

**Insulinom & GEP-Tumor-Zentrum
Neuss - Düsseldorf**




+++ Website für Insulinom und Hypoglykämie: www.insulinoma.net +++




So nehmen Sie mit uns Kontakt auf :

**Chirurgische Klinik
Viszeralchirurgie - Endokrine Chirurgie**

Lukaskrankenhaus Neuss
Preussenstrasse 84 , 41464 Neuss

 02131 - 888 3000

Sekretariat : Frau Wolfgarten 888 3001

 Fax 02131 - 888 3099

**Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Düsseldorf**


 0211 - 811 6327



Prof. Dr. P. Goretzki



Prof. Dr. A. Starke

E-mail 
pgoretzki@lukasneuss.de

E-mail 
starke@gep-net.com

Fragestellungen :

Betreuung und differentielle Behandlung von Patienten mit gutartigen + bösartigen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET)

Diagnostik - chirurgische Therapie - Langzeitüberwachung und Therapie bei

- **Insulinom**
- **Carcinoid**
- **Gastrinom**
- **Glucagonom**
- **Vipom**
- **Somatostatinom (u.a.)** sowie sog.
- **"nicht-funktionellen"**
neuroendokrinen Tumoren (vor
allem der Bauchspeicheldrüse /
Pankreas und des Darmes)

Verfahren bei malignen Tumoren

- **Leber-Embolisation** mit verschied.
Materialien
- **Chemo-Embolisation** (TACE der Leber)
- **Chemo-Perfusion** (TACP)
- **Streptozotozin-Chemotherapie**
- **symptomatische + "biologische"**
Therapie mit Somatostatin / Sandostatin®
und/oder
- **Interferon** - Intron A®
- **Radiofrequenzablation** (RFTA / RITA)
- **Octreotid-Szintigraphie**
- **Vermittlung einer DOTATOC-Therapie**



Neuroendokrine GEP-Tumoren (GEP-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** (neuroendokrine Tumoren) oder **GEP-NET** (= **gastroenteropankeatische NET**).

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.**

WHO - Klassifikation

Eine Klassifikation, die mehr die unterschiedlich ausgeprägten **pathologisch-histologischen Merkmale** der insgesamt variablen Tumorbilogie berücksichtigt, wurde vorgeschlagen:

Diese berücksichtigt die **histologischen Besonderheiten der Carcinoide**, aber auch die **klinische Dignität der Pankreastumoren**, insbesondere bei den **sog. nicht-funktionellen Tumoren** - die nicht als Apudome bezeichnet werden können.

Eine alternative bzw. ergänzende Einteilung berücksichtigt das Auftreten der GEP-NET entsprechend der unterschiedlichen **anatomischen Lokalisation vom Magen bis zum Rectum**.

NET des Pankreas (PNET) und NET des digestiven GI-Traktes (dNET)

gut-differenzierte endokrine Tumore - *well differentiated endocrine tumor (WDET)*

1. hormonell aktiv : mit klin. Syndrom
2. hormonell inaktiv : ohne 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** (PNET und dNET)

- *poorly differentiated endocrine carcinoma (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**.

Entope Tumoren:

Die hormon-aktiven Tumoren treten in dem Organ auf, in dem die Hormonproduktion normalerweise auch stattfindet (z.B. Insulin in den B-Zellen der Bauchspeicheldrüse/Pankreas - Insulinom des Pankreas)

Ektope Tumoren:

Die hormon-aktiven Tumoren treten in einem Organ auf, in dem die Hormonproduktion normalerweise nicht stattfindet (z.B. Gastrin des Magens - Gastrinom der Bauchspeicheldrüse)

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 (extrapancreatisches 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 (C-Zellcarcinom, MTC)** der thyreoidalen C-Zellen. Diese eindeutig extraintestinalen **nicht-GEP-Zellen** zählen zum APUD-System.

Bei anderen **GEP-NET - 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	Peptid	TUMOR	Peptid
Neurotensinom - Ntom -	Neurotensin	GIPom	GIP (gastric inhibitory peptide; glucose-dependent insulinotropic polypeptide)
Serotoninom pankreatisches Carcinoid	Serotonin	ACTHom Corticotropin	ACTH
Bombesinom - GRPom -	Bombesin = GRP (gastrin releasing peptide)	CRFom	CRF (corticotropin releasing factor)
Cholecystokininom - CCKom -	Cholecystokinin (CCK)	GRFom Somatotropin	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 extraintestinalem 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**.

