



Bitte beachten Sie das Copyright

© Tumorzentrum München

und

© W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

Drucklegung des Manuals  
mit freundlicher Unterstützung von

**Goldsponsor**

Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

**Silbersponsor**

Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen

**Bronzesponsor**

Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe

Johnson & Johnsons MEDICAL GmbH, Norderstedt

# MANUAL

Tumorzentrum München  
an den Medizinischen Fakultäten  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
und der Technischen Universität

## Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Gastrointestinale Tumoren  
Hirntumoren und spinale Tumoren  
Knochtumoren und Weichteilsarkome  
Kopf-Hals-Malignome  
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative  
Syndrome  
Maligne Lymphome  
Maligne Melanome  
Maligne Ovarialtumoren  
Malignome des Corpus uteri  
Mammakarzinome  
Multiples Myelom  
Psychoonkologie  
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
Urogenitale Tumoren  
Vulvakarzinom  
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag  
München Wien New York

# MANUAL

## Endokrine Tumoren

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. B. Göke

Medizinische Klinik II – Großhadern

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. H. Fürst

Chirurgische Klinik

Krankenhaus Martha-Maria

Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

Prof. Dr. med. M. Reincke

Medizinische Klinik Innenstadt

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. med. C. J. Auernhammer

Medizinische Klinik II – Großhadern

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninistraße 15, 81377 München

2. Auflage 2008

Herausgeber:

Tumorzentrum München

Geschäftsstelle

Pettenkoferstraße 8a

80336 München

Telefon: 089 51 60-22 38

Telefax: 089 51 60-47 87

E-Mail [TZMuenchen@med.uni-muenchen.de](mailto:TZMuenchen@med.uni-muenchen.de)

Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag  
München Wien New York

Im Internet sind auf der Seite  
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>  
 folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren  
 Gastrointestinale Tumoren  
 Hirntumoren und spinale Tumoren  
 Knochentumoren und Weichteilsarkome  
 Kopf-Hals-Malignome  
 Leukämien, myelodysplastische und  
 myeloproliferative Syndrome  
 Maligne Lymphome  
 Maligne Melanome  
 Maligne Ovarialtumoren  
 Malignome des Corpus uteri  
 Mammakarzinome  
 Multiples Myelom  
 Psychoonkologie  
 Supportive Maßnahmen und symptomorientierte  
 Therapie in der Hämatologie und Onkologie  
 Tumoren der Lunge und des Mediastinums  
 Urogenitale Tumoren  
 Vulvakarzinom  
 Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:  
<http://www.krebsinfo.de>

**Titelbild**

Vordergrund: Neuroendokrines Karzinom. 68Ga-DOTATATE-PET/CT  
 Image (mit freundlicher Überlassung durch PD Dr. G. Pöpperl, LMU München)  
 Hintergrund: Neuroendokrines Karzinom. Immunhistochemie Somatostatinrezeptor (sst) Typ 2  
 (mit freundlicher Überlassung durch Prof. Dr. A. Perren, TU München)

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission  
 Verlagsauslieferung  
 Kreidlerstraße 9  
 D-70806 Kornwestheim

Österreich:  
 Maudrich Verlag  
 Spitalgasse 21a  
 A-1097 Wien

USA:  
 Scholium International Inc.  
 151 Cow Neck Road  
 Port Washington, NY 11050

**Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
 detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines  
 solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbe-  
 halten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Ver-  
 fahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1,  
 D-82110 Germering/München.  
 Printed in Germany by Kessler Druck + Medien GmbH, Bobingen

ISBN 978-3-88603-940-1

## Vorwort

In der erfolgreichen Reihe der Tumormanuale des Tumorzentrums München freuen wir uns, Ihnen bereits nach kurzer Zeit die nunmehr 2. Auflage des Manuals zum Thema „Endokrine Tumoren“ vorlegen zu können. Die Thematik ist auf ein erfreulich großes Interesse bei den verschiedensten Fachdisziplinen gestoßen und das Tumormanual „Endokrine Tumoren“ hat eine weit überregionale Verbreitung gefunden.

Die aktualisierten nationalen/internationalen Standards zu Diagnostik und Therapie von Tumoren der Schilddrüse, Nebenniere, Hypophyse, multiplen endokrinen Neoplasien und neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems wurden wieder in interdisziplinä-

ren Projektgruppen erarbeitet. Sie reflektieren in der hier ausgesprochenen Empfehlung das aktuelle interdisziplinäre Vorgehen im Umfeld des Münchner Tumorzentrums.

Wir danken allen Mitgliedern der Projektgruppen für ihre engagierte Arbeit und das angenehme kollegiale Miteinander, das durch Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Krankenhäusern, Instituten und auch Universitäten nicht beeinträchtigt wurde.

Wir hoffen wieder auf positive Resonanz bei den Kolleginnen und Kollegen in Praxis und Klinik und bitten um weitere Kritik und Verbesserungsvorschläge für zukünftige Auflagen dieses Manuals.

Für die Projektgruppe „Endokrine Tumoren“

*Prof. Dr. B. Göke*  
Vorsitzender

*Prof. Dr. H. Füst*  
Stellvertreter

*Prof. Dr. M. Reincke*  
Mitherausgeber

*PD Dr. C. J. Auernhammer*  
Mitherausgeber



## Inhalt

### Maligne Tumoren der Schilddrüse

|   |    |
|---|----|
| Epidemiologie<br>( <i>G. Assmann, A. Perren, G. Schubert-Fritschle, J. Engel, W. Nathrath</i> ) . . . . .   | 1  |
| Pathomorphologie und Tumorausbreitung<br>( <i>G. Assmann, A. Perren, Ch. Voeth, W. Nathrath</i> ) . . . . .   | 5  |
| Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa<br>( <i>R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg</i> ) . . . . .  | 12 |
| Diagnostik nach Resektion und/oder histologischer Sicherung<br>( <i>K. Scheidhauer, T. Negele, B. Pöllinger, C. Spitzweg</i> ) . . . . .  | 17 |
| Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome<br>( <i>A. Trupka, H. Vogelsang, T. Negele, K. Hallfeldt, P. Berberat, R. Kopp, H. Fürst</i> ) . . . . .   | 19 |
| Nichtoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome<br>( <i>C. Spitzweg, P. Knesewitsch, K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Gärtner</i> ) . . . . .  | 28 |
| Operative Primärtherapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms<br>( <i>R. Kopp, H. Winter, T. Negele, A. Trupka, K. Hallfeldt, R. Rosenberg, H. Fürst</i> ) . . . . .  | 36 |
| Nichtoperative Therapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms<br>( <i>R. Gärtner, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Kopp, H. Winter, C. Spitzweg</i> ) . . . . .   | 42 |
| Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome<br>( <i>J. Hoffmann, F. Zimmermann, T. Negele, F. W. Spelsberg, H. Fürst, B. Pöllinger, P. Schaffer</i> ) . . . . .   | 45 |
| Therapie seltener und sekundärer Tumoren der Schilddrüse<br>( <i>T. Negele, T. Mussack, F. Zimmermann, B. Schneider, H. Fürst, G. Assmann, A. Trupka</i> ) . . . . .  | 48 |
| Therapie von Metastasen und Rezidiven<br>( <i>H. Vogelsang, B. Halve, K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Ladurner, T. Mussack, T. Negele</i> ) . . . . .   | 53 |
| Postoperative Diagnostik und Nachsorge<br>( <i>K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, C. Spitzweg</i> ) . . . . .   | 60 |
| Kontroversen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge<br>( <i>H. Fürst, T. Negele, C. Spitzweg, R. Gärtner, A. Trupka, K. Hallfeldt, G. Assmann, A. Perren, T. Mussack, R. Ladurner, K. Scheidhauer, P. Knesewitsch, H. Winter, R. Kopp, H.-P. Mühlig, P. Berberat, H. Waldner, B. Pöllinger, B. Halve, H. Vogelsang</i> ) . . . . . | 62 |

**Nebenschilddrüsenkarzinom**

(*T. Mussack, K. Hallfeldt, T. Negele, R. Gärtner, R. Ladurner, B. Pöllinger, F. Zimmermann, A. Trupka, R. Kopp, G. Assmann, H. Fürst*) ..... 65

**Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen**

(*G. K. Stalla, L. Schaaf, W. Rächinger, J. Schopohl, C. J. Auernhammer, M. Reincke, O.-A. Müller*) ..... 70

**Tumoren der Nebenniere**

(*A. Schlamp, N. Reisch, O.-A. Müller, T. Mussack, K. Hallfeldt, F. Beuschlein*) ..... 95

**Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes**

(*C. J. Auernhammer, G. Assmann, P. Bartenstein, K. Becker, P. Berberat, B. Göke, M. Gross, A. L. Grosu, V. Heinemann, T. Helmberger, K. Herrmann, H. Höfler, J. Hoffmann, R.-T. Hoffmann, A. Perren, G. Pöpperl, St. U. Pigorsch, K. Scheidhauer, C. Spitzweg, H. Waldner, W. Weiß, H. Vogelsang*) ..... 115

Einführung

(*C. J. Auernhammer, H. Vogelsang*) ..... 115

Histologische Typisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung

(*A. Perren, G. Assmann, K. Becker*) ..... 116

Diagnostik

Vom Leitsymptom/-befund zur Diagnose

(*C. J. Auernhammer, K. Herrmann, G. Pöpperl, C. Spitzweg*) ..... 124

Differenzierter Einsatz von Bildgebungsverfahren

(*T. Helmberger, W. Weiß, C. J. Auernhammer*) ..... 133

Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren

(*K. Herrmann*) ..... 136

Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren

(*G. Pöpperl, P. Bartenstein, K. Scheidhauer*) ..... 143

Tumormarker und molekulare Diagnostik

(*B. Göke, C.-J. Auernhammer*) ..... 150

Intraoperative Diagnostik bei gastroenteropankreatischen Tumoren (GEP-Tumoren)

(*J. Hoffmann*) ..... 151

Chirurgische Therapie

NET des Magens

(*H. Vogelsang*) ..... 153

NET des Pankreas (Insulinom, Gastrinom, funktionell nichtaktive NET)

(*P. Berberat, J. Hoffmann*) ..... 156

NET des Dünndarm, Meckel, Appendix, Kolon, Rektum, Lebermetastasen

(*J. Hoffmann*) ..... 159

NET der Lunge und des Mediastinums

(*H. Vogelsang*) ..... 165

---

|  |     |
|--|-----|
| NET in seltener Lokalisation<br>( <i>H. Vogelsang</i> ) .....  | 167 |
| Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae<br>( <i>R.-T. Hoffmann, T. Helmberger</i> ) .....  | 168 |
| Konservative/nichtoperative Therapieoptionen   |     |
| Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren (NET)<br>des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems<br>( <i>C. Spitzweg, V. Heinemann, C. J. Auernhammer</i> ) .....                              | 171 |
| Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren<br>( <i>K. Scheidhauer, P. Bartenstein, G. Pöpperl</i> ) .....   | 179 |
| Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren des GEP-Rings<br>( <i>St. U. Pigorsch, F. Zimmermann, A. L. Grosu</i> ) .....   | 181 |
| NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, syn- bzw. metachrone<br>Tumorerkrankungen sowie Tumorfrüherkennung und Tumornachsorge<br>( <i>C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang</i> ) ..... | 185 |
| Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems:<br>neue Therapieansätze und aktuelle Kontroversen in der Therapie<br>( <i>C. J. Auernhammer, H. Vogelsang</i> ) .....                   | 187 |
| <br>   |     |
| <b>Multiple endokrine Neoplasien</b><br>( <i>L. Schaaf, C. J. Auernhammer, K. Hallfeldt, A. Perren, O.-A. Müller, H.-P. Mühlig</i> ) .....   | 190 |
| <br>   |     |
| Autorenverzeichnis .....   | 201 |
| Mitglieder der Projektgruppe .....   | 204 |
| Stichwortverzeichnis .....   | 208 |



## Maligne Tumoren der Schilddrüse

### Epidemiologie

G. Assmann, A. Perren, G. Schubert-Fritschle,  
J. Engel, W. Nathrath

#### *Karzinome mit Follikelzellursprung*

Klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome sind mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate weltweit von 4/100 000 bei Frauen (1,5 % aller Tumoren) und 1,5/100 000 bei Männern (0,5 % aller Tumoren) seltene Tumoren. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts gilt besonders für das 3. bis 6. Lebensjahrzehnt [1]. Trotz einer Zunahme der Inzidenz mit dem Alter sind Schilddrüsenkarzinome jedoch im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen relativ häufig [2]. Schätzungen für Deutschland [17] gehen von einer rohen Inzidenz von 8,4/100 000 für Frauen (absolut 3540 Patientinnen, 1,7 % aller Tumoren) und 3,8/100 000 für Männer (absolut 3540 Patienten, 0,7 % aller Tumoren) aus. Das Tumorregister München (TRM) weist (gemittelt für 1998–2005) 12,0/100 000 für Frauen (Weltstandard 8,4/100 000) und 4,6/100 000 (Weltstandard 3,0/100 000) für Männer aus [18].

Die häufigsten malignen Schilddrüsentumoren sind die papillären Schilddrüsenkarzinome (50–80 %). Sie treten auch in Nicht-Iodmangelgebieten häufig auf und überwiegen bei Frauen (2:1 bis 3:1)[4]. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose liegt bei 54 Jahren (Frauen) bzw. 58 Jahren (Männer), knapp 12 % der Patienten sind jünger als 35 Jahre [18], sie können jedoch in jedem Lebensalter auftreten [7]. Im Kindesalter machen sie 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus [2].

Die follikulären Karzinome stellen in Iodmangelgebieten zirka 30–40 % und in Nicht-Iodmangelgebieten zirka 5–15 % aller malignen Schilddrüsentumoren (im TRM liegt der Anteil bei knapp 20 %) [18]. Sie treten häufiger bei Frauen als bei Männern und durchschnittlich 10 Jahre später als papilläre Schilddrüsenkarzinome auf [3].

Gering differenzierte (inklusive insuläre) Schilddrüsenkarzinome werden in geographisch unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (0–4 %). Auch dieser Karzinomtyp wird etwas häufiger bei Frauen als bei Männern, vorwiegend im mittleren Lebensalter, beschrieben [8].

Die undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinome finden sich besonders bei älteren Patienten (Median 71 Jahre), 25 % der Patienten sind jünger als 61 Jahre [18], dabei dreibis viermal häufiger bei Frauen als bei Männern [9].

Medulläre Schilddrüsenkarzinome machen zirka 10 % aller malignen Schilddrüsentumoren aus (im TRM zirka 5 %) [18]. Sie können sporadisch (bis 75 %) oder familiär (autosomal-dominant) auftreten [10]. Die sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome sind weltweit offenbar überall gleich häufig. Über ihre Ätiologie und Pathogenese ist nur wenig bekannt; ein Auftreten bei Hashimoto-Thyreoiditis ist wahrscheinlicher koinzidenziell als in einem ursächlichen Zusammenhang [11]. Medulläre Karzinome des familiären Typs sind eine Hauptmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 [10].

## Nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren

### Primäres Schilddrüsenlymphom

Die meisten Fälle mit primärem Schilddrüsenlymphom finden sich bei Patienten mittleren oder höheren Alters: Das 7. Lebensjahrzehnt sowie Frauen gegenüber Männern (2:1 bis 8:1) sind bevorzugt [12].

### Angiosarkome

Angiosarkome (maligne Hämangioendotheliome) sind in den Alpenländern, speziell in der Schweiz, beschrieben worden und machten dort bis zu 16 % [13], in nichtalpinen Regionen 2,3 % [14] aller malignen Schilddrüsentumoren aus. Die meisten Patienten sind über 60 Jahre alt, mit langjährigem Kropfleiden.

### Andere Sarkome

Andere Sarkome liegen als Einzelbeschreibungen vor: Fibro-, Lipo-, Leiomyo-, Osteo-, Chondrosarkome und maligne Hämangioperizytome [15].

## Sekundäre Tumoren

Neben dem Einwachsen von Tumoren von außen (z. B. Larynxkarzinome) sind Metastasen in der Schilddrüse nicht selten: in Autopsien 2–17 % der malignen Schilddrüsenkrankungen. Am häufigsten metastasieren Nierenkarzinome in die Schilddrüse, gefolgt von Karzinomen der Lunge, Mamma und des Gastrointestinaltraktes sowie von malignen Melanomen [16].

## Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das Einzugsgebiet des TRM wurde seit Gründung im Jahre 1978 immer wieder vergrößert. Ausgehend vom Stadtgebiet München wurde die Dokumentation kontinuierlich auf die umliegenden Landkreise ausgedehnt. Durch die Novellierung des Bayerischen Krebsregistergesetzes Ende 2005 mit Wirkung zum 1.1.2007 umfasst das Einzugsgebiet des TRM heute den kompletten Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit einer aktuellen Gesamtzahl von 4,4 Millionen Einwohnern.

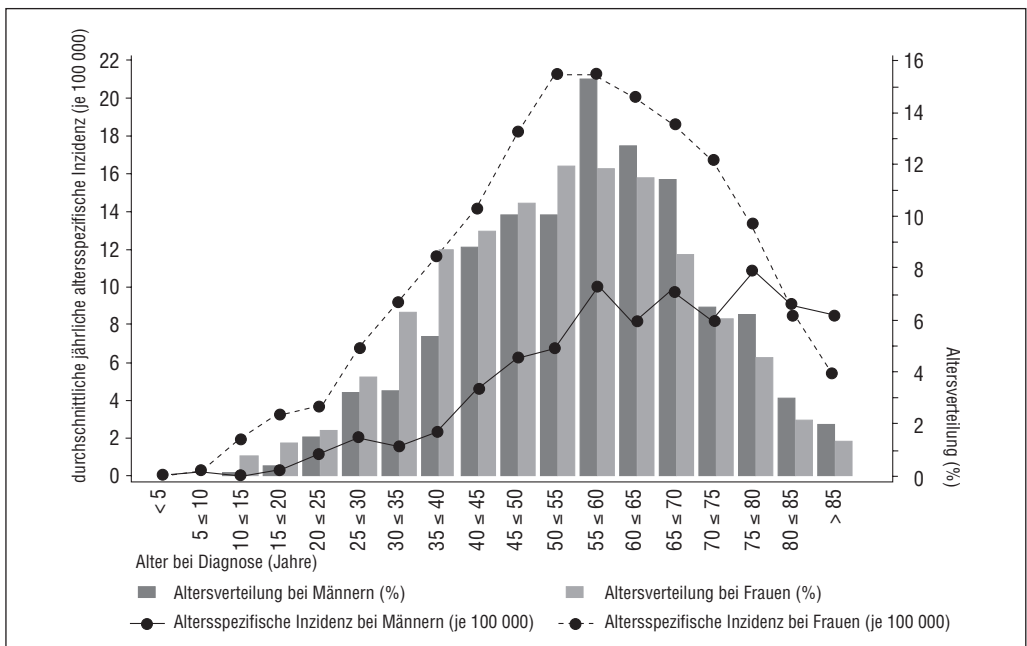


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenzen der Schilddrüsenkarzinome für Männer (n = 537) und Frauen (n = 1511), 1998–2005 (Tumorregister München).

Im Jahr 2004 betrug die Inzidenzen der Schilddrüsenkarzinome im Einzugsgebiet des TRM bei Männern 5,5/100 000 und bei Frauen 11,9/100 000. Damit liegen die Inzidenzen etwas über den durch das Robert Koch-Institut ermittelten Werten für die gesamte Bundesrepublik (2004: männlich 3,8/100 000 bzw. weiblich 8,4/100 000) und deutlich über den weltweit ermittelten Inzidenzen (1,5/100 000 männlich bzw. 4/100 000 weiblich) [1].

Die Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome im Einzugsgebiet des TRM zeigt Abbildung 1.

Die verschiedenen histologischen Karzinomtypen verteilten sich unter den seit 1988 registrierten 5063 malignen Schilddrüsentumoren wie folgt:

- Papilläre Karzinome 63,5 %
- Follikuläre Karzinome 19 %
- Medulläre Karzinome 5,3 %

- Undifferenzierte und anaplastische Karzinome 5,4 %

Der Rest entfiel auf „multiple“ oder „sonstige“ nicht näher spezifizierte Histologien. Die abhängig von der Histologie unterschiedliche Prognose zeigt Abbildung 2.

Die Auswertung des relativen Überlebens von 2618 Patienten nach den pTNM-Gruppen zeigt für die Gruppen pT1 und pT2 selbst bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen bei Fehlen von Fernmetastasen (pT1–2 N0 M0 99,1 % bzw. pT1–2 N+ M0 97,7 %) ein Überleben von über 95 % nach 10 Jahren. In der Gruppe der Patienten mit pT4-Tumoren ohne jegliche Metastasen und pT3–4-Tumoren mit Lymphknotenmetastasen und fehlenden Fernmetastasen beträgt das relative Überleben nach 10 Jahren über 80 % bzw. zirka 70 %. Hingegen zeigt sich bei Patienten mit hämatogenen Metastasen eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren von zirka 20 % (Abbildung 3).

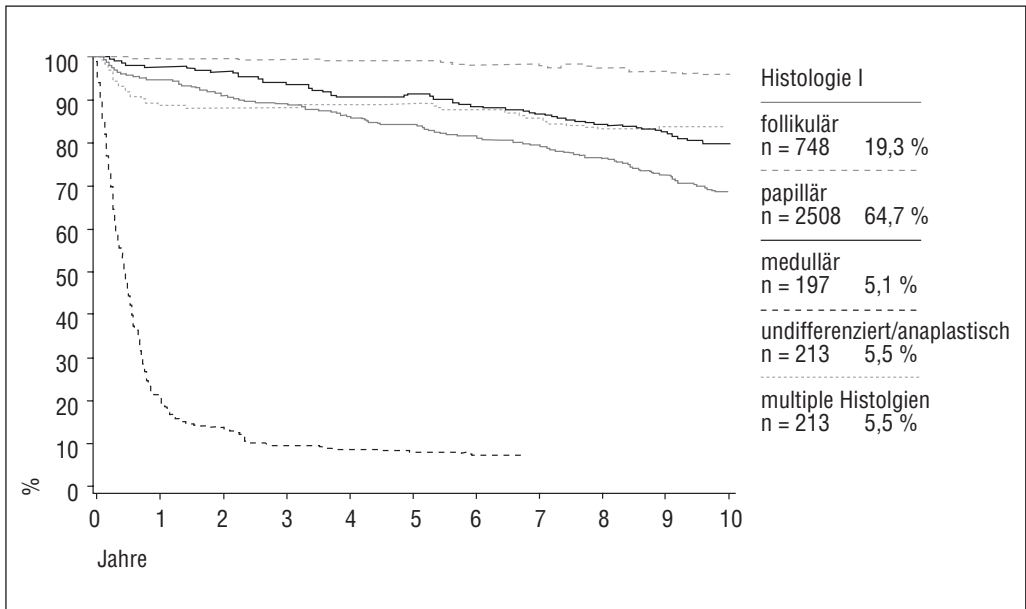


Abbildung 2. Relatives Überleben\* der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (n = 3879) in Abhängigkeit von der Histologie (Tumorregister München).

\* Das relative Überleben (relative survival) dient der Abschätzung des tumorspezifischen Überlebens. (Es berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) zu erwartetem Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt den zeitlichen Verlauf des Überlebens einer zur Normalbevölkerung bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte).

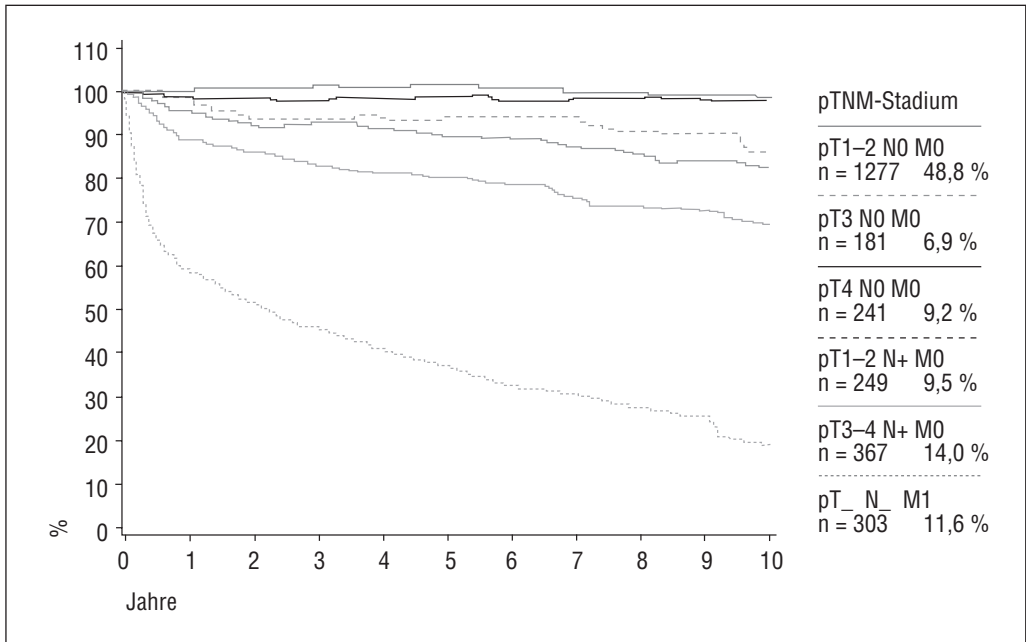


Abbildung 3. Relatives Überleben\* der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (n = 2618) in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation (Tumorregister München).

\* Das relative Überleben (relative survival) dient der Abschätzung des tumorspezifischen Überlebens. (Es berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) zu erwartetem Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt den zeitlichen Verlauf des Überlebens einer zur Normalbevölkerung bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte).

### Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden unter:

Dokumentationsstelle des TRM  
 IBE/Klinikum Großhadern  
 Marchioninistraße 15, 81377 München  
 Tel.: 089 7095-4756 oder 089 7095-4750  
 Fax: 089 7095-4753  
 E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de

Nachsorgekalender können bezogen werden von:

Bayerische Landesärztekammer  
 Mühlbauerstraße 16, 81677 München  
 Tel.: 089 4147209

Unter der Internet-Adresse [www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de) (oder auch [www.krebsinfo.de](http://www.krebsinfo.de)) sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survivalanalysen und speziellen Auswertungen auch Online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier die Jahresberichte sowie weitere Informationen über das Tumorregister München.

Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht zusätzlich ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen.

## Literatur

- 1 Stewart BW, Kleihues P (2003) World Cancer Report. IARC Press, Lyon
- 2 Sierk A, Askin FB, Reddick RL, Thomas CG Jr (1990) *Pediatr Pathol* 10: 877–893
- 3 Williams ED (1980) Pathology and natural history. In: Duncan W (ed) *Thyroid Cancer*. Springer, Berlin, pp 47–55
- 4 Hofstädter F (1980) Frequency and morphology of malignant tumors of the thyroid before and after the introduction of iodine prophylaxis. *Virchows Arch (A)* 385: 263–270
- 5 Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J (1985) Papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 55: 805–828
- 6 Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, Thomson JP (1987) Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 74: 377–380
- 7 Mazzaferri EL, Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma. *Am J Med* 70: 511–518
- 8 Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E, Soares P (2002) Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Int J Surg Pathol* 10: 123–131
- 9 Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J (1985) Anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 83: 135–158
- 10 Sizemore GW (1987) Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Semin Oncol* 14: 306–314
- 11 Triggs SM, Williams ED (1977) Experimental carcinogenesis in the rat thyroid follicular and C-cells. *Acta Pathol* 85: 84–92
- 12 Pedersen RK, Pedersen NT (1996) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 28: 25–32
- 13 Hedinger C (1981) Geographic pathologies of thyroid diseases. *Pathol Res Pract* 171: 285–292
- 14 Maiorana A, Collina G, Cesinaro AM, Fano RA, Eusebi V (1996) Epitheloid angiosarcoma of the thyroid. Clinicopathological analysis of seven cases from non-Alpine areas. *Virchows Arch* 429: 131–137
- 15 Andriou A, Gaglio A, Dogliani N, Bosco E, Mazzucco G (1991) Liposarcoma of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 95: 675–679
- 16 Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA (1997) Metastasis to the thyroid gland. *Cancer* 79: 574–578
- 17 Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2008) Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin: Gesundheitsberichterstattung des Bundes
- 18 Tumorregister München (TRM) (2008) Daten – Tumorspezifische Auswertungen ([www.tumorregister-muenchen.de](http://www.tumorregister-muenchen.de))

## Pathomorphologie und Tumorausbreitung

*G. Assmann, A. Perren, Ch. Voeth, W. Nathrath*

### *Karzinome mit Follikelzellursprung*

Die vom Follikel­epithel ausgehenden Karzinome der Schilddrüse lassen sich in differenzierte Karzinome mit sehr guter Lebenserwartung, gering differenzierte Karzinome mit deutlich schlechterer Lebenserwartung und undifferenzierte (anaplastische) Karzinome mit sehr schlechter Prognose unterteilen [1].

### *Differenzierte Karzinome*

Bei den differenzierten Karzinomen werden aufgrund der Morphologie papilläre und follikuläre Karzinome unterschieden, wobei zwischen diesen Gruppen auch tumorbiologische Unterschiede bestehen.

### *Papilläres Schilddrüsenkarzinom*

Zu den papillären Schilddrüsenkarzinomen werden alle differenzierten Schilddrüsenkarzinome gezählt, die die diagnostischen Kernveränderungen aufweisen, wie helle, milchglasartige Kerne mit Kernkerbungen, dachziegelartige Kernüberlappung und nukleäre Zytoplasm­einschlüsse [1]. Häufig, aber nicht zwingend, bilden diese Tumoren zumindest herdförmig neoplastische Papillen aus [2].

### *Histomorphologische Varianten*

des papillären Schilddrüsenkarzinoms  
Aufgrund verschiedener morphologischer Merkmale werden einige Varianten des papillären Karzinoms unterschieden (Tabelle 1), die teilweise mit einem unterschiedlichen biologischen Verhalten einhergehen [1].

Eine Sonderstellung nimmt das kribri­forme Schilddrüsenkarzinom ein. Es tritt typischerweise bei Patienten mit Gardner-Syndrom oder einer familiären Polyposis coli auf. Bei der Diagnose eines kribri­formen Karzinoms sollte deshalb auch immer auf die Assoziation mit den genannten Syndromen hingewiesen werden [1, 2].

Prognose: Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate der papillären Schilddrüsenkarzinome liegt bei 83 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 81 %. Papilläre Mikrokarzinome weisen dabei eine Langzeitüberlebensrate von nahezu 100 % auf. Als prognostisch ungünstig sind anzusehen: Alter über 45 Jahre, eine oxyphile, kolumnäre oder großzellige Variante, Gefäßinvasion sowie eine Ausbreitung über die Schilddrüsenkapsel und Fernmetastasen [1, 2, 3].

Wachstumsverhalten der papillären Karzinome  
Papilläre Karzinome breiten sich in der Regel lymphogen aus. Eine Veneninvasion ist selten. Hämatogene Metastasen finden sich insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien in absteigender Häufigkeit in Lunge, Knochen und Gehirn.

#### Genetische Veränderungen

Aufgrund fehlender Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen besteht derzeit keine Indikation für eine molekularbiologische Analyse genetischer Veränderungen in der Routinediagnostik. Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen treten als häufigste genetische Veränderungen Rearrangements von Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Genen (RET und TRK) und aktivierende Mutationen der Braf oder Ras Tyrosinkinase auf. Die den Tumoren zugrunde liegenden Mutationen

zeigen dabei je nach Patientenkollektiv unterschiedliche Häufigkeiten (Tabelle 2). Es wurden verschiedene RET/PTC identifiziert, wobei bei einigen eine positive Assoziation zu radioaktiver Exposition nachgewiesen wurde (RET/PTC 3 und 4; Fusionsgen ELET1 RFG/ARA 70).

TRK-Rearrangements: Bei etwa 10 % der papillären Karzinome konnten unterschiedliche Rearrangements des TRK-Gens nachgewiesen werden. Dabei fand sich der TRK-TPM3-Typ häufiger nach radioaktiver Strahlenexposition. Hierdurch lässt sich eine Strahlenexposition als Ursache des Karzinoms jedoch nicht beweisen.

#### Follikuläres Karzinom

Diese Gruppe umfasst alle Karzinome mit Follikelzellendifferenzierung ohne die zytologischen Kernmerkmale (siehe oben) des papillären Karzinoms. Das Wachstumsmuster kann follikulär, aber auch solide oder trabekulär sein. Prognostische Relevanz hat die Unterscheidung von zwei Formen des follikulären Karzinoms:

– Minimal invasives Karzinom (gekapseltes follikuläres Karzinom)

Diese Tumoren machen etwa 50 % der follikulären Karzinome aus. Von Schilddrüsenadenomen sind sie aufgrund eines nachweisbaren infiltrativen Wachstums mit Kapseldurchbrüchen und/oder vereinzelt Gefäßeinbrüchen und

Tabelle 1. Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Papilläres Mikrokarzinom         | Tumorgröße $\leq 1$ cm; meist inzidentell                         |
| Gekapselte Variante              | kann auch kombiniert mit der follikulären Variante auftreten      |
| Diffus sklerosierende Variante   | betrifft überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene ( $w < m$ ) |
| Follikuläre Variante             | diagnostisch sind allein die nukleären Kriterien wegweisend       |
| Kolumnäre Variante               | Männer sind häufiger betroffen, aggressives Tumorwachstum         |
| Großzellige (tall cell) Variante | häufiger bei älteren Frauen, häufig Organüberschreitung           |
| Onkozytäre Variante              | sehr selten, Verwechslungsgefahr mit anderen onkozytären Knoten   |

Tabelle 2. Häufigkeit genetischer Veränderungen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC).

|  | RET-Rearrangierung | BRAF-Mutation | RAS-Mutation |
|--|--------------------|---------------|--------------|
| PTC beim Erwachsenen                   | 20–30 %            | 40–70 %       | 10 %         |
| PTC bei Kindern und jungen Erwachsenen | 45–60 %            |               |              |
| PTC nach Strahlenexposition            | 50–80 %            |               |              |
| „Klassisches“ PTC                      | +++                |               |              |
| Großzelliges PTC                       |                    | +++           |              |
| Follikuläre Variante des PTC           |                    |               | +++          |

Kontakt zu nichtneoplastischem Schilddrüsenparenchym abzugrenzen.

– Grob invasives Karzinom

Diese Karzinome weisen zahlreiche Gefäßeinbrüche und Kapseldurchbrüche auf. Die Zellpleomorphie ist gering, die Zahl der Mitosen ist niedrig.

Varianten des follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Aus prognostischer und differenzialdiagnostischer Sicht sind außerdem zwei Varianten des follikulären Karzinoms wichtig:

- Die oxyphile Variante weist im Vergleich zu nichtoxyphilen follikulären Karzinomen eine schlechtere Prognose auf (wegen einer geringeren Iodspeicherung und deshalb eines schlechteren Ansprechens auf eine Radioiodtherapie).
- Die hellzellige Variante kann in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu einer intrathyreoidalen Metastase eines klarzelligem Nierenzellkarzinoms Schwierigkeiten bereiten. Hierbei gelingt jedoch in den meisten Fällen durch den immunhistochemischen Nachweis von Thyreoglobulin oder TTF-1 die richtige Diagnose. Bei Negativität der Tumorzellen für diese Marker ist klinisch obligat ein Nierenzellkarzinom auszuschließen.

Wachstumsverhalten des follikulären Karzinoms

Das follikuläre Karzinom metastasiert typischerweise hämatogen. Metastasen finden sich in Lungen, Knochen und Gehirn. Fernmetastasen treten bei 15 % der minimal invasiven und bei 80 % der grob invasiven Tumoren auf. Lymphogene Metastasen sind seltener als beim papillären Schilddrüsenkarzinom.

Prognose: Für die Prognose entscheidend ist die Unterteilung in minimal versus grob invasiv sowie das TNM-Stadium. Bei minimal invasiven Karzinomen liegt bei radikaler Tumorentfernung das 10-Jahres-Überleben bei 90 %. Für grob invasive Karzinome beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 %. Eine bessere Prognose besitzen Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren bei Diagnosestellung [1, 2].

