

B. Neu<sup>1</sup>, S. Noe<sup>2</sup>, K. Holzapfel<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>II. Medizinische Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München, <sup>2</sup>MVZ Karlsplatz, München, <sup>3</sup>Institut für Radiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München.

26. Mai 2020

---

## Klinik und Diagnostik von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien

Die Diagnose von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) ist eine Herausforderung, da diese Tumorentität sehr selten ist; sie machen ca. 0,5% aller Karzinome aus. Dementsprechend haben nicht nur viele Hausärzte und Internisten, sondern auch Onkologen keine ausreichende Erfahrung mit der Diagnosestellung bzw. der sehr differenzierten Therapie. Erschwerend kommt hinzu, dass die Klinik gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien (GEP-NEN) vollkommen unterschiedlich sein kann - in Abhängigkeit ihrer Primärlokalisierung (z.B. Dünndarm vs. Pankreas), ihrer Funktionalität (mit oder ohne Hormonausschüttung), ihrer Proliferation und einer bei Erstdiagnose evtl. schon vorhandenen Metastasierung. Darüber hinaus können sie sowohl sporadisch als auch im Rahmen familiärer Syndrome wie MEN1 (multiple endokrine Neoplasie Typ 1), von-Hippel-Lindau-Syndrom oder Neurofibromatose Typ 1 auftreten. Dies muss immer mitbedacht werden, da die rechtzeitige Diagnose einer zusätzlichen endokrinen Neoplasie für den Patienten therapieentscheidend sein kann. Die Tumorbilogie von NEN im Rahmen familiärer Syndrome unterscheidet sich von sporadischen NEN und muss bei der Therapie berücksichtigt werden. Darüber hinaus müssen familiäre Syndrome früh erkannt werden, um betroffene Familienangehörige rechtzeitig zu identifizieren. Die Diversität der GEP-NEN macht sowohl die Erstdiagnose als auch eine standardisierte Therapie schwierig. Auf der anderen Seite werden Ärzte mit GEP-NEN häufiger konfrontiert: ihre Inzidenz nimmt zu (2-5/100.000 Einwohner/Jahr). Unklar dabei ist, ob es sich um eine reelle Zunahme handelt oder ob die Dynamik durch eine verbesserte, endoskopische und radiologische Diagnostik bedingt ist.

Um die Diagnose, Therapie und Erforschung von neuroendokrinen Tumoren (NET) zu verbessern, wurde 2004 die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) gegründet. Neben dem Ziel, Grundlagen- und klinische Forschung interdisziplinär und international zu fördern, werden Leitlinien erstellt und centers of excellence akkreditiert. Innerhalb von Deutschland gibt es 9 solcher Zentren. Zur Information von Patienten und Stärkung ihrer Interessen gibt es seit 2005 die Selbsthilfeorganisation Netzwerk Neuroendokrine Tumore e.V. Das Deutsche Register Neuroendokrine Tumore (NET-Register), geführt von der Arbeitsgemeinschaft Neuroendokrine Tumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), untersucht wissenschaftlich die

Langzeitmorbidity und Mortalität von Patienten mit NEN und hat zum Ziel, die Qualität in Diagnostik und Therapie zu fördern. Die vor 2 Jahren publizierte S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumoren, AWMF-Geg. 021-27 (1) und die ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An update (2) sind als weiterführende Literatur zu empfehlen.

### Nicht funktionelle GEP-NEN

Die meisten GEP-NEN sind nicht funktionell, d.h. sie sezernieren keine oder nicht genügend Peptide, die zu klinischen Symptomen führen könnten. Dies hat zur Folge, dass die meisten GEP-NEN sich klinisch erst spät durch Masseneffekte des Tumors oder Metastasen – hier meist in der Leber – bemerkbar machen. Die häufigsten hierbei sind die NEN des Rektums, des Dünndarms und der Appendix.