Anatomische Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren

Klassifikationen

1963: Vorder-, Mittel-, Enddarm-Karzinomide

1980 (WHO) : EC-Zell-Karzinomide, G-Zell-Karzinomide, nicht spezifiz. Karzinomide

2000 (WHO) : Quelle, Lit. : **Klöppel G**, Perren A, Heitz PU. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor. Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. **Dtsch Ärztebl**

100, 1932-1942, 2003

1a : hoch differenzierter neuroendokriner Tumor meist benigne, häufig typ. klinisches Syndrom

1b : hoch differenziertes neuroendokrines Carcinom meist niedrig maligne

2 : niedrig differenziertes neuroendokrines Carcinom hochmaligne, häufig metastasierend

MAGEN	Typ 1-NET (70-80%)	ECL-Zell-Tumor bei atroph. Gastritis + Hypergastrinämie / ECL-Hyperplasie
	Typ 2-NET	Zollinger-Ellison-Syndrom bei MEN Typ 1, ECL-Hyperplasie
	Typ 3-NET	- funktionell inaktives ECL-Zell-Carcinom - funktionell aktives atypisches Carcinoid-Syndrom (Serotonin pos.) - Gastrinom des Magens (Gastrin pos.)
	Typ 4-NET	niedrig-diff. neuroendokrines Magen-Carcinom

DUODENUM
+
proximales ILEUM

duodenales Gastrinom (ca. 60%)
duodenales Somatostatinom (15%)
nicht-funktionelle Tumoren

niedrig-diff. neuroendokrine Ca

Paragangliome

APPENDIX

klass. Appendix-NET

+

ILEUM

klass. Ileum-NET (häufigster GEP-NET)

COLON

niedrig-diff. neuroendokrine Ca

+

RECTUM

- sehr selten -

hoch-diff. NET, benigne

- Insulinom

hoch-diff. NET, fragl. Dignität

- funktionell aktiv:
Gastrinom, VIPom,
Glucagonom u.a.

PANKREAS

Insulinom & GEP-Tumor-Zentrum
Neuss - Düsseldorf

- funktionell inaktiv

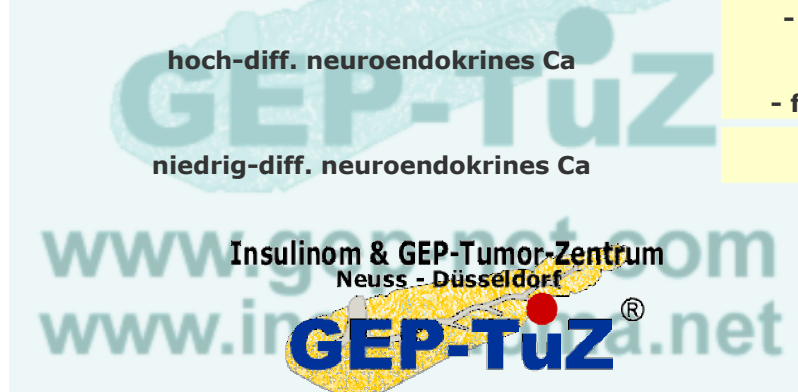
hoch-diff. neuroendokrines Ca

- funktionell aktiv

niedrig-diff. neuroendokrines Ca

- funktionell inaktiv

- hochmaligne



Neuroendokrine GEP-Tumoren (GEP-NET)

"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-funktionelle neuroendokrine Tumoren werden zunehmend häufiger diagnostiziert, nicht selten als Zufallsbefunde bei gastrointestinalen Biopsien bzw. bei der Abklärung suspekter CT-, Sonographie-Befunde.

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**)

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

Häufig **hoher Malignitätsgrad**.

Pathologisch-anatomisch:

gut-differenzierter (well-differentiated P-NET)

oder **undifferenzierter (undifferentiated P-NET)**

Pathologisch-anatomische Kriterien:

"limited risk tumors" (LRT) / "increased risk tumors" (IRT)

nukleäre Ki67-Expression, vaskuläre und/oder perineurale Invasion

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)**.

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

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

s.u.: Gründe für Klassifikationsprobleme

Aktuelle WHO-Klassifikation

Therapeutische Strategien / Optionen

"nicht-funktionelle neuroendokrine Tumoren"

Zur Behandlung sind ausschließlich Zentren mit großer Erfahrung in der Therapie der GEP-NET geeignet. Die wichtigste Erstmaßnahme für die diagnostische und therapeutische Evaluation ist eine In111-Octreotid-Szintigraphie (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie).

Bekannt sein müssen Lokalisation, Vorhandensein von Metastasen sowie der pathologisch-histologische Differenzierungsgrad (LRT: "limited risk tumor", IRT: "increased risk tumor").

1. Resektion des Primärtumors

2. - gezielte Metastasen-Resektion

- Tumor-Debulking durch Metastasektomie, Hemihepatektomie
- Thermo-Ablation mit Radiowellen (RITA, RFTA)

3. Hepatische Chemoembolisation (transarterielle Chemoperfusion und Embolisation)

Hepatische Embolisation mit Acrylpolymeren, Histoacryl

4. Somatostatin-Analoga und Interferon- 2alpha

5. Systemische Chemotherapie bei undifferenzierten Tumoren

6. Radionuklidtherapie mit ⁹⁰Yttrium- bzw. ¹⁷⁷Lutetium-Somatostatin (DOTATOC)

7. "In klinischer Erprobung" sind therapeutische Ansätze mit Inhibitoren bzw. Blockern von Wachstumsfaktoren (**Angiogenese-Inhibitoren**) durch synthetische monoklonale Antikörper (Hemmung der Wirkung von zirkulierendem **VEGF = vascular endothelial growth factor**)

Klassifikationsprobleme bei sog. **nicht-funktionellen GEP-NET** können sich **aus folgenden Gründen** ergeben:

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.