Genetische Veränderungen beim follikulären Schilddrüsenkarzinom

Wie beim papillären Karzinom besteht auch beim follikulären Karzinom für eine genetische Analyse in der Routinediagnostik derzeit keine Indikation. Als genetische Veränderungen wurden sowohl Pax8-PPAR $\gamma$ -Rearrangements (25–50 % der Fälle) als auch Punktmutationen der RAS-Gene (20–50 % der Fälle) beschrieben. In den meisten Fällen finden sich entweder nur PPAR-Rearrangements oder nur RAS-Mutationen, sodass beide genetischen Veränderungen als unabhängige Mechanismen der Karzinogenese angesehen werden können [1].

*Gering differenzierte Karzinome*

Gering differenzierte Karzinome der Schilddrüse stellen nosologisch keine unabhängige Einheit dar. In dieser Gruppe werden die Tumoren zusammengefasst, die morphologisch und biologisch zwischen differenzierten (papillären und follikulären) Karzinomen und dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom stehen. Histomorphologisch findet sich oft ein Nebeneinander unterschiedlich differenzierter Tumorabschnitte, wobei ab einem gering differenzierten trabekulären, insulären oder soliden Tumoranteil von 10 % von einer schlechteren Prognose auszugehen ist. Meist weisen diese Karzinome Nekrosen und einen hohen Proliferationsindex auf. Für gering differenzierte Karzinome liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 30–65 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 25–35 %. Häufig finden sich bereits bei Diagnosestellung Metastasen in Lungen und Skelettsystem [1].

*Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom*

Anaplastische Karzinome machen zirka 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus und entwickeln sich meist in lange bestehenden Knotenstrumen. Bei Diagnosestellung liegt meistens eine ausge dehnte Infiltration der Schilddrüse vor. Häufig besteht bereits ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden mit Infiltration in Karotisgefäße, Larynx, Trachea und Ösophagus. Hämatogene Metastasen finden sich in Lunge, Nebennieren, Knochen, Gehirn und Herz. Histomorphologisch zeigen die Karzinome ein solides, oft sarkoma-

toides Wachstumsbild. Häufig finden sich Nekrosen oder Blutungen.

Prognose: Die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist infaust, wobei die meisten Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung versterben. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 5 %. Die Patienten versterben überwiegend an den Folgen des lokalen Tumorwachstums [1, 2, 3].

#### Karzinom mit C-Zell-Ursprung (medulläres Schilddrüsenkarzinom)

Als medulläre Karzinome der Schilddrüse werden nach der Definition der WHO alle malignen Neoplasien mit Zeichen der C-Zell-Differenzierung bezeichnet. Medulläre Karzinome leiten sich überwiegend ab von den Kalzitinin-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse. Für einen kleinen Teil wird auch ein Ursprung aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen diskutiert [1, 2, 3]. Pathogenetisch werden zwei Gruppen unterschieden:

- sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinome (75 %)
- familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (25 %) mit neoplastischer C-Zell-Hyperplasie als obligate Präkanzerose

Die familiären medullären Schilddrüsenkarzinome treten im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 in den unterschiedlichen Formen MEN2a, MEN2b oder familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) auf (siehe Kapitel Multiple endokrine Neoplasien). Bei Angehörigen von identifizierten Risikofamilien oder Verdacht auf eine familiäre Form ist eine molekulargenetische Keimbahnanalyse des RET-Protoonkogens angezeigt [1]. Histomorphologisch können medulläre Schilddrüsenkarzinome eine große Vielfalt aufweisen. Bei unklaren Schilddrüsentumoren sind deshalb zur genauen Zuordnung immunhistochemische Zusatzuntersuchungen obligat. Nahezu alle medullären Schilddrüsenkarzinome zeigen eine zytoplasmatische Expression von Kalzitinin und/oder Chromogranin A (kombinierter Ansatz).

Prognose: Bei sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen beträgt die 5-Jahres-Überle-

bensrate über 80 %, die 10-Jahres-Überlebensrate über 70 %. Höheres Alter, männliches Geschlecht und Ausmaß der lokalen Tumorf infiltration sind ungünstige Parameter. Bei konsequenter frühzeitiger prophylaktischer Schilddrüsenoperation (je nach Mutationstyp bereits im Kindesalter) bei Patienten mit RET-Keimbahnmutationen beträgt die Heilungsrate nahezu 100 %.

#### *Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome*

Neben den Karzinomen mit Follikelzellursprung und den medullären Karzinomen können sehr selten in der Schilddrüse noch andere primäre Karzinome auftreten. Die WHO-Klassifikation unterscheidet das primäre Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse, Karzinome mit Thymus- oder thymusähnlicher Differenzierung, das mukoeipidermoide Karzinom sowie das sklerosierende mukoeipidermoide Karzinom mit Eosinophilie. Differenzialdiagnostisch muss bei diesen seltenen Tumorentitäten immer eine metastatische Infiltration der Schilddrüse durch einen extrathyreoidalen Primärtumor ausgeschlossen werden (z. B. Plattenepithelkarzinom des Ösophagus).

#### Klassifikation und Stadiengruppierung

Nach den Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ist die postoperative bzw. die vom Pathologen erstellte pTN(M)-Klassifikation Grundlage der weiteren Therapieentscheidung beim Schilddrüsenkarzinom. Derzeit gültig ist die 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2002 mit einem Supplement aus dem Jahr 2003 (Tabelle 3 und Tabelle 4).

#### *Seltene Schilddrüsenkarzinome*

Neben den Schilddrüsenkarzinomen mit Follikelzell-Ursprung und den Neoplasien mit C-Zell-Ursprung werden in der WHO-Klassifikation [1] noch einzelne weitere Karzinomentitäten aufgeführt, die zum Teil den Status von Raritäten besitzen. Primäre Plattenepithelkarzinome der Schilddrüse sind sehr selten. Differenzialdiagnostisch müssen hierbei ein von außen in die Schilddrüse wachsendes Plattenepithelkarzinom (z. B. des Ösophagus) oder eine intrathyreoidale Metasta-

sierung abgegrenzt werden. Das mukoepidermoide Karzinom der Schilddrüse dürfte sich histogenetisch aus Resten des Ultimobronchialkörpers ableiten. Das biologische Verhalten ist durch eine lymphogene Metastasierung charakterisiert. Karzinome mit Thymus- oder thymusähnlicher Differenzierung (CASTLE) zeigen Ähnlichkeiten mit Thymomen. Wegen des weniger aggressiven Verlaufs ist insbesondere eine Abgrenzung zu anaplastischen oder gering differenzierten squamösen Karzinomen notwendig. Zum mukoepidermoiden Karzinom mit Eosinophilie liegen bislang nur kasuistische Berichte vor. Es wurde bei erwachsenen Frauen auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben.

### *Primäre nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren*

#### Sarkome

Primäre Sarkome der Schilddrüse sind im Vergleich zu Karzinomen äußerst selten. Das primäre Angiosarkom der Schilddrüse (malignes Hämangioendotheliom) wurde zuerst und am häufigsten in Alpenländern (Schweiz!) beschrieben. Es findet sich aber auch außerhalb dieser Zonen. Dabei sind hauptsächlich ältere Patienten (zirka 60 Jahre) mit langjährigen Knotenstrumen betroffen. Häufig findet sich eine pulmonale Metastasierung. Als Einzelfälle sind Fibrosarkome, Liposarkome, Leiomyosarkome, Osteosarkome und Chondrosarkome der Schild-

Tabelle 3. pTNM-Klassifikation (6. Auflage 2002 mit einem Supplement 2003).

| pT-Primärtumor                           |   |
|--|---|
| pTX                                      | Primärtumor kann nicht beurteilt werden   |
| pT0                                      | kein Anhalt für Primärtumor   |
| pT1a                                     | Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf Schilddrüse  |
| pT1b                                     | Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm, begrenzt auf Schilddrüse   |
| pT2                                      | Tumor > 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse  |
| pT3a                                     | Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse  |
| pT3b                                     | Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder perithyreoidales Weichgewebe)   |
| pT4a                                     | Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens |
| pT4b                                     | Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis  |
| Anaplastische/undifferenzierte Karzinome |   |
| pT4a                                     | Tumor (unabhängig von der Größe) auf die Schilddrüse beschränkt   |
| pT4b                                     | Tumor (unabhängig von der Größe) mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel  |
| pN-Regionäre Lymphknoten                 |   |
| pNX                                      | regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden   |
| pN0                                      | kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen   |
| pN1                                      | regionäre Lymphknotenmetastasen   |
| pN1a                                     | Metastasen in Lymphknoten des Level IV (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphi-Lymphknoten)   |
| pN1b                                     | Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten  |
| pM-Fernmetastasen                        |   |
| pMX                                      | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden  |
| pM0                                      | keine Fernmetastasen  |
| pM1                                      | Fernmetastasen  |

drüse beschrieben. Kritisch ist anzumerken, dass es sich bei den meisten beschriebenen Schilddrüsentumoren mit sarkomatoidem Erscheinungsbild tatsächlich um undifferenzierte Karzinome handeln dürfte. Deshalb werden die sarkomähnlichen Tumoren der Schilddrüse nach der WHO-Empfehlung auch in diese Gruppe eingeordnet, „solange das Gegenteil nicht bewiesen ist“.

### Maligne Lymphome

Die Schilddrüse kann in seltenen Fällen der primäre Sitz eines malignen Lymphoms sein (bis 2 % aller Schilddrüsenmalignome). Hierbei handelt es sich meist um B-Zell Lymphome, welche mit einer Hashimoto-Thyreoiditis assoziiert sind. Häufiger ist der Befall der Schilddrüse im Rahmen von generalisierten Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien (10–20 %), selten ist dagegen die Beteiligung der Schilddrüse bei Morbus Hodgkin.

### Sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse

Die Schilddrüse kann von nichtthyreoidalen malignen Tumoren der Umgebung oder von zervikalen Lymphknotenmetastasen anderer Organ-

karzinome *per continuitatem* befallen werden. Dabei handelt es sich am häufigsten um Tumoren des Pharynx, Larynx, der Trachea oder des Ösophagus. In Autopsiestudien konnten bei Patienten mit weit gestreuten malignen Tumoren in 2–17 % der Fälle hämatogene Metastasen in der Schilddrüse nachgewiesen werden. Zugrunde lagen in absteigender Häufigkeit Karzinome der Lunge, des Gastrointestinaltraktes, der Mamma, der Niere und der Kopf-Hals-Region sowie maligne Melanome.

### Bearbeitung von Strumektomiepräparaten

#### Intraoperativer Gefrier-Schnellschnitt

Für eine effektive primäre operative Therapie des Schilddrüsenkarzinoms ist eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung an nativem Gewebe nützlich. Als Indikationen für den intraoperativen Gefrierschnitt sind anzusehen:

- Solitärer (szintigraphisch hypofunktionaler) kalter Knoten
- (Präoperativer) Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom, z. B. zytologisch nach Feinnadelpunktion

Tabelle 4. TNM-Stadiengruppierung der Schilddrüsenkarzinome (6. Auflage 2002).

| Papillär oder follikulär – unter 45 Jahre              |            |         |    |
|--|------------|---------|----|
| Stadium I  | jedes T    | jedes N | M0 |
| Stadium II   | jedes T    | jedes N | M1 |
| Stadium III  | –          | –       | –  |
| Stadium IV   | –          | –       | –  |
| Papillär und follikulär – über 45 Jahre – und medullär |            |         |    |
| Stadium I  | T1         | N0      | M0 |
| Stadium II   | T2         | N0      | M0 |
| Stadium III  | T3         | N0      | M0 |
|  | T1, T2, T3 | N1a     | M0 |
| Stadium IVA  | T1, T2, T3 | N1b     | M0 |
|  | T4a        | N0, N1  | M0 |
| Stadium IVB  | T4b        | jedes N | M0 |
| Stadium IVC  | jedes T    | jedes N | M1 |
| Undifferenziert (alle Fälle sind Stadium IV)           |            |         |    |
| Stadium IVA  | T4a        | jedes N | M0 |
| Stadium IVB  | T4b        | jedes N | M0 |
| Stadium IVC  | jedes T    | jedes N | M1 |

- Makroskopischer Malignitätsverdacht
- Auffällige Lymphknoten bei Schilddrüsenoperationen auch ohne Verdacht auf eine maligne Schilddrüsenneoplasie

In der Regel können im Gefrierschnitt ein klassisches papilläres Karzinom, ein anaplastisches Karzinom und ein medulläres Karzinom zumindest bezüglich der Dignität diagnostiziert werden. Hingegen ist die intraoperative Dignitätsbeurteilung follikulärer Neoplasien, insbesondere der gekapselten Tumoren, eher vom zufälligen Nachweis eines eindeutigen infiltrativen und besonders eines gefäßinvasiven Wachstums abhängig. Probleme können in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik z. B. auch follikulär differenzierte papilläre Karzinome bereiten. Eine besondere Schwierigkeit in der Schnellschnittdiagnostik bieten multinodöse Knotenstrumen, in denen sich kleine papilläre Karzinome verbergen können, oder in denen die makroskopische Abgrenzung eines neoplastischen Knotens unmöglich sein kann. In fraglichen Fällen ist eine Beurteilung erst nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung sowie quantitativ aufwendiger Untersuchung zahlreicher unterschiedlicher Gewebsareale möglich. Grundsätzlich sollte der endgültige histologische Befund innerhalb von drei Werktagen vorliegen, um eine eventuell notwendige Zweitoperation möglichst zeitnah durchführen zu können. Wenn zusätzlich immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden müssen, ist dieses Zeitintervall allerdings oft nicht einzuhalten. Dann stellt sich die Frage nach dem günstigsten Termin für eine Zweitoperation. Sie ist zur Vermeidung intra- oder postoperativer Komplikationen dann erst nach einem Intervall von etwa 3 Monaten günstig, wenn das kapillarreiche Granulationsgewebe in eine Vernarbung übergegangen ist.

#### Makroskopische Beschreibung und Bearbeitung von Schilddrüsenpräparaten

Die makroskopische Beschreibung eines Schilddrüsenresektats sollte folgende Parameter erfassen: Operationsausmaß (Thyreoidektomie, Lobektomie, ein- oder beidseitige Resektion, Knoten- bzw. Tumorresektion), das Gewicht und die dreidimensionalen Maße sowie eventuell durch den Operateur angebrachte Gewebemarkierung.

Nach Tuschemarkierung der Oberfläche und anschließendem Lamellieren des Schilddrüsengewebes (Schichtdicke 0,3–0,5 cm) sind alle Herdbefunde zu beschreiben. Dabei muss vor allem auf verdichtete oder knotige Bezirke geachtet werden. Knoten müssen in ihrer Größe, in Anzahl, Farbe und Begrenzung (scharf/unscharf) erfasst werden. Wichtig ist ihre Beziehung zu den Geweberändern. Im perithyreoidalen Weichgewebe ist auf das Vorhandensein von Epithelkörperchen oder Lymphknoten zu achten.

#### Einbettung von Gewebe für die Histologie

Für die Dignitätsbeurteilung von Schilddrüsentumoren muss zum Teil reichlich Material histologisch untersucht werden. Bei umschriebenen Veränderungen ist hierbei vor allem die Beurteilung der äußeren Begrenzung einer bindegewebigen Kapsel wichtig. Besteht Malignomverdacht, sind knotige Veränderungen unabhängig von der Größe komplett aufzuarbeiten, vor allem auch die äußeren Schilddrüsenregionen an der Grenze zum umgebenden Weichgewebe. Bei Verkalkungen im Schilddrüsengewebe ist vor der histologischen Untersuchung eine Entkalkung notwendig. Um im Anschluss eventuell notwendige immunhistochemische Untersuchungen durchführen zu können, ist auf eine schonende Entkalkung (mit EDTA) zu achten.

#### Schilddrüsenpunktionszytologie

Die Schilddrüsenpunktionszytologie stellt eine wichtige Suchmethode zur Abklärung von Schilddrüsenveränderungen dar. Neben der Beurteilung entzündlicher und regressiver Veränderungen liegt der Schwerpunkt der Methode in der Dignitätsbestimmung von Herdbefunden. Entscheidend ist die Gewinnung von repräsentativem Punktionsmaterial mit ausreichendem Zellgehalt. Die Aussagekraft der Zytologie unterliegt dabei methodenspezifischen Einschränkungen, die bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden müssen. Die Aussagekraft, vor allem die differenzialdiagnostische Problematik und die diagnostischen Fallstricke, können an dieser Stelle nicht im einzelnen erörtert werden, daher hier nur kurze Stichworte.

Der Verdacht auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom kann am zytologischen Präparat dann erhoben, eventuell auch eine Diagnose gestellt werden, wenn neben dem papillären Proliferationsmuster der Follikel epithelien die charakteristischen intranukleären Einschlüsse in den Tumorzellen und mehrkernige Riesenzellen vorliegen. Bei mäßig bis schlecht differenzierten follikulären Karzinomen kann aufgrund des solid-mikrofollikulären Proliferationsmusters der Follikel epithelien und von zellulären Atypien ein verdächtiger, bei ausgeprägter Atypie auch ein positiver zytologischer Befund erhoben werden. Follikuläre Läsionen verschiedener Art (Adenome, nodöse Hyperplasie, gut differenzierte follikuläre Karzinome) ergeben das Zellbild einer auffälligen „follikulären Proliferation“, diese Befunde werden als „unklar“ mit der Maßgabe einer operativen Abklärung mit histologischer Untersuchung klassifiziert. Das undifferenzierte Karzinom lässt sich aufgrund der unregelmäßigen Zell- und Kernlagerung, der starken Zelldissoziation und der ausgeprägten Kernpolymorphie bereits zytologisch mit hoher Wahrscheinlichkeit diagnostizieren, sofern repräsentatives Zellmaterial gewonnen wurde. Bei medullären Karzinomen (C-Zell-Karzinomen) kann bei repräsentativem Punktionsmaterial aufgrund der charakteristischen Zellform, der teilweise typischen Zytoplasmagranulation sowie der Kernatypien ebenfalls der Malignitätsverdacht geäußert werden und eine richtungsweisende Typdiagnose der Neoplasie erfolgen. Grundsätzlich bleibt die eindeutige und endgültige Diagnose in der überwiegenden Zahl der Fälle der histologischen Beurteilung vorbehalten.

## Literatur

- 1 WHO Classification of Tumours (2004) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
- 2 Schmid KW, Böcker W (1997) Thyroid Pathology. Curr Top Pathol
- 3 Rosai J, Carzangiu ML, DeLellis RA (1992) Tumors of the thyroid gland. Armed Forces Institute of Pathology. Washington

## Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa

R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

### Indikationen zur Abklärung der Schilddrüsenmorphologie und -funktion

In Deutschland werden etwa bei 30–40 % aller Frauen und 20–30 % aller Männer Knoten in der Schilddrüse sonographisch nachgewiesen [1]. Etwa 85 % dieser Knoten sind funktionell inaktiv, 3–5 % davon sind differenzierte Karzinome mit einer sehr guten Langzeitprognose. Dies bedeutet, dass alle Knoten diagnostisch abgeklärt werden müssen und die Indikation zur Operation erst gegeben ist, wenn die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung des Knotens hoch ist [2]. Grundsätzlich ist das Risiko einer malignen Entartung mit zirka 14–20 % aller funktionell inaktiven Knoten erhöht bei:

- Kindern und Jugendlichen
- Männern unter 25 Jahren
- Nach Strahlenexposition in der Kindheit

Hier sollte die Operationsindikation daher frühzeitig und großzügiger gestellt werden.

### Sonographie

Die hochauflösende Ultraschalluntersuchung mit einem Schallkopf  $\geq 7,5$  MHz gehört heute zur ersten, unabdingbaren Untersuchung einer Knotenstruma [3]. Beurteilt werden dabei:

- Größe der Schilddrüse (Volumen)
- Echogenität im Vergleich zu den angrenzenden Muskeln
- Knoten bzw. die Inhomogenität des Gewebes
- Größenbestimmung von Knoten
- Zervikale Lymphknoten

Ist die Schilddrüse homogen mit einem normalen, echoreichen Binnenecho, ist eine Funktionsstörung oder eine Autoimmunthyreoiditis (AIT) nahezu sicher ausgeschlossen, bei echoarmem Parenchym oder fokal echoarmen Infiltraten mit Hyperperfusion in der Duplexsonographie ist eine AIT zu vermuten. Der sonographische Be-

fund muss eindeutig dokumentiert werden durch Beschreibung und Bilddokumentation.

Knoten werden nach sonographischen Kriterien eingeteilt in:

a) Solitäre Knoten, die entweder zystisch, gekapselt oder ohne Kapsel, echonormal, echoarm oder echodicht sind. Die Schilddrüse kann dabei normal groß oder vergrößert sein. Die Duplexsonographie erlaubt die genaue Beurteilung der Durchblutung der Knoten (Tabelle 5) [4].

b) Multiple Knoten (Knotenstrumen), die meist unterschiedlich, wie unter a) beschrieben, in einer Struma vorkommen können.

Knoten, die größer als 1 cm sind, sollten szintigraphisch weiter abgeklärt werden; alle funktionell inaktiven Knoten, sofern sie größer als 1 cm sind, sollten durch Feinnadelpunktion weiter abgeklärt werden, um Malignität auszuschließen. Mittlerweile wurden auch sonographische Kriterien entwickelt, nach denen das Malignitätsrisiko mit über 85 % Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden kann [4, 5, 6]. Maligne Knoten sind sonographisch echoarm, unregelmäßig begrenzt, zeigen kleine verkalkte Herde (sogenannte Kalkspritzer) und sind hyperperfundiert. Benigne Knoten dagegen sind meist echodicht, haben eine Kapsel und sind nicht oder nur gering perfundiert.

Suspekte Lymphknoten in Kompartiment I und II können sonographisch gut lokalisiert werden. Metastasenverdächtige Lymphknoten sind rundlich (Länge/Dicke < 2), haben keinen eindeutigen Hilus und sind vermehrt perfundiert in der Duplexsonographie. In der präoperativen Diagnostik ist die sonographische Beurteilung der Halslymphknoten bedeutsam, um das operative Vorgehen zu erleichtern. So richtet sich z. B. das Ausmaß der Lymphadenektomie beim intraoperativ gesicherten differenzierten Schilddrüsen-

karzinom nach dem Vorhandensein oder Fehlen sonographisch und/oder palpatorisch suspekter Lymphknoten (siehe Kapitel Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome).

### Szintigraphie

Die Szintigraphie ermöglicht nichtinvasiv eine „Funktionstopographie“ der Schilddrüse, d. h. es wird der regionale Iodstoffwechsel bildlich und quantitativ dargestellt [7]. Dies geschieht heute aufgrund der geringeren Strahlenexposition fast ausschließlich mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat, dessen Aufnahme in die Schilddrüse mit der Iodavidität und der Iodidclearance gut korreliert. Bei großen, nach retrosternal reichenden Strumen ist eine  $^{123}\text{I}$ -Szintigraphie indiziert, da die  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat Strahlung hierfür nicht ausreichend ist. Die Gammakamera muss mit einem hochauflösenden oder speziellen Schilddrüsenkollimator ausgerüstet sein. Die Szintigraphie ermöglicht eine Differenzierung zwischen mehrspeichernden hyperfunktionellen, sogenannten „warmen“ oder „heißen“ Knoten und nichtspeichernden hypofunktionellen, sogenannten „kühlen“ oder „kalten“ Knoten, auflösungsbedingt ab einer Größe von zirka 1 cm. Schilddrüsenkarzinome stellen sich überwiegend szintigraphisch „kalt“ dar. Hypofunktionelle Knoten sind zwar meist gutartig (insgesamt > 95 %), das Malignitätsrisiko ist aber von verschiedenen Faktoren abhängig und erreicht bei solitären Knoten mit Wachstumsdynamik, jungen Männern sowie Kindern und bei Z. n. Bestrahlung bis 20 % (siehe oben). Differenzierte Schilddrüsenkarzinome nehmen Iod auf, allerdings geringer als normales Gewebe und stellen sich daher als „kalte“ Knoten dar. Daher ist die totale Thyreoidektomie Voraussetzung für eine effektive postoperative Radioiodtherapie (siehe dort). Entsprechend ist nicht zu erwarten, dass klinisch vermutete oder unbe-

Tabelle 5. Duplexsonographische Typisierung von Schilddrüsenknoten.

| Typ | Beurteilung  |
|-----|--|
| 0   | kein sichtbarer Blutfluss  |
| 1   | schwacher intranodulärer Fluss   |
| 2   | > 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet                                      |
| 3   | > 25 % der äußeren Begrenzung (des Halo) sind durchblutet + schwacher intranodulärer Blutfluss |
| 4   | sehr starke Durchblutung mit pathologischen Gefäßen („Blutseen“)                               |

kannte Metastasen sich in einem präoperativen Szintigramm darstellen. Mehrspeicherungen im präoperativen Szintigramm sind entsprechend nur in sehr seltenen Ausnahmefällen maligne.

### *Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) – Zytologie*

In Gegenden mit einer aufgrund des immer noch bestehenden endemischen Iodmangels sehr hohen Schilddrüsenknotenprävalenz (Deutschland bis zu 40 %) ist eine Selektion von Patienten vor der Feinnadelaspirationsbiopsie sinnvoll [8]. Jeder szintigraphisch kalte Knoten ab einer Größe von 1 cm, insbesondere bei Vorliegen malignitätsverdächtiger sonographischer Kriterien, wie echoarme Binnenstruktur, unregelmäßige Begrenzung, Mikrokalkifikationen und intranoduläre Hyperperfusion, sowie jeder rasch wachsende Knoten stellt eine Indikation zur ultraschallgestützten Feinnadelaspirationsbiopsie dar (siehe hierzu auch Abschnitt Schilddrüsenpunktionzytologie im Kapitel Pathomorphologie). Die Komplikationsraten sind bei Ultraschallunterstützung und in den Händen eines erfahrenen Untersuchers sehr gering (Blutungen etwa 1 pro 1000, Infektionen etwa 1 pro 4000). Mehrere Studien an hohen Fallzahlen konnten zeigen, dass die diagnostische Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie durch den Einsatz des Ultraschalls signifikant erhöht wird. In den Händen eines erfahrenen Untersuchers sowie Pathologen stellt die FNAB die spezifischste (72–100 %) und direkteste Methode mit einer Sensitivität von 65–98 % für die Dignitätsabklärung von Schilddrüsenknoten dar [8]. Allerdings ist hierbei auch zu berücksichtigen, dass in der Literatur falsch negative Ergebnissraten von 1–11,5 % beschrieben werden [8]. Durch den Einsatz der Ultraschalluntersuchung und der FNAB kann die Häufigkeit unnötiger „prophylaktischer Operationen“ reduziert werden [7]. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisqualität und damit Aussagekraft der FNAB wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers und des Pathologen abhängt. Die FNAB sollte daher an erfahrenen Zentren in Zusammenarbeit mit erfahrenen Schilddrüsenpathologen durchgeführt werden. Bei unklaren Befunden oder Vorliegen nicht repräsentativen Materials (10–20 % der Fälle) muss

eine Rebiopsie erfolgen oder im Zweifel eine Operation und histologische Sicherung angestrebt werden. Wir verweisen hierbei auch auf die aktuellen Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten [9].

### *Ergänzende Untersuchungen*

Eine MRT oder CT (ohne Kontrastmittel!) ist in den meisten Fällen nicht notwendig, nur bei Verdacht auf eine retrosternale oder mediastinale Struma. Bei sonographisch nicht sicher nach substernal abgrenzbaren Strumen genügt meist eine p.a.-Röntgen-Thorax-Aufnahme für die operative Planung einer Sternotomie. Unerlässlich ist die Kernspintomographie des Halses und oberen Mediastinums bei neu aufgetretener Rekurrensparese und/oder sonographischem Verdacht auf infiltratives Wachstum in Nachbarorgane. Eine CT des Thorax (ohne Kontrastmittel) empfiehlt sich zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms und/oder von Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster. Entsprechend des Befundes schließen sich dann gegebenenfalls eine Ösophago- und Tracheoskopie an. Vor jeder Schilddrüsenoperation ist eine HNO-ärztliche Untersuchung der Stimmklappenfunktion zwingend erforderlich. Einseitige und beidseitige Rekurrensparesen sind nicht immer klinisch apparent. Eine korrekte Indikationsstellung (Risikoabwägung), sorgfältige Operationsplanung (einzeitig/zweizeitig), sichere Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings und die damit verbundene individuelle Aufklärung der Patienten setzt die Kenntnis der präoperativen Stimmklappenfunktion voraus.

### *Labor*

Zum Ausschluss einer Funktionsstörung ist die Bestimmung des basalen TSH bei ambulanten, nicht multimorbiden Patienten ausreichend, bei Verdacht auf Hyperthyreose sind zusätzlich das fT4 und fT3 zu bestimmen. Bei allen Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen ist neben dem TSH die Bestimmung von fT4 und fT3 wegen des im Rahmen eines NTIS (Non-Thyroidal Illness Syndrome) häufig erniedrigten TSH notwendig, um eine Funktionsstörung auszuschließen.

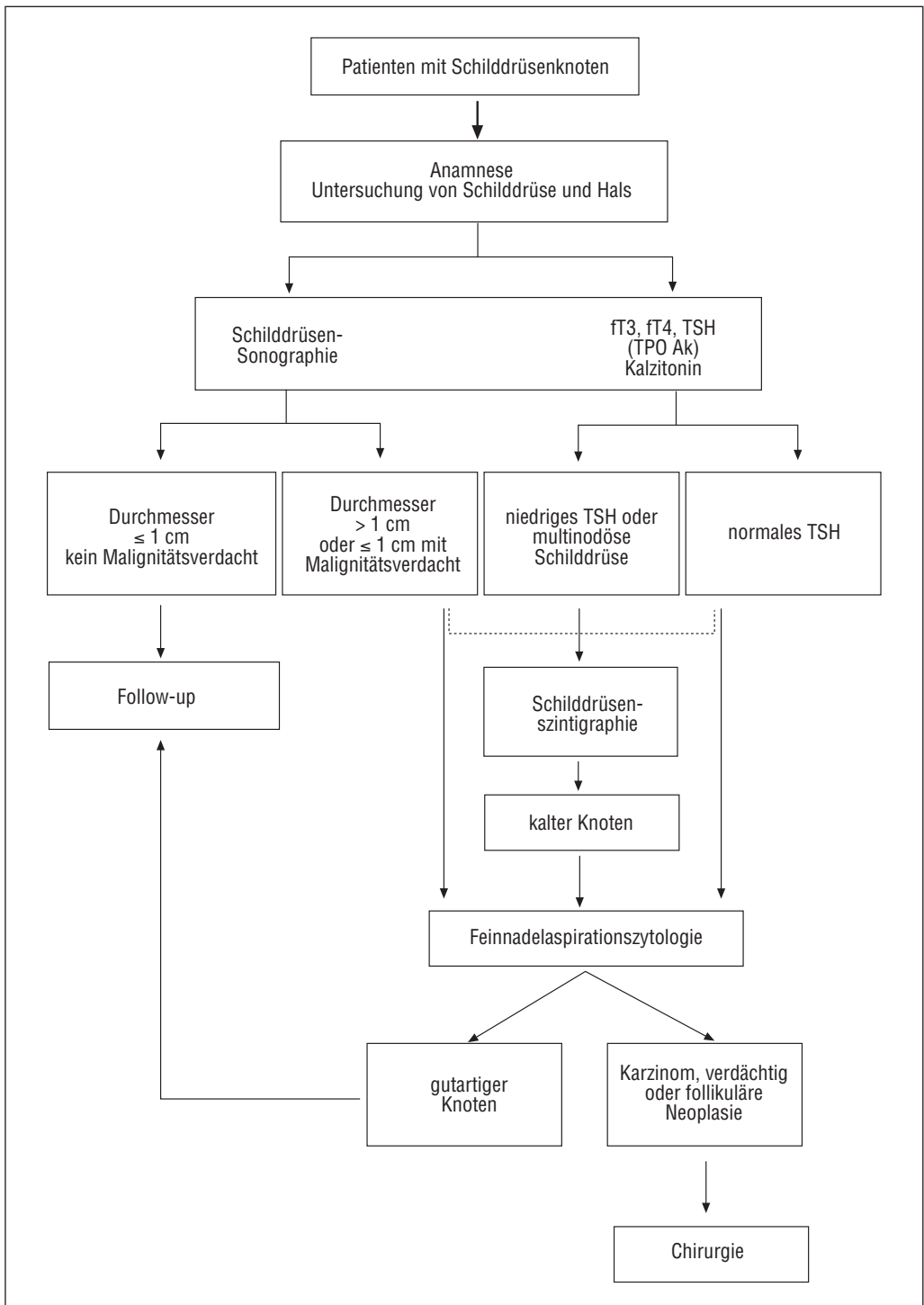


Abbildung 4. Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Schilddrüsenknoten.

ben. Nur in diesen Fällen sowie bei Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose ist der TRH-Test noch indiziert. TPOAk- und TgAk-Bestimmungen sind nur zur Bestätigung einer AIT bei echoarmer Schilddrüse notwendig. Bei Nachweis einer AIT ist der Ausschluss anderer organspezifischer Autoimmunerkrankungen (Anamnese, BB, Vitamin B<sub>12</sub>) indiziert. Bei Verdacht auf eine subakute Thyreoiditis ist zusätzlich die Bestimmung der BKS und des Blutbildes notwendig. Die Kalzitinin-Bestimmung wird bei jedem funktionell inaktiven Knoten empfohlen, um ein medulläres Karzinom auszuschließen, wobei man mit einer Inzidenz von etwa 1/4000 rechnen muss. Sicher indiziert ist diese Bestimmung bei positiver Familienanamnese, beim Vorliegen eines MEN2 sowie bei Kindern und Jugendlichen [9]. Eine präoperative Thyreoglobulin-Bestimmung ist dagegen nicht indiziert, da bei jeder Schilddrüsenerkrankung und auch bei Gesunden Thyreoglobulin nachweisbar ist und die Höhe des Tg-Spiegels nicht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung korreliert. Vor jeder Schilddrüsenoperation ist die Kenntnis der Serum-Kalzium-Konzentration notwendig, um einen primären Hyperparathyreoidismus nicht zu übersehen. Findet sich eine Hyperkalziämie, sollten präoperativ zusätzlich Phosphat, iPTH und Kalzitinin bestimmt werden.

*Untersuchungen bei Verdacht auf MEN, medulläres Schilddrüsenkarzinom, anaplastisches Karzinom*

Besteht schon präoperativ aufgrund des Feinnadelaspirationsbiopsie-Befundes bzw. der Kalzitinin-Bestimmung der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, muss daran gedacht werden, dass etwa 25 % der medullären Schilddrüsenkarzinome familiär gehäuft im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2) auftreten. Drei Varianten der MEN2 können unterschieden werden:

- Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC), bei dem das medulläre Schilddrüsenkarzinom die einzige Manifestation ist, ohne Auftreten von Phäochromozytomen oder eines primären Hyperparathyreoidismus.

- Die MEN2a ist durch die Kombination von medullären Schilddrüsenkarzinomen (nahezu 100 % aller Fälle), Phäochromozytomen (zirka 50 %) sowie primärer Hyperparathyreoidismus (zirka 20 %) charakterisiert.
- Die MEN2b ist durch zusätzliche Manifestationen (mukokutane Neurinome, intestinale Ganglioneuromatose, marfanoider Habitus) sowie eine schlechte Prognose aufgrund einer besonders aggressiven Form der medullären Schilddrüsenkarzinome charakterisiert.

Im Zentrum der MEN2-Diagnostik steht die RET-Protoonkogen-Analyse, die ausführlich im Kapitel Multiple endokrine Neoplasien dargestellt ist, auf das hier verwiesen wird. Zusätzlich ist die Bestimmung von Kalzium, Phosphat und intaktem Parathormon zum Ausschluss eines primären Hyperparathyreoidismus sowie die Bestimmung der Katecholamine und Metanephrine im 24-Stunden-Urin zum Ausschluss eines Phäochromozytoms (siehe Kapitel Nebenniere, Multiple endokrine Neoplasien) empfehlenswert [10]. Für die Operationsplanung (Ausmaß der Radikalität und Lymphadenektomie) ist bei Nachweis eines medullären oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms präoperativ eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen notwendig.

Eine Übersicht über das diagnostische Vorgehen bei Vorliegen einer Struma nodosa zeigt die Abbildung 4.