Patienten mit nicht funktionellen Dünndarm-NEN haben oft eine Odyssee an Arztbesuchen hinter sich. Eine verspätete Diagnose – im Durchschnitt nach 5-7 Jahren – ist die Regel. Bauchschmerzen und Krämpfe, wiederkehrend über viele Jahre, führen oft zur Verlegenheitsdiagnose Reizdarmsyndrom. Die Tumoren und Lymphknoten, die zu Beeinträchtigungen der mesenterialen Durchblutung, der Motilität des Darms oder zur Obstruktion führen, sind im Anfangsstadium klein und werden i.d.R. in der Oberbauchsonographie übersehen. Dünndarm-NEN sind charakterisiert durch eine niedrige Proliferationsrate (G1 oder G2) und machen sich erst in einem fortgeschrittenen Stadium bemerkbar (bei Erstdiagnose: regionärer Befall 36%, Fernmetastasen 48%) (Tab. 1) (3). So werden sie häufig bei der Suche nach einem unbekanntem Primarius bei Lebermetastasierung, seltener im Rahmen einer Tumurvorsorge (Vorsorge-Ileokoloskopie) oder akzidentell bei einer aus einem anderen Grunde durchgeführten Computertomographie (CT) diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60-65 Jahren (3). Die CT des Abdomens, am besten in Kombination mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, ist der Goldstandard zur Diagnose und zum Staging (Lymphknoten-, Leber-, Fernmetastasen). Die Ileokoloskopie, Kapselendoskopie oder Doppelballonenteroskopie sind nur dann notwendig, wenn der Primarius in den anderen bildgebenden Verfahren nicht nachgewiesen werden konnte. Chromogranin A (CgA) im Serum und 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin können auch bei nicht funktionellen NEN (ohne Flush oder Diarrhoe) erhöht sein und sollten bei Diagnosestellung bestimmt werden. Sie können später zur Beurteilung eines Therapieansprechens oder eines Rezidivs hilfreich sein. Gefürchtet ist im Spätstadium die desmoplastische Reaktion, die über eine viszerale Fibrose zur Dünndarmischämie, Hydronephrose und retroperitonealen Fibrose führen kann. Die Überlebensraten korrelieren sehr gut mit der histopathologischen WHO-Klassifikation und dem TNM-Stadium (4). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt zwischen 50 und 60%. Es erreicht 80-100% im lokal fortgeschrittenen Stadium, 70-80% bei regionalem Lymphknoten (LK)-Befall (Stadium I-IIIa) und zwischen 35 und 80% bei Leberbefall (Stadium IV).

Tab. 1: Gastroenteropankreatische Neoplasien (mod. nach (3)). <sup>1</sup> 10 HPF („high power fields“) = 2 mm<sup>2</sup>. Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität. <sup>2</sup> MIB1-Antikörper, % von 100 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität

	Mitosenzahl (10 HPF) <sup>1</sup>	Ki-67-Index (%) <sup>2</sup>
NET G1	< 2	≤ 2
NET G2	2-20	3-20
NET G3 NEC MANEC Tumor-like lesions	> 20	20

NEN der Appendix sind gewöhnlich klein, auf die Appendix beschränkt und werden oft erst nach einer akuten Appendizitis vom Pathologen bemerkt. 80% der Appendix-NEN sind bei Diagnosestellung < 1 cm, 15% sind 1-2 cm groß, und nur 5% sind > 2 cm (5, 6). Die Langzeitprognose ist im lokalisierten Stadium sehr gut, bei Gefäßinfiltration werden bei 30% LK-Metastasen gefunden. Weitere Risikofaktoren für eine LK-Metastasierung sind männliches Geschlecht und eine Tumorgröße > 2 cm. Liegen Risikofaktoren vor, führt dies zu einem Anstieg des Rezidivrisikos von 0 auf 13% (7). Daraus resultiert die Empfehlung, dass bei Appendix-NEN < 2 cm ohne histologische Risikofaktoren (R0-Resektion, keine LK-Metastasen, keine Angioinvasion, keine Infiltration der Mesoappendix, Ki-67 < 2%) eine alleinige Appendektomie ausreichend ist. Bei Tumoren > 2 cm mit Risikofaktoren (Ki-67 > 2%, R1-Resektion, Angioinvasion, Invasion der Mesoappendix > 3 mm) sollte eine Ileocoecalresektion/Hemikolektomie rechts unter Mitnahme des LK-Abflussgebietes der A./V. ileocolica erfolgen (1). Aufgrund der schlechteren Prognose von Becherzell-NEN der Appendix ist hier die Hemikolektomie die Standardtherapie und aufgrund der häufigen Metastasierung in die Ovarien ggf. mit Ovariectomie durchzuführen.

NEN des Rektums werden mittlerweile häufiger als Dünndarm-NEN diagnostiziert. Sie haben meist eine niedrige Proliferation (G1 oder G2) und sind klein sowie asymptomatisch. Ihre Inzidenz soll mit jungem Alter, männlichem Geschlecht, Alkohol und erhöhtem LDL-Spiegel korrelieren (8). Oft werden sie zufällig im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie entdeckt und aufgrund ihrer Ausdehnung bis in die Submukosa mit der Biopsiezange unvollständig abgetragen. Gelbliche Polypknospen sollten suggestiv auf NEN-Verdacht tätowiert werden, um eine gezielte Nachresektion zu ermöglichen. Die Endosonographie wird bei NEN des Rektums über 5 mm zur Größenbestimmung und LK-Suche empfohlen. Wichtig ist die zeitnahe Vorstellung in einem endoskopischen Zentrum, um unvollständig abgetragene kleine NEN (< 5 mm) nachzuresezieren oder größere (NEN > 5 mm) primär endoskopisch in toto zu entfernen (modifizierte endoskopische Mukosaresektion (EMR) z.B. mit Bandligatur EMR-L, endoskopische Submukosaresektion (ESD), endoskopische Vollwandresektion). Intramukosale Rektum-NEN < 1 cm haben ein 3-4%-iges LK-Metastasierungsrisiko. Bei Tumoren > 2 cm sind bereits in 60% der Fälle LK befallen. Ohne Fernmetastasen wird bei NEN > 2 cm oder G3 die anteriore Rektumresektion/totale mesorektale Exzision (TME) empfohlen. Unklar ist die Datenlage bei Tumoren zwischen 1-2 cm/G1 oder < 1 cm/G2. Ein möglicher LK-Befall sollte zuvor in der Schnittbildgebung (Magnetresonanztomographie (MRT)/CT) abgeklärt werden. Ohne LK-Befall muss bei NEN zwischen 1-2 cm die radikal chirurgische Therapie mit möglicherweise reduzierter Lebensqualität den heute zur Verfügung stehenden minimal-invasiven endoskopischen Verfahren

