum und Jejunum, CCK-8, CCK-4 (trunkiert)

CCK durch gemischte Mahlzeiten stimuliert: **Aktivierung der Gallenblasen-Kontraktion** und **Stimulation der exokrinen Pankressekretion**

bislang mehrfach beschrieben in multihormonellen GEP-NET des Pankreas: **Kosekretion von VIP, Bombesin (GRP)**

**Befunde:** Diarrhoe, erhöhte Magensäuresekretion bei normalem Gastrin inkl. normaler Sekretin-Stimulation, Duodenitis, Hypokaliämie

## Enteroglucagonom – Glicentinom (GLP-2om ?)

intestinales posttranslationales Proglucagon Processing: N-terminales Glucagon = **Enteroglucagone: Glicentin - Oxyntomodulin - GLP-1 + GLP-2** (Lokalisation intestinale Mucosa, L-Zellen)

pankreatische Enteroglucagonome mehrfach beschrieben;

**Wirkungen: intestinotroph (GLP- 2 = glucagon-like peptide 2))**

**Symptome: villöse intestinale Schleimhauthypertrophie ("giant intestinal villi"),** prolongierter Darmtransit, Fettmalabsorption, milde Symptome des Glucagonom-Syndroms (Gewichtsverlust, Diabetes, Skinrash)

## Amylinom – IAPPom

Erstbeschreibung eines Amylinoms 1992

**IAPP (islet amyloid polypeptide, Amylin)** wird kosezerniert von der B-Zelle (Insulin)

- Wirkungen: Homologie mit CGRP (calcitonin-gene related polypeptide): Hypocalcämie; Hemmung der Glycogen-Synthese, Hemmung der peripheren Glucoseaufnahme (Insulin-Antagonist), Stimulation der hepat. Glucoseproduktion (Lactat-Cycle)  
- erhöht bei Insulinomen und Typ II Diabetes, Adipositas

**IAPPoma-Syndrom: Hyperglykämie, Hypocalcämie, Hypotension**

?

## "Motilinom" "Sekretinom" "GLP-1om"

? bislang nicht beschriebene "putative" GEP-NET ?

**Motilin:** Sekretion nach Mahlzeiten in Abhängigkeit von Menge + Volumen, Dehnung der Magenwand, stimuliert durch Fett, gehemmt durch Glucose

**Sekretin:** Sekretion im Duodenum durch sauren Mageninhalt und Neutralisation durch pankreatische Bikarbonatsekretion; gesteigerte biliäre Sekretion

**GLP-1 (glucagon-like peptide-1):** glucose-abhängige Insulinstimulation ohne Hypoglykämie, Hemmung der pankreatischen Glucagonsekretion, antidiabetogen, Lokalisation im gesamten Dünn-, Dickdarm - vorwiegend distal/Colon

## "nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren" (non-functioning GEP - NET)

Sog. **nicht-funktionelle Tumoren (non-functioning GEP-NET)** produzieren im Gegensatz zum z.B. Insulinom, Gastrinom, Glucagonom u.a. **kein** eindeutig messbares Hormon. Ein **typisches klinisches Syndrom** läßt sich daher **nicht** ohne weiteres assoziieren.

Nicht selten handelt es sich bei diesen Tumoren um **klinisch stumme PPome**

**NET des PANKREAS (P-NET, foregut tumors)**  
**NET des digestiven GI-Traktes (d-NET)**

**"non-functioning islet-cell tumors"**  
(Mehrzahl der **Inselzell - Carcinome / islet cell carcinoma**)

Häufig **hoher Malignitätsgrad**.  
**Pathologisch-anatomisch:**  
**gut-differenzierter (well-differentiated P-NET)**  
oder **undifferenzierter (undifferentiated P-NET)**

Als **nicht-funktionelle Tumoren (non-functioning P-NET)** werden meist Tumoren bezeichnet, die lediglich im Serum **zirkulierende typ. Tumormarker aufweisen (Chromogranin A, NSE, HCG, PP, Calcitonin)**.