## Literatur

- 1 Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al (2004) Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14: 926–932
- 2 Hegedus L (2004) Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351: 1764–1771
- 3 Rago T, Chiovato L, Aghini-Lombardi F, Grasso L, Pinchera A, Vitti P (2001) Non-palpable thyroid nodules in a borderline iodine-deficient area: detection by ultrasonography and follow-up. *J Endocrinol Invest* 24: 770–776
- 4 Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E (2003) Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med* 22(2): 127–131

- 5 Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Atri A (2004) Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 14(11): 953–958
- 6 Leenhardt L, Menegaux F, Franc B et al (2002) Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation. *Eur J Surg* 168(4): 236–241
- 7 Tönjes A, Paschke R (2005) Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenknotens. *Internist (Berl)* 14: 926–932
- 8 Gharib H, Goellner JR (1993) Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 118: 282–289
- 9 Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G (2005) Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1831–1836
- 10 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW et al (2001) Guidelines on diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658–5671

### **Diagnostik nach Resektion und/oder histologischer Sicherung**

*K. Scheidhauer, T. Negele, B. Pöllinger, C. Spitzweg*

Wird präoperativ ein Schilddrüsenkarzinom zytologisch durch Feinnadelpunktion gesichert, so entscheidet die Art des Tumors, welche zusätzliche Diagnostik (siehe Kapitel Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa) vor Beginn der Primärtherapie notwendig ist. In der Regel genügt die zervikale Sonographie unter besonderer Berücksichtigung der Tumorausbreitung und dem Vorhandensein pathologischer zervikaler Lymphknoten. Liegt organüberschreitendes Wachstum vor, ist der MRT gegenüber einer Computertomographie ohne Kontrastmittelapplikation der Vorzug zu geben. Die notwendige weitere Diagnostik nach einer Operation ist wesentlich von der endgültigen Histologie abhängig. In jedem Fall ist eine klinische und sonographische Untersuchung der regionären zervikalen Lymphknoten notwendig, um das Ausmaß der Erstoperation oder die eventuelle Notwendigkeit einer Re-Operation zu klären (siehe dort) [1]. Zu unterscheiden sind die sogenannten differenzierten, meist iod-speichernden

Tumoren (papillär, follikulär) und das C-Zell-Karzinom von den mehr oder weniger entdifferenzierten und damit weniger oder nicht iod-speichernden Schilddrüsentumoren und getrennt davon alle übrigen histologischen Entitäten [1, 2].

Bei allen potenziell iod-speichernden Tumorentitäten ist eine primäre ablative Radioiodtherapie indiziert, in erster Linie zur Elimination von normalem Restschilddrüsenengewebe, da die Aufnahme des radioaktiven Iods für eine Metastasen-/Rezidiv-Diagnostik und gegebenenfalls Radioiodtherapie ansonsten durch die hohe Iodavidität der noch vorhandenen gesunden Schilddrüsenzellen maskiert bzw. reduziert wird. Des Weiteren wird vermutlich durch diese Therapie auch die Zerstörung okkulterer Mikrometastasen mit einer Minderung des Rezidivrisikos bewirkt. Voraussetzung hierfür ist eine totale Thyreoidektomie mit möglichst wenig Restgewebe. Dies wird zirka 4 Wochen postoperativ mit einem Radioiodtest geprüft. Bei hohem Uptake > 10 % ist eine Re-Operation zur Vervollständigung der Thyreoidektomie zu diskutieren. Dabei ist entscheidend, wo sich der Schilddrüsenrest befindet und ob bereits eingetretene Komplikationen, wie z. B. eine Rekurrensparese, das Re-Operationsrisiko unverhältnismäßig erhöhen. So kann z. B. ein belassener Lobus pyramidalis oder ektop (außerhalb des voroperierten Schilddrüsenlagers) gelegenes Schilddrüsenengewebe oft ohne wesentliches Morbiditätsrisiko operativ entfernt werden.

Lediglich beim kleinen papillären Mikrokarzinom ( $\leq 1$  cm) – insbesondere bei einem Zufallsbefund bei eingeschränkt radikaler Operation – ist eine primäre Radioiodtherapie nicht notwendig, wenn Metastasen klinisch, sonographisch und laborchemisch unwahrscheinlich sind.

Postoperativ ist als Vorbereitung für die Radioiodtherapie eine Hormonkarenz einzuhalten und eine vermehrte Iodzufuhr (Röntgen-KM) zu vermeiden, um eine maximale TSH-Stimulation zu erhalten und die Iodavidität der Schilddrüsenzellen zu optimieren. Gegebenenfalls kann für 2 Wochen mit T3 (Thybon) niedrigdosiert überbrückt werden, um die subjektiv häufig als belastend empfundene induzierte Hypothyreose zeitlich kurz zu halten. Alternativ zur Hormonkarenz kann die TSH-Stimulation durch exogene

Gabe von rekombinantem, humanem TSH (rhTSH) unmittelbar postoperativ erfolgen. Vorteile der exogenen TSH-Stimulation sind in einer Verkürzung der Krankschreibung, der Vermeidung der kurzzeitigen Hypothyreose und damit der höheren Lebensqualität zu sehen. Nachteile von rhTSH sind die höheren Kosten (siehe Kapitel Nichtoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome).

Eine erneute Radioioddiagnostik – wiederum nach vierwöchiger Hormonkarenz mit T3-Überbrückung, alternativ nach i.m. Gabe von rhTSH unter laufender T4-Substitution – etwa 3–6 Monate nach der primären ablativen Radioiodtherapie belegt gegebenenfalls deren Therapieerfolg (= Ablation des Restschilddrüsengewebes). Häufig zeigen sich erst dann iod-speichernde Metastasen, die eine erneute, jetzt möglichst hochdosierte Radioiodtherapie (200–300 mCi, respektive 7,5–11 GBq <sup>131</sup>Iodid) indizieren.

Wichtigster spezifischer Laborparameter für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome ist das Thyreoglobulin (Tg), das unter TSH-Stimulation deutlich sensitiver ist als bei supprimiertem/normalem TSH. Nach erfolgreicher Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie sollte es nicht mehr nachweisbar sein. Bei erhöhtem Tg unter T4-Medikation ist sehr sicher von einer therapiepflichtigen Metastasierung bzw. einem therapiepflichtigen Rezidiv auszugehen [1, 3].

Eine zusätzliche morphologische Bildgebung (CT-nativ/MRT/gegebenenfalls Röntgen) ist nur bei positiver Iodspeicherung sinnvoll, eine FDG-PET nur bei klinisch/bildgebend oder bei aufgrund eines erhöhten Tg-Spiegels bestehendem Verdacht auf Metastasen/Rezidiv und negativem Iod-Ganzkörperszintigramm, da der Glukosemetabolismus häufig mit der Iodaufnahme invers korreliert. Bei sicher negativem Iodszintigramm ist auch die Gabe von iodhaltigem Röntgen-Kontrastmittel erlaubt und sinnvoll [1].

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom steht im Rahmen des postoperativen Work-ups bei klinischem oder laborchemischem (erhöhte Tumormarker Kalzitinin und/oder CEA) Verdacht auf Resttumor oder Metastasen die morphologische Schnittbilddiagnostik (CT-Hals-Thorax-Oberbauch mit Kontrastmittel, MRT-Leber, Knochen-Szintigraphie) an erster Stelle. Bei erhöhten

Tumormarkern und unauffälliger morphologischer Schnittbilddiagnostik kann im Einzelfall auch eine funktionelle Bildgebung (FDG-PET, Somatostatinrezeptorszintigraphie mit <sup>111</sup>In-Octreotide oder entsprechenden PET-Tracern (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET)) zur Lokalisation von Tumorgewebe bzw. Metastasen hilfreich sein [4].

Bei allen anderen histologischen Tumorentitäten ist ebenfalls die morphologische Schnittbilddiagnostik (CT-Hals-Thorax-Oberbauch mit Kontrastmittel) für das Staging angezeigt. Serum-Tumormarker spielen hier keine Rolle. In besonderen Fällen (z. B. Lymphom) kann die FDG-PET hilfreich beim Staging sein. Für die meisten seltenen Tumorentitäten der Schilddrüse gibt es zum Einsatz der FDG-PET jedoch bisher nicht ausreichende valide Daten [1, 3, 5, 6].

Die Vorteile einer Kernspintomographie (MRT) zeigen sich in der Rezidivdiagnostik, da die Differenzierung zwischen Resektionsfolgen und Tumorrezidiv aufgrund des geringeren Weichgewebekontrastes mit der CT häufig nicht gelingt. Die MRT kann auch dann eingesetzt werden, wenn initial mittels FNP keine eindeutige histologische Klärung gelang und bei einem sehr ausgedehnten Tumor vor dem operativen Eingriff Klarheit über die Resektionsgrenzen gewünscht wird. Die CT kann in dieser Situation ohne die Applikation des kontraindizierten Kontrastmittels keine zuverlässige Aussage über die Infiltration des Primärtumors liefern [2, 3, 5].

Dem Befund entsprechend schließt sich gegebenenfalls eine Ösophago- und Tracheoskopie an.

## Literatur

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasstes Interdisziplinäre Leitlinien ([www.amwf-online.de](http://www.amwf-online.de))
- 2 Tönjes A, Paschke R (2005) Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenknotens. *Internist (Berl)* 14: 926–932
- 3 Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angellotti G, Pasano F, Salvatore M, Lombardi G, Biondi B (2004) Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 29: 161–174
- 4 Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M (2008) New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 22–32

- 5 Weber AL, Randolph G, Aksoy FG (2000) The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38: 1105–1129
- 6 Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G (2005) Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1831–1836

### Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

*A. Trupka, H. Vogelsang, T. Negele, K. Hallfeldt, P. Berberat, R. Kopp, H. Fürst*

#### Allgemeine Vorbemerkungen

Die primären Therapieziele beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind:

- die komplette Entfernung des Primärtumors, bei nodal-positiven Tumoren auch die kompartmentgerechte Lymphadenektomie;
- klinischer, radiologischer (nuklearmedizinischer) und biochemischer Nachweis der Tumorfreiheit/Rezidivfreiheit;
- Minimierung therapiespezifischer Komplikationen und Nebenwirkungen.

Die onkologisch adäquate Operation ist hierbei die entscheidende Therapieoption im interdisziplinären Behandlungskonzept und wesentliche Voraussetzung zur Minimierung des Rezidivrisikos. Die 10-Jahres-Überlebensraten nach multimodaler Therapie (Operation, Radioiodtherapie und TSH-suppressiver T4-Substitution) sind mit 85–95 % sehr günstig [1].

Als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich lokoregionärer Rezidiventwicklung, Fernmetastasen und Langzeitüberleben konnten in verschiedenen Studien folgende Parameter identifiziert werden [2, 3, 4]:

- Karzinomtyp
- Patientenalter
- Primärtumorgröße
- Tumorstadium
- Fernmetastasen

Lymphknotenmetastasen wurden nur für das PTC (und MTC) und dies auch nur in einzelnen Untersuchungen als Risikofaktoren für das Überleben und/oder ein Rezidiv identifiziert [2, 4, 5].

Aufgrund der Seltenheit maligner Schilddrüsen-erkrankungen im Verhältnis zu benignen Veränderungen (zirka 2500–3000 Operationen pro Jahr versus 120 000) sollte zur Realisierung dieser Therapieziele die Behandlung von einem interdisziplinären Expertenteam mit dokumentierter Erfahrung geleitet werden (endokrin spezialisierter Chirurg, Endokrinologe, Nuklearmediziner, Radiologe, Pathologe/Zytologe, Strahlentherapeut, eventuell Onkologe). So sind die adäquate Interpretation der prä- und intraoperativen Befunde, die Durchführung einer radikalen, onkologisch korrekten und komplikationsarmen Primäroperation sowie das Management postoperativer Komplikationen an die spezielle Expertise in der onkologischen endokrinen Chirurgie gebunden [6, 7].

#### Einteilung der lokoregionären Lymphknoten beim Schilddrüsenkarzinom

Die lokoregionären Lymphknoten (LK) der Schilddrüse sind die zervikozentralen, zervikolateralen und oberen mediastinalen Lymphknoten-gruppen. Am häufigsten metastasieren Schilddrüsenkarzinome in die zervikozentralen LK und unterscheiden sich dadurch von den Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (Oropharynx, Hypopharynx, Larynx), die bevorzugt in die zervikolateralen LK filiarisieren.

Die Einteilung der zervikalen LK erfolgt auf Vorschlag der UICC von 1993 und 2003 analog der Terminologie von *Robbins* (Abbildung 5). Diese Terminologie wurde jedoch für die Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches entwickelt. In Deutschland hat sich daher die von *Dralle* vorgeschlagene kompartmentorientierte Einteilung der zervikalen LK durchgesetzt, die das dem Schilddrüsenkarzinom spezifische Ausbreitungsmuster unter Einbeziehung der oberen mediastinalen LK berücksichtigt und gleichzeitig an die chirurgische Anatomie angepasst ist (Abbildung 5).

Die zervikozentralen LK liegen zwischen den beidseitigen Gefäßnervenscheiden und entspre-

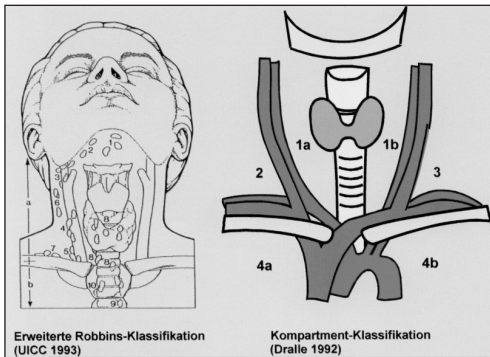


Abbildung 5. Einteilung der lokoregionären Lymphknoten (LK) beim Schilddrüsenkarzinom; erweiterte Robbins-Klassifikation (UICC 1993) und Kompartiment-Klassifikation (Dralle 1992) [9].

chen den LK-Gruppen 1, 2 und 8 der Robbins-Klassifikation. Die kraniale Begrenzung ist das Os hyoideum, die kaudale Begrenzung das Manubrium sterni.

Die zervikolateralen LK befinden sich anterior und lateral der V. jugularis interna, dorsal der großen Gefäße, perifaszikulär der Halsnerven und supraclavikulär (LK-Gruppen 3–7 nach Robbins). Die kraniale Grenze definiert der N. hypoglossus, die kaudale die V. subclavia.

Die LK des oberen Mediastinums sind nur über eine Sternotomie zu erreichen und liegen unterhalb der V. brachiocephalica sinistra anterior perithymisch oder posterior paratracheoösophageal (LK-Gruppe 9 und 10 der erweiterten Robbins-Klassifikation).

Im zervikozentralen Kompartiment können bei sorgfältiger Präparation durchschnittlich 10 LK, in den lateralen Kompartiments durchschnittlich je 20 LK und im oberen Mediastinum 10 LK gewonnen werden.

### Evidenzklassen, Empfehlungsgrade

Die geltenden Therapieempfehlungen basieren fast ausnahmslos auf Studien der Evidenzklasse IIa, IIb und III mit dem Empfehlungsgrad B (nach AHCPR 1994). Die relative Seltenheit maligner Schilddrüsenkrankungen (zirka 2500–2700 pro Jahr in der BRD) sowie die ausgezeichnete Langzeitprognose der differenzierten Tumoren

entitäten stellen ein erhebliches Problem hinsichtlich der Durchführung prospektiv randomisierter Therapiestudien (z. B. bezüglich Ausmaß der Lymphadenektomie) dar. Neben einer kaum realisierbaren Patientenzahl von 8000–12000 müssten prospektiv randomisierte Studien über mindestens 15–20 Jahre laufen, um Resultate der Evidenzklasse I erreichen zu können [4]. Die im Folgenden angegebenen Zahlen in eckigen Klammern geben den Empfehlungsgrad [+3 bis -3] entsprechend der Tabelle 1 aus Cooper et al. [8] an.

### Operative Primärtherapie

#### Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC)

##### Resektionsausmaß

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom tritt häufig multifokal (30–60 %) auf und metastasiert frühzeitig lymphogen (50–80 %), während eine hämatogene Metastasierung selten ist. Familiäre Formen wurden ebenfalls beschrieben. Aus diesem Grunde wird beim PTC bei prä- oder intraoperativer Diagnosesicherung die totale Thyreoidektomie als Therapie der Wahl empfohlen. Zum einen wird dadurch der oft multifokalen intrathyreoidalen Ausbreitung Rechnung getragen, zum anderen kann nur dadurch eine effektive postoperative Radioioddiagnostik und -therapie ermöglicht werden. Nur nach totaler Schilddrüsenentfernung kann zudem das Thyreoglobulin als sensitiver und spezifischer Tumormarker eingesetzt werden [+2].

Bei organkapselinfiltrierenden Tumoren sollte immer auch die kurze gerade Halsmuskulatur *en bloc* mitreseziert werden. Dies bedeutet für den Patienten keine funktionelle Einschränkung [7, 9].

#### Sonderstellung „papilläres Mikrokarzinom“

Eine Ausnahme stellt das unifokale papilläre Mikrokarzinom ( $\leq 1$  cm ohne Organüberschreitung) ohne Metastasennachweis dar. Es gilt aufgrund der kaum oder nicht von einem Vergleichskollektiv abweichenden Prognose als ein Tumor niedrigen Risikos. Bei Fehlen spezieller Risikofaktoren (LK-Metastasen, Multifokalität, Organkapselinvasion, frühere Halsbestrahlung, Kindes-/Jugendalter) ist ein geringeres Resektionsausmaß (He-

mithyreoidektomie, subtotale Resektion) ohne postoperative Radioiodtherapie gerechtfertigt. Wird nach subtotaler Resektion einer Knotenstruma im Paraffinschnitt zufällig ein papilläres Mikrokarzinom ( $\leq 1$  cm) gefunden, ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor vollständig im Gesunden entfernt ist und keine Hinweise für Lymphknotenmetastasen (Klinik, Sonographie) vorliegen [+3] [9, 10, 11].

Bei Vorliegen einer oder mehrerer Risikofaktoren wird dagegen eine radikale chirurgische Primärtherapie mit postoperativer Radioiodablation empfohlen. Dies gilt auch für den Fall der erst postoperativ gestellten Diagnose [+3].

Eine prophylaktische zentrale oder laterale Lymphknotenendissektion kann aufgrund der derzeitigen Evidenzbasis beim papillären Mikrokarzinom nicht empfohlen werden [+2].

Eine therapeutische Lymphknotenendissektion muss nur dann vorgenommen werden, wenn klinische Hinweise auf Metastasierung bestehen [7, 9].

Die ausführliche pro/contra-Diskussion des Resektionsausmaßes beim papillären Mikrokarzinom findet sich im Kapitel Kontroversen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

#### Ausmaß der Lymphknotenendissektion (LKD)

Die Indikation zur therapeutischen zentralen LKD besteht bei klinisch, sonographisch oder intraoperativ bioptischem Metastasenverdacht/-nachweis. Hingegen wird der Benefit einer prophylaktischen zentralen En-bloc-LKD bei fehlenden Hinweisen auf LK-Metastasen kontrovers gesehen.

Die Analyse der aktuellen Studienlage zeigt [2], dass derzeit keine klare Evidenz für eine generelle, d. h. prophylaktische LK-Dissektion im zervikozentralen Kompartiment als obligater Bestandteil der primären Standardtherapie besteht. Die vorliegenden Studien sind ausschließlich retrospektiv mit einem Evidenzgrad III [4]. Aufgrund zweier neuerer Studien ist zu folgern, dass bei prä- und intraoperativ fehlendem Nachweis von LK-Metastasen die Durchführung der prophylaktischen LK-Dissektion im zervikozentralen Kompartiment wahrscheinlich keinen Vorteil hinsichtlich Rezidiv- oder Überlebensraten ergibt [-2] [2, 5].

Dies findet auch in der überarbeiteten Version der Deutschen Leitlinien zur Therapie der Struma maligna ihren Niederschlag. Stellte in der Version des Jahres 2000 die zentrale LKD noch einen obligaten Bestandteil (auch bei prophylaktischer Indikation) der chirurgischen Primärtherapie des DTC dar, wird in der aktuellen Leitlinie 2008 keine generelle Empfehlung mehr zur prophylaktischen LKD ausgesprochen [9].

Auch die angloamerikanischen Leitlinien empfehlen für die Primärtherapie des DTC nur eine kurativ-therapeutische LKD bei nachgewiesenen LK-Metastasen [11].

In der Diskussion um die Indikation zur prophylaktischen zervikozentralen LKD muss daher eine strenge Abwägung zwischen erkrankungsbedingtem Risiko und operativer Morbidität erfolgen. Das Hauptargument für die prophylaktische LKD ist das potenzielle Vorhandensein von Mikrometastasen mit einer daraus resultierenden höheren Rate an Rezidiven und Rezidivoperationen (höhere Morbidität des Rezidiveingriffs!). Hauptargument gegen die generelle prophylaktische zentrale LKD ist die nicht unerhebliche Morbidität (höhere Rate an permanentem Hypoparathyreoidismus, höhere Rate an Rekurrensparesen) [9, 11, 12].

So birgt die zervikozentrale LKD einerseits *per se* ein durchaus erkennbares Morbiditätsrisiko für die langstreckig freizulegenden Nn. recurrentes (Rekurrensparese) und die Vitalität der Nebenschilddrüsen (insbesondere der unteren) mit der Folge eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Andererseits sind Rezidiveingriffe im zervikozentralen Kompartiment mit einer noch höheren Morbidität verbunden.

Im Rahmen der Thyreoidektomie sollte daher subtil nach suspekten Lymphknoten im zervikozentralen Kompartiment gefahndet werden. Finden sich vergrößerte Lymphknoten im zentralen Kompartiment, kann eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung die Indikation zur kompartmentorientierten therapeutischen Lymphknotenendissektion bestätigen. Die Dissektion der Kompartments sollte kompartmentorientiert, systematisch *en bloc* und nicht im Sinne eines „berry picking“ erfolgen. Mit diesem Vorgehen wird die Re-Operation innerhalb des zentralen Kompartments bei vorhandenen LK-Metastasen

mit einer deutlich erhöhten Morbidität (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus) vermieden.

Die Indikation zur systematischen Lymphknotendissektion im lateralen (ipsilateral, eventuell auch kontralateral) und mediastinalen Kompartiment besteht bei palpablen oder in der Bildgebung (Sonographie, MRT) nachgewiesenen vergrößerten/suspekten Lymphknoten. Von einigen Arbeitsgruppen wird aufgrund der Häufigkeit (65–90 %) vorliegender, aber klinisch nicht evidenter LK-Metastasen bei fortgeschrittenem PTC (Stadium T3 und T4) die ipsilaterale Lymphadenektomie im lateralen Kompartiment, unabhängig vom klinischen und sonographischen Befund, empfohlen. Sie ist mit einer geringen Morbidität und einem akzeptablen Zeitaufwand durchführbar.

Gegen diese Strategie spricht, dass im Falle später auftretender Lymphknotenmetastasen das laterale Kompartiment auch in einem Zweiteingriff ohne erhöhte Morbidität sicher vorgenommen werden kann.

Eine prophylaktische zervikolaterale Lymphknotendissektion kann daher aufgrund der derzeitigen Datenlage und der eingriffsspezifischen Morbidität (z. B. N.-accessorius-Parese, Lymphfisteln) nicht allgemein empfohlen werden [-2] [2, 7, 9]. Ebenso besteht keine Indikation zur prophylaktischen mediastinalen LK-Dissektion [-3].

#### Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom ist nur selten multifokal und metastasiert nur selten lymphogen (5–15 %). Hingegen wird im Vergleich zum PTC eine hämatogene Metastasierung bereits initial in 10–15 % der Fälle beobachtet. Auch beim FTC wird daher als Regeleingriff die totale Thyreoidektomie empfohlen, um mit der routine-

mäßig durchgeführten postoperativen Radioiodtherapie die Möglichkeit der Diagnostik und Therapie von Metastasen zu gewährleisten.

Aufgrund des äußerst geringen Risikos von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen bei FTC < 1–2 cm [3] wird in Analogie zum PTC auch für das kleine FTC (Mikro-FTC, Tumorgroße ≤ 1 cm) ein eingeschränkt radikales Vorgehen (d. h. keine totale Thyreoidektomie *en principe*), wie bereits ausführlich für das PTC dargestellt, als onkologisch adäquat diskutiert. Dieses Problem stellt sich im klinischen Alltag nur sehr selten, da follikuläre Karzinome meist erst in fortgeschritteneren Stadien zur Therapie kommen.

Karzinome, welche hauptsächlich die histologischen Kriterien des follikulären Karzinoms erfüllen, aber dennoch auch papilläre Strukturen aufweisen, werden als papilläre Karzinome klassifiziert und entsprechend behandelt. Gelegentlich stellt sich daher ein primär follikuläres Karzinom in der endgültigen Histologie als follikuläre Variante des PTC heraus, mit erhöhtem Risiko einer lymphogenen Metastasierung. Eine präoperative zytologische Sicherung des Tumorsubtyps erscheint daher wünschenswert.

Die Ausführungen zur prophylaktischen und therapeutischen Lymphknotendissektion beim PTC besitzen daher ebenfalls in gleichem Maße Gültigkeit für das FTC.

Tabelle 6 fasst das Vorgehen für die operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome zusammen.

#### Operationstaktische Vorgehensweise

In der Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome müssen drei klinische Situationen berücksichtigt und das therapeutische Vorgehen entsprechend angepasst werden:

Tabelle 6. Operative Primärtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [2].

|   |  |
|---|--|
| Tumor ≤ 1 cm, solitär, keine Metastasen | Eingeschränkt radikales Vorgehen: keine TT, keine LKD, keine RIT, individuell auch Standardtherapie (wie bei Tumor > 1 cm) |
| Tumor > 1 cm oder multifokal            | Standardvorgehen TT, therapeutische zervikozentrale LKD, RIT   |
| Laterale/mediastinale LK-Metastasen     | Befallsorientierte, systematische und kompartmentorientierte LKD   |
| Multiviszerale Infiltration             | Resektion, wenn R0-Resektion möglich   |

TT = Totale Thyreoidektomie, LKD = Lymphknotendissektion, RIT = Radioiodtherapie

- Die Operation erfolgt bei suspektem „kaltem“ Knoten (z.B. Feinnadelpunktionszytologie: follikuläre Neoplasie).
- Die Diagnose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist präoperativ bekannt (z.B. Feinnadelpunktionszytologie, PE zervikaler Lymphknoten).
- Die Diagnosestellung erfolgt postoperativ zufällig im Paraffinschnitt nach Strumaresektion bei Struma nodosa.

### *Begriffsbestimmung*

#### Resektion

Subtotale Entfernung eines Schilddrüsenlappens unter Belassen gesunden Restgewebes (funktions- und morphologiegerechte Resektion).

#### Lobektomie

Vollständige Entfernung eines Schilddrüsenlappens.

#### Hemithyreoidektomie

Einseitige Lobektomie + Isthmusresektion (Standardeingriff beim „kaltem“ Knoten).

#### Fast totale Thyreoidektomie

Fast vollständige Entfernung der gesamten Schilddrüse unter Zurücklassen eines einseitigen schmalen dorsalen Geweberestes (< 1 g) zur sicheren Erhaltung der Durchblutung, zumindest einer Nebenschilddrüse.

#### Thyreoidektomie

Makroskopisch vollständige extrakapsuläre Entfernung der gesamten Schilddrüse.

#### Zentrale Halsdissektion

Systematische Entfernung der präalaryngealen, prätrachealen, parathyreoidalen und paratrachealen sowie der paraösophagealen Lymphknoten ventral und dorsal des N. laryngeus recurrens vom Os hyoideum bis zum Manubrium

sterni. Diese sind vom Kocher'schen Kragenschnitt aus entfernbar.

### *Operation bei suspektem „kaltem“ Knoten*

Unter diagnostischen Gesichtspunkten bei suspektem, malignitätsverdächtigem „kaltem“ Knoten sollte prinzipiell eine prophylaktische Hemithyreoidektomie mit obligater intraoperativer Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Das zentrale Kompartiment wird nach suspekten Lymphknoten abgesehen, die ebenfalls einer Schnellschnittuntersuchung zugeführt werden sollten.

Das Ergebnis der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik definiert das weitere Vorgehen: Bei fraglicher oder negativer Histologie wird der Eingriff beendet und die endgültige histologische Befundung abgewartet. Bei sicherem Karzinomnachweis schließt sich die durch Tumortyp (PTC, FTC, MTC) und Tumorgöße (kleiner oder größer 1 cm; unifokal oder multifokal) definierte onkologisch adäquate Schilddrüsen- und Lymphknotenentfernung an.

Die Differenzialdiagnose „follikuläres Adenom – follikuläres Karzinom“ im Schnellschnitt ist äußerst schwierig, da die definitive Diagnose des Karzinoms nur durch Kapsel- oder Gefäßinvasion gesichert werden kann. In den meisten Fällen kann die Karzinomdiagnose daher erst am endgültigen Paraffinpräparat gestellt werden. Komplettierungsoperationen sind daher hier nicht selten.

### *Operatives Vorgehen nach Sicherung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Schnellschnitt*

Der Regeleingriff bei allen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen ist die totale Thyreoidektomie unter Darstellung der Nn. recurrens und Erhalt aller vier Nebenschilddrüsen (NSD). Im Rahmen der zentralen LKD (prophylaktisch/therapeutisch) müssen alle vier NSD subtil dargestellt werden. Die oberen NSD können in der Regel mit ausreichender Gefäßversorgung erhalten werden, die unteren NSD müssen meist bei gestörter Vaskularisation simultan autotransplantiert werden. Eine Ausnahme bilden kleine Karzinome  $\leq 1$  cm und fehlen-

der Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (siehe obigen Abschnitt Sonderstellung „papilläres Mikrokarzinom“).

Suspekte Lymphknoten im zentralen und/oder lateralen Kompartiment sollten die funktionelle Halsdissektion (modifiziert radikale Neck dissection) im ipsi- und/oder kontralateralen Kompartiment über eine entsprechende Schnitt-erweiterung am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus in gleicher Sitzung nach sich ziehen.

#### *Chirurgisches Vorgehen nach Sicherung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms im Paraffinschnitt*

Erbringt erst die endgültige histologische Aufarbeitung des Paraffinpräparates nach Schilddrüsenresektion den Nachweis eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC), so sollte bei bestehender Indikation zur totalen Thyreoidektomie (siehe oben) nach primär nicht totaler Thyreoidektomie eine Komplettierungsoperation zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden. Der günstigste Zeitpunkt liegt zur Minimierung der Eingriffsmorbidität (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus) innerhalb weniger Tage (3–5, maximal 7) nach der Erstoperation, sofern im Ersteingriff nicht nur eine einseitige Hemithyreoidektomie erfolgte [+1]. Kann diese Frist nicht eingehalten werden, so sollte bei primär vollständiger Tumorentfernung und fehlendem Resttumorverdacht unter Abwägen aller Risiken die Komplettierungsoperation frühestens nach 3 Monaten durchgeführt werden [+1]. Nach der heutigen Datenlage kann das dreimonatige Abwarten ohne Verschlechterung der onkologischen Prognose als gerechtfertigt angesehen werden. Die Komplettierung zur Thyreoidektomie bei follikulären Karzinomen ist erforderlich, da diese frühzeitig hämatogen (pulmonal, ossär) metastasieren (Abbildung 6).

Bei Vorliegen eines sehr kleinen Schilddrüsenrestes kann alternativ die Schilddrüsenablation mit Radioiod diskutiert werden. Für dieses Vorgehen liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, die die gleichwertige Effektivität der Radioiodtherapie im Vergleich zur Operation belegen würden.

Es sollte daher nur im begründeten Einzelfall (z. B. niedriger Radioiod-Uptake  $< 10\%$  nach Resektion oder eine Rekurrensparese mit kontralateralem Schilddrüsenrest) durchgeführt werden [–2].

Wird der Schilddrüsenrest im Rahmen einer Komplettierungsoperation entfernt, können darüber hinaus Radioiod Dosen für eine spätere Radioiodtherapie „aufgespart“ werden (Abbildung 6).

#### *Technik der zervikomediastinalen Lymphknotendissektion*

##### Zentrale Lymphknotendissektion

Die zentrale Lymphadenektomie umfasst die systematische Entfernung der präalaryngealen, perithyreoidalen und para- und prätrachealen isthmusnahen Lymphknoten (Gruppe 8); die submentalen (Gruppe 1) und submandibulären (Gruppe 2) Lymphknoten werden prophylaktisch nicht entfernt. Der Eingriff kann zusammen mit der Thyreoidektomie über den Kocher'schen Kragenschnitt von zervikal aus ohne Erweiterung des Zugangs durchgeführt werden. Die Dissektion der Kompartments sollte kompartmentorientiert, systematisch *en bloc*, nicht im Sinne eines „berry picking“ erfolgen. Die langstreckige Darstellung und Schonung des N. laryngeus recurrens sowie mindestens einer Nebenschilddrüse pro Seite ist obligat. Da im Rahmen der Lymphknotendissektion die Durchblutung vor allem der unteren Nebenschilddrüsen häufig kompromittiert wird, sollte nach gegebenenfalls Sicherung der Organdiagnose im Schnellschnitt eine Autotransplantation (Re-Implantation) angestrebt werden. Bei unmittelbarer Nähe der Nebenschilddrüse zum Tumor oder zu befallenen Lymphknoten erfolgt aus Radikalitätsgründen die *En-bloc*-Resektion.

Diese relativ seltenen, aber komplikationsträchtigen Eingriffe sollten daher von in dieser Technik speziell geschulten endokrinen Chirurgen durchgeführt werden. Der Einsatz einer Lupenbrille, einer bipolaren Koagulationspinzette sowie des intraoperativen Neuromonitorings des N. laryngeus recurrens haben sich bewährt, die entsprechende Morbidität niedrig zu halten. Radikaleingriffe bei malignen Strumen sind bei sorgfältiger und blutrockener Präparationstech-

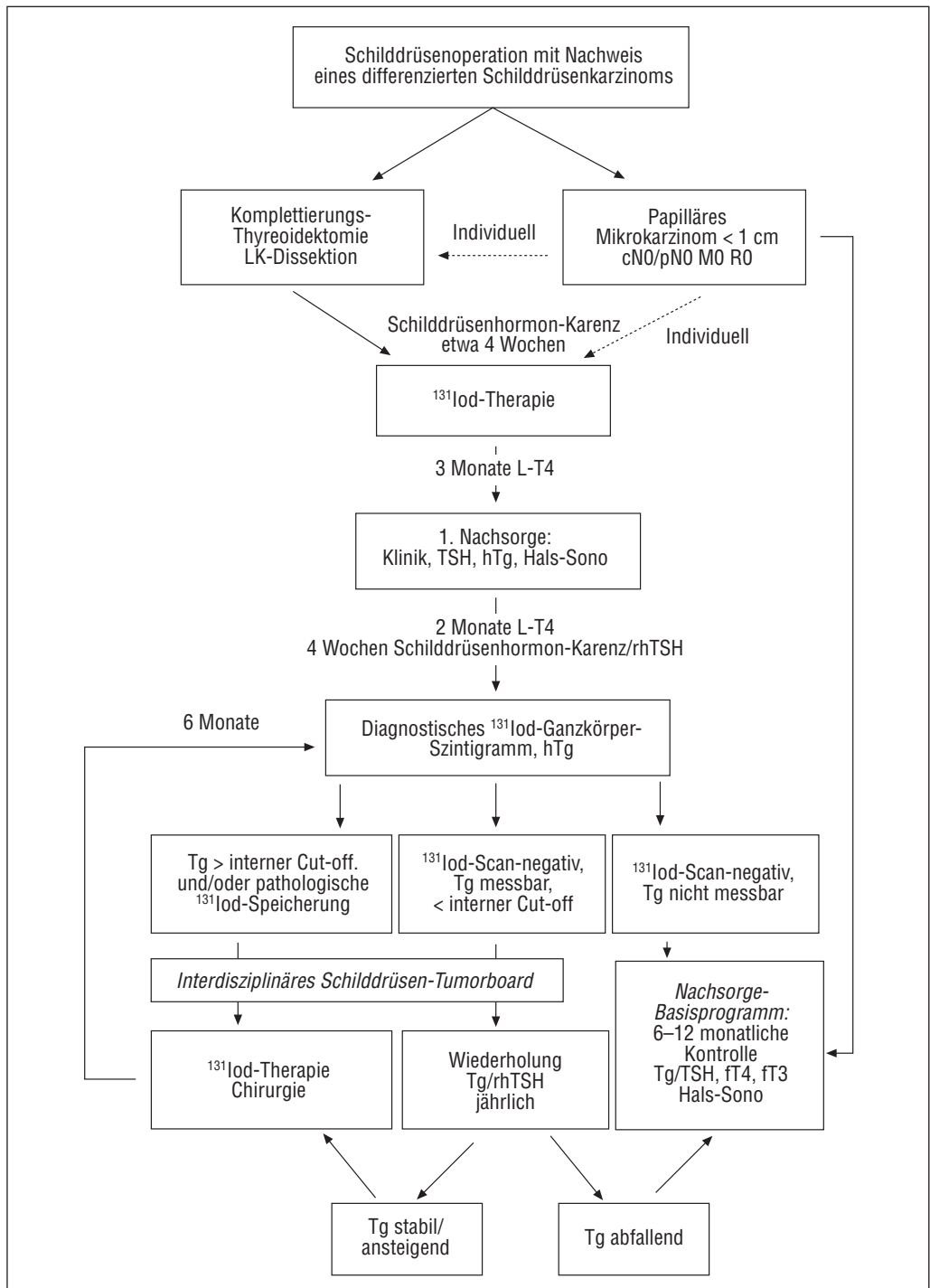


Abbildung 6. Vorgehen bei postoperativer Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Therapie und Nachsorge).

nik mit Routinedarstellung des N. laryngeus recurrens und aller Epithelkörperchen mit einer vertretbaren Morbidität durchführbar (permanente Rekurrensparese-Rate von maximal 1 %, permanente Hypoparathyreoidismus-Rate von maximal 2 %).