ESD, endoskopische Vollwandresektion) gegenübergestellt werden. Falls noch nicht durchgeführt, sollten alle Patienten mit Rektum-NEN zum Ausschluss von multifokalen NEN, synchronen Adenomen oder Adenokarzinomen komplett koloskopiert werden (1).

NEN des Kolons sind wesentlich seltener und haben die schlechteste Prognose aller GEP-NEN. Das 3-Jahres-Überleben liegt bei Patienten mit bzw. ohne Metastasierung bei 5% bzw. 18% (9). Bei Diagnosestellung haben die meisten Patienten bereits ein invasives Wachstum mit Infiltration der M. propria, eine Größe > 2 cm und Metastasen. In den seltenen Fällen einer Größe < 10 mm, ohne Submukosainvasion und G1 können diese dennoch in kurativer Intention endoskopisch entfernt werden (10). Bei inkompletter Resektion oder G2/3 sollte eine onkologische Nachresektion unter Mitnahme des LK-Abflussgebiets erfolgen.

Das Spektrum von NEN des Magens reicht von multiplen, benignen bis zu einzelnen, höchst aggressiven Tumoren. Der Anteil der gastrischen NEN an den NEN des Verdauungstrakts macht je nach Datenbank zwischen 5,6 bis 8,7% aus; die gutartigen sind dabei weit am häufigsten anzutreffen (Tab. 2) (11-14). Typ 1 und 2 entstehen durch Proliferation von ECL(Enterochromaffin-ähnliche)-Zellen aufgrund einer Hypergastrinämie, Typ 1 auf dem Boden einer chronisch-atrophen Corpusgastritis, Typ 2 verursacht durch einen Gastrin-produzierenden Tumor (Zollinger-Ellison-Syndrom). Typ-3-Neoplasien sind selten, sporadisch, meist singulär und mit einer hohen Proliferation (oft neuroendokrine Karzinome (NEC) G3) sowie einem hohem Metastasierungspotenzial gekennzeichnet. Gastrale NEN werden im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) zufällig oder bei der Abklärung einer Anämie entdeckt. Die endoskopische Diagnostik umfasst die Histologie der singulären oder multiplen Polypen einschließlich der Fundus-, Corpus-, Antrum- und Duodenalschleimhaut. Die Endosonographie ermöglicht die Größenbestimmung, Tiefeninfiltration und lokoregionäre LK-Verteilung. Ab Typ 3 wird eine weitere Schnittbildgebung wie CT und MRT empfohlen (14). 68Ga-PET-DOTANOC-CT können bei Typ 2 und 3 hilfreich sein. Da Typ 1 eine exzellente Prognose mit niedrigem Metastasierungsrisiko hat, beschränkt sich die Therapie von Polypen bis 10 mm auf eine endoskopische Überwachung oder die endoskopische Resektion durch EMR oder ESD. Polypen > 10 mm auf dem Boden einer chronisch-atrophen Gastritis sollten in Zentren mit EMR oder ESD reseziert werden. Patienten mit gastralen NEN vom Typ 2 sollten auf duodenale oder pankreatische NEN mit Gastrinsekretion (spontan oder im Rahmen eines MEN1-Syndroms) untersucht werden.

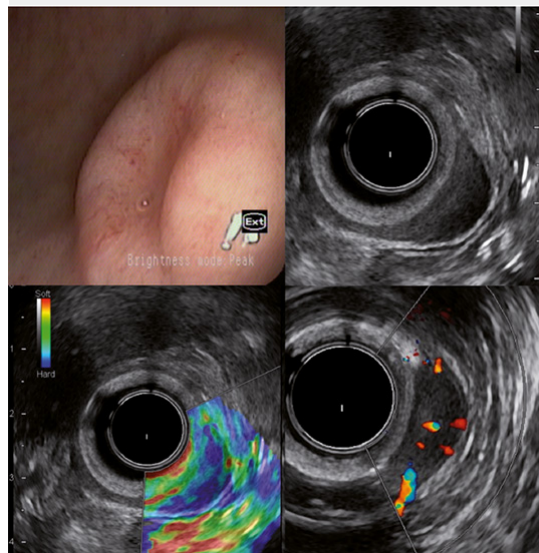
Tab. 2: Klinische Charakteristika neuroendokriner Neoplasien des Magens (mod. nach (14)). J=Jahre