Als **nicht-sezernierende Tumoren (non-secreting P-NET)** werden geleg. Tumoren bezeichnet, bei denen ausschließlich **histochemisch (Immunfluoreszenz) Peptid- oder Tumormarker-Expressionen** nachweisbar sind.

nicht-funktionelle GEP-NET im **Magen-Darm-Trakt (GI-Trakt):**  
**Carcinoid ohne klin. Carcinoid-Syndrom**

**Pathologisch-anatomische Kriterien:**  
"limited risk tumors" (LRT) / "increased risk tumors" (IRT)  
**nukleäre Ki67-Expression, vaskuläre und/oder perineurale Invasion**

Eine eventuell vorhandene **hormonelle Sekretion** ist **nicht ausreichend, ein klinisches Syndrom / Symptome** zu verursachen

**s.u.: Gründe für Klassifikationsprobleme**

**Aktuelle WHO-Klassifikation**

Gelegentlich werden **oberflächlich unter nicht-funktionellen GEP-NET** Tumoren verstanden, die eindeutig neuroendokrinen Ursprungs sind, aber **keines der klassischen klinischen Syndrome** aufweisen

Bei **sog. nicht-funktionellen GEP-NET** kann es sich **aus folgenden Gründen um Klassifikationsprobleme** handeln,

1. : wenn **nicht auf alle denkbaren und seltenen Peptide getestet** werden kann oder wurde,
2. : wenn **inaktive Vorstufen der Endhormone** ohne bekannte physiologische Funktion gebildet werden,
3. : wenn **Peptide** sezerniert werden, die selbst bei hohen Konzentrationen **keine klinisch fassbare Wirkung** zeigen,
4. : wenn **Peptide** sezerniert werden, für die **keine Assays verfügbar** sind,
5. : wenn die klinische **Untersuchung und Befragung des Patienten oberflächlich** durchgeführt wird,
6. : wenn nur **geringe Peptidmengen** oder **gleichzeitig inhibitorisch wirksame Peptide** synthetisiert bzw. sezerniert werden,
7. : wenn die **Peptidsekretion reguliert** und **nicht autonom** stattfindet,
8. : wenn sich der vage bekannten **physiologischen Funktion des Peptids keine** eindeutige **klinische Symptomatologie** zuordnen läßt.

**Nicht-funktionelle GEP-NET** werden manchmal als solche **"fehl"-klassifiziert** trotz eindeutiger **Hinweise für das Vorhandensein endokriner Maschinerie** (z.B. **positive Marker, positive Immunhistochemie**, Nachweis eines Hormons).

**Beispiele:** häufig **pankreatisches Polypeptidom (PPom)** oder **pankreatisches Calcitoninom ohne Hypocalcämie oder Steatorrhoe**.

**Ausnahme: "Proinsulinom"** : Das im Vergleich zu Insulin deutlich geringer wirksame **Proinsulin** stellt bei vielen **Insulinomen** das **dominante Peptid** dar und verursacht ebenfalls eindeutig die typische Hypoglykämie-Klinik.

## Therapeutische Strategien / Optionen "nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren"

1. Zur Behandlung sind ausschließlich Zentren mit großer Erfahrung in der Therapie der GEP-NET geeignet
2. Die wichtigste Erstmaßnahme für die diagnostische und therapeutische Evaluation ist eine In111-Octreotid-Szintigraphie (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie)
3. Bekannt sein müssen Lokalisation , Vorhandensein von Metastasen sowie der pathologisch-histologische Differenzierungsgrad (LRT: "limited risk tumor", IRT: " increased risk tumor")

### Resektion des Primärtumors

### Metastasen-Resektion / Tumor-Debulking durch

1. **Metastasektomie,**
2. **Hemihepatektomie,**
3. **evtl. Radioablation (RITA, RFTA)**