Neuroendokrine GEP-Tumoren (GEP-NET)

INSULINOM

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

Definition - zweithäufigster NET des Pankreas mit inadäquater **Insulin-(Proinsulin) Sekretion**

- Erstbeschreibung als Langerhans-Adenom: Nichols 1902 (J Med Res) + Warren 1926 (Am J Pathol) : als "Insulinom": Wilder et al 1927 (JAMA)

Inzidenz: 1 - 4 per 1 Mill. / Jahr ; bei Frauen > Männer / Alter meist 50 Jahre (median)

Pathologie - Pathophysiologie

Insulin-Sekretion: inadäquat erhöht bei Hypoglykämie (< 40 mg/dl) mit durch Glucose-Minderversorgung des Gehirns bedingten vorwiegend **neuroglucopenischen (neurologischen) Symptomen**, aber auch vielfach **adrenergen (Warn-) Symptomen** durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Adrenalin)

- **meist kleine und benigne Tumoren (1-2 cm), gleichmäßig über gesamtes Pankreas verteilt** (extrapankreatisches Auftreten absolute Rarität - häufiger vom Pankreas protrudierend), "beliebte" Lokalisation: Processus uncinatus

- **maligne Tumoren** nur aufgrund Metastasierung als solche eindeutig identifizierbar, häufig deutlich größer (aber auch < 1 cm) bei vorwiegender Metastasierung in **lokale Lymphknoten und Leber**, verdächtig bei jahrelanger Anamnese, Tendenz steigend (10 - < 20 %)

Klinik

Typisches klinisches Syndrom:

1. Whipple-Trias

- o **biochem. Hypoglykämie (BZ <50 mg/dl)**
 - **gleichzeitige kompatible adrenerge u/o neurologische Symptome**
 - **Symptombesserung durch KH-Einnahme**

2. **adrenerge unspezifische Symptome** und / oder

3. **neurologische (=neuroglucopenische) Symptome**

- **häufigste Einzel-Symptome: Schwindelanfälle, Bewusstseinsstörungen, Gewichtszunahme, Schweißausbrüche Krampfanfälle**

Diagnose

Test: standardisierter Hungertest (= Fastentest), Beginn am Morgen mit Standard-Glucosegabe von 75-100 g Glucose oral !

! 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" !

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Blutzucker• Insulin• Proinsulin• C-Peptid | <ul style="list-style-type: none">• < 40 mg/dl• > 6 µU/ml oder > 36 pmol/l• > 10 pmol/l• > 0.6 ng/ml oder > 200 pmol/l |
|--|---|

Vorsicht bei fast nur noch verfügbaren **spezifischen Insulinassays**: diese erfassen nicht das häufig alleinig erhöhte Proinsulin beim Insulinom. **Mit diesen Assays können schon Insulinkonzentrationen von 3-5 µU/ml bei einer Hypoglykämie von 35-40 mg/dl sehr verdächtig sein.**

Plausibilitätskontrolle !!

Die heute wichtigste und zugleich schwierigste Differentialdiagnose bei Insulinom-Verdacht ist die Abgrenzung von dem sog. **Non-Insulinoma pankreatogenen Hypoglykämie-Syndrom (NIPHS)** auf dem Boden einer **Insel-Zell-Hyperplasie** (früher sog. **Nesidioblastose des Erwachsenen**)

Therapie-Strategien

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

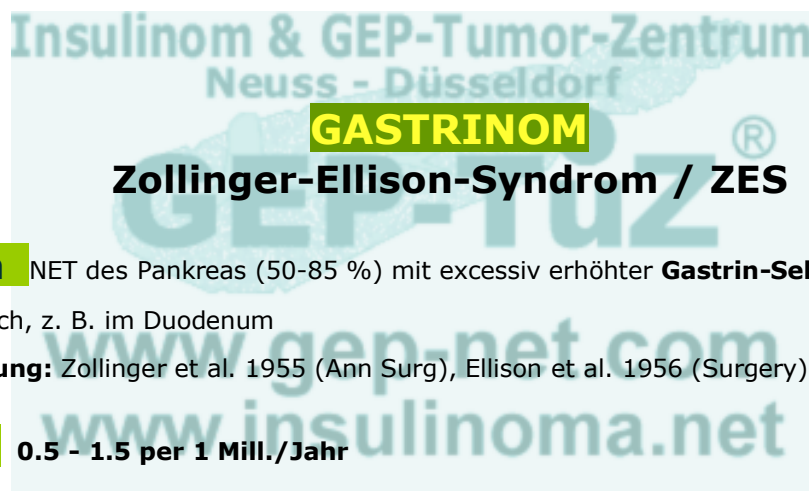
Symptomatisch: Glucose (intravenös, 10-20%) oder schnell resorbierbare Kohlehydrate oral