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit	70-80% > 80% Frauen im Alter von 40-60 J.	ca. 5% Männer/Frauen Mittleres Alter: 45 J.	14-25 % > 50 J.	6-8% Männer > 60 J.
Besonderheiten	Meist klein (< 1 cm), multipel, im Corpus und Fundus	Meist klein (< 1 cm), multipel	Solitär > 1 cm Infiltration der M. propria	Solitär 5-7 cm oft exulziiert Überall im Magen
Assoziierte Erkrankungen	(autoimmune) chronisch-atrophe Corpus-Gastritis	MEN 1 ZES	-	-
Pathologie	G1-G2 NET	G1-G2 NET	G3 NET	G3 NEC
Serumgastrin	(stark) erhöht	(stark) erhöht	normal	normal
Magen-pH-Wert	erhöht	erniedrigt	normal	normal
Metastasen	2-5%	10-30%	50-100%	80-100%
Tumorbedingte Todesrate	0%	< 10%	25-30%	> 50%

NEN des Duodenums werden heute ca. 5-10-fach häufiger als noch vor 35 Jahren diagnostiziert

(Abb. 1) (15). Mit Ausnahme der duodenalen Gastrinome (Gastrin sezernierend) sind die duodenalen NEN meist nicht hormonaktiv, bleiben asymptomatisch und werden akzidentell endoskopisch diagnostiziert (16, 17). Im Gegensatz zu den Gastrinomen können hormoninaktive, gut differenzierte, niedrig proliferative (Ki-67 < 2%, G1), nicht angioinvasive NEN, die auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt sind, mit EMR reseziert werden (18-21). Vor einer endoskopischen Therapie sollten aber Gastrinome mit einer schlechten Prognose (Gastrin-Bestimmung im Serum und Anamnese über Gastrinom-typische Beschwerden (Reflux, Ulcera, Diarrhoe)) oder ein zugrundeliegendes MEN1-Syndrom ausgeschlossen werden. Ferner werden die Endosonographie (Größe, Infiltration, LK) und Histologie empfohlen. Bei gut differenzierten, nicht funktionellen NEN < 1 cm ist eine weiterführende Diagnostik (CT, MRT, SSR (Somatostatinrezeptor)-Szintigraphie, CgA-Bestimmung) nicht notwendig (1).

Abb. 1: NF-NEN im Bulbus duodeni, 18 mm im Durchmesser. Endosonographisch auf die Mukosa und Submukosa beschränkt (re. oben), mit mittelharter Steifigkeit (Elastographie, li. unten) und deutlicher Perfusion (re. unten). Die PET/CT mit 114 MBq (68Ga)-DOTANOC zeigte eine intensive Speicherung des Primärherdes ohne LK-Metastasen. Die endoskopische Vollwandresektion gelang nicht, da der Tumor nicht vollständig in die Kappe gezogen werden konnte. Die operative Resektion erbrachte den überraschenden Befund: NEN des Duodenums, pT2 N1 (2/12 LK), G1 (2%, 1 Mitose/10 HPF) L0 V0 R0. *NF=nicht funktional, LK=Lymphknoten*



Risikofaktoren für LK-Befall bei Diagnosestellung sind eine Größe > 2 cm, Angioinvasion, Proliferation > 2%, Infiltration der tiefen Submukosa, schlechte Differenzierung (G3 NEC), Gastrinome und nicht im Rahmen von Tumorsyndromen auftretende, oftmals periampullär gelegene Somatostatin-produzierende NEN > 1-2 cm (22-24). Die selten auftretenden, schlecht differenzierten (G3) NET des Duodenums sind meist im Bereich der Papilla Vateri gelegen. Eine Rarität stellen die gangliozystischen Paragangliome des Duodenums dar, die auch bei einer Größe von > 2 cm als benigne gelten. Es wurden erfolgreiche endoskopische Resektionen von bis

zu 3 cm berichtet (25).

40% aller pankreatischen NEN (pNEN) sind nicht funktionell und werden heute häufiger aufgrund der verbesserten Bildgebung in einem frühen Stadium entdeckt. Hypervaskularisierte und glatt berandete Läsionen des Pankreas in CT, MRT und der Endosonographie sind verdächtig auf NEN. Bei Läsionen < 1 cm und evtl. sogar < 2 cm kann bei Nachweis eines gut differenzierten G1- oder Low-G2-Tumors ein konservatives Vorgehen gewählt werden (watch and wait). In diesen Fällen kann durch eine Endosonographie (EUS)-gesteuerte Feinnadelpunktion versucht werden, den Proliferationsindex (Ki-67-Index) zu erhalten. Aufgrund des spärlichen Punktionsmaterials – auch bei 19 G Nadeln – ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Endoskopiker und Pathologen notwendig, um den Proliferationsindex an den wenigen Zellen bestimmen zu können. Bei nicht funktionellen p-NEN  $\leq 2$  cm wird ein Metastasierungsrisiko von 6% angenommen. Die Nachsorgeintervalle werden zwischen 6 und 12 Monaten angegeben (26).