#### Laterale Lymphknotendisektion

Bei palpablen und/oder sonographisch und/oder kernspintomographisch verdächtigen lateralen Halslymphknoten ist die systematische, ipsilaterale, gegebenenfalls auch kontralaterale Dissektion der Halslymphknoten indiziert. Sie sollte ebenfalls bei Nachweis positiver zentraler Lymphknoten angestrebt werden.

Wegen der Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei fortgeschrittenem differenzierten Karzinom (T3, T4) wird von manchen Autoren [13] die prinzipielle ipsilaterale Lymphknotendisektion unabhängig vom Palpations- und Sonographiebefund empfohlen. Die Dissektion im lateralen Halskompartiment umfasst die Lymphknoten entlang der Gefäß-Nerven-Scheide des Halses, beginnend submandibulär und nach distal bis zur Klavikula reichend. Die Dissektion erfolgt in der Technik einer modifiziert radikalen Neck dissection, d. h. unter Erhalt der V. jugularis interna, des Ramus externus des N. accessorius und des M. sternocleidomastoideus.

#### Mediastinale Lymphknotendisektion

Die mediastinale Lymphknotendisektion erfolgt individuell abhängig von der vorliegenden Situation und umfasst die oberen tracheoösophagealen Lymphknoten und den Thymus mit den anliegenden Lymphknoten (anteriore mediastinale Lymphknotendisektion). Von manchen Autoren wird bei positiven supraklavikulären Lymphknoten bzw. Lymphknoten entlang des N. laryngeus recurrens die transsternale Mediastinaldissektion beim papillären Schilddrüsenkarzinom empfohlen (vergleiche auch mediastinale Lymphknotendisektion bei medullärem Schilddrüsenkarzinom).

#### *Infiltration von Nachbarorganen bei organüberschreitendem Tumorwachstum/ Fernmetastasen*

##### Multiviszerele Eingriffe

Bei differenzierten pT4-Tumoren mit Invasion in Nachbarorgane (gerade Halsmuskulatur, Trachea, Ösophagus, Gefäße, Nerven, N. recurrens) sind im Einzelfall und abhängig vom Tumorstadium (Tumortyp, Fernmetastasen), Alter und Zustand des Patienten sowie chirurgischer Resektabilität multiviszerele Eingriffe mit Resektion von Anteilen von Trachea, Larynx, Ösophagus oder Gefäßen durchaus gerechtfertigt, wenn hierdurch eine R0-Resektion erzielt werden kann.

##### Fernmetastasen

Synchrone oder metachrone Fernmetastasen sollten, wenn technisch möglich, chirurgisch entfernt werden. Hauptindikationen sind: Solitärmetastasen (Lunge, Nebenniere), pathologische Frakturen, prophylaktische Stabilisierung osteolytischer Metastasen sowie die Optimierung einer Radioiodtherapie weiterer, nicht entfernbare Metastasen.

##### *Komplikationen*

Die akute Nachblutung erfordert die sofortige Revision zur Dekompression von Trachea und Schilddrüsenloge. Ein zu zögerliches Vorgehen kann zu fatalen Folgen führen (Intubationsschwierigkeiten, Unmöglichkeit der Intubation, Asphyxie, Tod). Postoperative Wundheilungsstörung und Infektion am Hals sind selten (1–2 %), bei abszedierender Infektion ist die operative Revision indiziert, entzündliche Infiltrate können durch antibiotische und antiphlogistische Therapie ausgeheilt werden.

Die Häufigkeit der Parese des N. laryngeus recurrens ist von vielen Faktoren abhängig, die einseitige Parese wird nach primärer Thyreoidektomie mit einer Häufigkeit von unter 1 % bis 10 %, bei Rezidiveingriffen bis 25 % angegeben. Beidseitige permanente Paresen sind selten. Die exakte Darstellung des Nerven im Rahmen der Thyreoidektomie und Lymphknotendisektion

ist obligat, um das Verletzungsrisiko zu minimieren. Insbesondere sei auf seltene Verlaufsvarianten (N. nonrecurrens rechts) hingewiesen. Der Einsatz der Lupenbrille und des intraoperativen Neuromonitorings ist an vielen Zentren in der Routine etabliert. Bei versehentlicher Durchtrennung wurde bisher stets eine mikrochirurgische Naht empfohlen. Eine Re-Innervation der Kehlkopfmuskulatur ist jedoch meist unvollständig und kann das phoniatische Ergebnis sogar verschlechtern. Viele Experten empfehlen daher keine Naht bei einer Nervendurchtrennung.

Ebenso sind im Rahmen der radikalen Schilddrüseneingriffe alle vier Nebenschilddrüsen darzustellen und der Versuch zu unternehmen, diese gut vaskularisiert zu erhalten. Meist gelingt dies nur für die oberen Nebenschilddrüsen, da die unteren im Rahmen der zentralen Lymphknotendissektion ihre Vaskularität verlieren. Sie sind bei geringstem Zweifel an der Vitalität in 1 mm große Fragmente zu zerteilen und nach gegebenenfalls histologischer Sicherung der Organdiagnose (Schnellschnitt zur Vermeidung einer Implantation einer Lymphknotenmetastase) in mehrere Muskeltaschen des ipsilateralen M. sternocleidomastoideus zu autotransplantieren und zu markieren. Nebenschilddrüsen in unmittelbarer Nähe zu pathologisch vergrößerten Lymphknoten sollten nicht transplantiert werden.

Radikaleingriffe bei malignen Schilddrüsentumoren sind bei sorgfältiger unblutiger Präparation mit routinemäßiger Darstellung des N. laryngeus recurrens und der Epithelkörperchen mit einer permanenten Rekurrensparese-Rate unter 1 % sowie einer permanenten Hypoparathyreoidismus-Rate unter 2 % realisierbar. Passagere Störungen der Stimmlippen- und Nebenschilddrüsenfunktion (bis ein Jahr postoperativ) sind allerdings mit bis 5 % bzw. bis 10 % deutlich höher.

Aus diesem Grunde sollten Eingriffe bei Schilddrüsenkarzinomen und insbesondere Komplettierungseingriffe nur an Kliniken mit entsprechender Erfahrung in radikaler Schilddrüsenchirurgie einschließlich der erforderlichen Lymphknoten-chirurgie erfolgen.

## Literatur

- 1 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al (1998) A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985–1995. *Cancer* 83: 2638–2648
- 2 Dralle H, Machens A, Brauckhoff M et al (2005) Chirurgie der Schilddrüsenkarzinome. *Onkologie* 11: 58–69
- 3 Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H (2005) The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103: 2269–2273
- 4 Thomusch O, Dralle H (2000) Endokrine Chirurgie und evidenzbasierte Medizin. *Chirurg* 71: 635–645
- 5 Wada N, Duh QY, Sugino K et al (2003) Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas. *Ann Surg* 237: 399–407
- 6 Kumar H, Daykin J, Holder R et al (2001) An audit of management of differentiated thyroid cancer in specialist and non-specialist setting. *Clin Endocrinol* 54: 719–723
- 7 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of Endocrinology* 154: 787–803
- 8 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al (2006) Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16: 109–142
- 9 Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Maligne Schilddrüsentumoren. AWMF online 2000 ([www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de))
- 10 Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Gergstrahl EJ (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in 50-year period. *Surgery* 112 (6): 1139–1146
- 11 British guidelines for the management of thyroid cancer in adults (2007) British Thyroid Association and Royal College of Physicians ([www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org))
- 12 Pereira JA, Jimeno J, Miquel J et al (2005) Nodal yield morbidity and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 138: 1095–1101
- 13 Dralle H, Gimm O (1996) Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67: 788–806

## Nichtoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, P. Knesewitsch, K. Scheidhauer,  
B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Gärtner

### Postoperative Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie (RIT) differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Abbildung 6) orientiert sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Sektion Schilddrüse) und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

### Zielsetzung

Die primäre postoperative RIT wird bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zur Ablation von verbliebenem Schilddrüsenrestgewebe durchgeführt. Retrospektive Studien zur ablativen RIT belegen eine signifikante Reduktion von Lokalrezidiven und der krankheitsassoziierten Mortalität [1, 2]. Die RIT wird bei Karzinomen der Low- und High-risk-Gruppe sowie bei Patienten mit papillären Mikrokarzinomen ( $\leq 1$  cm) mit Nachweis von Multifokalität, Lymphknoten- oder Fernmetastasen obligat durchgeführt. Der Nutzen der RIT beim solitären papillären Mikrokarzinom (pT1a N0 M0) wird dagegen kontrovers diskutiert.

Voraussetzung für die RIT ist die totale Thyreoidektomie. Demzufolge ergibt sich keine Indikation für die RIT beim Zufallsbefund eines papillären Mikrokarzinoms nach eingeschränkt radikaler Operation (siehe Kapitel Operative Primärtherapie). Entsprechend ist in allen anderen Fällen gegebenenfalls eine Nachoperation zur Vervollständigung der Thyreoidektomie erforderlich. Des Weiteren ist die RIT zur Therapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen indiziert, falls die chirurgischen Optionen ausgeschöpft sind.

Der Sinn der postoperativen RIT ergibt sich aus folgenden Überlegungen:

- Nur nach primärer ablativer RIT ist in einer Ganzkörperszintigraphie ein sicherer Nachweis bzw. Ausschluss von radioiodspeichern-

den Metastasen möglich, da noch vorhandenes normales Schilddrüsenengewebe stark iodavid ist.

- Der Tumormarker Thyreoglobulin (hTG) zeigt bei fehlendem normalen Schilddrüsenengewebe eine höhere Sensitivität und Spezifität.

Absolute Kontraindikationen für die RIT sind lediglich die Gravidität und Stillperiode.

### Durchführung

Nach der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ darf die RIT in Deutschland grundsätzlich nur stationär durchgeführt werden, der Aufenthalt im Kontrollbereich beträgt dabei nur wenige Tage. Die Therapie wird unter TSH-Stimulation, d.h. in Hypothyreose zirka 3–4 Wochen nach Thyreoidektomie durchgeführt, zwischenzeitlich darf entsprechend keine Hormonsubstitution erfolgen. Angestrebt werden TSH-Werte über  $30 \mu\text{U/ml}$ , bei geringeren TSH-Werten nach 4 Wochen ist eine Volumenbestimmung des Restgewebes und eine eventuelle Re-Operation zu diskutieren; ein Zuwarten länger als 4 Wochen postoperativ ist nicht zu rechtfertigen. Alternativ zur Hormonkarenz kann seit 2007 die TSH-Stimulation durch exogene Gabe von rekombinantem, humanem TSH (rhTSH) früher postoperativ erfolgen. In einer Studie von *Pacini* [3] wurden beim Vergleich von endogener und exogener TSH-Stimulation in der Low-risk-Gruppe vergleichbare Ablationsraten nachgewiesen. Kontrollierte Studien für High-risk-Patienten liegen noch nicht vor. Der Vorteil der exogenen TSH-Stimulation ist in einer Verkürzung der Krankenschreibung durch die Vermeidung der kurzzeitigen postoperativen Hypothyreose und damit einer höheren Lebensqualität zu sehen. Nachteile von rhTSH sind die höheren Kosten. Die exogene rhTSH-Stimulation sollte daher vorwiegend bei älteren Patienten mit z. B. kardialen Problemen eingesetzt werden oder wenn wegen familiärer oder beruflicher Belastungssituation eine längere Krankheitsdauer nicht zumutbar ist.

Iodhaltige Medikamente, Kontrastmittel, Desinfektionsmittel müssen ab zirka 4 Wochen vor der Radioiodtherapie strikt vermieden werden, ebenso stark iodhaltige Nahrungsmittel (Multi-

vitaminpräparate, Seetang, Sushi etc.). Im Zweifelsfall sollte eine Iodkontamination ausgeschlossen werden (Iodurintest).

Ferner müssen zur Therapieplanung die histopathologische Klassifizierung nach WHO, Thyreoglobulin mit Wiederfindung und gegebenenfalls Thyreoglobulin-Antikörper sowie Differenzialblutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Kalzium und Phosphat vorliegen. Obligat ist auch eine prätherapeutische Halssonographie zum Ausschluss von vergrößerten Lymphknoten, nach Möglichkeit mit Volumetrie des Schilddrüsenrestes.

Vor der Therapie ist ein Radioiodtest zur Abschätzung der erforderlichen Iodid-Aktivität sinnvoll. Zur Vermeidung des sogenannten „Stuning“ sollte dieser Test mit Aktivitätsmengen von weniger als 10 MBq  $^{131}\text{I}$  durchgeführt werden. Anhand einer lokalen Schilddrüsenszintigraphie (24 Std. p.a.) bzw. Sondenmessung wird die Speicherfähigkeit des Restschilddrüsenorgans (maximaler  $^{131}\text{I}$ -Uptake) ermittelt. In Abhängigkeit der Iodspeicherung werden die in Tabelle 7 gezeigten Aktivitätsmengen empfohlen.

Bei einem  $^{131}\text{I}$ -Uptake über 15 % sollte die Möglichkeit einer erneuten Operation mit dem Ziel der Volumenreduktion des Restschilddrüsenorgans diskutiert werden. Bei Risikopatienten (N1/R1/R2) kann primär auch eine höhere Aktivität bis 11 GBq gegeben werden. Noch höhere Einzelaktivitäten sollten nicht oral, sondern i.v. und nur nach entsprechender individueller Dosimetrie appliziert werden. Die Therapieaktivitäten bei einem Rezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen sollten aufgrund der geringeren Iodavidität von Tumorzellen höher sein (7,4–11 GBq).

Der stationäre Aufenthalt nach Therapie beträgt in der Regel zirka 3–4 Tage. Am Tag der Entlassung wird der Posttherapie-Scan angefertigt. Mit der Schilddrüsenhormonsubstitution kann ab dem 2. Tag begonnen werden (siehe Kapitel Schilddrüsenhormontherapie und -substitution).

Tabelle 7. Aktivitätsmengen in Abhängigkeit der Speicherfähigkeit des Restschilddrüsenorgans.

| Maximaler $^{131}\text{I}$ -Uptake |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| < 5 %                              | 3–5 GBq                              |
| 5–15 %                             | gegebenenfalls Reduzierung bis 2 GBq |

Vor Therapie müssen die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen der RIT (siehe unten) sowie insbesondere über die lebenslang notwendige Schilddrüsenhormonsubstitution und die Notwendigkeit einer regelmäßigen konsequenten Nachsorge aufgeklärt werden. Die Aufklärung und die Einwilligung der Patienten müssen schriftlich dokumentiert werden.

#### Nebenwirkungen und Risiken der RIT

Nach der RIT wird eine Kontrazeption für 6–12 Monate empfohlen, um eine gegebenenfalls notwendige, erneute Applikation von Radionukliden nicht zu verhindern. Außerdem scheint die Rate an Früh- und Fehlgeburten bei einer Konzeption zwischen 6 und 12 Monaten nach einer hochdosierten RIT etwas höher zu liegen als bei einer späteren Konzeption. Das Stillen ist vor einer RIT zu beenden. Es gibt jedoch keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten genetischer Schäden. Nebenwirkungen der RIT sind selten. Als akute Nebenwirkungen treten in Abhängigkeit von der Menge des verbliebenen Schilddrüsenrestgewebes und der applizierten Aktivität Lokalreaktionen mit einer Häufigkeit von 10–20 % (Strahlenthyreoiditis mit Schwellungen und Heiserkeit) und eine passagere radiogene Gastritis sowie bei wiederholten Therapien eine radiogene Sialadenitis auf. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel gut zu beherrschen mit anti-phlogistischen Maßnahmen, durch eine Begleitmedikation mit H<sub>2</sub>-Blockern sowie Stimulation des Speichelflusses durch beispielsweise Zitronensaft oder saure Drops. Als späte Nebenwirkungen der Radioiodtherapie werden selten beschrieben: eine dosisabhängige Knochenmarkinsuffizienz bei einer Gesamtaktivität von mehr als 30–40 GBq, eine ebenfalls dosisabhängige Leukämie-Inzidenz (zirka 1 %), das Sicca-Syndrom (Häufigkeit 10–20 %) und eine Lungenfibrose (< 1 %) bei ausgedehnter Lungenmetastasierung.

#### Radiotherapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome

Die Rolle der perkutanen Radiotherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom wird kontrovers diskutiert und ist trotz der Empfehlun-

gen der Deutschen Krebsgesellschaft von 2006 nicht zweifelsfrei geklärt [4], da die vorhandenen klinischen Studien retrospektiv erhoben wurden und gute prospektive randomisierte Studien über das Langzeitüberleben mit und ohne perkutane Radiotherapie fehlen. Vor allem bei den Studien mit langer Nachbeobachtung limitiert die aus heutiger Sicht vergleichsweise geringe Qualität der initialen Diagnostik (Fehlen von Kernspintomographie und PET) und die beträchtliche Inhomogenität der untersuchten Patientengruppen bezüglich der histopathologischen Klassifizierung (z. T. gemischte Kollektive) und der strahlentherapeutischen Techniken, einschließlich der fehlenden CT-gestützten Bestrahlungsplanung, die Ergebnisinterpretation. Von Studien, die vor 1990 publiziert wurden, ist eine fundierte Basis für aktuelle, standardisierte Empfehlungen der Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nicht zu erwarten [5, 6]. Sie weisen allerdings darauf hin, dass die alleinige perkutane Radiotherapie auch bei makroskopischem Tumor in der Schilddrüse zu hohen Remissionsraten mit dauerhaften lokalen Tumorkontrollen führen kann.

Keine Indikation zur externen Strahlentherapie ergibt sich in allen Fällen, in denen eine günstige prognostische Situation vorliegt (Patienten unter 45 Jahre gleich welchen Tumorstadiums ohne Resttumor; jüngere Patienten gleich welchen Tumorstadiums mit Iodspeicherndem Resttumor; ältere Patienten mit frühen Tumorstadien nach kompletter Resektion), vor allem, wenn im Falle eines lokoregionären Tumorrezidivs eine effektive, risikoarme Therapie zur Verfügung steht.

Eine Indikation zur postoperativen Radiotherapie ergibt sich vorwiegend dann, wenn der Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte und keine Iodspeicherung mehr vorhanden ist. So zeigte die an gut vergleichbaren Patientengruppen vorgenommene Untersuchung von *Leisner et al.* [7] eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate für die postoperativ bestrahlten Patienten (88 % mit versus 68 % ohne postoperative Radiotherapie). Die Indikationsstellung zur postoperativen Radiotherapie bei inkomplett reseziertem (R1-, R2-Resektion) und bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor (kapselüberschreitendem Tumorwachstum oder N1a oder b) wurde im weiteren Verlauf durch

aktuellere klinische Studien mit weitgehend standardisierten Therapien unterstützt, die eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und für Subgruppen (Patienten über 40 Jahre mit papillärem Karzinom und N+ kapselüberschreitendem Tumorwachstum) auch eine Verbesserung des Überlebens zeigten: *Farahati et al.* (1996): 169 Patienten [8]; *O'Connell et al.* (1994): 113 Patienten [9]; *Sautter-Bihl et al.* (2001): 441 Patienten [10].

Dennoch kann aufgrund bislang fehlender prospektiver Daten eine Verbesserung hinsichtlich des Überlebens nicht als gesichert gelten, sodass die möglichen Nebenwirkungen der zusätzlichen Strahlenbehandlung gegenüber den Vorteilen einer besseren lokalen Tumorkontrolle abgewogen werden müssen. In den Fällen, in denen sowohl die Operation eines lokalen Tumorrezidivs ohne erhebliche Komorbiditäten oder die Ausschaltung des Resttumorgewebes mit Radioiod nicht möglich sind, sollte eine externe Strahlenbehandlung entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft von 2006 angeboten werden. Die Indikation zur rein adjuvanten Radiotherapie bei organüberschreitendem Tumorwachstum bzw. lokoregionären Lymphknotenmetastasen ist dagegen nur mit Zurückhaltung zu stellen, da ein mikroskopischer Befall möglicherweise erfolgreich mit einer Radioiodtherapie behandelt werden kann [11].

Es existieren Empfehlungen verschiedener Tumorzentren, die eine Indikation zur postoperativen Strahlenbehandlung (nach Radioiodtherapie) bei Tumoren mit kapselüberschreitendem Wachstum oder/und massivem Lymphknotenbefall und/oder nach R+-Resektion sehen.

### Strahlendosis

In der postoperativen Situation sollten Gesamtdosen von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy pro Woche) eingesetzt werden. Erfasst wird das Schilddrüsenbett und der lokoregionäre zervikale und obere mediastinale Lymphabfluss von Mandibula bis zur Trachealbifurkation, bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten auch kranial bis zur Schädelbasis.

Liegt eine inkomplette Tumorresektion vor, ist eine gezielte Dosiserhöhung im Bereich des

Resttumors von zusätzlichen 10–20 Gy je nach Größe des verbliebenen Tumorrestes sinnvoll.

### Bestrahlungsplanung

Ist die Indikation für eine Radiotherapie gegeben, werden in den meisten Fällen die Schilddrüse oder ihr postoperatives Bett ebenso wie die regionären Lymphbahnen vollständig erfasst. Dabei sind jedoch die unterschiedlichen Metastasierungsmuster der verschiedenen Karzinome zu berücksichtigen: Beim papillären Karzinom sind mit 10–45 % häufiger Lymphknotenmetastasen nachweisbar als beim follikulären Karzinom mit 5–30 %. Aus diesem Grund ist eine Schonung des oberen zervikalen Lymphabflusses vor allem beim follikulären Karzinom denkbar, wenn sich bildgebend oder intraoperativ keine Hinweise auf eine regionäre Metastasierung ergeben haben [11, 12], was mit einer Reduktion der möglichen Xerostomierate einhergeht.

Prinzipiell ist bei der Bestrahlungsplanung auf eine Schonung des strahlenempfindlichen zervikalen Rückenmarks zu achten sowie eine Ausparung der großen Ohrspeicheldrüsen sinnvoll, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Vor allem eine kombinierte Toxizität einer möglicherweise vorangegangenen Radioiodtherapie ist hierbei zu berücksichtigen. Der Einsatz einer 3-D-geplanten, konformalen Radiotherapie ist heute ebenso obligat wie eine optimale Fixierung des Patienten durch eine Maske. Ob sich durch den Einsatz neuer Techniken (intensitätsmodulierte Radiotherapie; inverse Bestrahlungsplanung) eine weitere Verbesserung der Dosisverteilung mit klinischer Relevanz ergeben wird, ist bislang unklar.

### Nebenwirkungen der perkutanen Radiotherapie

#### Akute Nebenwirkungen

Typische akute radiogene Nebenwirkungen treten vor allem an Haut und Schleimhäuten auf. Sie werden ab kumulativen Strahlendosen von 20–25 Gy meist in Form einer schmerzhaften Pharyngitis, Laryngitis und Ösophagitis mit Dysphagie klinisch apparent. Sie bilden sich unabhängig von der gewählten supportiven Therapie spontan innerhalb von 4–6 Wochen nach Ende der per-

kutanen Radiotherapie wieder zurück. Dennoch wird zur Linderung der akuten Symptomatik eine lokale, schmerzlindernde Therapie (z. B. Lidocain viskös 3× täglich) und eine Behandlung mit lokal wirksamen Antimykotika (z. B. Nystatin oder Amphotericin B) empfohlen. Die Patienten sollten scharf gewürzte und stark säurehaltige Getränke und Speisen ebenso wie hochprozentige Alkoholika vermeiden. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten ist auf die Sicherung der Ernährung, gegebenenfalls über PEG, zu achten.

Ganz wesentlich durch eine vorangegangene Radioiodtherapie mit beeinflusst wird die Gefahr einer akuten, sich dann aber chronifizierenden Xerostomie. Diese lässt sich medikamentös kaum beeinflussen (Prophylaxe mit Amifostin; Therapie mit Pilocarpin; Ansprechraten insgesamt gering). Eine optimale Bestrahlungsplanung mit individueller Schonung der Speicheldrüsen unter Berücksichtigung der möglichen Metastasierungswege des Tumors ist daher die einzige Möglichkeit, diese unangenehme Nebenwirkung zu vermeiden, und sollte konsequent genutzt werden.

#### Spätnebenwirkungen

Ein Risiko schwerwiegender radiogener Nebenwirkungen ist mit den Möglichkeiten der konformalen Radiotherapie und bei konventionellen Fraktionierungsschemata (5×1,8–2,0 Gy pro Woche) kaum mehr gegeben. Es wird allerdings dann größer, wenn wiederholte bzw. ausgiebige Resektionen und Radioiodtherapien durchgeführt wurden.

### *Schilddrüsenhormontherapie und -substitution*

#### Einleitung

Patienten mit Schilddrüsenkarzinom benötigen nach einer Thyreoidektomie unabhängig vom Ausmaß und Typ des Karzinoms eine Schilddrüsenhormonsubstitution. Diese Hormonsubstitution bei fehlender Schilddrüse ist selbstverständlich. Ob und in welchem Ausmaß aber eine mehr oder weniger ausgeprägte TSH-Suppression zur Verhinderung eines Tumorrezidivs notwendig ist, muss differenzierter betrachtet werden [12].

TSH ist für normale Schilddrüsenzellen ein Differenzierungsfaktor und ein indirekter Wachstumsfaktor. Über eine autokrine IGF-1-Expression stimuliert TSH in Abhängigkeit vom intrathyreoidalen Iod die Proliferation differenzierter Schilddrüsenzellen [13, 14].

Der rationale Hintergrund einer TSH-suppressiven Therapie bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom leitet sich aus *In-vitro*- und tierexperimentellen Untersuchungen ab, in denen ein TSH-abhängiges Wachstum differenzierter Schilddrüsenzellen und Knotenbildung gezeigt werden konnte. Andererseits ist TSH aber auch ein wichtiger Differenzierungsfaktor für die Schilddrüsenzellen.

Es gibt bisher leider keine großen, prospektiven Studien, in denen untersucht wurde, ob eine TSH-suppressive Therapie einer reinen Substitutionstherapie bezüglich Rezidivrisiko bzw. Überleben überlegen ist. Die Empfehlungen stützen sich daher meist auf retrospektive Analysen und experimentelle Befunde.

#### Indikation zur TSH-suppressiven Therapie

Es besteht Einigkeit darüber, dass bei Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom, bei denen Hinweise für ein Rezidiv oder Metastasen bestehen, die Schilddrüsenhormone in therapeutischer Dosis eingesetzt werden sollten, sodass TSH nahezu vollständig supprimiert ist. In einer französischen retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Intervall bei Patienten mit niedrigen TSH-Spiegeln signifikant länger ist [15]. Allerdings konnte in einer prospektiven amerikanischen Studie mit 617 Patienten nicht belegt werden, dass eine vollständige TSH-Suppression im Vergleich zu niedrig normalem TSH effizienter bezüglich Rezidivrate und Mortalität ist [16].

Bei Patienten mit günstigen prognostischen Indikatoren und der Evidenz einer vollständigen Heilung (nicht nachweisbares Thyreoglobulin unter TSH-Stimulation, negatives Radioiod-Ganzkörperzintigramm und im Ultraschall kein Hinweis auf ein Rezidiv oder Lymphknotenmetastasen) sollte die Schilddrüsenhormonsubstitution daher reduziert werden, sodass TSH zwischen 0,5 und 1,0 mU/l eingestellt ist. Es

konnte in zwei größeren Studien gezeigt werden, dass bei diesen Patienten die Rezidivrate nicht erhöht ist [17, 18]. Dies betrifft etwa 80 % aller Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.

Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome exprimieren keine TSH-Rezeptoren, sie wachsen TSH-unabhängig und infolgedessen ist bei diesen Patienten eine TSH-suppressive Therapie nicht indiziert, ebenso wenig wie beim medullären Schilddrüsenkarzinom [12]. Bei diesen Patienten sollte die Thyroxin-Dosis so gewählt werden, dass TSH im unteren Normbereich (0,5–1,5 mU/l) liegt.

#### L-Thyroxin-Dosierung

Die Menge an L-Thyroxin, die notwendig ist, um TSH zu supprimieren, ist abhängig von der individuellen Resorptionsrate, dem Körpergewicht und dem Alter. Kinder benötigen mehr an L-Thyroxin (2,4–2,8 µg/kg KG), Erwachsene etwa 2 µg/kg KG und ältere Patienten über 60 Jahre 1,2–1,5 µg/kg KG. Die erste Kontrolle nach Einleitung der initialen Therapie sollte nach etwa 3 Monaten erfolgen; im Falle einer TSH-suppressiven Dosierung ist das Ziel, TSH unter 0,1 mU/l und fT3 im Normbereich zu halten.

Faktoren, die die Resorption von L-Thyroxin vermindern und eine Anpassung der Dosierung von L-Thyroxin erfordern, sind eine fehlende Magensäure (postprandial, Antazida, atrophische Gastritis, B-II-Resektion) oder Medikamente, wie Cholestyramin oder Eisensulfat. In der Schwangerschaft muss die Dosierung von L-Thyroxin etwa alle 2 Monate überprüft und eventuell adaptiert werden. Die Einnahme sollte morgens nüchtern und nicht zusammen mit kalziumhaltigen Medikamenten/Nahrungsmitteln, wie Milch oder Joghurt, erfolgen, um eine quantitative Resorption zu gewährleisten.

Üblicherweise muss die Dosierung von L-Thyroxin bei guter Compliance nur einmal jährlich überprüft werden, es sei denn, eines der genannten Medikamente wird neu angesetzt oder eine Schwangerschaft oder schwere Allgemeinerkrankung tritt ein.

Um TSH im unteren Normbereich einzustellen, ist eine niedrigere Dosierung erforderlich, meist genügen 1,5–1,8 µg/kg KG bei Erwachsenen, bei Älteren 1–1,2 µg/kg KG.

#### Nebenwirkungen einer TSH-suppressiven Therapie

Eine dauerhafte TSH-suppressive Therapie ist nicht ohne ernsthafte Nebenwirkungen, daher sollte bei Patienten, die diese Therapie erhalten, immer überlegt werden, inwieweit die vollständige TSH-Suppression tatsächlich notwendig ist.

Bei postmenopausalen Frauen ist die Knochendichte unter einer TSH-suppressiven Therapie niedriger als bei postmenopausalen Frauen mit normalem TSH. Eine erhöhte Frakturrate besteht zwar nach den vorliegenden Studien offenbar nicht [19], eine Osteoporoseprophylaxe bei postmenopausalen Frauen unter TSH-suppressiver Therapie erscheint aber gerechtfertigt.

Die potenziellen Nebenwirkungen auf das Herz sind wesentlich bedeutsamer [20]: Bei jüngeren Patienten ist die mittlere Herzfrequenz bei Ruhe und unter Belastung erhöht, es treten häufiger supraventrikuläre Extrasystolen auf. Bei älteren Patienten (über 60 Jahre) besteht ein etwa dreifach höheres Risiko für Vorhofflimmern. Die linksventrikuläre Muskelmasse ist größer, mit der Folge einer diastolischen Funktionsstörung. Es konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei Patienten mit subklinischer Hyperthyreose, die ja durch die vollständige TSH-Suppression induziert wird, signifikant höher ist im Vergleich zu euthyreoten Patienten [21].

#### Schlussfolgerung

Die Schilddrüsenhormonsubstitution muss bei Patienten nach Thyreoidektomie lebenslang durchgeführt werden. Inwieweit eine vollständige TSH-Suppression notwendig ist, richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. Nur die Patienten mit Rezidiven oder persistierenden Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sollten TSH-suppressiv behandelt werden, alle anderen sollten so substituiert werden, dass TSH im unteren Normbereich liegt. Eine iatrogene Hyperthyreose (erhöhtes fT3) sollte vermieden werden.

#### Redifferenzierungstherapie mit Retinoiden

In etwa 30 % der Fälle führt die Abnahme der Tumorzelldifferenzierung zu einem Verlust der Radioiodakkumulationsfähigkeit und TSH-Regulation, was die therapeutische Effizienz der Radioiodtherapie deutlich einschränkt und die Prognose signifikant verschlechtert. Neben anderen überwiegend experimentellen Therapieansätzen für dedifferenzierte Schilddrüsenkarzinome zeigte die Redifferenzierungstherapie mit Retinoiden und PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- $\gamma$ -Agonisten durchaus erfolgversprechende Ergebnisse in experimentellen Studien, die z. T. in ersten klinischen Pilotstudien bestätigt werden konnten.

Aufgrund ihrer antiproliferativen und redifferenzierenden Eigenschaften wurde die Wirkung von Retinoiden bei der Therapie verschiedenster Tumoren, einschließlich Schilddrüsenkarzinomen, im Rahmen zahlreicher Studien untersucht. Die Behandlung mit Retinoiden bewirkt in Schilddrüsenkarzinomzellen die Stimulation der Expression von 5'-Deiodinase, alkalischer Phosphatase, Thyreoglobulin und interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) sowie die Suppression der Expression von CD97, einem Dedifferenzierungsmarker der Schilddrüse [22]. Außerdem konnte neben der redifferenzierenden Wirkung ein direkter antiproliferativer Effekt von Retinoiden in Schilddrüsenkarzinomzellen *in vitro* und *in vivo* gezeigt werden [22]. Darüber hinaus stimulieren Retinoide die Expression des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) in Schilddrüsenkarzinomzellen [23], der aufgrund seiner Eigenschaft, Iod aus dem Blut in die Schilddrüse zu transportieren, die Grundlage bildet für die therapeutische Anwendung von Radioiod bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen und ihren Metastasen [24].

Im Rahmen einer prospektiven, nicht placebo-kontrollierten Multicenterstudie wurden Daten aus fünf deutschen Zentren gepoolt, einschließlich der Patienten aus den initialen Studien von Grünwald et al. und Simon et al. [25, 26]. Es konnten dabei insgesamt 50 Patienten ausgewertet werden (25 papilläre, 14 follikuläre, fünf follikulär/papilläre und sechs onkozytäre Schilddrüsenkarzinome). Die Patienten erhielten 5 Wochen lang 1,5 mg 13-*cis*-Retinsäure/kg KG

pro Tag und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate. Monitoring erfolgte mittels Bestimmung der Tg-Werte im Serum, Radioiod-Ganzkörper-Scan (3–10 GBq  $^{131}\text{I}$ ) und Bestimmung der Tumorgroße (CT, Kernspintomographie, PET). Die Therapie war insgesamt nebenwirkungsarm (Sonnenbrand, Mukositis, Konjunktivitis, Transaminasen- und Kreatininerhöhung, Blutbildveränderungen) und führte bei 13 Patienten zu einer deutlichen und bei acht Patienten zu einer schwachen Stimulation der Radioiodakkumulation, bei den restlichen Patienten blieb die Radioiodaufnahme-kapazität unverändert. Die Tg-Werte nahmen bei 30 Patienten zu, blieben bei acht Patienten konstant und nahmen bei zwölf Patienten ab. Die Tumorgroße ließ sich bei 37 Patienten ermitteln, nahm bei sechs Patienten ab, blieb bei 22 Patienten konstant und nahm bei neun Patienten zu. Insgesamt konnte bei 19 Patienten ein therapeutisches Ansprechen (definiert durch den Verlauf der Tumorgroße, der Tg-Werte und des Radioiod-Uptakes) auf die Retinoidtherapie beobachtet werden, wobei die Ergebnisse dieser Studie, insbesondere die Kriterien für das therapeutische Ansprechen, vorsichtig interpretiert werden müssen [27].