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

Diazoxid oral: Aufgrund der Nebenwirkungen keine Langzeit-Alternative

bei Inoperabilität: Versuch einer oralen Glucocorticoid-Therapie mit Induktion einer gewissen Insulinresistenz; Versuch mit simultaner Injektion subkutan von Somatostatin + Glucagon; ultima ratio: Glucose-Dauerinfusion

Ein idealerweise einsetzbarer **Insulin-Rezeptor-Antagonist** zum sicheren Einsatz **beim Menschen ist bislang nicht verfügbar**



Definition NET des Pankreas (50-85 %) mit excessiv erhöhter **Gastrin-Sekretion**, häufig extrapankreatisch, z. B. im Duodenum

Erstbeschreibung: Zollinger et al. 1955 (Ann Surg), Ellison et al. 1956 (Surgery)

Inzidenz : 0.5 - 1.5 per 1 Mill./Jahr

Pathologie - Pathophysiologie

häufig kleine pankreatische (25%) und extrapankreatische Tumoren (70%); z.T. < 10 mm; häufig multipel; häufig maligne (70 % der pankreatischen Gastrinome)

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.

Klinik

Typisches klinisches Syndrom :Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES):

1. **peptische Ulcera** in Magen, Duodenum mit typ. Komplikationen
 2. **Diarrhoe**, wässrig (sekretorisch) oder **Steatorrhoe**
- **weitere Symptome:** Maldigestion, Magen-Carcinoid, abdominelle Schmerzen

Diagnose

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, 2 U/kg KG**) oder **Sekretin ia. (SASI-Test, Imamura-Test)**

Differentialdiagnose Hypergastrinämie: Antrale G-Zell-Hyperplasie, chron. atrophische Gastritis (perniciöse Anämie: 500-1000 pg/ml), Vagotomie, geleg. Billroth-II-Op., Niereninsuffizienz

Therapie-Strategien

Operative Resektion - evtl. LK- und Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation - Chemotherapie

Symptome: Protonenpumpen-Blocker hochdosiert mit Kontrolle des Gastrins (Titration); Somatostatin-Analoga wenig wirksam, Gastrektomie obsolet

CARCINOID - (Syndrom)

Karzinoid / "Serotoninom"

Definition

NET der enterochromaffinen (EC-cells) u.U. Serotonin-sezernierenden Zellen des GI-Traktes:
Vorderdarm (forgut): Pankreas - Magen - Duodenum - Jejunum - Bronchien - Thymus;
Mitteldarm (midgut): Ileum - Appendix; **Hinterdarm (hindgut):** Rektum, Colon, Urogenitaltrakt

Inzidenz

bis zu 15 pro 1 Mill pro Jahr / ca. 50% aller GEP-NET

Pathologie - Pathophysiologie

- häufigster NET des GEP-Systems; bis zu 75% aller Carcinoide sind Ileum-Carcinoide; Carcinoid des Pankreas selten

- nach alter Nomenklatur werden aufgrund histolog. Ähnlichkeiten die meisten neuroendokrinen GEP-Tumoren und viele Inselzell-Tumoren (NET des Pankreas) als "Carcinoide" bezeichnet (vgl. WHO-Klassifikation)

- pankreatische Carcinoide, die Serotonin exprimieren und sezernieren, mit einem meist atyp. Carcinoid-Syndrom, werden als "SEROTONINOME" bezeichnet.

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

Magen-Carcinoide häufig bei genet. Prädisposition (perniciöse 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

Klinik

Carcinoid-Syndrom (in bis zu 50 % der Carcinoide)

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)

Therapie-Strategien

- **Operative Resektion** - evtl. Leberchirurgie (Metastasen-Chirurgie), Lymphknoten-Chirurgie
- **Embolisation von Lebermetastasen** (transarteriell), u.U. kombiniert mit Chemotherapie als Chemoembolisation
- **Somatostatin-Analoga** (Octreotid, Lanreotid: subkutan oder i.m. (Monatsdepot)
- **nur bei positivem Octreotid-Scan**, Kontrolle der klinischen 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 (IFN), gastrointestinal (SOM)
- **systemische Chemotherapie:** zur Chemotherapie liegen bislang keine kontrollierten Untersuchungen vor; Konzept abhängig von der tatsächlichen Histologie
- **Radionuklid-Therapie, Radiopeptid-Therapie (DOTATOC):** lokale "Bestrahlung" am Somatostatin-Rezeptor-positiven Gewebe mit radioaktivem 111-Indium, 177-Lutetium, 90-Yttrium durch Kopplung (DOTA, DTPA) an synthetische Somatostatin-Analoga.