### Funktionelle GEP-NEN

Die funktionellen NEN sind der „Prototyp“ dieser Entität: Tumoren, die biologisch aktive Peptide produzieren, sezernieren und dadurch zu charakteristischen Symptomen führen. Die Symptome des Peptid-Exzesses werden von vielen Patienten bemerkt, bevor Symptome durch die Raumforderung entstehen, womit die Chance besteht, diese Tumoren früher zu diagnostizieren. Dennoch werden auch diese NEN häufig erst in fortgeschrittenem oder sogar bereits metastasiertem Stadium (siehe Karzinoid-Syndrom) diagnostiziert. Für die funktionellen NEN kann neben CgA häufig auch das sezernierte Peptid oder ein Metabolit davon in Blut oder Urin als Tumormarker – v.a. in der Nachsorge – verwendet werden.

### Karzinoid-Syndrom

Am bekanntesten ist wahrscheinlich das Karzinoid-Syndrom, für das die Kombination aus anfallsweiser Gesichtsrötung (Abb. 2), Bauchschmerzen und Diarrhoen typisch ist. Das „typische“ Karzinoid-Syndrom entsteht auf dem Boden eines Serotonin-Exzesses und die verursachenden Tumoren sind häufig im Dünndarm (terminales Ileum oder Jejunum) zu finden. Da Serotonin in der Leber metabolisiert wird, ist das Auftreten eines Karzinoid-Syndroms nur dann möglich, wenn die Metastasen in der Leber Serotonin produzieren und damit unmittelbar in das venöse System sezernieren. Weitere Möglichkeiten eines symptomatischen Serotonin-Exzesses sind der Anfall großer Mengen, die von der Leber nicht ausreichend metabolisiert werden können, oder wenn der zugrundeliegende Tumor außerhalb des Abflussgebietes der Pfortader liegt (z.B. in den Ovarien). Obwohl die genannten Symptome bei symptomatischen Patienten meist im Vordergrund stehen, darf die Auswirkung des Serotonin-Exzesses auf das Herz keineswegs vergessen werden: es kann zur Endokardfibrose mit Beteiligung der (rechtsseitigen) Herzklappen kommen (Hedinger-Syndrom). Obwohl die Echokardiographie hier das diagnostische Mittel der Wahl ist, kann möglicherweise die Bestimmung von pro-BNP im Serum zum Screening verwendet werden, da bei normwertigem pro-BNP eine Endokardfibrose unwahrscheinlich zu sein scheint.

Abb. 2: Bild eines typischen „Flush“ bei einem

Karzinoid-Syndrom. Ursache war in diesem Fall, wie häufig, ein Serotonin-produzierender NET des Dünndarms.



Auch atypische Karzinoid-Syndrome sind beschrieben. Diese sind dem „klassischen“ Karzinoid vergleichbar, werden aber durch andere Mediatoren oder Serotoninvorstufen (z.B. Hydroxytryptophan) ausgelöst. Die Unterscheidung ist hauptsächlich deshalb wichtig, weil die zugrundeliegenden Tumoren bei klinisch ähnlichem Bild meist nicht im Dünndarm, sondern z.B. in der Lunge lokalisiert sind. Auch für die biochemische Diagnostik ergeben sich Unterschiede. Während beim Karzinoid-Syndrom die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), ein Abbauprodukt des Serotonins, im 24-Stunden-Urin als Tumormarker wichtig ist, ist diese bei atypischen Karzinoid-Syndromen nicht erhöht.

### Funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Das Pankreas kann Ausgangspunkt einer Vielzahl funktioneller NEN sein; eine Übersicht gibt Tabelle 3. Obwohl viele dieser Syndrome auf dem Boden pankreatischer NET auftreten, muss erwähnt sein, dass dies nicht ausschließlich der Fall ist. Einige der o.g. Hormone können auch exzessiv von extrapancreatischen NET sezerniert werden, so treten z.B. funktionelle, Gastrin-produzierende NET häufig(er als im Pankreas) im Duodenum auf.

Tab. 3: Übersicht über ausgewählte funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas (mod. nach (27)).