Weitere klinische Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht oder nur ungenügend bestätigen [28, 29, 30] und rechtfertigen daher nicht die routinemäßige Anwendung von Retinoiden bei Patienten mit dedifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

In den letzten Jahren sind aufgrund ihrer wachstumshemmenden, Apoptose-induzierenden sowie redifferenzierenden Wirkung PPAR- $\gamma$ -Agonisten, wie Rosiglitazone, zunehmend zur Redifferenzierungstherapie bei schwach differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ohne Radioiodaufnahme-fähigkeit in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. In einer aktuellen Phase-II-Studie (Rosiglitazon 4mg pro Tag für 7 Tage, dann 8mg pro Tag für weitere 7 Wochen) mit zehn Patienten (papilläre oder follikuläre Schilddrüsenkarzinome, Tg-positiv, Radioiod negativ) konnte bei vier Patienten eine Radioiodaufnahme-kapazität induziert werden, was bei zwei Patienten nach Radioiodtherapie zu einem Tg-Abfall im Serum im Sinne eines therapeutischen Ansprechens führte [31]. Aufgrund der bisherigen Datenlage und der sehr viel

nebenwirkungsärmeren Anwendung ist derzeit die Redifferenzierungstherapie mit Rosiglitazon der vielversprechendere Ansatz bei Patienten mit Tg-positiven Schilddrüsenkarzinomen ohne Radioiodspeicherkapazität, wenn auch weitere kontrollierte prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven mit einheitlichen Kriterien für das therapeutische Ansprechen dringend erforderlich sind, um die therapeutische Effizienz abschließend beurteilen zu können.

## Literatur

- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 414–424
- Mazzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97: 418–428
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulloux S, Ricard M, Yoo J, Bussaïdy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C (2006) Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 926–932
- Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2008. DKG. Zuckschwerdt, München
- Eichorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenburger M, Bartenstein P (2003) Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 13: 949–958
- Sautter-Bühl ML (1997) Hat die perkutane Strahlentherapie einen Stellenwert in der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms? *Onkologie* 3: 48–54
- Leisner B, Degelmann G, Dir W, Kanitz W, Bull U, Langhammer H, Lissner J, Pabst HW (1982) Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960–1980. Stellenwert der perkutanen Nachbestrahlung bei differenziertem Karzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 107: 1702–1707
- Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, Sack H (1996) Differentiated thyroid cancer: the impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 77: 172–180

- 9 O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL (1994) Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer* 30A: 733–739
- 10 Sautter-Bihl ML, Raub J, Hetzel-Sesterheim M, Heinze HG (2001) Differentiated thyroid cancer: Prognostic factors and influence of treatment in 441 patients. *Strahlenther Onkol* 177: 125–131
- 11 Sautter-Bihl ML, Reiners Ch (2004) Schilddrüse. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (eds) *Radioonkologie 2*. Zuckschwerdt, München: 502–520
- 12 Schlumberger M, Pacini F (2003) *Thyroid Tumors*. Editions Nucleon, Paris: 207–217
- 13 Hofbauer LC, Rafferteder M, Janssen OE, Gartner R (1995) Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid expression in porcine thyroid follicles is regulated by thyrotropin and iodine. *Eur J Endocrinol* 132: 605–610
- 14 Maciel RM, Kimura ET, Takahashi MH, Lopes MH, Mesquita MI, Moses AC, Alberti VN (1995) Insulin-Like Growth Factor I in Human Thyroid Tissue: Specific Localization by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. *Endocr Pathol* 6: 207–215
- 15 Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C (1996) Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4318–4323
- 16 Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd (1998) Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8: 737–744
- 17 Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M (2000) Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85: 175–178
- 18 Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A (2002) Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 87(4): 1499–1501
- 19 Greenspan SL, Greenspan FS (1999) The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 130: 750–758
- 20 Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S (2002) Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137: 909–914
- 21 Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA (2001) Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 358: 861–865
- 22 Schmutzler C, Köhrle J (2000) Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 10: 393–406
- 23 Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J, Köhrle J (1997) Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 240: 832–838
- 24 Spitzweg C, Morris JC (2002) The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57: 559–574
- 25 Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmado H, Otte R, Fimmers R, Risse J, Biersack HJ (1998) Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 39: 1903–1906
- 26 Simon D, Koehrle J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, Goretzki PE, Roehrer HD (1998) Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary carcinoma. *World J Surg* 22: 569–574
- 27 Simon D, Körber C, Krausch M, Seegering J, Groth P, Gorges R, Grünwald F, Müller-Gärtner HW, Schmutzler C, Köhrle J, Röher HD, Reiners C (2002) Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med* 29: 775–782
- 28 Grüning T, Tiepolt C, Zöphel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG (2003) Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer – does it hold its promise. *Eur J Endocrinol* 148: 395–402
- 29 Short SC, Suovori A, Cook G, Vibian G, Harmer C (2004) A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 16: 569–474
- 30 Courbon F, Zerdoud S, Bastie D, Archambaud F, Hoff M, Eche N, Berry I, Caron P (2006) Defective efficacy of retinoic acid treatment in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 16: 1025–1031
- 31 Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, Greenspan FS, Lindsay S, Duh Q-Y, Morita E (2006) A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 140: 960–967

## Operative Primärtherapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms

R. Kopp, H. Winter, T. Negele, A. Trupka,  
K. Hallfeldt, R. Rosenberg, H. Fürst

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) treten in etwa 75 % der Fälle sporadisch und in 25 % der Fälle als familiäres MTC auf, mit Nachweis einer für das familiäre MTC spezifischen RET-Protonkogen-Mutation (siehe auch Kapitel Multiple endokrine Neoplasien). Dabei zeigt sich eine relevante Korrelation zwischen der jeweils nachgewiesenen RET-Mutation (Genotyp) und der Ausprägung der Erkrankung (Phänotyp) in Form des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMTC) oder den MEN-Syndromen

(MEN2a/2b), dem Zeitpunkt der Entstehung einer C-Zell-Hyperplasie oder eines MTC, dem Ausmaß der zervikalen/mediastinalen Lymphknotenmetastasierung mit Bedeutung für die Indikation zur frühzeitigen prophylaktischen Thyreoidektomie und Lymphadenektomie (Tabelle 8) [1, 2].

Häufig ergibt sich der Verdacht oder die Diagnose eines MTC bereits präoperativ durch erhöhte basale oder stimulierte Kalzitininwerte, durch das histopathologische Ergebnis der präoperativen Feinnadelpunktion, der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung oder postoperativ nach funktioneller Schilddrüsenresektion. Auch bei zunächst vermutetem sporadischen MTC kann jeder Patient der sogenannte Indexpatient einer neuen Familie mit familiärem MTC sein.

Tabelle 8. Häufigkeiten, Genetik und Klinik des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms.

|                  | Häufigkeit | Klinik  | RET-Mutation                                   | Lymphknoten-Metastasierung zum OP-Zeitpunkt | Prognose (10-Jahres-Überlebensrate) | Penetranz |
|------------------|------------|---|--|---|-------------------------------------|-----------|
| Sporadisches MTC | 70–75 %    | MTC meist unilateral  | Keine Keimbahnmutation                         | 50 %  | 40–60 %                             | –         |
| FMTC             | 6 %        | MTC häufig bilateral  | Keimbahnmutation nachweisbar (siehe Tabelle 9) | 50–60 %                                     | 72 %                                | 70 %      |
| MEN2a            | 20–25 %    | MTC (100 %) häufig bilateral<br>Phäochromozytom (50 %)<br>pHPT (30 %)   | Keimbahnmutation nachweisbar (siehe Tabelle 9) | 80 %  | > 70 %                              | 70 %      |
| MEN2b            | < 1 %      | MTC (100 %) häufig bilateral<br>Phäochromozytom (50 %)<br>Schleimhautneurinome<br>Gastrointestinale Ganglioneuromatose<br>Marfanoider Habitus | Keimbahnmutation meist in Exon 16 (codon 918)  | > 80 %                                      | > 70 %                              | ≤ 100 %   |

FMTC: Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

MEN2a/2b: Multiple endokrine Neoplasie 2a oder 2b

pHPT: Primärer Hyperparathyreoidismus

Penetranz: Risiko für das Auftreten eines Karzinoms bei Trägern einer Keimbahnmutation

Somit ist auch bei jedem mutmaßlich sporadischen MTC die Abklärung einer möglicherweise vorliegenden Keimbahnmutation im RET-Protonkogen indiziert. Präoperativ sollte deshalb vor einer Schilddrüsenoperation eine Bestimmung des basalen Serumkalzitonsin erfolgen (siehe Kapitel Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa), eine ausführliche Familienanamnese zur Abklärung einer hereditären Tumorerkrankung erhoben und andere Endokrinopathien zur Beurteilung eines eventuell vorliegenden MEN-Syndroms (MEN2a/2b) abgeklärt werden.

### Evidenzklassen, Empfehlungsgrade

Die angegebenen Empfehlungen basieren auf prospektiven Beobachtungsstudien und Fallserien oder Expertenmeinungen entsprechend einem Evidenzlevel III mit Empfehlungsgrad B/C. Die Seltenheit des MTC mit insgesamt guter Langzeitprognose (10-Jahres-Überlebensrate 40–70 %), die unterschiedliche Ausprägung der verschiedenen RET-Mutationen und die zunehmende prophylaktische operative Therapie bei Genträgern erschweren die Durchführbarkeit größerer klinischer Studien.

### Indikation und operative Therapie

Bei allen Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die Thyreoidektomie mit zervikozentraler und zervikolateraler Lymphadenektomie indiziert. Die Notwendigkeit der Thyreoidektomie ergibt sich aus der Häufigkeit von bilateralen Tumorherden beim MTC, in 20–30 % beim sporadischen MTC und in über 50 % bei den familiären Formen des MTC [3, 4]. Für das Langzeitüberleben der Patienten und die Rezidivrate hat die primäre Thyreoidektomie und komplette Lymphknotendissektion entscheidende prognostische Bedeutung. Die Thyreoidektomie sollte als *En-bloc*-Resektion mit dem zervikozentralen Kompartiment und zusätzlicher Entfernung der beidseitigen zervikolateralen Lymphknotenkompartments erfolgen. Von diesem Prinzip abweichend kann im Einzelfall bei der Primäroperation eines MTC und bekannter RET-Mutation das Ausmaß der Lymphadenektomie vom Risikolevel der RET-Mutation (Risiko Level 1–3) abhängig gemacht werden und bei Mutationen mit geringerem Risiko (Risiko Level 1) auf die zervikolaterale Lymphadenektomie verzichtet werden (Tabelle 9). Beim sporadischen MTC wird derzeit zusätzlich zum zervikozentralen Kompartiment nur die ipsilaterale Dissektion des lateralen Kompartments empfohlen.

Tabelle 9. Empfohlener Zeitpunkt zur prophylaktischen Thyreoidektomie bei Trägern einer RET-Onkogenmutation.

|                         | RET-Mutationen*                                   | Empfohlener Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie                   | Frühester Zeitpunkt beschriebener Karzinome bzw. zervikaler Lymphknotenmetastasen |                     |
|-------------------------|---|--|---|---------------------|
| FMTC<br>Risiko Level 1  | Codon 618, 634, 620, 768, 609                     | Bei pathologischem Kalzitonsin-Stimulationstest oder ab dem 5. Lebensjahr    | > 7 Jahre   | > 14. Lebensjahr    |
| MEN2a<br>Risiko Level 1 | Codon 609, 611, 618, 620, 768, 790, 791, 804, 891 | Vor dem 5. Lebensjahr  | > 7 Jahre   | > 8.–14. Lebensjahr |
| MEN2a<br>Risiko Level 2 | Codon 634, 630                                    | Bei pathologischem Kalzitonsin-Stimulationstest, sonst vor dem 5. Lebensjahr | 15–17 Monate  |                     |
| MEN2b<br>Risiko Level 3 | Codon 883, 918, 922                               | Bis zum 6. Lebensmonat   | 9 Monate  | 2.–3. Lebensjahr    |

\* Angegeben sind jeweils die am häufigsten vorkommenden RET-Mutationen (fett gedruckt: Vorkommen bei über 85 % der Genträger); das angegebene Risiko für das Auftreten eines MTC nimmt vom Risiko Level 1 bis zum Risiko Level 3 mehr als dreifach zu [2].

Die Darstellung des N. laryngeus recurrens (Neuromonitoring) und der Nebenschilddrüsen, insbesondere bei Vorliegen eines MEN2a-Syndroms, ist obligat. Die Thyreoidektomie muss insbesondere im Bereich der oberen Schilddrüsenpole und der dorsalen/kranialen Schilddrüsenkapsel gründlich und radikal durchgeführt werden, da in diesem Gebiet eine besonders hohe C-Zell-Dichte zu finden ist und diese damit häufiger Lokalisation eines MTC ist. In erfahrenen Zentren können geringe Komplikationsraten für den Primäreingriff des MTC (Rekurrensparesen < 2 %, persistierende Hypokalziämien < 2 %, Lymphfisteln < 1 %) und deutlich niedrigere Komplikationsraten nach prophylaktischer Thyreoidektomie erzielt werden [5].

#### *Vorgehen beim intraoperativen oder postoperativen histologischen Nachweis eines medullären Schilddrüsenkarzinoms*

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung erlaubt es nicht in allen Fällen, anhand der Histomorphologie die Diagnose eines MTC zu stellen. Häufig liegt ein den follikulären, papillären oder anaplastischen Karzinomen ähnliches Wachstumsmuster vor und die Diagnose eines MTC kann erst durch den immunhistochemischen Nachweis der Kalzitinin- oder der CEA-Expression gestellt werden (siehe Kapitel Pathomorphologie). Waren auch präoperativ die Serumkalzitininwerte unauffällig und ergab sich anamnestisch kein Anhalt für eine Häufung familiärer Schilddrüsenkarzinome oder das Vorliegen eines MEN2-Syndroms, sollte bei Nachweis eines Karzinoms kleiner als 1 cm und Verdacht auf ein MTC eine Thyreoidektomie mit zentraler und nur ipsilateraler zervikolateraler Lymphknotendissektion vorgenommen werden. Falls sich in der endgültigen Histologie die Diagnose eines MTC bestätigt und die ipsilateralen Lymphknoten eine Tumordinfiltration aufweisen, muss in einem zweiten Eingriff die Lymphknotendissektion der Gegenseite erfolgen (kontralaterale Lymphknoteninfiltration in 30–40 % der Fälle). Bei negativen ipsilateralen Lymphknoten und vorliegendem MTC kleiner als 1 cm ergeben sich derzeit keine eindeutigen Empfehlungen für die sekundäre Lymphadenektomie im kontralateralen zervikolateralen Kompartiment. Da bei

negativen ipsilateralen zervikolateralen Lymphknoten eine Infiltration der kontralateralen Lymphknoten nur selten vorkommt, kann bei klinisch unauffälligen kontralateralen Lymphknoten bzw. präoperativ erhöhten und postoperativ normalisierten Serumkalzitininwerten der weitere Verlauf der Serumkalzitinin-Bestimmungen abgewartet werden.

Bei einem Tumor größer als 1 cm oder einem T3/T4-Tumor sollte immer eine Thyreoidektomie mit Ausräumung der zentralen und beidseitigen zervikolateralen Lymphknoten im Rahmen des Primäreingriffs oder eines Zweiteingriffs erfolgen. Das Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie die Wahrscheinlichkeit biochemischer Heilung korreliert direkt mit der Tumorgöße. Ab einer Tumorgöße von 2,5 cm ist von einer schlechten Prognose auszugehen [6].

Wird die Diagnose eines MTC erst postoperativ nach subtotaler Resektion einer Knotenstruma gestellt, wird die komplettierende Thyreoidektomie mit Lymphadenektomie als Standardeingriff empfohlen, obwohl einzelne Gruppen bei den inzidentell aufgetretenen T1/T2-Tumoren des MTC und insbesondere beim sporadischen *micro* MTC (SmMTC) eine abwartende Haltung mit engmaschigen Kontrollen der stimulierten Serumkalzitininwerte diskutieren [7].

#### *Prinzipien der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotendissektion beim medullären Schilddrüsenkarzinom*

Die Lymphknotendissektion umfasst bei der Primäroperation eines MTC die Entfernung der Lymphknoten im zervikozentralen und den beidseitigen zervikolateralen Kompartiments. Die komplette Entfernung des Lymphgewebes im zervikozentralen und den zervikolateralen Kompartiments ist beim MTC von besonderer Bedeutung, da in verschiedenen Studien in bis zu 81 % der Fälle tumorinfiltrierte Lymphknoten im zervikozentralen ipsilateralen Kompartiment und in 44 % im kontralateralen Kompartiment als Zeichen der frühen lymphatischen Metastasierung nachgewiesen werden konnten [2]. Die komplette systematische Lymphadenektomie im Sinne einer Kompartiment-orientierten Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymph-

knoten resultiert bei Patienten mit Lymphknoten-positiven MTC in einer verbesserten biochemischen Heilung, gemessen an der Normalisierung der postoperativ bestimmten Serumkalzitoninwerte im Vergleich zur selektiven Entfernung einzelner Lymphknoten [8]. Beim Ersteingriff ist die Indikation zur mediastinalen Lymphadenektomie nur selten gegeben. Dieser über eine Sternotomie durchzuführende Eingriff erfolgt meist als Zweitoperation bei bildgebend nachgewiesenem Tumorrezidiv bzw. mediastinaler Lymphknoteninfiltration, häufig in Kombination mit persistierend erhöhten oder ansteigenden Serumkalzitoninwerten.

#### Zentrales, laterales und mediastinales Kompartiment

Eine schematische Darstellung und Einteilung der lokoregionären Lymphknotenstationen beim Schilddrüsenkarzinom ist im Kapitel Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Abbildung 5) zu finden. Die Indikation zur primären mediastinalen Lymphknotendisektion kann bei extrathyreoidalen T4-Tumoren, positiven Lymphknoten im zervikomediastinalen Übergang, bildgebend (CT, MRT) auffälligen mediastinalen Lymphknoten und nachgewiesener ausgedehnter zervikaler Lymphknoteninfiltration gegeben sein. Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und Infiltration der Lymphknotenmetastasen in zentrale mediastinale Strukturen bzw. bei Rezidivoperationen kann die mediastinale Tumoroperation anspruchsvoll sein und erfordert deshalb unter Umständen entsprechende thoraxchirurgische und gefäßchirurgische Erfahrung.

#### *Besonderheiten der operativen Therapie des familiären Schilddrüsenkarzinoms und der MEN-Syndrome*

Vor der geplanten Schilddrüsenoperation sollte das Vorliegen eines MEN-Syndroms (MEN2a oder 2b) abgeklärt werden, insbesondere auch, um das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus oder eines hormonaktiven Phäochromozytoms auszuschließen. Bei nachgewiesenem Phäochromozytom (etwa in 15 % der Fälle simultan mit einem MTC auftretend) sollte die unilaterale oder gegebenenfalls beidseitige Adrenalektomie

vor der Thyreoidektomie erfolgen. War präoperativ schon eine Hyperkalzämie nachweisbar, liegt fast immer eine Hyperplasie der Epithelkörperchen vor (MEN2-Syndrom), die durch subtotale Parathyreoidektomie und gegebenenfalls Autotransplantation eines Epithelkörperchens im gleichen Eingriff zusammen mit der Thyreoidektomie behandelt wird [9].

Andere Autoren führen generell eine komplette Entfernung aller vier Nebenschilddrüsen mit anschließender Autotransplantation in den M. sternocleidomastoideus oder besser in den M. brachioradialis am Unterarm durch [4]. Diese komplette Entfernung der Nebenschilddrüsen erlaubt nach Angaben der Autoren die möglichst radikale Entfernung der dorsalen Schilddrüsenkapsel und der umgebenden Lymphknoten.

#### *Indikationen zur prophylaktischen Thyreoidektomie beim familiären medullären Schilddrüsenkarzinom und operatives Vorgehen*

Die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie ergibt sich bei allen nachgewiesenen Genträgern einer Mutation im RET-Onkogen im Rahmen eines familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMTC) oder eines MEN-Syndroms (MEN2a/b). Die Penetranz für das Auftreten eines MTC liegt bei Genträgern einer RET-Mutation zwischen 70 % und 100 % bis zum 70. Lebensjahr. Durch den direkten Nachweis der krankheitsverursachenden RET-Mutation innerhalb einer betroffenen Familie bzw. ergänzt durch den Nachweis eines pathologisch erhöhten Pentagastrin-stimulierten Serumkalzitonins können Genträger eines familiären MTC diagnostiziert und die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie gestellt werden [4, 10]. Obwohl einige der bisher nachgewiesenen RET-Mutationen zu einem unterschiedlichen Krankheitsbild (Phänotyp) mit unterschiedlicher Organmanifestation (z.B. FMTC oder MEN-Syndrome) bzw. zu einem unterschiedlichen Manifestationszeitpunkt führen, bleibt die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie in allen Fällen bestehen. Bei bestimmten RET-Mutationen (z.B. Codon 634) zeigen aktuelle Erkenntnisse ein früheres Auftreten des MTC mit der Folge einer zeitlich differenzierten Empfehlung zur prophylaktischen Thyreoidektomie [11]. Ziel ist es, dem

frühen Übergang der C-Zell-Hyperplasie zum C-Zell-Karzinom (MTC) und der nachfolgenden lymphatischen und hämatogenen Metastasierung zuvorzukommen. Wegen des besonders aggressiven Verlaufs des MTC im Rahmen des MEN2b-Syndroms mit rascher Tumorprogression und früher Lymphknotenmetastasierung wird die prophylaktische Thyreoidektomie bei MEN2b-Genträgern schon am Ende des 1. Lebensjahres empfohlen.

Entsprechend den Angaben von Wells [4] fanden sich nach prophylaktischer Thyreoidektomie bisher asymptomatischer Genträger einer RET-Mutation (Alter 6–21 Jahre) in 100 % eine C-Zell-Hyperplasie als Präkanzerose des MTC, in 50 % ein mikroskopisch erkennbares MTC und in 22 % der Fälle manifeste Karzinomnester eines MTC. Ähnliche Daten werden von der Europäischen MEN-Studiengruppe berichtet [11]. Bei 207 Genträgern (Alter < 20 Jahre) und erfolgter prophylaktischer Thyreoidektomie und Lymphadenektomie ergab sich der Nachweis einer histologisch unauffälligen Schilddrüse in 5,3 %, einer benignen C-Zell-Hyperplasie in 32 %, eines MTC ohne Lymphknotenmetastasen in 59 % und eines MTC mit Lymphknotenmetastasen in 3,4 % der Fälle. Das früheste Erkrankungsalter für das Auftreten eines MTC im Rahmen einer familiären Tumorerkrankung wird für das FMTC mit mehr als 5 Jahren, für RET-Mutationen bei MEN2a-Syndromen mit mehr als 7 Jahren (außer: Mutationen des Codon 634) und besonders früh bei Genträgern von RET-Mutationen in MEN2b-Familien mit 9 Monaten angegeben. Die RET-Mutationen im Rahmen des MEN2b-Syndroms (Codon 918, 883 und 922) haben das höchste Risiko der frühen Entwicklung eines MTC (Risiko Level 3) und erfordern deshalb eine möglichst frühzeitige prophylaktische Thyreoidektomie (Empfehlung: bis zum 6. Lebensmonat).

Träger von Codon-634- oder Codon-630-RET-Mutationen haben ein hohes Risiko für das frühe Auftreten eines MTC (Risiko Level 2). Diese Risikopersonen sollten ab dem 15. Lebensmonat engmaschig durch einen Kalzitinin-Stimulationstest überwacht werden und bei pathologisch stimuliertem Kalzitininbefund bzw. dringend vor dem 5. Lebensjahr die Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie gestellt werden [12]. Der klinische Verlauf von Genträgern mit fami-

liärem MEN2a-Syndrom und RET-Mutationen in den Codons 768, 790, 791, 804 und 891 (Risiko Level 1) ist relativ günstiger. Diese Risikopatienten können entsprechend der bisherigen Datenlage zunächst durch jährlich durchzuführende Pentagastrin-stimulierte Kalzitinin-Bestimmungen kontrolliert und die prophylaktische Thyreoidektomie bei pathologischem Kalzitinin-Stimulationstest oder zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr durchgeführt werden [13].

Das unterschiedliche Risiko für den Zeitpunkt und die Aggressivität des auftretenden MTC bei Genträgern einer RET-Mutation haben zum Konzept der Codon-orientierten prophylaktischen Chirurgie (surgery) geführt (COPS). Die Empfehlungen zur prophylaktischen Thyreoidektomie bei Genträgern einer RET-Mutation erfordern eine ausführliche klinische und genetische Beratung. Eine zusammenfassende Darstellung ist in Tabelle 9 zu finden. Die Wertigkeit der angegebenen Empfehlungen kann durch regelmäßige Bestimmungen der stimulierten Serumkalzitininwerte bei RET-Mutations-Trägern zusätzlich gesteigert werden. Bei pathologisch erhöhten Werten des stimulierten Kalzitinin-Testes ergibt sich in Ergänzung zu den angegebenen Empfehlungen eine sofortige und damit noch frühzeitigere Indikation zur prophylaktischen Thyreoidektomie [2, 12].

Obwohl die bisherigen Daten für eine erfolgreiche Tumorprävention bzw. Heilung bei histopathologischem Nachweis einer C-Zell-Hyperplasie bzw. durch kurative Operation eines okkulten MTC sprechen, müssen diesen jungen Risikopersonen/Patienten lebenslange Verlaufsuntersuchungen zur Vermeidung einer manifesten Tumorerkrankung oder einer Progression bzw. eines Rezidivs und der Abklärung anderer Endokrinopathien im Rahmen der MEN-Syndrome empfohlen werden (siehe Kapitel Postoperative Diagnostik und Nachsorge).

#### *Lymphadenektomie im Rahmen der prophylaktischen Thyreoidektomie beim familiären MTC*

Im Rahmen der prophylaktischen Thyreoidektomie bei RET-Mutations-Genträgern besteht noch Unsicherheit über die Notwendigkeit der

zusätzlichen Lymphknotendissektion, sofern präoperativ noch keine Tumormanifestation und in den diagnostischen Untersuchungen kein Anhalt für eine Lymphknotenmetastasierung vorliegt. Die Zusammenstellung von *Machens* et al. [11] belegt, dass bei asymptomatischen Genträgern von RET-Mutationen und Thyreoidektomie bis zum Alter von 14 Jahren keine Lymphknoteninfiltration auftrat. Trotzdem zeigen die Daten bei asymptomatischen Genträgern einer RET-Mutation ein histologisch nachweisbares MTC und eine Lymphknotenmetastasierung in fast 4 % der Fälle. Entsprechend den klinischen Daten der EUROMEN-Arbeitsgruppe wird deshalb zumindest eine zervikozentrale Lymphadenektomie zusammen mit der prophylaktischen Thyreoidektomie in mehr als 60 % der beteiligten Zentren durchgeführt. Wir empfehlen deshalb die Durchführung einer zervikozentralen Lymphadenektomie im Rahmen der prophylaktischen Thyreoidektomie bei asymptomatischen Genträgern mit einer Risiko-Level-2-Mutation, einem Alter von über 10 Jahren bzw. bei präoperativ erhöhten Pentagastrin-stimulierten Kalzitininwerten. Bei MEN2b-Genträgern sollte die Indikation zur zervikolateralen Lymphadenektomie großzügig gestellt werden.

#### *Ergebnisse der operativen Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms*

Prognostisch von Bedeutung für das Langzeitüberleben von Patienten mit MTC sind die Tumorgöße, der Nachweis einer Lymphknoteninfiltration und das dadurch definierte Tumorstadium. Die Höhe der präoperativ bestimmten Tumormarker (Kalzitinin, CEA) und die postoperative Normalisierung der Serumwerte geben zusätzliche prognostisch relevante Hinweise. Die Langzeitergebnisse nach Thyreoidektomie und Lymphadenektomie eines MTC zeigen für die sporadischen Erkrankungen und die MEN2b-Syndrome 10-Jahres-Überlebensraten zwischen 40 % und 80 %, während für die FMTC- und MEN2a-Formen 10-Jahres-Überlebensraten von 50–95 % beobachtet wurden [14]. In Abhängigkeit der Tumorgöße konnte gezeigt werden, dass 67 % der pT1-Tumoren biochemisch geheilt werden konnten. Dagegen wurde ein postoperativ negatives Kalzitinin bei pT4-

Tumoren nur bei 2 % der Patienten erzielt. Diese Patienten hatten ein 5-Jahres-Überleben von zirka 50 % [6].

#### *Bewertung postoperativ persistierend erhöhter Serumkalzitininpiegel*

Fallen nach Thyreoidektomie und systematischer zervikozentraler und zervikolateraler Lymphknotendissektion die Serumkalzitininwerte in einem Zeitraum von 6 Wochen nicht auf Normalwerte ab, sollte eine nochmalige diagnostische Abklärung weiterer Tumormanifestationen inklusive möglicher Fernmetastasen (Lunge, Leber, Knochen) erfolgen. Neben der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie und Computertomographie steht heutzutage im Rahmen der erweiterten Diagnostik die funktionelle Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET) und Rezeptorzintigraphie (<sup>111</sup>In-Octreotid-Szintigraphie) zur Verfügung (siehe auch Kapitel Diagnostik nach Resektion und/oder histologischer Sicherung) [15]. In etwa 30–60 % der Fälle ergibt die nochmalige Diagnostik nach histopathologisch kompletter Resektion und zervikaler Lymphadenektomie eines MTC zum entsprechenden Zeitpunkt keinen Hinweis für eine nachweisbare Tumormanifestation. Diese Patienten können trotz persistierend erhöhter Serumkalzitininpiegel und residueller Tumorerkrankung durchaus über mehrere Jahre klinisch und bildgebend tumorfrei bleiben. Trotzdem haben diese Patienten im Langzeitverlauf eine schlechtere Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61 % gegenüber 90 % bei Patienten mit postoperativ normalisierten Kalzitininspiegeln [16]. Eine erneute operative Revision allein aufgrund des erhöhten Kalzitininserumwertes wird nicht empfohlen. Zeigen sich allerdings in den bildgebenden Diagnoseverfahren neu aufgetretene und vergrößerte Lymphknoten, z. B. im Mediastinum, sollte dieser Befund bei gegebener allgemeiner Operabilität abgeklärt und eine Lymphadenektomie des mediastinalen Kompartments vorgenommen werden. Bei grenzwertigen Befunden kann durch die Verwendung der Pentagastrin-stimulierten Kalzitininbestimmung die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis noch verbliebenen Tumorgewebes bzw. für das

Auftreten einer Tumorprogression gesteigert werden (siehe Kapitel Therapie von Metastasen und Rezidiven).

### Indikationen zur palliativen Resektion

Auch bei nachgewiesener Fernmetastasierung sollte wegen der nur schwer vorhersagbaren Einzelfallprognose beim MTC neben dem primären Ziel der kurativen Therapie auch das Prinzip der lokalen Tumorkontrolle durch Thyreoidektomie und Lymphadenektomie als palliativer Eingriff (gegebenenfalls auch als lokal erweiterte Resektion) verfolgt werden. Die zervikale Tumorprogression bzw. Lokalrezidive stellen trotz der bestehenden Fernmetastasierung häufig die führende Symptomatik dar. Die lokale palliative Resektion kann deshalb im Einzelfall zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität mit über längere Zeit auch stabilen Krankheitsverläufen führen, insbesondere unter Berücksichtigung der sonst limitierten therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen MTC.

### Literatur

- Machens A, Dralle H (2007) Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid cancer. *World J Surg* 31: 957–968
- Gimm O, Dralle H (2007) Lymphadenektomie beim Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 78: 182–193
- Cohen MS, Moley JF (2003) Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 253: 616–626
- Wells SA Jr, Skinner MA (1998) Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 29–34
- Gimm O, Sutter T, Dralle H (2001) Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 156–165
- Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, Eisenberger CF, Röher HD, Knoefel WT (2007) Long-Term Clinical and Biochemical Follow-up in medullary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg* 246: 815–821
- Moley JF, Fialkowski EA (2007) Evidence-based Approach to the Management of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 31: 946–956
- Dralle H, Scheumann GF, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F et al (1995) The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective European multicenter study. *J Intern Med* 238: 357–361
- Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML (1996) Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type Ia after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg* 20: 814–821
- Lips CJM, Landsvater RM, Höppener JWM, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schilhorn van Veen JM et al (1994) Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia Type 2A. *N Engl J Med* 331: 828–835
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Rau K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H (2003) European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. *N Engl J Med* 349: 1517–1525
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658–5671
- Skinner MA (2003) Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surg Oncol* 12: 101–104
- Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C (2000) Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 26: 686–690
- Rufini V, Castaldi P, Treglia G, Perotti G, Gross MD, Al-Nahhas A, Rubello D (2008) Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 62(3): 139–146
- Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M (2003) Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 88: 1537–1542

### Nichtoperative Therapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms

R. Gärtner, B. Pöllinger, F. Zimmermann,  
R. Kopp, H. Winter, C. Spitzweg

#### Radiotherapie

Die Bedeutung der Radiotherapie ist beim medullären Karzinom aufgrund der vermeintlichen Strahlenresistenz des Tumors umstritten. Dennoch lassen sich auch nach inkompletter Resektion (R1/2-Resektion) durch eine additive perkutane Radiotherapie langfristige Remissionen

und lokale Tumorkontrollen erzielen. Selbst irresektable Resttumoren oder Metastasen im Bereich der Lymphknoten oder des Knochens können durch eine Radiotherapie dauerhaft in vollständige Remission gebracht werden, sodass bei 35 Patienten, die in fortgeschrittenen Stadien wegen eines Resttumors postoperativ bestrahlt wurden, Überlebensraten vergleichbar denen nur operierter Patienten in niedrigeren Stadien ohne Resttumor erzielt wurden [1]. Auch neuere internationale Erhebungen bestätigen den Stellenwert der Radiotherapie bei Resttumoren, zervikalen Lymphknotenmetastasen sowie hohem Rezidivrisiko [2].

Bei Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen wurde die 5-Jahres-Überlebensrate durch eine postoperative Radiotherapie auf 97 % angehoben, während sie ohne Radiotherapie nur 62 % betrug [3]. Mit einer Gesamtdosis von 60 Gy konnten Fife et al. [4] eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erzielen, ebenso Brierley et al. [5] bei 40 Patienten nach R1-Resektion, bei organüberschreitendem Tumorstadium bzw. regionären Lymphknotenmetastasen (lokale Tumorkontrolle: 86 % versus 52 %;  $p = 0,049$ ). Daher wird derzeit eine Radiotherapie sowohl bei Resttumor (R1/2) als auch bei irresektablen Tumoren empfohlen, bei Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum oder zervikalen Lymphknotenmetastasen diskutiert [5, 6, 7]. Vor allem bei Tumoren mit detektierbarem Kalzitonspiegel sollte eine additive Radiotherapie des Tumorbettes und der beidseitigen zervikalen Lymphbahnen ernsthaft überdacht werden. Bei optimaler, multimodaler Therapie sind so 10-Jahres-Überlebensraten von 65–90 % mit lokalen Tumorkontrollen um 90 % erreichbar [2, 3, 8, 9].

### *Strahlendosis*

In der adjuvanten Situation sollten Gesamtdosen von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy pro Woche) eingesetzt werden. Erfasst wird zumeist das Schilddrüsenbett und der lokoregionäre zervikale und obere mediastinale Lymphabfluss von Mandibula bis zur Trachealbifurkation, bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten auch kranial bis zur Schädelbasis. Liegt eine inkomplette Tumoresektion vor, ist

eine gezielte Dosiserhöhung im Bereich des Resttumors von zusätzlichen 10–20 Gy je nach Größe des verbliebenen Tumorrestes sinnvoll. Wird eine primäre Radiotherapie durchgeführt, sind Gesamtdosen von 60–70 Gy sinnvoll, wobei ab zirka 50 Gy eine Volumenreduktion auf den bildgebenden dargestellten Tumor vorgenommen wird.