GLUCAGONOM - (Syndrom)

Definition

NET des Pankreas (99 %) mit meist excessiv erhöhter **Glucagon-Sekretion**

Erstbeschreibungen: Becker et al. 1942 (Arch Dermatol Syph), Unger et al. 1963 (J Clin Invest),

McGavran et al 1966 (N Engl J Med)

Pathologie - Pathophysiologie

- **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%)**

Klinik

Typisches klinisches Syndrom: Glucagonom-Syndrom

1. spezif. Hauterythem, NME : 65-90 %

"nekrolytisches migratorisches Erythem , "rash"

2. Gewichtsverlust - 60-100 %

3. Glucose-Intoleranz bzw. diabetische Stoffwechsellage - 80-90 %

4. Anämie - 50-85 %

- weitere Symptome: **Diarrhoe, tiefe Beinvenenthrombosen, Bauchschmerzen, Glossitis, Depressionen**

Diagnose

Labor: Glucagon-Konz. im Plasma meist > 500 pg/ml,

häufig deutlich > 1000 pg/ml

leichte Hyperglykämie (nie Ketonämie),

deutl. erniedrigte Aminosäuren (Hypoaminoacidämie, vor allem Glycin und Alanin), < 25 %,

Hypocholesterolämie

Therapie-Strategien

operative Resektion - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -
embolisation - Chemotherapie

Symptome - Rash: Hyperalimentation, Aminosäuren-Substitution, evtl. parenterale Ernährung,
Somatostatin-Analoga

VIPOM

Verner-Morrison-Syndrom / WDHA - Syndrom

Definition: NET des Pankreas (80-90%) mit excessiv erhöhter **VIP-Sekretion**

Erstbeschreibung: Verner et al. 1958 (Am J Med), Bloom et al. 1973 (Lancet)

Inzidenz: 0.05 - 0.2 - 0.5 per 1 Mill./Jahr (entspricht ca. 1 Erkr. per 2-20 Mill./Jahr)

Pathologie - Pathophysiologie

meist größere, solitäre Tumoren im Pankreasschwanz (50 %), häufig maligne (80 %)
extrapankr. Vipome: neurogene Tumoren (sympath. Ganglia, Bronchien, Colon, Nebenniere, Leber); Carcinoide, Bronchial-Ca, Phäochromocytom, Ganglioneurome
Diarrhoe: VIP-Effekt auf Elektrolyt- und Wassertransport - sek. Hypokaliämie
Hypochlorhydrie: Hemmung der Magensäuresekretion; Flush: Vasodilatation

Klinik

Typisches klinisches Syndrom :Verner-Morrison-Syndrom

WDHA-Syndrom / pankreatische "Cholera"

- wässrige Diarrhoe (WD) - 100 %; Verlust von 3 - 5 Liter /Tag
- Hypokaliämie (H) - 100 %; < 3 mmol/l
- Achlorhydrie (A) -100 %
- weitere Symptome: Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Koliken, Flush (Urticaria), Hypercalcämie, Hyperglykämie

Diagnose

Labor: deutl. erhöhte VIP-Konz. im Plasma > 200 pg/ml, meist 500 - 1000 pg/ml

Hypokaliämie (< 2.5 mmol/l), **Hypochlorhydrie** mit normaler Pentagastrin-Stimulation, geleg.

Hypercalcämie, Hyperglykämie

häufig Ko-Sekretion von PP, Calcitonin, GIP, Sekretin, Prostaglandine

Therapie-Strategien

Operative Resektion - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation - Chemotherapie

Symptome : Flüssigkeit- (5 Liter / die)- und Kalium-Substitution (> 350 mval / die), **Somatostatin-**

Analoga, Diarrhoe: Corticoide, Clonidin, Lithium, Indomethacin, Metoclopramid, Loperamid

SOMATOSTATINOM

Definition

NET des Pankreas (50-75 %) mit *erhöhter Somatostatin-Sekretion*

Erstbeschreibung: Ganda et al 1977 (N Engl J Med), Larsson et al 1977 (Lancet), Krejs et al 1979 (N Engl J Med)

Inzidenz: sehr selten

Pathologie – Pathophysiologie

meist solitäre, kleine bis sehr große Tumoren (1-10 cm) des Pankreaskopfes; z.T. extrapankreatisch in Duodenum (ca. 30%), Papille, Jejunum, Thymus, Bronchien, ZNS; häufig maligne (~ 75%)

milder Diabetes: Hemmung von Insulin und Glucagon - geleg. kompliziert durch Hypoglykämien ("Glucagonausfall");

Cholelithiasis: Hemmung der Gallenblasenkontraktion und -entleerung

Steatorrhoe: Hemmung von Magen- und Pankreassekretion: Enzyme, Bikarbonat, Lipidverlust

Klinik

Typisches klinisches Syndrom

1. Steatorrhoe, Diarrhoe (80 - 95%)
2. milder Diabetes mellitus (50 - 95%)
3. Cholelithiasis (35 - 95 %)

- **weitere Symptome:** Hypochlorhydrie, verzögerte Magenentleerung, Dyspepsie (Erbrechen), Gewichtsverlust

Diagnose

Labor: Hyperglykämie ohne Ketonämie, **Stuhlgewicht** erhöht, **Stuhlfett**® erhöht (10-30 g)