Name	Biologisch aktives Peptid	Häufige Lokalisationen	Symptome
Insulinom	Insulin	Pankreas (> 99%)	Hypoglykämie mit neurovegetativen Symptomen
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Gastrin	Duodenum (70%) Pankreas (25%)	Abd. Schmerzen, Säure-assoziierte Symptome, Diarrhoe
Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)	Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	Pankreas (90%)	Diarrhoe („pankreatische Cholera“), Hypokaliämie, Dehydratation
Glukagonom	Glukagon	Pankreas (100%)	Hautausschlag, Glukosetoleranz/ Diabetes mellitus, Gewichtsverlust

### Insulinom

Das Insulinom ist gekennzeichnet durch die sog. „Whipple-Trias“ bestehend aus (1) Hypoglykämien mit (2) assoziierten neurovegetativen Symptomen (z.B. Zittern, Schwitzen, Palpitationen und/oder Tachykardie) und deren (3) Besserung auf Zufuhr von Glukose. Typischerweise tritt die Hypoglykämie unabhängig von der Nahrungsaufnahme auf. Insulinome sind häufig solitär und selten maligne, sodass begrenzt resezierende Verfahren die Erkrankung i.d.R. heilen. Für die Diagnostik des Insulinoms existieren Protokolle sog. „Hungerversuche“, die darauf abzielen, eine autonome Insulinproduktion durch inadäquat hohe Insulinkonzentrationen bei absinkender Blutzuckerkonzentration nachzuweisen (Tab. 4). Die invasive Messung von Insulin „vor Ort“, also per angiographischer Verfahren in den Gefäßen des Pankreas kann ferner die Lokalisierung eines Insulinoms unterstützen.

Tab. 4: Ein Hungerversuch stellt den Goldstandard in der Diagnostik eines Insulinoms dar (mod. nach (28)).

#### Protokoll eines 72-Stunden-Hungerversuches

- Maximale Dauer des Hungerversuches: 72 Stunden. Abbruch bei bestätigter Hypoglykämie und/oder auftreten von (schweren) Hypoglykämiesymptomen.
- Venöse Blutentnahme zur Glukosebestimmung 2-4 mal täglich und beim Auftreten von Symptomen der Hypoglykämie, zusätzliches Monitoring durch patientennahe Blutzuckermessung aus dem Kapillarblut ergänzend möglich.
- Bei bestätigter Hypoglykämie und/oder Abbruch des Versuches zusätzlich Bestimmung von Insulin und C-Peptid (ggf. aus Rückstellproben zum Zeitpunkt der venösen Blutentnahme).
- Zum Ende des Tests Bestimmung von  $\beta$ -Hydroxybutyrat (oder Ketonkörpern) im Urin sowie zur Asservierung einer Urinprobe zum Nachweis von Sulfonylharnstoffen.
- Definition der Hypoglykämie uneinheitlich bei  $< 40$  mg/dl oder  $< 55$  mg/dl.
- Insulinkonzentration  $> 6$   $\mu$ U/L ( $\geq 3$   $\mu$ U/L mittels ICMA) bei Hypoglykämie gilt als pathologisch.
- Für Patienten ohne eindeutigen Befund nach Ablauf der 72 Stunden wurden in der Vergangenheit der Anschluss eines Glukagon- oder Exercise-Tests empfohlen.

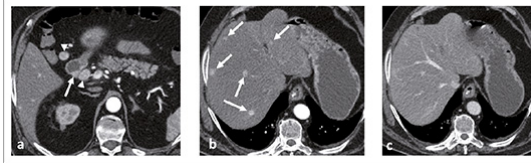
## Gastrinom

Da Gastrin zur Absenkung des gastralen pH-Wertes führt, sind die Symptome des Gastrinoms leicht zu erraten: Sie entstehen durch die Hyperazidität des Magensekrets und entsprechen damit einer (schweren) gastroösophagealen Refluxerkrankung. Tatsächlich waren diese in früheren Zeiten häufig therapierefraktär; durch die Einführung der potenten Protonenpumpenhemmer kann heutzutage meist auch die massive Hyperazidität infolge eines Gastrinoms häufig gut behandelt werden, womit sich möglicherweise aber auch die Diagnosestellung stärker verzögert. Ein häufig vergessenes Symptom des Gastrinoms ist Diarrhoe (Abb. 3).

Abb. 3: CT-Untersuchung eines 65-jährigen Patienten mit Hb-wirksamer, oberer, gastrointestinaler Blutung bei hepatisch und lymphogen metastasiertem Gastrinom und Zollinger-Ellison-Syndrom. In der arteriellen Phase (a) zeigt sich eine umschriebene Wandverdickung im Bereich der Pars descendens duodeni (Pfeil), dem Primärtumor entsprechend. In unmittelbarer Nachbarschaft Nachweis deutlich Kontrastmittel aufnehmender, pathologisch vergrößerter



Lymphknoten (Pfeilspitzen). In der Leber sind in der arteriellen Phase (b) multiple, kleine, hypervaskularisierte Herde im Sinne von Metastasen nachweisbar (Pfeile). In der portalvenösen Phase (c) lassen sich die Metastasen teils gar nicht, teils weniger deutlich vom Leberparenchym abgrenzen.