### Hepatische Chemoembolisation (transarterielle Chemoperfusion und Embolisation)

### Somatostatin-Analoga und Interferon- 2alpha

### Systemische Chemotherapie

### Radionuklidtherapie mit 90Yttrium-Somatostatin (DOTATOC)

## MARKER

### Die Bedeutung von "Markern" in der (Differential-) Diagnostik der GEP-NET

1. **CHROMOGRANINE (CgA + CgB) im Serum** (primär vesikulär - LDCV - large dense-core vesicles)

<b>CgA positiv im Plasma in 94% (70-100%)</b>	CgB : häufig pos. Immunhistochemie bei benignen Insulinomen
<b>falsch positiv:</b>	Niereninsuffizienz, Leberversagen, atroph. Gastritis, Protonenpumpenhemmer (Gastrin), entzündl. Darmerkrankungen
<b>Cleavage-Produkte von CgA:</b>	<b>Pancreastatin:</b> hemmt Insulin, Glucagon, PTH, Parietalzellen, exokrines Pankreas
	<b>Vasostatin:</b> hemmt Vasokonstriktion, PTH, stimuliert Zelladhäsion
	<b>Parastatin:</b> hemmt PTH
	<b>Chromostatin:</b> hemmt Katecholamine

**2. Synaptophysin** (vesiculär - SSV - small synaptic-like vesicles)  
**Monoamine Transporter** (vesiculär - VMAT-1, VMAT-2)

**Pankreatisches Polypeptid (PP)** : positiv bei bis zu **74%** der GEP-NET

nukleäre **Ki67-Expression**, vaskuläre - perineurale Invasion

**Neuron-spezifische Enolase (NSE)**, cytosolisch

HCG-subunits, Glycoproteine

© [www.gep-net.com](http://www.gep-net.com) © [www.insulinoma.net](http://www.insulinoma.net) (Prof. Dr.Achim Starke Dr. Christiane Saddig)

## OCTREOSCAN™

### Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (sstr - Imaging / SRI )

Mindestens 5 verschiedene Somatostatin-Rezeptoren (sstr1 -sstr5 ) mit deutlich unterschiedlichen Bindungsaffinitäten für natürliches und synthetisches Somatostatin (Analoge) sind bekannt.

Die Rezeptoren werden in den unterschiedlichsten Geweben physiologisch exprimiert.

- |  |  |
|--|--|
| <p>1. <b>neuroendokrine Zellen</b></p> <p>2. Gehirn, GI-Trakt, Leber, Lunge, Mamma</p> <p>3. Lymphocyten, Leucocyten</p> | <p><b>Pankreas</b>, Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse, <b>viele neuroendokrine Tumoren (GEP NET)</b></p> <p>Hirntumoren (z.B. Meningeome), Darmtumoren, Lebertumoren</p> <p>Lymphome</p> |
|--|--|

#### TECHNIK:

Ganzkörper-Scan in SPECT-Technik mit ca. 200 MBq 111-In-DTPA-Octreotid (Somatostatin-Analog) zur Visualisierung von Somatostatin-Rezeptoren (sstr's) 2h, 24h und 48h nach iv- Injektion von ca. 10 µg des Peptids.

Nuklearmedizinische Technik:

1. herkömmliche planare Szintigraphie-Technik
2. SPECT :(single photon emission computed tomography)

Durch Verwendung einer um den Patienten rotierenden Gamma-Kamera lassen sich auf einem Rechner CT-ähnliche Schichtaufnahmen durch die interessierenden Regionen berechnen und darstellen, sowohl horizontal als auch sagittal

Ambulante Durchführbarkeit ohne erforderliche stationäre Aufnahme des Patienten (Kosten !)