Hypersomatostatinämie (SLI-Messung kompliziert; SS-28, SS-14; **Normalwert im Plasma : < 100 pg/ml**) nur mäßig (einige 100 pg/ml) bis excessiv (>10.000 pg/ml)

wichtig: Somatostatin-Konz. bei **Patienten mit Diabetes** (ohne Familienanamnese) + unklarer **Steatorrhoe + Gallensteinen + Zufallsbefund** eines Pankreas- oder intestinalen Tumors
potentielle Provokationsteste ?? : i.v.-Tolbutamid; i.v.-Calcium-Pentagastrin-Stimulation

Therapie-Strategien

operative Resektion - evtl. Leberchirurgie (Metastasen Chirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation - Chemotherapie

Symptome: keine wirksame symptomatische Therapie

Somatostatin-Analoga wirkungslos auf SLI-Konz,

adjuvante Diabetestherapie (Insulintherapie wegen Hypoglykämiegefahr problematisch),

Enzymsubstitution, Alimentation

PPom / pankreatisches POLYPEPTIDOM

Definition

NET des Pankreas ausgehend von den **PP-Zellen** (F-cells) mit erhöhter Sekretion von **Pankreatischem Polypeptid (PP)** - PP entdeckt 1975

Inzidenz

Inzidenz des "reinen" PPoms schwierig zu ermitteln

**PPom-Inzidenz bis zu 10 % aller NET des Pankreas inklusive nicht-funktionelle Pankreas-NET
> 60 PPome als GEP-NET beschrieben**

Pathologie - Pathophysiologie

- meist **solitäre, oft größere Tumore (<1 cm bis >10 cm)** überwiegend im **Pankreaskopf**, selten **extrapancreatisch (< 10 %)**

- **neoplastische PP-Zellen bzw. PP-Sekretion häufig in anderen NET :**

daher Verwendbarkeit von PP als "Marker" für NET-Diagnostik

Glucagonom - 70 %; Vipom - 42 %; Somatostatinom, Insulinom - 37 %; Gastrinom - 34 %; nicht-funktionelle NET - 43 %; Carcinoide

- **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)**

Klinik

kein typisches klinisches Syndrom ; meist klinisch stumme PPome

abdominelle Schmerzen, Icterus durch **Tumormasse** und Lebermetastasen

Rash, wässrige Diarrhoe durch erhöhte PP-Sekretion ?

beschrieben: Ulcus-Diathese, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus

Diagnose

Nüchtern-**PP-Konzentration > 300 pmol/l** typisch

keine Hemmbarkeit durch **Atropin**, **Überstimulation** durch **Sekretin iv.**

bildgebende Diagnostik

Therapie

operative Resektion (Teilpancreatektomie, ggfs. Duodeno-Pancreatektomie) - evtl. Leberchirurgie

(Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation

Somatostatin-Analoga, Streptozotocin

NTom / NEUROTENSINOM

Definition : **ektoper NET des Pankreas** mit erhöhter **Sekretion von Neurotensin** -

Erstbeschreibung 1981

Inzidenz : "reine" **Ntome** selten

häufig assoziiert mit Gastrinom, Vipom

> 50 Ntome als GEP-NET beschrieben

Pathologie - Pathophysiologie

Neurotensin: Peptid der jejunalen und ilealen N-Zellen; stimuliert durch Nahrungsaufnahme; **Wirkung:** intestinale Sekretion, Kontraktionen des Ileums, Relaxation von Duodenum und gastroösoph. Sphincter; hemmt interdigestiven myoelektrischen Komplex des Darms, stimuliert Insulin

meist solitäre, oft größere Tumore (4 - 10 cm) aller Pankreasabschnitte, extrem selten extrapankreatisch (Lunge)

postulierte Symptomatik: intestinale Sekretion (**Diarrhoe**), verminderte Darmmotilität (Obstipation), verzögerte Magenentleerung; Symptome des ZES (Gastrinom) und VMS (Vipom); selten Hypoglykämie-Syndrom (Insulin)

ko-sezernierte Peptide des Ntom: Gastrin, VIP, PP, Calcitonin, Bombesin, Motilin

Klinik

klinische Syndrom - Variationen

1. Zollinger-Ellison-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom

2. Diarrhoe mit Elektrolytverlust ; Obstipation

mögl. Symptome (pharmakologische NT-Wirkungen): Vasodilatation, Hypotension, Ödeme, Cyanose, Tachycardie, Hypoglykämie, Gewichtsverlust

abdominelle Schmerzen, Icterus durch Tumormasse und Lebermetastasen

Diagnose

viele Neurotensinome bleiben unentdeckt wegen fehlender Assay-Bestimmung, die zudem schwierig ist (rasche Peptid-Degradation des "kleinen" Peptids - 13 AS)

keine bekannten diagnostischen Testes: Stimulation, Inhibition von Neurotensin bildgebende Diagnostik

Therapie

operative Resektion (Teilpankreatektomie, ggfs. Duodeno-Pankreatektomie) - evtl. Leberchirurgie (Metastasenchirurgie) - Chemoperfusion und -embolisation

Somatostatin-Analoga (?), Streptozotocin (?)