## Bildgebung

Durch das Vorkommen von NEN im gesamten Verdauungstrakt spielen all die bildgebenden Verfahren eine Rolle, die auch bei sonstigen Malignomen zum Einsatz kommen. Hierzu zählt die Sonographie, vor allem mit der einfachen Möglichkeit der Beurteilung von Metastasen sowie die CT und MRT. Der Einsatz von Kontrastmitteln kann die Sensitivität und Spezifität aller Verfahren dabei deutlich verbessern. NEN bzw. deren Metastasen stellen sich in der Bildgebung meist hypervaskularisiert dar. Daher ist die Akquisition einer arteriellen Phase bei dieser Tumorentität von besonderer Bedeutung.

Neben diesen „traditionellen“ Verfahren spielt die Nuklearmedizin eine große Rolle. Die auf vielen NEN exprimierten Rezeptoren für Somatostatin können benutzt werden, um mittels radioaktiv markierter Liganden eine Szintigraphie oder eine Positronenemissionstomographie (PET) durchzuführen. Der große Vorteil der PET-Bildgebung ist die höhere räumliche Auflösung sowie die Kombinierbarkeit mit einer Schnittbildgebung als PET-CT oder PET-MRT. Als Liganden für die PET-Untersuchungen wird i.d.R. <sup>68</sup>Gallium-markiertes DOTA verwendet, welches mit einer dem Octreotid ähnlichen Peptid (-TOC, -TATE, -NOC) verbunden ist. Dieses Peptid entscheidet über die Affinität zu den verschiedenen SSR-Subtypen. Die hohe Spezifität der SSR-Liganden für neuroendokrines Gewebe ist nicht nur in der Diagnostik wertvoll: Ersetzt man das Gallium durch einen Beta-Strahler wie <sup>90</sup>Yttrium oder <sup>177</sup>Lutetium, kann man sich deren Strahlenwirkung therapeutisch zunutze machen (Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie, PRRT). Allerdings sind die SSR-Bildgebungen anders als häufig angenommen kein Universalmittel: Leider kann, besonders bei höher proliferativen und/oder schlechter differenzierten NEN, eine ausreichende SSR-Expression auch fehlen, was die Wichtigkeit einer morphologischen Bildgebung unterstreicht. Bei höherproliferativen NEN kann das FDG-PET eine Rolle spielen.

## Tumormarker

CgA genießt den Ruf eines „universellen“ Tumormarkers für NET. Und in der Tat kann beim Vorliegen vieler NEN eine erhöhte Konzentration von CgA im Blut nachgewiesen werden. Wenn höherproliferative Tumoren oder Karzinome vorliegen oder bei bestimmten Primärlokalisationen wie im Rektum, muss CgA nicht erhöht sein. Besonders ist auf die Einschränkungen der Spezifität hinzuweisen: eine verminderte Produktion von Magensäure (z.B. bei atropher Gastritis aber auch

der Einnahme von Protonenpumpenhemmern) oder eine chronische Niereninsuffizienz können, neben anderen Gründen, erhöhte CgA-Konzentrationen erklären. Als Screeningmethode ist die Bestimmung von CgA daher nicht geeignet, kann aber selbstverständlich in der Nachsorge eine große Rolle spielen. Bei funktionellen NEN ist darüber hinaus das charakteristische Peptid, soweit es laborchemisch routinemäßig bestimmbar ist, als Tumormarker in der Nachsorge geeignet. Wichtig ist dabei zu wissen, ob ein charakteristisches Peptid vor Therapie erhöht war; die reine Positivität eines Peptids in der Immunhistochemie ist für die Verwendung als Tumormarker nicht sicher ausreichend. Für spätere Nachsorge-Untersuchungen sind daher die Bestimmung des Tumormarkers und evtl. eine Radiorezeptorbildgebung vor Resektion des Tumors wertvoll. Endoskopiker und Chirurgen sollten daher vor Resektion einer möglichen NEN mit einem erfahrenen Endokrinologen oder einem ENETS-Zentrum Rücksprache halten.

Ein etwas „ungewöhnlicher“ Tumormarker wurde bereits zuvor erwähnt, 5-HIES, der deshalb ungewöhnlich ist, weil er im Sammelurin über 24 Stunden bestimmt wird. Hier ist die Präanalytik außerordentlich wichtig: Nicht nur muss der Urin unbedingt angesäuert sein, es müssen auch diätetische Vorschriften eingehalten werden, die darauf abzielen, Tryptophan-haltige Lebensmittel im Vorfeld der Untersuchung zu vermeiden. Auch einige Medikamente können einen Einfluss auf die Ausscheidung von 5-HIES haben (Tab. 5) (28). Bei den Tumormarkern verhält es sich ähnlich wie bei der Bildgebung: Je schneller wachsend und je aggressiver eine NEN ist, umso unwahrscheinlicher wird ein NET-„typisches“ Verhalten. Dies spiegelt sich auch in der Wahl der Tumormarker wider. So können mitunter bei NEC die Neuronen-spezifische Enolase (NSE), bei gemischt adeno- und neuroendokrinen Karzinomen CEA als Tumor-marker eine Rolle spielen.