### *Hormonsubstitution und symptomatische Therapie*

Nach Thyreoidektomie bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist eine TSH-suppressive Therapie nicht indiziert und sollte vermieden werden. C-Zellen exprimieren keinen TSH-Rezeptor und sind daher auch nicht TSH-abhängig. Die Substitution mit L-Thyroxin sollte in einer Dosierung erfolgen, sodass TSH im Normalbereich ( $0,5$ – $1,5 \mu\text{U/l}$ ) liegt. Diese wird in der Regel bei Erwachsenen erreicht, wenn zirka  $1,5 \mu\text{g}$  L-Thyroxin pro kg KG verabreicht werden. Medulläre Schilddrüsenkarzinome können – ähnlich wie die neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes – durch Hormonfreisetzung aus den Tumorzellen mit Flush-Symptomatik und/oder Durchfällen assoziiert sein, die gut auf die Behandlung mit Somatostatinanaloga (Octreotid oder Lanreotid bzw. die jeweils zur Verfügung stehenden Depotpräparate Sandostatin-LAR®: 10–30 mg alle 4 Wochen i.m. oder Somatuline-Autogel®: 60–120 mg alle 4 Wochen s.c.) alleine oder gegebenenfalls auch in Kombination mit Interferon-alpha ansprechen (siehe auch Kapitel Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes – Medikamentöse Therapie).

### *Neue Ansätze zur spezifischen Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms*

Nach Ausschöpfung der operativen Therapie sind Radio- (siehe oben) und Chemotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium eines sporadischen oder familiären MTC zusätzliche, aber nur begrenzt effektive Therapieoptionen. In den wenigen prospektiven Studien an nur kleinen Fallzahlen konnte für Doxorubicin alleine oder für verschiedene Kombinationstherapien mit beispielsweise Doxorubicin, Cisplatin, Dacarbazin, u. a. eine Ansprechrate von nicht

mehr als höchstens 20 % verzeichnet werden [10, 11]. Als weitere Therapieoptionen bei hepatischer Metastasierung stehen lokal-ablative Therapieverfahren (Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation mit Mikrobeads (TACE), selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) und als systemische Therapieoption bei Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren die Peptid-vermittelte Radiorezeptortherapie mit  $^{90}\text{Y}$ trium- oder  $^{177}\text{Lu}$ tetium-markierten Somatostatinanaloga zur Verfügung (siehe auch Kapitel Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes – Konservative/nichtoperative Therapieoptionen). Die Beeinflussung der durch das RET-Onkogen vermittelten Signalkaskade durch RET-Tyrosinkinase-Inhibitoren bzw. Multikinase-Inhibitoren, wie Vandetanib, Sorafenib, Sunitinib, Motaseninib oder Axinitib, stellen eine vielversprechende Therapieoption zur molekular gezielten Behandlung des fortgeschrittenen MTC dar, wobei in ersten Phase-II-Studien zum Teil partielle Remissionen und vor allem bei etwa 30–40 % der Patienten eine Tumorstabilisierung erreicht werden konnte [11]. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren immuntherapeutische und gentherapeutische Behandlungsstrategien erforscht, die auf die Inaktivierung der intrazellulären onkogenen Signalübertragung mittels dominant-negativer RET-Mutanten sowie auf die Einschleusung von Suizid-Genen bzw. Zytokin-Genen in die Tumorzellen zielen [12]. Darüber hinaus bieten die Überexpression von CEA und Kalzitonin in MTC die Möglichkeit für immuntherapeutische Therapieansätze mittels dendritischer Zellen [13]. Insbesondere für die Behandlung einer residualen Tumorerkrankung bei potenziell kurativ behandelten Patienten könnten die hier aufgeführten molekular gezielten therapeutischen Ansätze im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte eine zunehmende Bedeutung erlangen, stellen jedoch derzeit noch experimentelle Verfahren dar und sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

## Literatur

- 1 Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D (1985) External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 55: 2062–2071
- 2 Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Hoff A, Evans DB, Clayman GL, Garden AS, Sherman SI (2008) Post-operative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – Local disease control in the modern era. *Head Neck* 22
- 3 Jensen MH, Davis RK, Derrick L (1990) Thyroid cancer: a computer-assisted review of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 102: 51–65
- 4 Fife KM, Bower M, Harmer CL (1996) Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol* 22: 588–591
- 5 Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T (1996) Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6: 305–310
- 6 Hundahl SA, Clark OH (2001) Cancer of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T (eds) *The American Society's Clinical Oncology*. American Cancer Society: 633–651
- 7 Schlumberger M, Gardet P, De Vathaire F (1991) External beam radiotherapy and chemotherapy in MTC patients. In: Calmette C, Guilana JM (eds) *Medullary thyroid carcinoma*. Colloque INSERM. John Libbey, Eurotext Ltd. 211: 213–220
- 8 Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW (1997) Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 103: 60–69
- 9 Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C (2000) Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 26: 686–690
- 10 Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiolato E, Pancani G, Angeli A (2001) Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 8: 135–147
- 11 Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M (2008) New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 22–32
- 12 Spitzweg C, Moris JC (2004) Gene therapy for thyroid cancer: current status and future prospects. *Thyroid* 14: 424–434
- 13 Schott M (2006) Immunesurveillance by dendritic cells: potential implications for immunotherapy of endocrine cancers. *Endocr Relat Cancer* 13: 779–795

## **Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome**

*J. Hoffmann, F. Zimmermann, T. Negele, F. W. Spelsberg, H. Fürst, B. Pöllinger, P. Schaffer*

### *Chirurgische Therapie*

Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom findet sich besonders bei älteren Patienten ab 65 Jahren. Es zählt zu den bösartigsten Malignomen überhaupt (medianes Überleben im Mittel 3–6 Monate) [1]. Die Patienten kommen in der Regel wegen Spätsymptomen zur Operation (24 % haben bei der Vorstellung beim Chirurgen bereits Stridor, 54 % Lymphknotenvergrößerungen, 40 % Dysphagie, bei 35 % der Patienten ist der Tumor größer als 4 cm) [2]. Da ein Großteil der Tumoren in den publizierten Serien inkomplett oder nicht reseziert war, muss neben der früheren Diagnosestellung die chirurgische Therapie bei diesem Krankheitsbild verbessert werden. Zu unterscheiden ist das anaplastische Karzinom von „kleinzelligen undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen“, hinter denen sich oftmals Schilddrüsen-Lymphome verbergen, welche eine bessere Prognose besitzen (Leukozyten-Antigen positiv). Diese sollten der kombinierten Radiochemotherapie zugeführt werden (außer Stadium IE ohne Organüberschreitung).

Die operative Therapie des anaplastischen Karzinoms zeichnet sich durch größtmögliche Radikalität aus. Die totale Thyreoidektomie mit der *En-bloc*-Resektion der zervikozentralen Lymphknoten unter Mitentfernung der kurzen geraden Halsmuskulatur hat sich hier als Standardverfahren etabliert [3]. Durch die Mitentfernung der geraden Halsmuskulatur lassen sich häufig Weichgewebsinfiltrate als Folge des kontinuierlichen bzw. diskontinuierlichen extrakapsulären Tumorstadiums erfassen. Da in 40 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vorliegen, ist die Lymphadenektomie gegebenenfalls unter Mitnahme der mediastinalen Lymphknoten klar indiziert. Stellt sich intraoperativ bei der Exploration ein Übergreifen auf das zervikolaterale Kompartiment bzw. dessen Lymphknoten dar, sollte zusätzlich bedarfsorientiert eine zervikolaterale Kompartimentresektion (Kompartiment II bzw. III) bei rechts- oder linksseitigen Schilddrüsen-

karzinomen durchgeführt werden. Eine ultraradikale Chirurgie mit Segmentresektion von Larynx, Trachea oder Ösophagus ist in einigen Serien nicht mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert [4] und zudem mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden [5].

Die Operation muss Bestandteil einer multimodalen Therapie sein. Trotzdem sind die Daten der multimodalen Therapie auch an großen Zentren bisher nicht befriedigend [6].

Patienten mit undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit pM0 und R0/R1-Resektion scheinen von einer ausgedehnten Chirurgie in Kombination mit der Radiotherapie > 30 Gy zu profitieren. Leider liegt meistens eine pN1- und R2-Situation vor, weshalb die 1-Jahres-Überlebensrate, nicht aber das mediane Überleben im Gesamtkollektiv verbessert werden konnte [7].

### Vorgehen bei inkompletter Operation

Sofern gemäß Operationsbericht und dem histologischen Befund Tumorreste zurückgeblieben sind und es sich nicht um eine technische Inoperabilität handelt, sollte eine Komplettierungsoperation durch einen onkologisch erfahrenen endokrinen Chirurgen sofort nach Erhalt der Histologie erfolgen. Es werden oft ausgedehnte extrathyreoidale Tumorresektionen notwendig mit einer entsprechenden perioperativen Morbidität.

### Präoperative Abklärung

Endoskopische Abklärung: Ergibt sich in der Kernspintomographie ein Anhalt für die Kompression oder Infiltration von Larynx, Trachea und/oder Ösophagus, muss eine endosonographische Untersuchung in Ergänzung zur Endoskopie zum Ausschluss der Tumorfunktion erfolgen. Die Sicherung eines intraluminalen Befalls bedeutet in der Regel die Indikation für nichtchirurgische Verfahren (z. B. palliative Einlage eines Tracheal-Stents). Die Infiltration sollte bei suspekten Befunden immer bioptisch gesichert werden.

Da die Haupttodesursache beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom die Kompression

durch die Infiltration der oberen Atemwege ist, sollte die Beseitigung des Primärtumors und Verhinderung des postoperativen Lokalrezidivs im Vordergrund stehen. Dies ist mit einer Verbesserung der Gesamtprognose vergesellschaftet.

**Erweiterte Resektionen:** Erweiterte Resektionen sind nur bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen indiziert. Ziel der erweiterten Resektion muss die lokoregionäre R0-Situation sein, welche eine gute Voraussetzung für die postoperative adjuvante Radiochemotherapie darstellt. Allerdings kann im Gegensatz zu medullären und differenzierten Schilddrüsenkarzinomen durch erweiterte Resektionen beim undifferenzierten Karzinom oft keine signifikante Verbesserung der Prognose bzw. Steigerung der Lebensqualität erreicht werden. Als lokale Bildgebung zur OP-Planung wird aktuell die MRT mit Gadolinium-Gabe durchgeführt nach routinemäßiger zervikaler Sonographie. Die intravenöse Gabe iodhaltiger Kontrastmittel (z. B. im Rahmen einer CT des Halses) ist auch bei undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen kontraindiziert, da in der definitiven Histologie Anteile eines differenzierten Karzinoms vorliegen können, die dann nicht mehr adjuvant mit Radioiod therapiert werden könnten.

#### Palliative Verfahren

Zur Palliation der für den Patienten quälenden Dyspnoe mit Stridor und Schleimretention bei tumorbedingten Trachealstenosen stehen mit der interventionellen Bronchoskopie effektive Verfahren zur Verfügung: die ablativ Therapie bei Tumorfiltration (Laser, Argon-Plasma-Koagulation) und die Stentimplantation bei Kompression der Trachea von außen oder zum Offenhalten der Trachea nach ablativer Therapie [8]. Beschichtete Stents können das erneute Einwachsen des Tumors in die Trachea verhindern, eine Wiederholung der endoskopischen Therapie ist beliebig oft möglich. Die therapeutische Bronchoskopie wird heute in der Regel mit flexiblem Gerät in Vollnarkose durchgeführt; entscheidend für ihren Erfolg bei diesen meist schwerkranken Patienten ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Narkosearzt und Endoskopiker sowie die entsprechende Expertise auf beiden Seiten. Für den Patienten kann hierdurch in

über 90 % der Fälle eine sofortige Verbesserung seiner respiratorischen Situation – und damit seiner Lebensqualität – auch bei höchstgradigen Stenosen erreicht und eine Tracheotomie wegen Trachealstenose vermieden werden.

#### *Radio- und Radiochemotherapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms*

Beim anaplastischen Karzinom ist in jeder klinischen Situation eine perkutane Radiotherapie indiziert, solange der Patient einen guten Allgemeinzustand bietet [9, 10, 11]. Dies gilt aufgrund der hohen Raten und des raschen Auftretens lokaler Tumorrezidive für organbegrenzte Tumoren unabhängig vom Ergebnis der Resektion (sowohl nach totaler Thyreoidektomie als auch nach inkompletter Debulking-Resektion) ebenso wie für primär irresektable Tumoren. Dabei wird die Bedeutung der aggressiven lokalen Therapie durch *Levendag et al.* [12] verdeutlicht: Patienten, die nach Radiotherapie nicht tumorfrei waren, boten nur eine mediane Überlebenszeit von 1,6 Monaten gegenüber 7,5 Monaten bei Patienten, die bei Therapieende zumindest lokal tumorfrei waren.

Eine möglichst radikale Tumorresektion scheint zwar prinzipiell bessere Ergebnisse zu erzielen als eine ausschließlich palliative Tumorreduktion [12, 13], dennoch stellt sich dem Strahlentherapeuten in der postoperativen Situation häufig das Problem einer fulminanten Tumorprogression schon vor Abschluss der Wundheilung. Auch die systemische Progression des häufig und frühzeitig metastasierenden anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms kann durch die Resektion nicht beeinflusst werden (bis zu 85 % Fernmetastasen) [13, 14]. Die mit einer zusätzlichen Operation verbundene Einschränkung der Lebensqualität ist daher sorgfältig gegenüber dem therapeutischen Nutzen individuell und interdisziplinär abzuwägen. Daher sollte vor allem bei den organüberschreitenden Tumoren häufiger die Indikation zur primären Radio- oder auch Radiochemotherapie gestellt werden, gegebenenfalls gefolgt von einer palliativen Resektion eines Resttumors [10, 11, 15].

Beim Vorliegen einer symptomatischen Kompression von Trachea und Ösophagus kann sich

dennoch, auch bei sicher nur inkomplett möglicher Tumorresektion, die Notwendigkeit einer effektiven lokalen Therapie ergeben, um den akuten Erstickungsstod zu verhindern und eine größtmögliche Lebensqualität zu erhalten. Hier sind dann die Möglichkeiten der Implantation eines Stents (vor allem bei trachealer Infiltration oder Kompression) oder der Anlage eines Tracheostomas (bei Infiltration in den Larynx oder den supralaryngealen Pharynx) mit jeweils direkt anschließender Radio- oder Radiochemotherapie gegenüber einer radikalen Thyreoidektomie zu diskutieren.

Im Rahmen kombinierter, simultaner Radiochemotherapien wurde zumeist Doxorubicin, eventuell in Kombination mit Cisplatin, eingesetzt. Hierdurch sind bildgebende Remissionsraten von bis zu 80 % erreichbar, die jedoch oft nur kurz anhalten und lediglich zu 2-Jahres-Überlebensraten von 9–20 % und einem medianen Überleben von 12 Monaten führen [16, 17]. Diese Ergebnisse liegen in ähnlichen Bereichen wie nach alleiniger perkutaner Radiotherapie, sodass die vermehrte Toxizität durch die zusätzliche Chemotherapie nicht immer vertretbar erscheint. Da jedoch in Einzelfällen mit multimodalen Konzepten auch unter Einsatz einer prä- oder postoperativen Radiochemotherapie Langzeitüberleben (10–20 % länger als 1–2 Jahre) und dauerhafte lokale Tumorkontrollen (40–60 %) erzielt werden [10, 18, 19], scheint ein aggressives Konzept vor allem bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand vertretbar. Möglicherweise werden die Ergebnisse der systemischen Therapie durch den Einsatz neuer Substanzen (z. B. Taxane) in Zukunft verbessert.

#### Strahlendosis und Dosierung der simultanen Chemotherapie

Es sollten Gesamtdosen von 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy pro Woche) oder von 50–56 Gy in akzeleriert-hyperfraktioniertem Schema (z. B.  $2 \times 1,6$  Gy pro Tag,  $5 \times$  pro Woche) eingesetzt werden [20]. Erfasst werden zumeist die Schilddrüse bzw. das Schilddrüsenbett und der lokoregionäre zervikale und obere mediastinale Lymphabfluss von Mandibula bis zur Trachealbifurkation, bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten auch kranial bis zur

Schädelbasis. Dabei ist ab einer Dosis von zirka 50 Gy in konventioneller bzw. von zirka 45 Gy in akzeleriert-hyperfraktionierter Applikation eine gezielte Dosiserhöhung im Bereich des bildgebend sichtbaren Tumors von zusätzlichen 9–15 Gy sinnvoll. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten (Karnowsky-Index  $< 70$ ) oder akuter Erstickungsgefahr sind höhere Einzeldosen ( $2,5$ – $3,0$  Gy) vertretbar, da späte Nebenwirkungen der Radiotherapie nicht zu befürchten sind und eine rasche Linderung erzielt werden muss. Eine Gesamtdosis von zirka 40–45 Gy erscheint dann sinnvoll, um schwere akute Toxizitäten (Tracheitis, Ösophagitis, nässende Hautreaktionen) zu vermeiden. Ergibt sich die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie (junge Patienten, guter Allgemeinzustand), wird  $1 \times$  pro Woche 20 mg Doxorubicin i.v., gegebenenfalls mit Cisplatin ( $1 \times 20$ – $40$  mg i.v. pro Woche), simultan zu einer hyperfraktionierten Radiotherapie  $2 \times 1,6$  Gy bis 56,0 Gy, appliziert [10, 16, 17]. Auch Paclitaxel erscheint erfolgversprechend [21, 22].

#### Literatur

- 1 Kobajashi, Asakawa H, Umeshita K, Takida T, Maruyama H, Matsuzuka F, Monden M (1996) Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 18: 36–41
- 2 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Juan Rosai, Shah JP, Frimgen AM, Stuart AK, Hölzer S (2000) For the US and German thyroid cancer study group: Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer* 89: 202–217
- 3 Dralle H, Gim O (1996) Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 67: 788–806
- 4 Gimm O (2001) Mini review thyroid cancer. *Cancer Lett* 163: 143–156
- 5 Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, Niederer B (1999) Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 384: 284–293
- 6 Giuffrida D, Gharib H (2000) Anaplastic thyroid carcinoma: Current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 11: 1083–1089
- 7 Machens A, Kinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dunst J, Dralle H (2004) Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 11: 373–380

- 8 Spelsberg FW, Hüttl TP, Reinmiedl J, Winter H, Weidenhagen R, Schildberg FW (2002) Endoskopische Therapie der Trachealstenose mit Laser, Argon-Plasma-Koagulation und/oder Stent. *Viszeralchirurgie* 37: 243–249
- 9 Grigsby PW (2004) Thyroid. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia: 1179–1200
- 10 Hundahl SA, Clark OH (2001) Cancer of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Lenhard RE, Ossteen RT, Gansler T (eds) *The American Society's Clinical Oncology*. American Cancer Society: 633–651
- 11 Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, Hjelm Skog AL, Wallin G (2002) Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated and surgery. *Br J Cancer* 86: 1848–1853
- 12 Levendag PC, De Porre PM, van Putten WLJ (1993) Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 125–128
- 13 Scheumann GF, Wegener G, Dralle H (1990) Radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiotherapie versus multimodalem Therapieschema beim undifferenzierten Schilddrüsenkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 102: 271–273
- 14 Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, Iwasaki H, Ito K (2002) The important role of operations in the management of anaplastic carcinoma. *Surgery* 131: 245–248
- 15 Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woebler KA, McMillan A (2005) Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 103(7): 1330–1335
- 16 Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vidnik A (2001) Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 27: 260–264
- 17 Kim JH, Leeper RD (1987) Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 60: 2372–2375
- 18 Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56: 2155–2160
- 19 Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY, Clark OH (2001) Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 91: 2335–2342
- 20 Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW (2002) Anaplastic Thyroid Carcinoma: Comparison of Conventional Radiotherapy and Hyperfractionation Chemoradiotherapy in Two Groups. *Am J Clin Oncol* 25: 442–446
- 21 Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ (2002) The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9: 57–64
- 22 Ain KB (1998) Anaplastic thyroid carcinoma. Behavior, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 8: 715–726
- 23 National Comprehensive Cancer Network (2007) *Thyroid Carcinoma, Anaplastic Carcinoma*. Version 2

### Therapie seltener und sekundärer Tumoren der Schilddrüse

*T. Negele, T. Mussack, F. Zimmermann,  
B. Schneider, H. Fürst, G. Assmann, A. Trupka*

#### *Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome*

#### Groß- (tall cell) und hellzellige Karzinome

Diese beiden Varianten des papillären (tall cell) und follikulären (hellzelligen) Schilddrüsenkarzinoms sind durch eine vergleichsweise schlechtere Prognose mit häufigen Metastasen in Lunge (30 %) und einem Verlust der Iodspeicherung (50 %) gekennzeichnet. Die Mortalität beträgt etwa 70 % innerhalb der ersten 7 Jahre nach Diagnosestellung.

Die initiale Therapie ist die totale Thyreoidektomie mit meist zentraler und ipsilateraler, systematischer Lymphadenektomie (Evidenzgrad IV/V, Empfehlung Klasse C) [1]. Da es häufig erst im Krankheitsverlauf zu einem Verlust der Iodspeicherpotenz kommt, ist eine hochdosierte, postoperative Radioiodtherapie (> 150 mCi <sup>131</sup>Iod), vor allem beim Nachweis chirurgisch nicht resezierbarer Fernmetastasen, indiziert. Es sollte in jedem Falle nach Diagnosesicherung eine Schnittbildgebung ohne Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt werden, um nicht iod-speichernde Tumoren zu entdecken. Wenn möglich, sollten diese auch bei noch vorhandener Iodspeicherung reseziert werden. Eine Optimierung der Radioiodtherapie durch Reduktion der Tumorlast ist dadurch möglich. Erscheint eine Radioiodtherapie nicht sinnvoll und liegt keine R0-Resektion vor, so sollte eine postoperative perkutane Radiotherapie (Gesamtdosis 54–60 Gy je nach Resektionsergebnis) erwogen werden [1]. Bei einer dif-

füsen Metastasierung ohne Möglichkeiten der Resektion und bei fehlender Iodspeicherung steht als einzige Therapie die Suppression des TSH zur Verfügung. Eine effektive Chemotherapie existiert derzeit nicht.

### Onkozytäre Karzinome (oxyphile Tumoren)

Diese Varianten der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die sich hinsichtlich der höheren Metastasierungspotenz (zirka ein Drittel entwickelt Fernmetastasen) und der krankheitsspezifischen Mortalität (zirka 30 % nach 10–20 Jahren) von der Mehrzahl der differenzierten Schilddrüsenkarzinome unterscheiden, haben häufig die Fähigkeit zur Iodspeicherung verloren. Das onkozytäre papilläre Schilddrüsenkarzinom ist sehr selten. Die oxyphile Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms wurde früher auch als onkozytäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom oder als Hürthle-Zell-Karzinom bezeichnet. Der Begriff des Hürthle-Zell-Tumors bzw. -Karzinoms sollte entsprechend den Richtlinien der WHO-Klassifikation nicht mehr gebraucht werden. Die oxyphile (onkozytäre) Variante macht etwa 20 % der follikulären Schilddrüsenkarzinome aus. Die operative Primärtherapie ist die totale Thyreoidektomie mit befundorientierter, zentraler und gegebenenfalls ipsilateraler Lymphadenektomie und unterscheidet sich somit nicht von der anderer differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Evidenzgrad IV/V, Empfehlung Klasse C). Anschließend erfolgt stets eine Radioiodtherapie zur Elimination des Restschilddrüsengewebes und zum Ausschluss iodspeichernder Metastasen. In Abhängigkeit von der Radikalität und Vollständigkeit der Resektion und der Ausdehnung des Tumors wird eine perkutane Radiotherapie empfohlen. Hierbei sollten Gesamtdosen von 54–60 Gy appliziert werden [1, 2].

### Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Inselzelltumoren)

Gering differenzierte Karzinome (insular carcinoma) entstammen dem Follikelepithel und nehmen in ihrem Verhalten eine Position zwischen den hochdifferenzierten follikulären bzw. papillären Schilddrüsenkarzinomen und dem undifferenzierten anaplastischen Karzinom ein. Die Tumoren verhalten sich sehr aggressiv und führen

zu einer hohen Mortalität (zirka 35 %) auf dem Boden lokoregionärer Rezidive und häufig diffuser Metastasierung. Aufgrund der Entdifferenzierung ist ein weitgehender Verlust und eine Inhomogenität der Iodspeicherungen häufig [3, 4]. Die operative Primärtherapie ist die totale Thyreoidektomie mit befundorientierter, zentraler und gegebenenfalls ipsilateraler Lymphadenektomie (Evidenzgrad IV/V, Empfehlung Klasse C) [1, 3]. Findet sich eine Iodspeicherung nach der initialen ablativen Radioiodtherapie, sollte auch im Verlauf eine Radioioddiagnostik und im Falle einer ausreichenden Speicherung eine Radioiodtherapie erfolgen, wobei der Einsatz sehr hoher Strahlendosen diskutiert wird (300–600 mCi <sup>131</sup>Iod pro Applikation, gegebenenfalls i.v.). Aufgrund der häufig geringen oder fehlenden Iodspeicherung wird eine Schnittbildgebung empfohlen, um nicht iodspeichernde Tumoren zu entdecken. Makroskopische Tumoren werden vor Einsatz einer Radioiodtherapie oder perkutanen Radiotherapie reseziert. Eine Optimierung der Radioiodtherapie bzw. eine Reduzierung des Tumorloads ist dadurch möglich. In Abhängigkeit von der Radikalität und Vollständigkeit der Resektion und der Ausdehnung des Tumors wird eine perkutane Radiotherapie empfohlen. Hierbei sollten Gesamtdosen von 54–60 Gy appliziert werden. Allerdings ergaben sich sowohl für die Radiotherapie als auch für die Radioiodtherapie bislang keine positiven Effekte für die Langzeitprognose [1, 3, 4]. Auf eine Chemotherapie kann bei fehlendem Nachweis einer Effektivität verzichtet werden.

### Mukoepidermoidkarzinom

Die Prognose dieser Tumorerkrankung gilt als ungünstig, auch wenn adäquate Nachbeobachtungszeiten fehlen. Es sollte primär eine totale Thyreoidektomie mit befundorientierter, systematischer Resektion der lokoregionären Lymphknoten vorgenommen werden, da diese häufig befallen sind (30 %). Obwohl ein Ansprechen auf Chemo- oder Radiotherapie nicht beschrieben ist, sollte im Falle eines lokal ausgedehnten Tumorwachstums (T3) sowie bei Lymphknotenfiliae eine perkutane Radiotherapie erfolgen (kumulative Dosen von zirka 54–60 Gy) [5]. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

### Primäre thymusartige Tumoren der Schilddrüse

Die thymusartigen Tumoren der Schilddrüse haben eine vergleichsweise günstige Prognose und werden analog den intrathorakalen Thymustumoren therapiert. Die radikale Resektion ist die Therapie der Wahl, bei tumorpositiven Lymphknoten wird zusätzlich eine Radiotherapie empfohlen (Evidenzgrad IV, Empfehlung Klasse B). Liegt primär eine Irresektabilität vor oder gelingt keine R0-Resektion, wird radioonkologisch behandelt, da diese Tumoren als sehr strahlensensibel gelten [4]. Es sollten Gesamtdosen von mehr als 50 Gy angestrebt werden [6]. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

### Maligne adulte Teratome der Schilddrüse

Die Prognose dieser Erkrankung ist sehr ungünstig und ähnelt der des anaplastischen Karzinoms. Die Ansprechraten auf Chemo- und Radiotherapie sind äußerst gering. Daher bietet lediglich die radikale Resektion, möglicherweise gefolgt von einer Radiochemotherapie, eine Aussicht auf kurz- und mittelfristige Tumorkontrolle. Aufgrund des lokal invasiven Charakters und der hohen Metastasierungspotenz haben allerdings auch diese Eingriffe zumeist nur rein palliativen Charakter. Ist keine Resektion möglich, kann eine alleinige perkutane Radiotherapie zur Vermeidung lokaler Symptome versucht werden. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll [7, 8].

### *Seltene nichtepitheliale Tumoren der Schilddrüse*

#### Lymphome

Die häufigsten Lymphome der Schilddrüse sind Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe, jedoch können nahezu alle Subtypen auftreten [9]. Aus diesem Grund kommen auch in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung primär konservative Therapien (Chemo- und/oder Radiotherapie) infrage. Finden sich Anteile eines hochmalignen Lymphoms, sollte eine Chemotherapie mit CHOP (4–6 Zyklen), gefolgt von einer Radiotherapie (40 Gy bei kompletter Remission, 50–60 Gy bei bildgebendem Tumorest) durchgeführt werden (Evidenzgrad IV,

Empfehlung Klasse B) [10]. Hierdurch sind 8-Jahres-Überlebensraten von nahezu 100 % erzielbar. Liegt hingegen ein niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (MALT) in einem frühen Tumorstadium vor (Stadium I–II EA), kann eine alleinige Radiotherapie mit kumulativen Dosen von bis zu 50 Gy vorgenommen werden. Kontrovers diskutiert wird für diese Tumorentität nach wie vor die alleinige Hemithyreoidektomie (Evidenzgrad IV, Empfehlung Klasse C) [10, 11].

Chirurgische Eingriffe können im Sinne einer Debulking-Operation die Prognose der Patienten nicht verbessern. Sie sind aufgrund der guten Ergebnisse der konservativen Therapien lediglich der Diagnosesicherung vorbehalten, wenn dies mit der Feinnadelaspirationsbiopsie nicht gelingt (Evidenzgrad IV, Empfehlung Klasse C) [10]. Problematisch nach FNA-Biopsie kann die differenzialdiagnostische Klärung zwischen kleinzelligem, anaplastischem Karzinom und Hashimoto-Thyreoiditis oder MALT- und diffus-gemischt-großzelligem Lymphom sein. Bei der offenen Biopsie wird deshalb möglichst eine Hemithyreoidektomie des betroffenen Schilddrüsenlappens durchgeführt. Die endgültige histologische Diagnose entscheidet dann über das weitere Vorgehen.

#### Hämangioendotheliome und epitheloide Angiosarkome

Typisch für den Krankheitsverlauf ist das Auftreten von hämorrhagischen Fernmetastasen. Die Therapie dieser Erkrankung zielt bei fehlender Effektivität von Chemo- und Radiotherapie auf die angiographische Embolisation und/oder Resektion dieser Filiae ab. Eine radikale Resektion des Primärtumors ist aufgrund der Rezidivhäufigkeit und raschen Progredienz der Metastasierung mit Überlebensraten von wenigen Monaten nur selten gerechtfertigt [12]. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

#### Sarkome der Schilddrüse

Die Behandlung dieser Entität ist vergleichbar mit der von Sarkomen anderer Lokalisationen: Im Vordergrund steht die onkologisch radikale Resektion des Primärtumors, die auf eine R0-

Resektion abzielen muss. Findet sich ein organüberschreitendes Wachstum oder eine nicht sicher vollständige Resektion, sollte eine postoperative Radiotherapie mit Gesamtdosen von 60–66 Gy angestrebt werden. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie der typischen Schilddrüsensarkome des Erwachsenenalters (Synovialsarkome, Liposarkome) ist hingegen ungeklärt, sodass auf diese Behandlung primär verzichtet werden sollte [13]. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

### *Sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse*

#### Vorbemerkungen

Unter den Begriffen „Sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse“ oder „Sekundäre Struma maligna“ werden Tumoren der Schilddrüse zusammengefasst, die entweder durch direkte Infiltration von Primärtumoren aus der Umgebung oder durch hämatogene Metastasen anderer Organkarzinome entstanden sind. Die Inzidenz von Metastasen in der Schilddrüse liegt in Autopsiestudien mit knapp 25 % höher als die primärer Schilddrüsenkarzinome. Sie sind somit viel häufiger als vielfach vermutet. Nur etwa 10 % der Metastasen in der Schilddrüse sind bei fortgeschrittenem metastasierten Leiden klinisch bekannt. Dabei überwiegen in abnehmender Häufigkeit Metastasen von Nierenzell- (55 %), Lungen- und Mammatumoren [14]. Nicht selten sind dabei diese Metastasen die Erstmanifestation der Erkrankung. Aus pathomorphologischer Sicht kann die Abgrenzung einer hellzelligen Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms zu einer Metastase eines hellzelligen Nierenzellkarzinoms (bei fehlendem Nachweis immunhistochemischer Marker) große Probleme bereiten. Hier muss klinisch obligat ein Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden.

#### Diagnostik

Bei jedem Patienten mit einer malignen Erkrankung sollte ein neu aufgetretener, klinisch suspekter Knoten der Schilddrüse an das Vorliegen einer Metastase denken lassen (Abbildung 7). Beim Nierenzellkarzinom sind hierbei zum Teil sehr große Latenzzeiten von durchschnittlich 8,8 Jahren beschrieben [15]. Die Feinnadelaspi-

rationszytologie kann in den meisten Fällen (bis 80 %) Klärung bringen und ist somit unerlässlich. Ist die Metastase gesichert, stellt sich die entscheidende Frage, ob es sich um eine solitäre Metastase handelt oder ob eine disseminierte Erkrankung vorliegt. Entsprechend muss die Diagnostik abhängig vom Primärtumor erweitert werden.

#### Therapie

Beim Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Resektion solitärer Metastasen in der Schilddrüse (die auch multifokal sein können) durchaus gerechtfertigt. Dabei wurden nach Resektion Überlebenszeiten von 3–6 Jahren berichtet [15]. Hier, wie auch bei allen anderen Tumorentitäten, sollte der Entschluss zur Resektion in ein multidisziplinäres Behandlungskonzept eingebunden werden. Insbesondere ist die Notwendigkeit einer Radio- oder Chemotherapie zu überprüfen. Nicht selten treten Metastasen der Schilddrüse erst im Endstadium einer Tumorerkrankung auf. Dies gilt vor allem für Lungenkarzinome, maligne Melanome und Ösophaguskarzinome. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt selten mehr als 2 Monate.