BOMBESINOM (GRPom)

Definition

NET mit Sekretion von **Bombesin (GRP, gastrin-releasing peptide)** beschrieben in diversen neuroendokrinen Geweben/Tumoren - bislang nicht in **nicht-NET** nachgewiesen

Pathologie - Pathophysiologie

Erstbeschreibung von Bombesin (27 Aminosäuren) 1971 in Amphibien-Haut (Namensgebung), 1978 im Magen von Säugetieren

typ. ubiquitärer peptiderger Neurotransmitter mit vagaler Gastrin-Stimulation

Bombesinome beschrieben in **Pankreas**, als **Carcinoide** von Lunge-Pankreas-Darm, **medulläres Schilddrüsen-Ca** (MTC), **kleinzelliges Bronchial-Ca** (SCLC), Paragangliome, Hypophysen-Adenome

Bombesin-Effekte: Stimulation von Gastrin (Magensäure) und CCK, Freisetzung von PP, GIP, Glucagon, Somatostatin, Neurotensin;

gastrointestinale Motilität: Hemmung der Magenentleerung; Hemmung der gastrointestinalen Passagezeit durch Aktivierung des intestinalen motorischen Komplexes; Hemmung der exokrinen Pankreassekretion; Gallenblasen-Kontraktion

hypothalamische Stimulation des Sättigungsgefühls: Völlegefühl, Obstipation

Klinik

Keine typische Klinik !

- **hämorrhagische Gastritis** / Zollinger-Ellison-Syndrom
- **Sättigung, Völlegefühl, Obstipation** / Tenesmen, Darm-, Gallen-Koliken
- milder **Typ II - Diabetes** (Glucagon, Somatostatin); **Flushing** (Serotonin)

Diagnose

deutlich erhöhte (?) Plasma-GRP-Konzentrationen

korrekte Diagnose fast immer nur durch gezielte Untersuchungen am Gewebepräparat:

Nachweis typ. neuroendokriner Zellen mit Immunhistochemie; GRP-Gehalt von Gewebeextrakten

Therapie

Behandlung / Operation der Grunderkrankung

keine symptomatische Therapie (evtl. Prokinetika)

ACTHom – CRFom

Ektopes ACTH-Syndrom - ektopes Cushing-Syndrom

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

GRFom – Somatotropinom

Extrakranielle, ektope 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. Hypophysektomie 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

Pankreas: PPHrPoma - pankr. parathyroid hormone related protein

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

Cholecystokininom - CCKom -

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

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

CCKom 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 ?

Produkt des intestinalen posttranslationalen Proglucagon Processings:

N-terminales Glucagon = **Enteroglucagone: Glicentin - Oxyntomodulin - GLP-1 + GLP-2**
(Lokalisation in intestinaler 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 -

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

Erstbeschreibung eines Amylinoms 1992



OCTREOSCAN und PET

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.

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

Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octreoscan, SRI)

Ganzkörper-Scan in SPECT-Technik mit ca. 200 MBq eines Somatostatin-Analogs (z.B.: **111-Indium-DTPA-Octreotid** oder **111-Indium-DOTA, NaI3-Octreotid / DOTANOC**) zur Visualisierung von Somatostatin-Rezeptoren (sstr's) 2h, 24h und evtl. 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 !)

Verglichen werden die normale Leber-Aufnahme und die evtl. Tumor-Aufnahme des Nuklids

Grad 2: Aufnahme des Tumors **identisch** mit Leber-Aufnahme

Grad 3: Aufnahme des Tumors **> grösser** als Leber-Aufnahme

Grad 4: Aufnahme des Tumors **>>> erheblich grösser** als Leber-Aufnahme

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)

- **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.
- 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**

PET (Positronen-Emissions-Tomographie)

Der Szintigraphie vergleichbar ist die sog. PET-Untersuchung, bei der durch radioaktive Substanzen Stoffwechselvorgänge sichtbar gemacht werden können, z.B. seit Jahren bekannt als **18-FDG-PET** mit **fluorierter Deoxyglucose** die Sichtbarmachung eines unspezifisch gesteigerten Glucosemetabolismus in manchen Geweben, u.a. auch in vielen Tumorgeweben.

Eine spezifischere **Darstellung von neuroendokrinen Tumoren** wird in Zukunft zunehmend durch die Kombination von Somatostatin-Analogen und PET= **DOTATOC-PET** erreicht werden. In einigen wenigen

Zentren kann bereits durch **Doppeluntersuchung mit CT (Computer-Tomographie) und PET** eine Fusion der Bilder erreicht werden, die einen nuklearmedizinischen Befund im PET einer Struktur im CT zuordnen lassen = **PET-CT**.

Eine noch weitergehende Neuerung ist die Kombination von PET und zukünftigem SPECT-CT.

Radionuklid-, Radiopeptid-Therapie mit DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC (PRRT: peptid-vermittelte radio-rezeptor-therapie mit DOTA-derivatisierten Nukliden)

Medizinisch nutzbare **Emitter von radioaktiver Gamma- und Beta-Strahlung** - wie **90-Yttrium, 111-Indium, 68-Gallium, 177-Lutetium** können über **chemische Konjugatoren, Chelatoren (DOTA)** an **Somatostatinanaloge vom Typ des Octreotids** gekoppelt werden.