Tab. 5: Auswahl von Nahrungsmitteln und Medikamenten mit Einfluss auf die 5-HIES-Ausscheidung im 24 Stunden-Urin (mod. nach (28)).

Nahrungsmittel	Medikamente
<b>Falsch-positive Ergebnisse:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ananas</li> <li>• Aubergine</li> <li>• Avocado</li> <li>• Banane</li> <li>• Kaffee</li> <li>• Pflaume</li> <li>• Schokolade</li> <li>• Tee</li> <li>• Walnuss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coffein</li> <li>• Fluorouracil</li> <li>• L-DOPA</li> <li>• Metamphetamine</li> <li>• Methocarbamol</li> <li>• Paracetamol</li> <li>• Reserpin</li> <li>• Salicylate</li> </ul>
<b>Falsch-negative Ergebnisse:</b>	
keine bekannt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparin</li> <li>• Imipramin</li> <li>• Isoniazid</li> <li>• Methyldopa</li> </ul>

Aufgrund von endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen und einer verbesserten Auflösung in den bildgebenden Verfahren wie der Sonographie, dem endoskopischen Ultraschall, der CT und dem MRT werden heute GEP-NEN häufiger und wahrscheinlich früher diagnostiziert. Der Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung nimmt ab. Dies scheint zu einer Prognoseverbesserung der Patienten mit GEP-NEN zu führen.

Die Anamnese sollte auf Symptome ausgerichtet sein, die durch funktionell aktive Tumoren ausgelöst werden können. Die Bildgebung sollte die arterielle Perfusion der Tumoren berücksichtigen und sich heute in Kombination mit der Szintigraphie die auf den meisten NEN vorhandenen SSR zunutze machen. Tumormarker werden nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Therapieüberwachung sowie die Nachsorge-Untersuchungen eingesetzt. ENETS-Zentren sind Anlaufstellen für schwierige Fälle und sorgen für eine an Leitlinien orientierte, interdisziplinäre Beratung. Selbsthilfegruppen unterstützen Patienten durch Information und persönliche Beratung.

Es besteht kein Interessenkonflikt.



**PD Dr. med. Bruno Neu**

*Chefarzt*

Medizinische Klinik II  
Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf  
Achdorfer Weg 3  
84036 Landshut

Tel.: 0871/4042870  
Fax: 0871/4041967  
E-Mail: [bruno.neu@lakumed.de](mailto:bruno.neu@lakumed.de)

**Dr. med. Sebastian Noe**

*Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie*

MVZ Karlsplatz  
Karlsplatz 8  
80335 München

Tel.: 089/5587030

Fax: 089/5503941

E-Mail: [sebastian.noe@outlook.com](mailto:sebastian.noe@outlook.com)



**Prof. Dr. med. Konstantin Holzapfel**

*Chefarzt*

Institut für Radiologie

Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf

Achdorfer Weg 3

84036 Landshut

Tel.: 0871/4042805

E-Mail: [info@lakumed.de](mailto:info@lakumed.de)

## ABSTRACT

B. Neu<sup>1</sup>, S. Noe<sup>2</sup>, K. Holzapfel<sup>3</sup>. <sup>1</sup>II. Medizinische Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München, <sup>2</sup>MVZ Karlsplatz, München, <sup>3</sup>Institut für Radiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München.

---

Neuroendocrine neoplasms (NENs) represent a heterogeneous group of rare neoplasms and thus the diagnosis is still a challenge. Accordingly, general practitioners, internists but also oncologists don't have sufficient experience in the diagnosis and treatment of NENs. Furthermore, the clinic of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms can be completely different depending on their localization, functionality, proliferation and metastasis that may already be present at the time of initial diagnosis. NENs can be divided into „functional“ and „nonfunctional“ tumors. Functional NENs are able to produce, store and secrete bioactive peptides and can present with specific clinical syndromes related to the biological effects of these substances. Nonfunctional NENs can present with mechanical effects, that is, bowel obstruction or ischemia, but are also frequently discovered by incidence during diagnostic procedures. The clinical course of NENs can be highly variable and includes a spectrum ranging from well-differentiated, indolent growing tumors to aggressive, highly proliferative tumors. Around 60-80% of NENs are metastasized when diagnosed. Survival is specifically determined by several parameters including the localization of the primary tumor, tumor size, presence of vascular invasion, necrosis, surgical resection margin, metastasis, grade and stage of disease. Now we are confronted with GEP-NEN more frequently as their incidence is increasing. It is not clear whether this is a real increase or whether the dynamics are due to improved endoscopic and radiological diagnostics.

---

**Keywords:** *Neuroendocrine neoplasms, diagnosis, functional and nonfunctional tumors, metastasis*