**Normal:** Darstellung von Leber, Milz, Schilddrüse, Hypophyse Niere und Blase durch glomeruläre Filtration, Darm und Gallenblase durch hepatobiliäre Elimination

**Pathologisch:** die meisten endokrinen Pankreastumoren mit Ausnahme des Insulinoms, **Carcinoide** sowie Hypophysentumoren, medulläres Schilddrüsen-Carcinom (MTC) weitere onkologische Erkrankungen: SCLC, Mamma-Ca, maligne Lymphome, Hirntumoren, primäres Leberzell-Ca (HCC)

## Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (sstr - Imaging / SRI)

**sstr-Imaging** stellt eine hilfreiche Lokalisations-Massnahme bei **kleinen neuroendokrinen Tumoren** (z.B. **Gastrinom; Carcinoid**) dar.

Wichtige Indikationen: **alle malignen neuroendokrinen Tumoren mit Metastasierung**, insbesondere bei sog. "**nicht-funktionellen**" **GEP-NET** im Rahmen der therapeutischen Strategieplanung.

Zukünftig: Basis der Entscheidung für eine mögliche "**interne Strahlentherapie**" (**Radionuklid-, Radiopeptid-Therapie**) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (DOTATOC®) bei Nachweis von somatostatin-rezeptor-exprimierendem Tumorgewebe

Wegen der besonderen **Rezeptor-Expression** der meisten **Insulinome** hat die **SRI** bislang **keine Bedeutung bei Insulinomen**, abgesehen von seltenen therapeutischen Indikationen bei **den malignen Insulinomen**.

© [www.gep-net.com](http://www.gep-net.com) © [www.insulinoma.net](http://www.insulinoma.net) (Prof. Dr.Achim Starke Dr. Christiane Saddig)

## - CHEMOEMBOLISATION -

### Transarterielle Chemoembolisation / TACE

Die TACE-Therapie, die in der konventionellen Onkologie ein palliatives Vorgehen darstellt, hat in der endokrinologisch-onkologischen Therapie der neuroendokrinen Tumoren grundsätzlich einen potentiell kurativen Ansatz.

Sie ist nicht nur auf die Beseitigung anderweitig nicht beherrschbarer Symptome beschränkt (z.B. Hypoglykämien) - obwohl manchmal die einzige Möglichkeit. Grundsätzlich ist zuvor immer der Primärtumor, wenn irgend möglich, operativ zu entfernen.

### Allgemeine Informationen

**Lebermetastasen** eines Tumors werden durch **arterielle Gefäße** der Leber versorgt.

Dies zeigt sich meist in **hypervaskularisierten Metastasen neuroendokriner Tumoren (NET)**. Das hepatische arterielle Gefäßsystem trägt zu etwa 30 % der Sauerstoffversorgung bei, 70% stammen aus der portalvenösen Blutversorgung über die Pfortader (V. portae). Deshalb **toleriert die Leber einen gezielten "Infarkt" durch Embolisation** einzelner Segmente (partiell selektiv), eines ganzen Leberlappens oder sogar der gesamten Leber mit passagerer Ausbildung eines **Postembolisations-Syndroms**.

In der **Onkologie** wird die Leberembolisation bei bösartigen Grunderkrankungen mit unterschiedlichem Erfolg seit Jahren angewandt (z.B.hepatocelluläres Leberzell-Ca / HCC).Hier handelt es sich jedoch zumeist um **infiltrativ destruierend wachsende Tumoren**, die rasch die normale Leberfunktion beeinträchtigen.

Die **Metastasen neuroendokriner Tumoren**, die zumeist langsam **verdrängend ("pusher")** wachsen und die Leberfunktion kaum beeinträchtigen, eignen sich fast immer zur Behandlung durch Embolisations-Therapien. Meist steht bei **endokrin-aktiven Metastasen** ein **Marker** zur sofortigen Überprüfung des Erfolges der Behandlung zur Verfügung (z.B. der **Blutzucker oder das Serum-Insulin beim malignen Insulinom**). Man ist nicht nur auf Beurteilung von Bildmaterial angewiesen, um