In Zukunft wird sich die Therapie mit

177-Lu-DOTATOC, **177-Lu-DOTANOC** und **177-Lu-DOTATATE**

durchsetzen aufgrund der günstigeren Strahlungseigenschaften dieses Gamma-Strahlers gegenüber der 90-Yttrium-Dotatoc-Therapie.

Je nach Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptor positivem Tumorgewebe lässt sich damit eine endogene lokale Bestrahlung im Sinne einer **Radiopeptid-Therapie** durchführen.

Diese ist insbesondere dann indiziert, wenn ausserhalb der Leber eine Metastasierung nachgewiesen werden kann, die anders schwer erreichbar wäre oder ggf. nur durch eine systemische Chemotherapie.. Das Verfahren ist grundsätzlich mit der lange bekannten Radiojod-Therapie der Schilddrüse vergleichbar. Statt des in der Schilddrüse spezifisch anreichernden Jods wird ein Peptid, das Somatostatin oder Analoge davon, verwendet, für das zuvor spezifische Rezeptoren detektiert wurden. Dies geschieht mit dem Octreotid-Scan.

DOTA: = Tetra-aza-cyclododecane-tetraacetic acid

DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotid: **DOTATOC** (DOTA-Tyrosin-Konjugat mit Octreotid)

DOTA-Naphthyl3-Octreotid: **DOTANOC** (DOTA-Naphthyl-alanin-Konjugat mit Octreotid)

DOTA-Tyr3-Thre8-Octreotid: **DOTATATE** (DOTA-Threonin-Konjugat mit Octreotid = Octreotat)

Diese Therapieform befand sich bis vor kurzem noch im Stadium der klinischen Evaluation und wurde nur in wenigen europäischen Zentren angeboten. Mit einer schnellen Verbreitung auch in deutschen Zentren ist jedoch zu rechnen (Task force der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie - DGE).

Wegen einer Einzeldosis von ca. 4 Gigabequerel (GBq), der Nierengängigkeit und der physiologischen Rezeptordichte auch im Knochenmarkbereich stellen Niereninsuffizienz, Anämie, Leucopenie, Thrombopenie relative bis absolute Kontraindikationen dar.



CHEMOEMBOLISATION

TACE : Transhepatische arterielle (Chemo-) Embolisation von Lebermetastasen

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 eventuelle Größenveränderungen oder die Qualität des embolisierten Herdes (aktive Metastase ?, inaktive Metastase ?, regrediente zerfallende "ischämische" Metastase ?, Metastasen-"Narbe" ?) zu beurteilen.



Aufgrund der unterschiedlichen **Materialien für die Embolisation**, vor allem aber der von Tumor zu Tumor **unterschiedlichen Proliferationstendenz der Tumor-Gefäße** hält der Erfolg einer Embolisation z.T. nur wenige Wochen, häufig viele Monate, gelegentlich auch einige Jahre an.

Wiederholungen sind kurzfristig möglich, häufig nötig und auch präventiv bei Minimalbefunden indiziert.

praktisches Vorgehen

1. Nach **Punktion der A. femoralis** wird ein Katheter über die Aorta bis zum Abgang der Leberversorgung (**Truncus coeliacus : Coelicaographie**) vorgeschoben und in die Leberarterie (**A. hepatica communis**) bzw. deren Hauptäste plaziert (A. hepatica sinistra, dextra), bzw. in nachfolgende

kleinere Äste. Mit Injektion von Kontrastmitte wird die Ausprägung der hepatischen Metastasierung in der arteriellen Frühphase als auch in der venösen Spätphase dargestellt.

2. **Ist zusätzlich eine Chemotherapie vorgesehen, wird intraarteriell - transhepatisch die Substanz appliziert und erreicht in hoher Konzentration die Läsionen. Schädliche Nebenwirkungen (z.B. an der Niere durch intraarterielle Gabe von Streptozotozin) können durch dieses Vorgehen minimiert werden.**

3. **Dann erfolgt der Verschuß der die Herde / Metastasen versorgenden kleinen Blutgefäße durch Embolisation mittels polymerisierter Kunststoffpartikel (z.B. CONTOUR®-PVA) bekannten Durchmessers im µm-Bereich (mesh) oder Verwendung von Acrylpolymeren (z.B. Embospheres®) . Unter strengster Beachtung der Nebenwirkungen können auch moderne Gewebekleber auf Basis von**

n--Butylcyanoacrylat (NBCA) benutzt werden.

Fetthaltige Emulsionen (Lipiodol ®) oder auch Alkohol wurden früher benutzt, zeigen jedoch meist keine anhaltenden Effekte.



Prof. Dr. Achim Starke – Dr. Christiane Saddig - Prof. Dr. Peter Goretzki



Prof. Dr. A. Starke



Dr. Christiane Saddig



Prof. Dr. P. Goretzki

Copyright Version Juni 2007