#### Literatur

- 1 Carling T, Ocal IT, Udelsman R (2007) Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 31: 916–923
- 2 Agha A, Glockzin G, Woenckhaus M, Dietmaier W, Iesalnieks I, Schlitt HJ (2007) Insular carcinomas of the thyroid exhibit poor prognosis and long-term survival in comparison to follicular and papillary T4 carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 392: 671–677
- 3 Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Petric R, Pilko G (2006) Aggressiveness of therapy and prognosis of patients with Hürthle cell papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 16: 67–72
- 4 Lai HW, Lee CH, Chen JY, Tseng LM, Yang AH (2006) Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg* 203: 715–722
- 5 Bhandarkar ND, Chan J, Strome M (2005) A rare case of mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Am J Otolaryngol* 26: 138–141

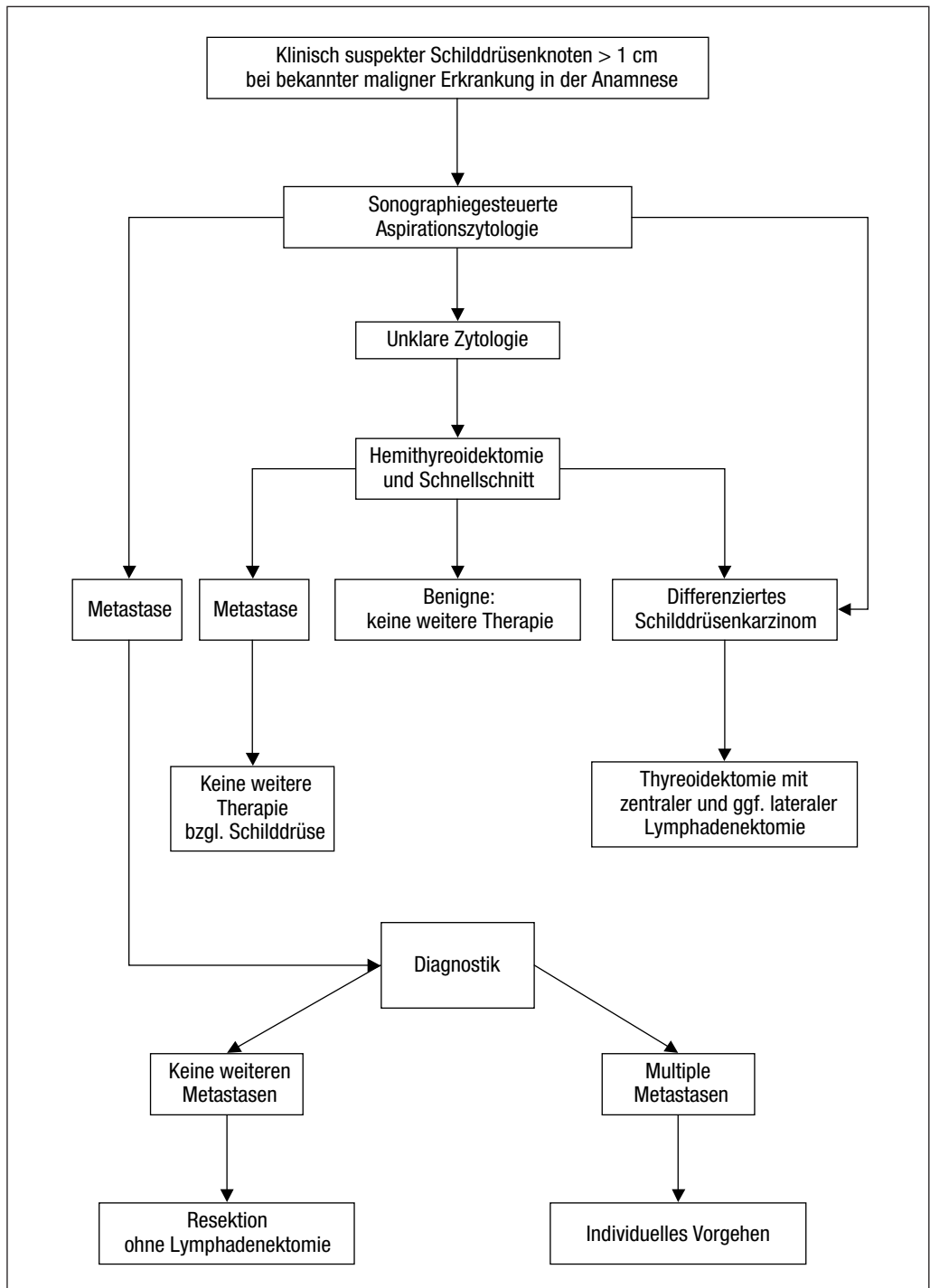


Abbildung 7. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei klinisch suspektem Schilddrüsenknoten mit bekannter maligner Erkrankung in der Anamnese.

- 6 Roka S, Kornek G, Schüller J, Ortman E, Feichtinger J, Armbruster C (2004) Carcinoma showing thymic-like elements - a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg* 91: 142–145
- 7 Martins T, Carrilho F, Gomes L, Mesquita C, Martins MJ, Carvalheiro M (2006) Malignant teratoma of the thyroid: case report. *Thyroid* 16: 1311–1313
- 8 Tsang RW, Brierley JD, Asa SL, Sturgeon JF (2003) Malignant teratoma of the thyroid: aggressive chemoradiation therapy is required after surgery. *Thyroid* 13: 401–404
- 9 Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL (2000) Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 24: 623–639
- 10 Mack LA, Pasiaka JL (2007) An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. *World J Surg* 31: 978–986
- 11 Briggs JH, Algan O, Miller TP, Oleson JR (2002) External beam radiation therapy in the treatment of patients with extranodal stage I non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 25: 34–37
- 12 Hassan I, Barth P, Celik I, Hoffmann S, Langer P, Ramaswamy A, Wagner HJ, Rothmund M, Zielke A (2005) An authentic malignant epithelioid hemangioendothelioma of the thyroid: a case report and review of the literature. *Thyroid* 15: 1377–1381
- 13 Sniezek JC, Holtel M (2003) Rare tumors of the thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 36: 107–115
- 14 Mirallié E, Rigaud J, Mathonnet M, Gibelin H, Regenet N, Hamy A, Bretagnol F, de Calan L, Le Néel JC, Kraimps JL (2005) Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *J Am Coll Surg* 200: 203–207
- 15 Cichon S, Anielski R, Konturek A, Barczynski M, Cichon W (2006) Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg* 391: 581–587

### Therapie von Metastasen und Rezidiven

*H. Vogelsang, B. Halve, K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Ladurner, T. Mussack, T. Negele*

#### *Therapie lokaler Rezidivtumoren und Metastasen der Schilddrüsenkarzinome*

Die Therapie lokaler Tumorrezidive differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist primär eine operative. Ziel sollte die komplette Resektion des Tumors (R0-Resektion) sein, in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Alter, der Begleiter-

krankungen und dem Nachweis von Metastasen kann auch ein Tumor-Debulking erwogen werden. Anschließend wird bei speichernden Tumoren eine Radioiodtherapie vorgenommen. Gelingt keine R0-Resektion oder findet sich keine Speicherung in der Iodszintigraphie, kann eine perkutane Radiotherapie durchgeführt werden. Liegt initial bereits ein nicht resektables Tumorrezidiv vor, wird in Abhängigkeit vom Ergebnis der Iodszintigraphie eine Radioiodtherapie mit anschließender perkutaner Radiotherapie oder gleich eine externe Radiotherapie vorgenommen. Ziel der Behandlung bei differenzierten Tumoren sollte trotz der Rezidivsituation die langfristige lokale Tumorkontrolle sein [1, 2].

Bei jeder Metastasierung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist zunächst die Option der Operation mit vollständiger oder nahezu vollständiger Resektion und die Radioiodtherapie zu prüfen. Schmerzhaftes bzw. frakturgefährdende Knochenmetastasen und Hirnfiliae stellen eine Indikation zur gegebenenfalls zusätzlichen perkutanen Radiotherapie bei allen histologischen Untergruppen des Schilddrüsenkarzinoms dar. Bei gut differenzierten Tumoren kann auch die Resektion einer Hirnfilia sinnvoll sein, insbesondere bei kritischer, jedoch gut zugänglicher Lage (z. B. Kleinhirn). Gegebenenfalls sollte eine perkutane Radiotherapie angeschlossen werden. Radikale Konzepte sind gerade bei zerebraler Metastasierung sinnvoll, da die Prognose dieser Patienten günstiger zu sein scheint als bei anderen Metastasierungsorten [3]. Auch bei Lymphknotenmetastasen des Mediastinums kann eine palliative Radiotherapie zur Behandlung von Dyspnoe und Hustenreiz oder Dysphagie effektiv sein. Prinzipiell sollten bei der Indikationsstellung die trotz einer Metastasierung mitunter langen Überlebenszeiten (bis zu 20 Jahre) gerade bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen berücksichtigt werden, sodass auch ein kombiniertes operatives und radiotherapeutisches Vorgehen sinnvoll sein kann [2].

Bei differenzierten follikulären und papillären Karzinomen sowie beim medullären Karzinom wird eine Indikation zur Chemotherapie bei progredienten symptomatischen Fernmetastasen oder inoperablen Lokalrezidiven gesehen, wenn andere therapeutische Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Hier muss immer die Symptomatik

des Tumorprogresses gegen die Nebenwirkungen der Chemotherapie abgewogen werden. Zum Einsatz kommen zumeist Doxorubicin mit Ansprechraten von bis zu 30 %, aber auch Cisplatin, 5-Fluorouracil und Bleomycin, ohne dass bislang eine Verbesserung des Überlebens gesichert wäre. Die Wirksamkeit beim anaplastischen Karzinom ist noch geringer, sodass trotz der häufigen Metastasierung nur selten die Indikation zur Chemotherapie besteht. Neuere Studien (Phase II) berichten bei schnell wachsenden, nicht iod-speichernden papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen über eine gute Tumorkontrolle durch Thalidomid (50 % Stable disease für 4–6 Monate) [4]. Auch der Einsatz von Tyrosin- oder Multikinase-Inhibitoren (Axitinib, Semaxinib, Motesanib) scheint unter Studienbedingungen (Phase II) für diese Tumorentitäten vielversprechend zu sein (25 % Stable disease für 4–13 Monate; medianes progressionsfreies Überleben 19 Monate) [5]. Im weiteren Verlauf dedifferenzieren 2–5 % aller Schilddrüsenkarzinome und sind somit der Radioiodtherapie nicht mehr zugänglich. Eine künftige Option scheint hierbei die Redifferenzierung durch oral verabreichtes Rosiglitazon (Avandia®) zu sein, da in Phase-II-Studien ein erneuter Radioiod-Uptake bei initial Radioiod-negativen Patienten möglich war [6] (siehe auch Kapitel Nichtoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome).

### Strahlendosis

Bei der Radiotherapie von irresektablen Tumorrezidiven sollten Gesamtdosen von bis zu 70 Gy in konventioneller Fraktionierung ( $5 \times 1,8$ – $2,0$  Gy pro Woche) eingesetzt werden. Dabei ist ab einer Dosis von zirka 50 Gy eine gezielte Dosiserhöhung im Bereich des bildgebend sichtbaren Tumors von zusätzlichen 10–20 Gy unter Aussparung der regionären Lymphbahnen sinnvoll.

Die Dosis bei der Bestrahlung von Metastasen liegt üblicherweise zwischen  $10 \times 3$  Gy bis 30 Gy und maximal von  $25 \times 1,8$ – $2,0$  Gy bis 50 Gy (vor allem bei nichtoperierten, singulären Filiae). Vor allem bei guter Lebenserwartung sollten zur Vermeidung späterer Toxizitäten kleinere Einzeldosen eingesetzt und kumulativ hohe Gesamtdosen angestrebt werden. Bei 1–3 Hirnfiliae

ist der Einsatz einer stereotaktischen Radiotherapie (entweder fraktioniert oder einzeitig als Radiochirurgie) gerechtfertigt [2].

Aufgrund der häufig sehr langsamen Tumorprogression von differenzierten Schilddrüsentumoren werden diese unter Umständen erst spät symptomatisch. Neben dem operativen Debulking sollte im Einzelfall bei inoperablen großen Tumoren auch die Möglichkeit anderer tumor-massenreduzierender Verfahren, wie Embolisationen, gegebenenfalls kombiniert bzw. gefolgt von Radioiodtherapie oder perkutaner Radiotherapie, erwogen werden. Im Vordergrund sollte dann weniger die kurative Behandlung als vielmehr die individuelle Lebensqualität stehen.

### *Chirurgische Therapie des rezidivierten Schilddrüsenkarzinoms*

#### Resektion des lokoregionären Rezidivs

Bei der Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind zwei verschiedene Ausgangssituationen zu unterscheiden:

- a) Nach inkompletter Voroperation (R1- oder R2-Resektion, unvollständige Thyreoidektomie, unzureichende oder fehlende Lymphadenektomie) erfolgen häufig wiederholte Radioiodtherapien, in manchen Einrichtungen mit additiver perkutaner Radiotherapie mit zirka 60 Gy Herddosis. Im Verlauf der nächsten Monate bis Jahre zeigt sich eine lokoregionäre Tumorprogression bzw. ein Rezidiv.
- b) Nach R0-Resektion und totaler Thyreoidektomie mit stadiengerechter zentraler bzw. ergänzender lateraler Lymphadenektomie stellen sich ein Lokalrezidiv oder regionäre ipsi- bzw. kontralaterale Lymphknotenmetastasen dar.

zu a): In der Regel liegt zumindest eine erfolgreiche Radioiodrestablation von verbliebenem Schilddrüsenengewebe vor. In die Therapieentscheidung gehen jetzt zusätzliche Aspekte des Therapieverlaufs mit ein. Wesentlich erscheint zunächst eine Differenzierung zwischen einem Tumorbefund im Schilddrüsenlager (Lokalrezidiv, zentrale Lymphknotenmetastase) und einer eindeutigen Lymphknotenmetastasierung. Ein konventionell bildgebend darstellbarer Lokal-

befund sollte nach Möglichkeit exzidiert oder nahezu vollständig reseziert werden. Bei Iodspeicherpotenz erfolgt eine additive Radioiodtherapie, gegebenenfalls bei fehlender Iodspeicherpotenz und fehlender R0-Resektion eine perkutane Radiotherapie. In Abhängigkeit von der Befundgröße und seiner intraoperativen Auffindbarkeit, die z. B. durch eine vorausgegangene perkutane Radiotherapie oder bereits wiederholte Voroperation stark beeinträchtigt ist, kann eine Gamma-Detektionssonde nach Gabe einer Iod-Spürdosis, gegebenenfalls auch eine PET-Sonde nach Gabe von FDG, die Lokalisation und komplette Resektion erleichtern [7]. Das zu wählende Radikalitätsausmaß ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen beeinflusst. Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist abhängig von dem Nachweis vorhandener Lymphknotenmetastasen bzw. des Umfangs der vorausgegangenen Lymphadenektomie. Eine initial unterlassene oder insuffiziente Lymphadenektomie sollte systematisch komplettiert werden [8].

zu b): Die biologische Aggressivität des Tumors ist durch Indikatoren charakterisiert: das tumorfreie Intervall, eine Größenprogredienz, Fernmetastasen und ein geänderter Differenzierungsgrad/Entdifferenzierung. Eine angestrebte Radikalität bei erneutem operativen Vorgehen ist auch von der Radioiodspeicherpotenz abhängig.

Hierbei ist zu berücksichtigen, ob bei primär onkozytärer Differenzierung des Tumors trotz hohem Differenzierungsgrad nie oder kaum eine Radioiodspeicherpotenz gegeben war. Während eine fehlende Radioiodspeicherpotenz bei biologisch geringer Aggressivität zu einem weitgehend radikalen chirurgischen Vorgehen Anlass gibt, können eine erhaltene Radioiodspeicherpotenz, aber auch ein sehr rasches Tumorwachstum mit Fernmetastasierung einen weniger radikalen operativen Ansatz bedingen. Gelegentlich besteht ein diskrepantes Progressionsverhalten zwischen stabilen Fernmetastasen und Progredienz eines Lokalrezidivs. Unter palliativen Gesichtspunkten ist der Aspekt der primär bedrohenden Symptomatik zu berücksichtigen. Lymphknotenmetastasen im ehemaligen Lymphadenektomie-Operationsgebiet werden selektiv, Lymphknotenmetastasen jenseits des ehemaligen Operationsgebietes ergänzend systematisch reseziert.

Vor einer Re-Operation müssen zahlreiche patienten-, tumor- und therapiebezogene Befunde geprüft werden, die für eine differenzierte Indikationsstellung relevant sind (Tabelle 10). Radioioddiagnostik, Bildgebung und Voroperation beeinflussen die Indikationsstellung zur Operation, zusammen mit dem Re-Operationsergebnis auch die Indikation zur Nachbehandlung (Abbildung 8).

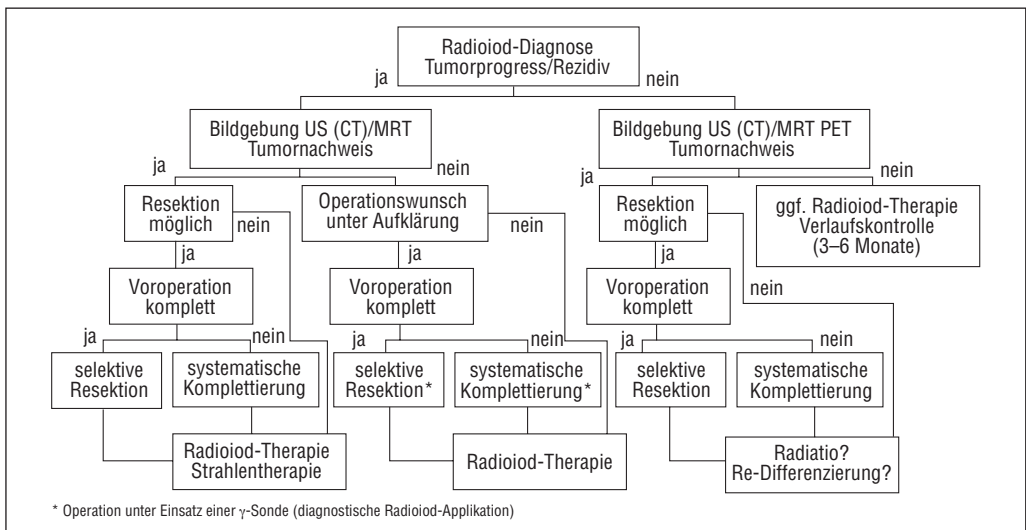


Abbildung 8. Therapie-Algorithmus bei Tumorprogress bzw. Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

### Multiviszzerale Resektion inklusive Trachea und Ösophagus

Eine multiviszzerale Resektion von Ösophagus und/oder Trachea ist nur dann indiziert, wenn dadurch eine R0-Resektion erreichbar ist [9]. Eine präoperative Tracheoskopie, Ösophagoskopie sowie der Operationsbericht und histologische Befund erlauben eine Einschätzung einer Infiltration der Trachea bzw. des Ösophagus. Eine innige Adhärenz eines Lokalrezidivs zum Ösophagus

oder zur Trachea bei fehlendem Nachweis eines präoperativen Tumoreinbruchs sollte zunächst dazu führen, den Tumor in seiner äußersten Schicht stumpf auszulösen. Hierzu sollte gegebenenfalls die Muskulatur des Ösophagus inzidiert werden und partiell am Tumor verbleiben. Im Bereich der Trachea muss die vermeintliche äußere Kapsel scharf inzidiert und gegebenenfalls tangential die Tracheawand mitreseziert werden [8, 10]. Zeigt sich bereits präoperativ eine Infiltration der Trachea, so kann in Abhängigkeit von

Tabelle 10. Befunde vor Re-Operation.

| Grundsätzlich immer                                  |   |  |
|--|---|--|
| Patientenbezogen                                     | Risikoprofil  |  |
|  | Alter   |  |
| Tumorbezogen   | hereditäre Tumordisposition                                   |  |
|  | Patientenwunsch nach Aufklärung                               |  |
|  | vorausgegangene Histologiebefunde                             |  |
|  | histologischer Subtyp   |  |
|  | Differenzierungsgrad (insbesondere bei wiederholten Befunden) |  |
|  | R-Kategorie   |  |
|  | Multifokalität  |  |
|  | LK-Metastasen (prä-/intraoperativ)                            |  |
|  | Rekurrensparese präoperativ                                   |  |
|  | zervikaler Sonographiebefund (prä-/intraoperativ)             |  |
| Therapiebezogen                                      | Kalzitonin (basal, stimuliert)/CEA                            |  |
|  | V. a. Fernmetastasen  |  |
|  | OP-Datum  |  |
|  | OP-Bericht  | Resttumorgewebe                        |
|  |   | Restschilddrüsenewebe                  |
|  |   | Dokumentation zu den Epithelkörperchen |
|  | Schnittführung (Höhe/Länge)                                   |  |
|  | Ausmaß der Lymphadenektomie                                   |  |
| Nach abgeschlossener Primärtumorthherapie im Verlauf |   |  |
| Progressionsverhalten                                | zeitlicher Verlauf  |  |
|  | Ausmaß (lokal, regional, distant)                             |  |
|  | hTG-Wert  |  |
|  | Radioiodspeicherhalten  |  |
|  | FDG-PET-Befund bei Radioiodnegativen Patienten                |  |
|  | Strahlentherapiebericht                                       |  |
|  |   |  |

den geschilderten Indikationskriterien vorzugsweise eine partielle Trachearesektion mit Naht oder Segmentresektion erfolgen. Eine Infiltration des Ösophagus kann nur dann geplant mit einer transmuralen Resektion versorgt werden, wenn ein freies, mikrovaskulär anzuschließendes Dünndarminterponat platziert wird. Eine oberflächliche Infiltration von Trachea und Ösophagus erlaubt das Belassen eines geringen Resttumors zur Gewährleistung des Organerhalts unter der Prämisse einer nachfolgenden additiven Radioiodtherapie. Allerdings stellt das lokale Tumorstadium mit Kompression die häufigste Todesursache dar. Bei Infiltration des N. laryngeus recurrens und erhaltener Funktion sollte ein Erhalt angestrebt werden. Bei mikroskopisch verbliebenen Tumorresten am N. laryngeus recurrens ist das Überleben und die Rezidivrate im Vergleich zur Resektion des Nerven nicht erhöht.

### Lymphadenektomie

Grundsätzlich sollte die Lymphadenektomie systematisch *en bloc* in einem Kompartiment durchgeführt werden. Ein „berry picking“ ist abzulehnen, da Areale mit extranodaler Lymphangiosis carcinomatosa nicht reseziert werden, die *En-bloc*-Situation ein Auffinden der nächstgelegenen Lymphknoten erleichtert und damit eine weitgehende Vollständigkeit der Lymphadenektomie ermöglicht. Während eine systematische Standardlymphadenektomie knapp oberhalb und unterhalb des Schilddrüsenlagers auch lateral der großen Gefäße über einen Collierschnitt durchführbar ist, bedarf eine erweiterte systematische Lymphadenektomie einer U-förmigen Schnittverlängerung nach kranial entlang des Vorderrandes des M. sternocleidomastoideus.

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom, aber auch bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung differenzierter Schilddrüsenkarzinome, ist eine erweiterte Lymphadenektomie auch zwischen den zervikalen Plexusfasern durchzuführen. Besonders zu beachten ist der jeweilige Venenwinkel mit Einmündung des Ductus thoracicus major links und minor rechts. Nach vorausgegangener systematischer Lymphadenektomie sollte bei Entfernung einzelner Restlymphknoten über den jeweilig nachweisbaren Herdbefund hinaus die unmittelbare Umgebung in die Resek-

tion mit einbezogen werden. Häufig finden sich dann noch weitere kleine Lymphknoten in der Umgebung.

### Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Bei einem kleinen Anteil an Restschilddrüsengewebe und normwertigem basalen und stimulierten Kalzitinin kann insbesondere bei sporadischen Karzinomen von einer Re-Operation abgesehen werden. Persistiert nach dem Ersteingriff Kalzitinin, muss die Lokalisation der mangelnden Radikalität im Rahmen des Ersteingriffes definiert werden. Zeigt die Primärtumor-Histologie im Rahmen des Ersteingriffes einen perithyreoidal übergreifenden Tumor, ist hier eine *En-bloc*-Nachresektion anzustreben. Die Bewertung der Qualität der Lymphadenektomie erfolgt über die Anzahl entfernter Lymphknoten in den einzelnen Kompartments. So werden im Mittel aus dem zentralen und mediastinalen Kompartiment 10, im lateralen Kompartiment 20 Lymphknoten erwartet. Eine über das zentrale und tumorseitige laterale Kompartiment hinausgehende Lymphadenektomie im kontralateralen und gegebenenfalls mediastinalen Kompartiment ist dann durchzuführen, wenn präoperativ bildgebend oder palpatorisch in dieser Lokalisation Lymphknotenmetastasen nachweisbar sind bzw. zentrale oder laterale Lymphknotenmetastasen am Übergang zur oberen Thoraxapertur lokalisiert sind und das Kalzitinin nach dem Ersteingriff persistiert. Die fehlende additive Therapieoption „Radioiod“ erfordert ein lokal radikaleres Vorgehen, eine fortgeschrittene Fernmetastasierung berechtigt zu einem limitierteren Vorgehen.

Das Ausmaß der Lymphadenektomie und der Radikalität bei Fernmetastasierung muss vom Ausmaß und der Progredienz einer Metastasierung und drohenden lokoregionären Komplikationen abhängig gemacht werden. Differenzialdiagnostisch ist neben der Tumorpersistenz im regionären Lymphabstromgebiet immer auch an eine beginnende Fernmetastasierung zu denken. Da diese oft eine miliare Metastasenausssaat, vorzugsweise in Lunge, Leber und Skelettsystem aufweist, kann vor zervikalen oder mediastinalen Re-Operationen zunächst ein laparoskopischer bzw. thorakoskopischer Metastasenausschluss sinnvoll sein.

## Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Selten stellt die Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms eine Indikation für einen Re-Eingriff dar. Die Freilegung ohne Resektion bei technischer oder onkologischer Irresektabilität nach Einschätzung durch den Voroperateur sollte zu einer Überprüfung Anlass geben. Zunächst muss die Diagnose „anaplastisches Schilddrüsenkarzinom“ bestätigt und gegebenenfalls durch Einholung einer histopathologischen Zweitmeinung abgesichert werden. Selten erfolgen hier differenzialdiagnostische Fehldiagnosen zum malignen Lymphom, spindelzelligem Sarkom sowie gering differenzierten follikulären Schilddrüsenkarzinom. Bei gesicherter Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ohne erfolgte Resektion sollte die Indikation zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie überprüft werden. In Abhängigkeit vom Alter und Risikoprofil des Patienten kann individuell eine neoadjuvante Radiochemotherapie versucht und eine sekundäre Operation angestrebt werden. Die Erfahrungen mit diesem Vorgehen sind außerordentlich begrenzt. Lymphome der Schilddrüse sollten einer Radiochemotherapie zugeführt werden, nur ausnahmsweise ist eine chirurgische Tumorreduktion sinnvoll. Nach primär nicht erfolgter Resektion eines Sarkoms oder anaplastischen Karzinoms ist meist eine operative Resektion, zumindest eine weitestgehende Tumorreduktion vor Einleitung einer postoperativen Radiotherapie indiziert. Eine Tracheotomie sollte vermieden und dem Trachealstent der Vorrang eingeräumt werden. Die totale Thyreoidektomie sollte die zentralen, und bei Befall auch die lateralen Lymphknoten mit erfassen. Bei perithyreoidaler Ausdehnung des Primärtumors ist eine *En-bloc*-Resektion mit den umgebenden Weichteilstrukturen (Fettgewebe, Halsmuskulatur etc.) anzustreben. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten ist in adjuvanter, additiver bzw. palliativer Hinsicht eine konventionelle oder besser hyperfraktionierte, gegebenenfalls auch akzelerierte Radiotherapie durchzuführen. Eine Radioiodtherapie ist aufgrund der fehlenden Iodspeicherpotenz nicht sinnvoll.

## Andere Tumoren

Lungen-, Mamma-, Kolon- und Nierenzellkarzinommetastasen sind die häufigsten Absiedelungen von extrathyreoidalen Tumoren. Meist ist die Schilddrüsenmetastase Ausdruck einer disseminierten Tumoraussaat mit schlechter Prognose. Die Suche nach weiteren Metastasen wird durch die Option einer sensitiven Ganzkörperdiagnostik mittels einer FDG-PET erleichtert. Bei ausschließlichem Metastasennachweis in der Schilddrüse oder insgesamt chirurgisch resektabler Metastasierung (z. B. sinnvoll resektable Leber- bzw. Lungenmetastasierung) sowie bei drohenden lokalen Komplikationen ist eine Lobektomie bzw. Thyreoidektomie anzustreben. Immer ist jedoch eine mögliche Multifokalität der Metastasierung zu bedenken. Die chirurgische Behandlung sollte daher in ein multidisziplinäres Therapiekonzept eingebunden sein.

### *Resektion von Schilddrüsenkarzinom-Fernmetastasen*

Die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie von Fernmetastasen von Schilddrüsenkarzinomen ist von tumor- und patientenspezifischen Faktoren abhängig. Grundsätzlich bedarf es einer interdisziplinären Kooperation der Viszeral-, Thorax-, Neuro- sowie Traumatologischen bzw. Orthopädischen Chirurgie.

Kann durch die Metastasenchirurgie eine auf die Gesamttumorlast bezogene R0-Resektion (kein Tumorrest) gelingen, so sollte nach Möglichkeit immer eine resektive Maßnahme angestrebt werden, wenn der Patient funktionell für die Art des Eingriffes geeignet ist. Hierbei sind auch die biologische Wertigkeit des Tumors, also seine im Wesentlichen zu erwartende Wachstumsgeschwindigkeit, und das Alter des Patienten zu berücksichtigen [9].

Besteht bei der Art des metastasierten Tumors eine additive Therapieoption, also im Wesentlichen die Möglichkeit der Radioiodtherapie, so muss die Frage beantwortet werden, ob durch die resektive Metastasenchirurgie mit entsprechend deutlicher Reduktion der Tumorlast eine Optimierung der Radioiodtherapie erzielt werden kann. Zur Effektivität der Radioiodtherapie-Option korreliert in einem gewissen Umfang

der Differenzierungsgrad des Tumors (je höher differenziert, desto mehr Iodstoffwechsel, Ausnahme: onkozytäre Karzinome) sowie die bisherigen Ergebnisse der Radioioddiagnostik bzw. einer eventuell schon durchgeführten Radioiodtherapie. Ein derartiges chirurgisches Vorgehen muss auch den Umfang der Fernmetastasierung berücksichtigen und nach bildgebend sichtbarer bzw. nicht sichtbarer Metastasierung in bestimmten Organen unterscheiden. Je umschriebener eine Fernmetastasierung, je besser resektabel in dem jeweiligen Organ und je geringer die sonstige Fernmetastasierung, umso eher ist die Operationsindikation zu stellen.

Bedeutet die Fernmetastasen Chirurgie keine Therapieoptimierung für eine verbleibende Resttumorlast, muss über die Indikation in Abhängigkeit vom Komplikationsspektrum der jeweiligen Metastasen entschieden werden. Eine Frakturgefährdung, eine drohende Exulzeration, Kompression von Trachea oder Ösophagus stellen palliative Therapieindikationen dar, auch ohne eine prognostische Verbesserung der onkologischen Gesamtsituation für den Patienten erzielen zu können. Entsprechend sollte bei Fernmetastasen differenzierter papillärer bzw. follikulärer Schilddrüsenkarzinome die Operationsindikation eher großzügig gestellt werden. Häufig stellen Knochenmetastasen die klinische Primärmanifestation des Tumors dar. Selten können Metastasen hochdifferenzierter Schilddrüsenkarzinome aufgrund ihres Iodstoffwechsels auch zu einer Hyperthyreose-Symptomatik beitragen. Im Falle einer resektiven Maßnahme ist unter anderem die Möglichkeit einer präoperativen Tumorgefäßembolisation zur Reduktion des Blutungsrisikos zu prüfen. Lungenmetastasen stellen sich intraoperativ häufig umfangreicher dar als präoperativ bildgebend vermutet. Das Vorliegen vieler kleinster Parenchymmetastasen stellt den Sinn eines operativen Vorgehens eher infrage. Bei initial neurologischer Symptomatik in Zusammenhang mit einer ossären Metastasierung muss von der Möglichkeit einer ausgedehnten, häufig expansiven Tumorausbreitung in Nachbarschaft der Knochenmetastasierung ausgegangen werden [9].

Eine Fernmetastasierung medullärer Schilddrüsenkarzinome ermöglicht in der Regel keine potenziell kurative Therapieoption. In dieser Situa-

tion ist ausschließlich in Abhängigkeit von dem bisherigen Tumorprogressionsverhalten, eventuell drohender lokaler Komplikationen sowie dem Alter und funktionellen Zustand des Patienten zu entscheiden. Selbstverständlich ermöglicht auch die Höhe des Tumormarkers Kalzitinin eine Einschätzung des Umfangs der okkulten Fernmetastasierung.

Bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen oder seltenen Tumorentitäten der Schilddrüse (Sarkome etc.) besteht in der Regel keine Indikation für eine Fernmetastasen Chirurgie. Ein ungewöhnlicher Zeitverlauf für die Metastasierung oder auch eine anhaltende solitäre Lokalisation sollten eher die Ausgangsdiagnose des Primärtumors infrage stellen und können unter Umständen in Einzelfällen eine Indikation zur Metastasen Chirurgie sein.

## Literatur

- 1 Elaraj DM, Clark OH (2007) Changing management in patients with papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 8: 305–313
- 2 Strasser JF, Raben A, Koprowski C (2008) The role of radiation therapy in the management of thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 17: 219–232
- 3 McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC (2003) Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 98: 356–362
- 4 Ain KB, Lee C, Williams KD (2007) Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 17: 663–667
- 5 Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA (2008) Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 20: 19–24
- 6 Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, Greenspan FS, Lindsay S, Duh QY, Morita E (2006) A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 140: 960–966
- 7 Negele T, Meisetschlager G, Bruckner T, Scheidhauer K, Schwaiger M, Vogelsang H (2006) Radio-guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentations and review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 391: 178–186
- 8 Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H (2002) Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 26: 22–28

- 9 Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N (2008) Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery* 143: 35–42
- 10 Morton RP, Ahmad Z (2007) Thyroid cancer invasion of neck structures: epidemiology, evaluation, staging and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15: 89–94

## Postoperative Diagnostik und Nachsorge

*K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, C. Spitzweg*

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Abbildung 6) erfolgt risikoadaptiert und lebenslang, wobei die Basisuntersuchung grundsätzlich die Anamnese und den klinischen Befund, die Sonographie der Halsregion, die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin inklusive Wiederfindung (in unklaren Situationen die Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper) sowie die Überprüfung der Hormonsubstitution umfasst. Als Untersuchungsfrequenz werden, einen unauffälligen Verlauf vorausgesetzt, im 1. Jahr vierteljährliche, im 2. Jahr halbjährliche, später ein- und zweijährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen [1, 2].

Obligat ist der Nachweis einer erfolgreichen Ablation des Schilddrüsenrestgewebes nach totaler Thyreoidektomie mittels einer Ganzkörperszintigraphie in Hypothyreose. Diese Untersuchung wird innerhalb der ersten 6 Monate nach initialer RIT durchgeführt. Die Szintigraphie wird 3–4 Tage nach peroraler Gabe von 100–400 MBq <sup>131</sup>Iod durchgeführt. Die endogene TSH-Stimulation (TSH > 30 µU/ml) wird durch das Umsetzen der T4-Medikation auf Triiodthyronin erreicht, welches wiederum zirka 1–2 Wochen vor der Applikation der <sup>131</sup>Iod-Testaktivität abgesetzt wird; durch dieses Vorgehen wird der Zeitraum einer symptomatischen, die Patienten beeinträchtigenden Hypothyreose minimiert. Alternativ, insbesondere bei bekannter inadäquater Symptomatik in Hypothyreose und in klinisch schwierigen Fällen, kann eine exogene Stimulation mit rhTSH (Thyrogen®) erreicht werden [3]. Wie bei der RIT sind iodhaltige Medikamente und Kontrastmittel strikt zu vermeiden.

Nach Thyreoidektomie und ablativer RIT sollte Thyreoglobulin nicht mehr nachweisbar sein. Ein persistierend erhöhter oder ein erneut nachweisbarer Thyreoglobulinspiegel ergibt somit den Verdacht auf ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung. Die Radioiod-Ganzkörperszintigraphie dient in diesen Fällen dem Nachweis oder Ausschluss von radioiodspeichernden Metastasen oder eines Rezidivs. Bei fehlender Radioiodspeicherung muss mit anderen bildgebenden Verfahren, wie Sonographie, (Spiral-) Computertomographie (inklusive Kontrastmittelgabe), Kernspintomographie, Positronenemissionstomographie (PET oder PET-CT) mit <sup>18</sup>F-FDG oder <sup>99m</sup>Tc-MIBI eine Lokalisationsdiagnostik des vermuteten Rezidivs oder der Metastasen angeschlossen werden [4, 5].

Erste Therapieoption bei einem Rezidiv oder bei Metastasen ist die operative Tumorentfernung/Debulking. Im Anschluss bzw. bei Inoperabilität ist eine erneute RIT mit Aktivitäten bis zu 11 GBq durchzuführen, gegebenenfalls auch wiederholt bei nachgewiesener Iodspeicherung.

Sinn und Effektivität einer Radioiodtherapie bei einer Thyreoglobulinerhöhung ohne im Szintigramm sichtbare Iodspeicherung sind umstritten [6, 7, 8].

Die Nachsorge beim medullären Karzinom (Abbildung 9) erfolgt in denselben Abständen wie bei den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Obligat ist dabei die RET-Protoonkogen-Analyse mit entsprechendem Familienscreening und genetischer Beratung sowie jährlichen Kontrolluntersuchungen im positiven Falle. Zum Basisprogramm zählen neben der Anamneseerhebung die zervikale Sonographie, die Bestimmung der Tumormarker Kalzitinin (basal und Penta-gastrin-stimuliert) und CEA sowie der Schilddrüsenhormonparameter TSH, fT4, fT3. Bei postoperativ persistierender Hyperkalzitininämie schließt sich eine Lokalisationsdiagnostik mittels Computertomographie (Hals, Thorax, Abdomen) und/oder Kernspintomographie der Leber sowie Skelett-Szintigraphie an. Bei erhöhten Tumormarkern und unauffälliger morphologischer Schnittbilddiagnostik kann im Einzelfall auch eine funktionelle Bildgebung (FDG-PET, Somatostatinrezeptorzintigraphie mit <sup>111</sup>In-Octreotide oder entsprechenden PET-

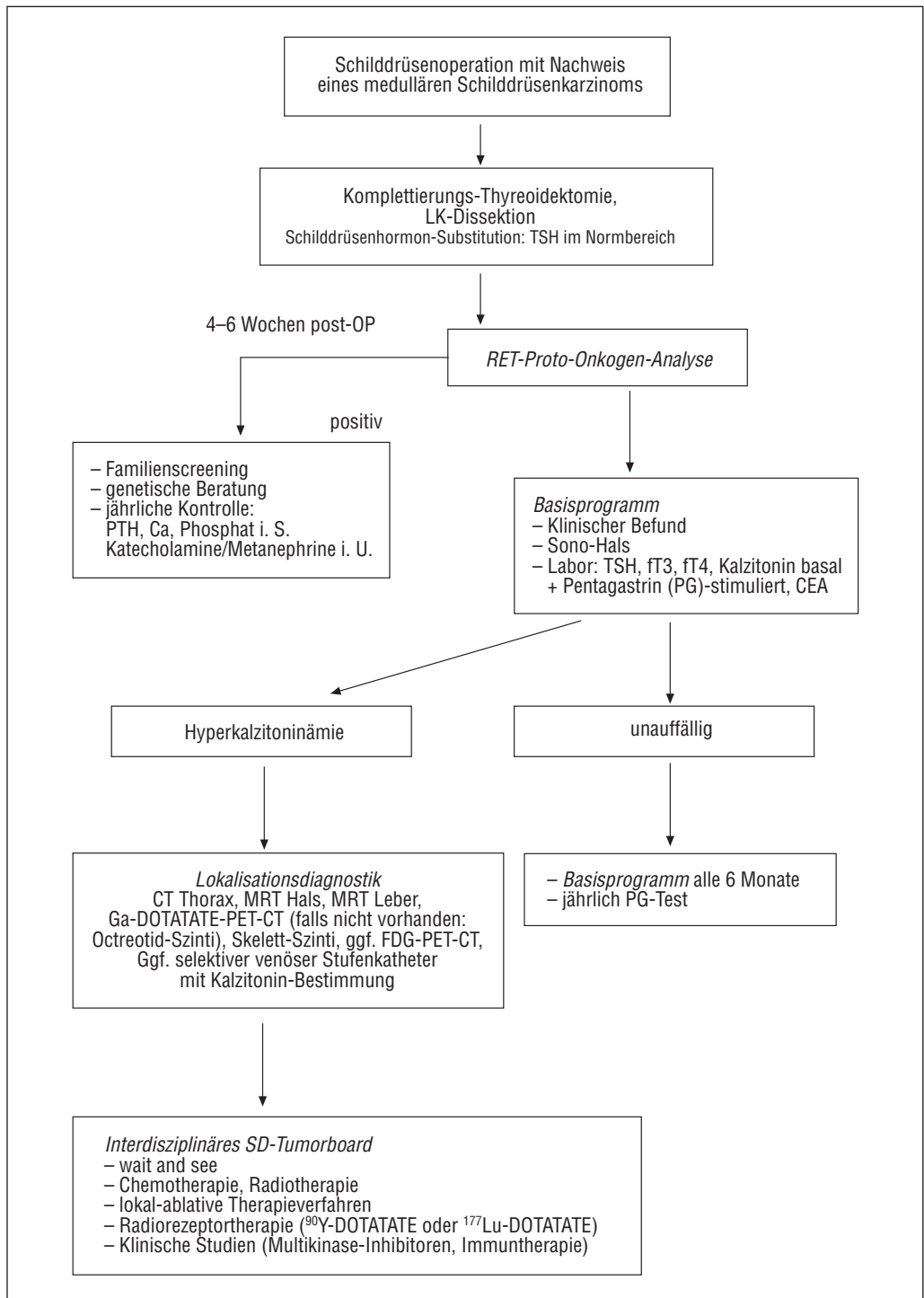


Abbildung 9. Therapie und Nachsorge beim medullären Schilddrüsenkarzinom (nach Reiners 2006).

Tracern (Ga-DOTATATE-PET)) bei der Lokalisation von Resttumorgewebe oder Metastasen hilfreich sein.

Bei den undifferenzierten Karzinomen sollte sich das Schema der Nachsorge an der Prognose und den Möglichkeiten weiterer Therapien orientieren: Beim anaplastischen Karzinom stehen nur palliative Maßnahmen zur Verfügung, sodass die Nachsorge rein symptomorientiert erfolgt. Bei sekundär entdifferenzierten Karzinomen kommen lokale Therapieverfahren (Operation, perkutane Radiotherapie) infrage, sodass die Anamnese und eine zervikale Sonographie in Abständen vergleichbar der bei differenzierten Karzinomen sinnvoll erscheint, eventuell ergänzt durch eine (Spiral-)Computertomographie (gegebenenfalls inklusive Kontrastmittelgabe) bzw. eine Kernspintomographie. Die Vorteile einer Kernspintomographie (MRT) zeigen sich vor allem dann, wenn eine zuverlässige Differenzierung zwischen Resektionsfolgen und Tumorrezidiv aufgrund des geringeren Weichgewebekontrastes mit der CT nicht gelingt [1, 2, 4, 5].

## Literatur

- 1 Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasstes Interdisziplinäre Leitlinien (www.amwf-online.de)
- 2 Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angellotti G, Pasano F, Salvatore M, Lombardi G, Biondi B (2004) Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 29: 161–174
- 3 Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F (2004) rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12: 49–64
- 4 Weber AL, Randolph G, Aksoy FG (2000) The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38: 1105–1129
- 5 Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G (2005) Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 1831–1836
- 6 Mazzaferri E (2005) Empirically treating high serum thyroglobulin levels (Editorial) *J Nucl Med* 46: 1079–1088
- 7 Lind P (2003) Should high hTg-levels in the absence of iodine uptake be treated? – For – *Eur J Nucl Med* (30): 157–160
- 8 Biermann M, Schober O (2003) Should high hTg-levels in the absence of iodine uptake be treated? – Against – *Eur J Nucl Med* (30): 160–163

## Kontroversen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge

*H. Fürst, T. Negele, C. Spitzweg, R. Gärtner, A. Trupka, K. Hallfeldt, G. Assmann, A. Perren, T. Mussack, R. Ladurner, K. Scheidhauer, P. Knesewitsch, H. Winter, R. Kopp, H.-P. Mühlig, P. Berberat, H. Waldner, B. Pöllinger, B. Halve, H. Vogelsang*

### Papilläres Schilddrüsen-Mikrokarzinom

Die Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm (T1b und höher nach UICC 2002) beruht auch nach den neuen Leitlinien (2008) weiterhin auf drei Säulen [1]:

- totale Thyreoidektomie
- Radioiodtherapie
- risikoadaptierte Schilddrüsenhormonsubstitution

Eine Sonderposition unter den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen weisen aufgrund der sehr guten Prognose die sogenannten unifokalen papillären Mikrokarzinome mit einem Durchmesser von  $\leq 1$  cm (T1a nach UICC 2002) auf.

Die Häufigkeit der Diagnose „papilläres Schilddrüsen-Mikrokarzinom“ nimmt an den meisten operativen Zentren in den letzten Jahren zu. Ob dies auf eine tatsächliche Erhöhung der Inzidenz oder auf eine umfangreichere histopathologische Diagnostik zurückzuführen ist, bleibt derzeit noch unklar. In Autopsiestudien wird die Prävalenz papillärer Mikrokarzinome in Deutschland mit 6,2 % angegeben. Je nach Untersuchungsmethode und Definition ergibt sich eine Prävalenz in Ländern wie Japan und Finnland von 28,4 % bzw. 35,6 %.

Bis zu 40 % der papillären Mikrokarzinome treten multifokal auf. Bei bis zu 25 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden, bei bis zu 6 % treten im weiteren Verlauf lokoregionäre und Lymphknoten-Rezidive auf. Als prognostisch ungünstig erweisen sich Multifokalität und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei nahezu 100 %, die Letalität bei weniger als 1 %. Fernmetastasen finden sich in bis zu 2,5 % [2, 3, 4].

Diese hohe Prävalenz bei guter Prognose hat in den letzten 15 Jahren zu einer Änderung des standardisierten interdisziplinären Therapiekonzeptes geführt mit eingeschränkt radikalem chirurgischen Vorgehen und modifizierter Nachbehandlung bzw. Nachsorge. In folgenden Punkten unterscheidet sich das Therapiekonzept:

- Bei solitärem, papillärem Karzinom mit einem größten Durchmesser von  $\leq 1$  cm (pT1a nach UICC 2002) und fehlendem Hinweis auf kontralaterale Knoten, Metastasen, Multifokalität, Organkapselinvasion, frühere Halsbestrahlung oder Kindes-/Jugendalter ist die Lobektomie oder Hemithyreoidektomie ohne postoperative Radioiodtherapie onkologisch adäquat (Evidenzgrad +3) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Ob der spezielle Zelltyp einen relevanten Risikofaktor darstellt, kann noch nicht endgültig beurteilt werden.
- Bei nach beidseitiger subtotaler Schilddrüsenresektion zufällig gefundenem solitärem papillärem Karzinom von  $\leq 1$  cm (pT1a nach UICC 2002) ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor im Gesunden reseziert ist und keine Hinweise auf Lymphknotenmetastasen bestehen (Evidenzgrad +3) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Trotzdem wird das Ausmaß der Radikalität beim Ersteingriff weiterhin kontrovers diskutiert. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, der exzellenten Prognose und unterschiedlicher Behandlungskonzepte in den letzten Jahren gibt es bis jetzt keine prospektiven vergleichenden Therapiestudien für das papilläre Schilddrüsen-Mikrokarzinom und damit auch keine harte Evidenz zu dieser Frage.

Argumente für eine eingeschränkte Radikalität sind:

- die höhere Morbidität durch den Primäreingriff (totale Thyreoidektomie)
- die höhere Morbidität durch den Rezidiveingriff (2–4 Tage nach Primäroperation bei verzögerter Diagnosestellung)
- die hervorragende Prognose nach eingeschränkt radikaler Primärtherapie [5]
- die fehlende Evidenz für eine prophylaktische Lymphadenektomie beim Primäreingriff oder

bei der Komplettierungsoperation (Evidenzgrad +2) [6, 7, 8]

Argumente gegen eine eingeschränkte Radikalität sind:

- Die totale Thyreoidektomie kann in spezialisierten Zentren mit geringem Morbiditätsrisiko durchgeführt werden.
- Bei Belassen von Schilddrüsengewebe besteht das Risiko, Multifokalität zu übersehen.
- Das Belassen von relevanten Mengen an Schilddrüsengewebe schließt eine postoperative Radioioddiagnostik und damit frühzeitige Therapie iodspeichernder Metastasen aus.
- Der Tumormarker Thyreoglobulin verliert seinen Stellenwert in der Nachsorge.
- Die Verunsicherung der Patienten führt nicht selten zu einer Restthyreoidektomie zu einem späteren Zeitpunkt. Diese erfolgt meist dann, wenn kleine Knoten im Restgewebe belassen wurden oder neu aufgetreten sind. Bei diesem Zweiteingriff zu einem ungünstigen Zeitpunkt erhöht sich das Morbiditätsrisiko um ein Vielfaches.

Klinisch hilfreich wäre es in dieser Situation, aggressivere Formen der papillären Mikrokarzinome definieren zu können. So äußerte eine retrospektive Studie Bedenken, die Mikrokarzinome als eine einheitliche Gruppe zu betrachten. Tumoren  $> 0,5$  cm zeigen in dieser Serie signifikant vermehrt Kapselinfiltrationen, „Groß-Zell-Varianten“ und Lymphknotenmetastasen [12]. Allerdings fanden alle bisherigen Ansätze noch keinen Eingang in die klinische Routine. Solange dies nicht möglich ist, sollten wir unsere Patienten über die oben genannten Vor- und Nachteile aufklären und mit ihnen gemeinsam ein individuelles Therapiekonzept entwickeln.

In Tabelle 11 findet sich das Ergebnis einer Abstimmung der an diesem Beitrag beteiligten Projektgruppenmitglieder zu den häufigsten Fragen in der Therapie des papillären Schilddrüsen-Mikrokarzinoms.

Tabelle 11. Ergebnis der Abstimmung zur Therapie des papillären Schilddrüsen-Mikrokarzinoms.

| Frage 1: Papilläres Mikrokarzinom intraoperativ entdeckt, R0-reseziert, keine suspekten Lymphknoten  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Antworten:   | Hemithyreoidektomie                                      | Totale Thyreoidektomie ohne Lymphadenektomie       | Totale Thyreoidektomie + Lymphadenektomie zentral  |
| Angabe in % (n = 20)   | 35 % (n = 7)   | 60 % (n = 12)                                      | 5 % (n = 1)  |
| Frage 2: Papilläres Mikrokarzinom postoperativ entdeckt, R0-reseziert, keine suspekten Lymphknoten, SD-Rest vorhanden (> 3 ml), keine chirurgischen Komplikationen |  |  |  |
| Antworten:   | Keine weitere Therapie                                   | Restthyreoidektomie ohne zentrale Lymphadenektomie | Restthyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie |
| Angabe in % (n = 20)   | 75 % (n = 15)  | 20 % (n = 4)                                       | 5 % (n = 1)  |
| Frage 3: Unifokales papilläres Mikrokarzinom nach totaler Thyreoidektomie  |  |  |  |
| Antworten:   | Keine Radioiodtherapie; keine suppressive Hormontherapie | Radioiodtherapie; keine suppressive Hormontherapie | Radioiodtherapie und suppressive Hormontherapie    |
| Angabe in % (n = 20)   | 80 % (n = 16)  | 20 % (n = 4)                                       | 0 % (n = 0)  |

## Literatur

- Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (derzeit in Überarbeitung) (2000) Maligne Schilddrüsentumoren. AWMF online ([www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de))
- Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH (2003) Papillary microcarcinoma of the thyroid – Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 98: 31–40
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Herden JA, Goellner JR (2002) Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999) Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 26: 879–885
- Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B (2005) Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *Br J Surg* 92: 184–189
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A (2003) An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 13: 381–387
- Gimm O, Dralle H (2007) Lymphadenectomy for thyroid and lymph node carcinomas. *Chirurg* 182: 182–193
- Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A (2005) Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology* 68: 87–96
- Wada N, Duh Q Y, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y (2003) Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 237: 399–407
- Grigsby PW, Reddy RM, Moley JF, Hall BL (2006) Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment. *Surgery* 140: 1043–1049
- Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim J, Hong SJ, Kim WB, Shong YK (2004) Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol* 61: 145–148
- Reddy RM, Grigsby PW, Moley JF, Halle BL (2006) Lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer under 2 cm. *Surgery* 140: 1050–1055
- Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C et al (2007) Infra-thyroidal differentiated thyroid carcinoma: Tumor size-based surgical concepts. *World J Surg* 31: 888–894

## Nebenschilddrüsenkarzinom

*T. Mussack, K. Hallfeldt, T. Negele, R. Gärtner, R. Ladurner, B. Pöllinger, F. Zimmermann, A. Trupka, R. Kopp, G. Assmann, H. Fürst*

### Epidemiologie

Karzinome der Nebenschilddrüse sind sehr selten, man findet sie bei 0,5–5 % aller Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. In Europa und den USA ist die Inzidenz unter 1 %, in Japan 5 %. Vereinzelt wurden auch endokrin stumme Nebenschilddrüsenkarzinome beschrieben. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 48 Jahre. Man findet eine Gleichverteilung von Frauen und Männern [1].

### Pathomorphologie

#### Histologie

Die histologische Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms kann nur dann eindeutig gestellt werden, wenn zumindest eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- invasives Wachstum in Blutgefäße oder in das angrenzende Gewebe
- Karzinominfiltration oder Überschreitung der umgebenden Bindegewebekapsel
- metastatische Infiltration benachbarter Lymphknoten oder anderer Organe

Hieraus ergibt sich die Problematik beim intraoperativen Gefrierschnitt (Schnellschnitt): Nur selten ist eine definitive Aussage intraoperativ möglich. Neueren Studien zufolge können sowohl Ki-67 als Proliferationsmarker als auch das Proto-Onkogen Cyclin D1 in der histologischen Differenzialdiagnostik zum Adenom herangezogen werden, da beide von Nebenschilddrüsenkar-

zinomen vermehrt exprimiert werden. Zudem bedeutet eine hohe Ki-67-Expression oftmals ein biologisch aggressiveres Verhalten [2, 3].

#### Zytologie

Zytologische Befunde lassen keinen sicheren Nachweis malignen Wachstums zu. Verdächtig sind:

- Mitosen
- Hyperchromasie
- Uniformität der Tumorzellen

### Diagnostik

Nur selten wird präoperativ die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms gesichert. Die klinische Symptomatik eines primären Hyperparathyreoidismus erlaubt keine sichere Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom. Allerdings sollten folgende Kriterien aufmerken lassen [4]:

- stark ausgeprägter symptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus (fortgeschrittene Nephrolithiasis und Knochenerkrankung)
- stark erhöhte Serumkalzium-Konzentrationen (> 14 mg/dl)
- exzessiv erhöhte iPTH-Konzentrationen (mehr als das Fünffache der Norm)
- rezidivierender pHPT
- sonographisch große (> 3 cm) Nebenschilddrüsentumoren

- sonographisch Verdacht auf organüberschreitendes Wachstum bzw. Infiltration in Nachbarorgane
- palpabler Nebenschilddrüsentumor
- neu aufgetretene Rekurrensparese

Wegen der hohen Kalziumspiegel klagen die Patienten gelegentlich über Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Polyurie und Polydypsie. Eine Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz liegt oft vor [1]. Die primäre Diagnostik (Labor, Hals-Sonographie, gegebenenfalls NSD-Szintigraphie, gegebenenfalls MRT Hals und Mediastinum) entspricht der des primären Hyperparathyreoidismus.

Die Entnahme von Biopsien aus malignitätsverdächtigen Nebenschilddrüsen z. B. durch Feinnadelaspiration darf nicht durchgeführt werden, da hierbei Tumorzellen verstreut werden können. Auch bei gutartigen Nebenschilddrüsenadenomen besteht durch die Entnahme einer Biopsie die Möglichkeit einer Auto-Re-Implantation von Nebenschilddrüsengewebe (seeding).

Selten wird die Diagnose präoperativ durch eine diagnostische Lymphknotenexstirpation (meist bei Verdacht auf ein Malignom anderer Ätiologie) gesichert. Zu diesem Zeitpunkt haben bereits 15–20 % der Patienten Lymphknotenmetastasen und bis zu 30 % Fernmetastasen, meist in Lunge oder Knochen [1, 5].

## Therapie

### Vorbemerkungen

Die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms wird häufig erst postoperativ anhand der Histologie oder des klinischen Verlaufs gestellt. Intraoperativ sind die Infiltration von Nachbarorganen und erkennbare Fernmetastasen sichere Zeichen der Malignität. Verdächtig für malignes Wachstum sind die Adhärenz zu angrenzenden Geweben, Tumoren mit mehr als 3 cm Durchmesser, vermehrte Konsistenz, eine derbe Kapsel mit Verwachsungen sowie das Vorliegen von grau-weißlichem Tumorgewebe. Die atraumatische, stumpfe Präparation ist bei Nebenschilddrüsenkarzinomen erschwert oder nicht mehr

möglich. Fast alle Nebenschilddrüsenkarzinome sind endokrin aktiv und führen zu schweren Hyperkalziämien, welche insbesondere für die Morbidität und Letalität der Erkrankung ursächlich sind. Sowohl regionäre lymphogene wie hämatogene Metastasen können mit großer Latenz auftreten, insbesondere werden tumorbefallene Halslymphknoten und Fernmetastasen in der Lunge, seltener in Leber und Knochen beobachtet. Die Rezidivrate beträgt bis zu 50 %.

### Operative Therapie

Die operative Therapie stellt die definitive Primärtherapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms dar [6]. Größte Bedeutung für den Krankheitsverlauf hat die optimale Gestaltung und Durchführung des Ersteingriffes (Abbildung 1). Behandlungsziel und Goldstandard ist die möglichst radikale Operation im Sinne einer *En-bloc*-Resektion des Tumors mit dem umgebenden Gewebe. Sie beinhaltet die ipsilaterale Hemithyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie und die transzervikale Thymektomie [1, 5, 7].

Während der Erstoperation ist ein derart radikales Vorgehen oft nicht möglich, da intraoperativ die Diagnose „Nebenschilddrüsenkarzinom“ häufig nicht gesichert werden kann. Sprechen jedoch mehrere klinische Faktoren für das Vorliegen eines Nebenschilddrüsenkarzinoms, muss eine radikale Operation erfolgen. Wird die Diagnose erst postoperativ histologisch gesichert, kann eine Nachresektion (Komplettierungsoperation) innerhalb der ersten 5–7 Tage ohne erhöhtes Morbiditätsrisiko durchgeführt werden. Seit Einführung des intraoperativen Parathormon (iPTH)-Schnelltestes ist auch eine nicht adäquat abfallende iPTH-Konzentration (10 Minuten nach Resektion des Tumors) hilfreich für die weitere Entscheidung über das Radikalitätsausmaß. Allerdings sollten intraoperativ wegen der möglichen Koexistenz von Adenomen und Hyperplasie stets alle vier Epithelkörper dargestellt werden [5].

Strittig ist die Frage der Ausdehnung der Lymphadenektomie nach lateral [8]. Diese sollte in jedem Fall bei sichtbar vergrößerten Lymphknoten, bei sehr großen Tumoren und bei Lokalrezidiven erfolgen. Die Mitnahme von Ösophagus-

wand und Trachealgewebe sowie gerader Halsmuskulatur ist sinnvoll, wenn damit eine R0-Resektion erreicht werden kann. Die Resektion des N. laryngeus recurrens ist nur bei sicherer Tumorf infiltration gerechtfertigt. Eine Ruptur der Ne-

benschilddrüsenkapsel muss zur Vermeidung einer Tumorzellstreuung vermieden werden. Ein intraoperatives Parathormon-Monitoring kann sinnvoll sein, um die Vollständigkeit der Tumoresektion zu dokumentieren.

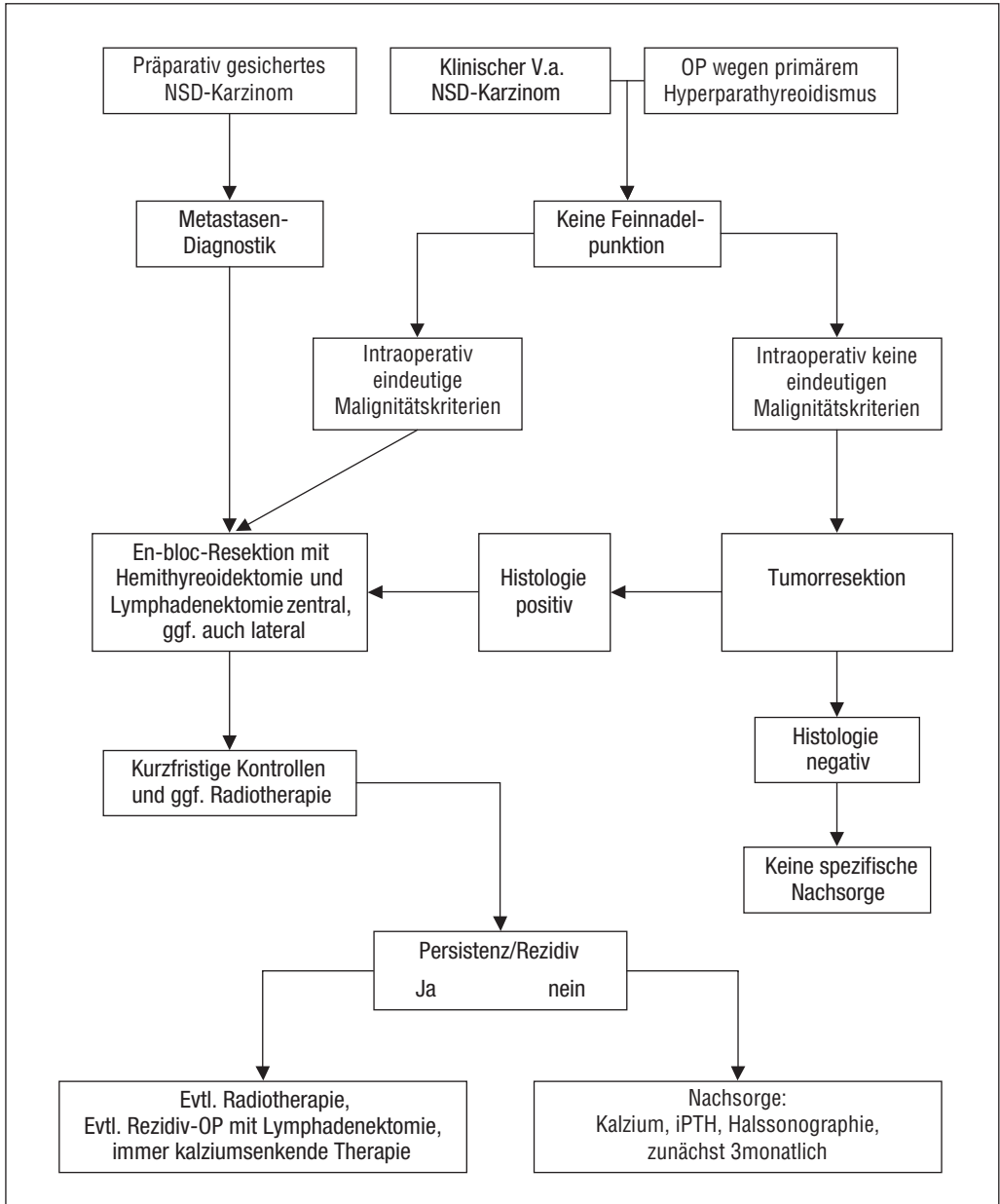


Abbildung 1. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Nebenschilddrüsenkarzinom (NSD: Nebenschilddrüse; OP: Operation, FNAB: Feinnadelaspirationsbiopsie; iPTH: intaktes Parathormon).

Intraoperativ sollten aus malignitätsverdächtigen Nebenschilddrüsen keine Biopsien entnommen werden, um eine Streuung von Tumorzellen zu vermeiden, vielmehr sollte das operative Konzept sofort in eine *En-bloc*-Resektion geändert werden. Durch dieses Vorgehen kann die Inzidenz von Lokalrezidiven signifikant reduziert werden [1, 5]. Nach operativer Therapie muss das Serumkalzium sorgfältig überwacht werden, da es durch das „hungry bone syndrome“ zu einem erheblichen Kalzium-Sog mit der Notwendigkeit einer oralen oder parenteralen Substitution kommen kann.

Rezidivoperationen haben in der Regel nur palliativen Charakter. Sie sind trotzdem indiziert, um zumindest zeitweise eine Hyperkalziämie beherrschen zu können. Da die Patienten mit differenziertem Nebenschilddrüsenkarzinom häufig eine langjährige Prognose haben und effektive Alternativen zur Operation nicht zur Verfügung stehen, ist auch die operative Therapie von Metastasen gerechtfertigt. Bei Lokalrezidiven sollte eine neuerliche chirurgische Resektion im makroskopisch Gesunden, bei Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen eine modifiziert radikale Neck dissection durchgeführt werden.

### *Nichtoperative Therapie*

#### Medikamentöse Therapie

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist in seiner Biologie derjenigen anderer differenzierter endokriner Tumoren mit hormoneller Überfunktion ähnlich. Adjuvant und auch nach Ausschöpfen der chirurgischen Therapiemöglichkeiten ist eine medikamentöse kalziumsenkende Therapie indiziert: Durch die parenterale (Pamidronat oder Bondronat) oder orale (Alendronat oder Risedronat) Gabe von Bisphosphonaten kann zeitweise die Hyperkalziämie beherrscht werden. Oral verabreichtes Cinacalcet (Mimpara®), ein Calcimimetikum, kann den Kalziumspiegel bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom dauerhaft über längere Zeit senken [3, 9]. Allgemein empfohlene effektive Chemotherapieschemata sind nicht bekannt [1, 6].

#### Radiotherapie

Die Standardtherapie von Patienten mit auf die Nebenschilddrüse beschränktem Karzinom – die radikale *En-bloc*-Resektion – wird häufig initial nicht vorgenommen. Daraus resultieren hohe lokale Rezidivraten von zirka 50 % und krankheitsspezifische Überlebensraten von unter 50 %. Gründe sind das häufig ausgedehnte lokal-invasive Wachstum dieser Tumoren bis in die tiefe Halsmuskulatur, ein intraoperativer Einriss einer Tumorkapsel und positive oder knappe Schnittländer. Da die Behandlung von lokoregionären Tumorzidiven äußerst schwierig ist und nur selten eine dauerhafte Heilung verspricht, sollte auf der Basis aktueller retrospektiver Studien der Mayo-Klinik und aus dem MD Anderson in solchen Situationen der Einsatz einer frühzeitigen adjuvanten bzw. additiven perkutanen Radiotherapie erwogen werden. Hierdurch scheint eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle möglich [1, 5]. Der Stellenwert einer primären Radio- oder Chemotherapie wurde nur in kleineren Serien bei lokal weit fortgeschrittenen, primär irresektablen Tumoren untersucht. Dabei sind die erzielten Ergebnisse widersprüchlich. Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine primäre Radiotherapie nur bei irresektablen oder lokal weit fortgeschrittenen Tumoren indiziert ist. In einzelnen Fällen können hierdurch lang anhaltende Remissionen erreicht werden [3, 8]. Da jedoch hohe Gesamtdosen erforderlich sind, ist in jedem Fall zuvor die Möglichkeit einer Resektion zu prüfen. Eine kombinierte Radiochemotherapie sollte Ultima ratio sein.

#### Strahlendosis und Bestrahlungstechnik

In der postoperativen Situation sollten Gesamtdosen von zirka 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 × 1,8–2,0 Gy pro Woche) eingesetzt werden. Zielvolumen ist das Tumorbett mit Einschluss der peritumorale Lymphknotenstationen paratracheal und perithyreoidal (obere Feldgrenze Zungenbein, untere Grenze unterhalb der Schlüsselbeine). Durch diese Wahl des Zielvolumens ist die Gefahr schwerer chronischer radiogener Nebenwirkungen gering. Eine wesentliche Xerostomie oder eine Osteonekrose des Unterkiefers sind dann nicht zu erwarten. Bei einer primären Radio- oder Radiochemo-

therapie sind hohe kumulative Strahlendosen (zirka 60–66 Gy) erforderlich, um eine partielle Remission zu erreichen. Da diese Therapie einen überwiegend palliativen Charakter hat, ist durch die Wahl des Zielvolumens und der Bestrahlungstechnik eine nebenwirkungsarme Therapie zu gewährleisten. Ab einer Dosis von 50 Gy sollte entsprechend das Zielvolumen auf den Primärtumor verkleinert werden.

#### Palliative Therapie bei metastasiertem Karzinom der Nebenschilddrüse

Eine sinnvolle Chemotherapie bei Metastasierung gibt es nicht, das Hauptproblem ist die persistierende Hyperkalziämie. Patienten versterben in der Regel nicht an den Metastasen des Karzinoms, sondern an den Folgen der Hyperkalziämie; daher steht in der palliativen Nachsorge die Senkung der Kalziumspiegel im Vordergrund [10].

Zur Therapie der Hyperkalziämie standen bisher nur die Bisphosphonate zur Verfügung, die entweder enteral (Alendronat oder Risedronat) oder parenteral (Pamidronat oder Bodronat) gegeben werden können. Oral verabreichtes Cinalcet (Mimpara®), ein Calcimimetikum, kann den Kalziumspiegel bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom dauerhaft über längere Zeit senken [3, 9]. Es handelt sich hierbei um eine Substanz, welche die Empfindlichkeit des Kalzium-Rezeptors auf Kalzium-Ionen erhöht und somit sowohl eine Normalisierung von Kalzium als auch Parathormon induzieren kann. Allerdings existieren noch keine ausreichenden Erfahrungen in der Langzeittherapie.

Bei schmerzhaften Metastasen (z. B. im Bereich der Knochen) kann eine palliative perkutane Radiotherapie erfolgreich eingesetzt werden (z. B. 10×3,0 Gy).

#### Nachsorge

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung existiert kein standardisiertes Screening- und Nachsorgekonzept. Trotz kurativer Resektion kommt es in 50 % der Fälle nach 2–3 Jahren zu einem Rezidiv. Spätrezidive sind auch nach 10–20 Jahren noch möglich. Nach erfolgreicher Primärthe-

rapie mit R0-Resektion des Tumors und Normalisierung der iPTH-Konzentrationen erscheinen zunächst dreimonatliche Kontrollen von Serumkalzium, iPTH und Halssonographie ausreichend, nach 1 Jahr dann halbjährliche Kontrollen, anschließend jährliche Kontrollen.

CT und MRT, die Sestamibi-Szintigraphie, sowie FDG-PET oder <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET können für die Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv- oder Metastasenverdacht hilfreich sein; obligat ist das Monitoring der Kalzium-Werte.

#### Literatur

- 1 Rodgers SE, Perrier ND (2007) Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 18: 16–22
- 2 Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, Kawamata A, Nishikawa T, Kobayashi M, Obara T (2007) Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery* 142: 936–943
- 3 Lumachi F, Basso SM, Basso U (2006) Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. *Anticancer Res* 26: 4803–4807
- 4 Lee JE (2005) Predicting the Presence of Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 12: 513–514
- 5 Mittendorf EA, McHenry CR (2005) Parathyroid Carcinoma. *J Surg Oncol* 89: 136–142
- 6 Wiseman SM, Rigual NR, Hicks Jr WL, Popat SR, Lore Jr JM, Douglas WG, Jacobson MJ, Tan D, Loree TR (2004) Parathyroid Carcinoma: A Multicenter Review of Clinicopathologic Features and Treatment Outcomes. *Ear Nose Throat J* 83: 491–494
- 7 Kirkby-Bott J, Lewis P, Harmer CL, Smellie WJB (2005) One Stage Treatment of Parathyroid Cancer. *Eur J Surg Oncol* 31: 78–83
- 8 Robert JH, Trombetti A, Garcia A, Pache JC, Herrmann F, Spiliopoulos A, Rizzoli R (2005) Primary Hyperparathyroidism: Can Parathyroid Carcinoma Be Anticipated on Clinical and Biochemical Grounds? Report of Nine Cases and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol* 12: 526–532
- 9 Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, Schwanauer LE, Olson KA, Klassen P, Bilezikian JP (2007) Cinalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3803–3808
- 10 Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB, Wollridge T, Norman ES, Bergman S, Perrier ND (2005) Is Parathyroid Carcinoma Indeed a Lethal Disease? *Ann Surg Oncol* 12: 260–266

## Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen

G. K. Stalla, L. Schaaf, W. Rachinger, J. Schopohl, C. J. Auernhammer, M. Reincke, O.-A. Müller

### Epidemiologie

#### *Hypophysenadenome*

Hypophysenadenome stellen etwa 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren dar und sind nach den Meningeomen die zweithäufigsten Neoplasien. Sie sind in der Regel benigne Tumoren, die sich vom Hypophysenvorderlappen ableiten und nicht selten auch infiltrativ in die Umgebung einwachsen. Die Inzidenz von diagnostizierten Hypophysenadenomen liegt bei 30/1 000 000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz bei 300/1 000 000 Einwohner. Allerdings zeigen Untersuchungen am Autopsiegut, dass bei bis zu 20 % der Fälle kleinste Hypophysenadenome gefunden werden [33]. Meist handelt es sich um sporadische Hypophysenadenome. Die häufigsten Hypophysenadenome sind Prolaktinome, die etwa 50 % aller Adenome umfassen. Etwa 22 % der Hypophysenadenome sind GH-produzierende, 5 % sind ACTH-produzierende Adenome und 23 % sind hormoninaktiv. Hypophysenkarzinome sind sehr selten.

#### *Kraniopharyngeome*

Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter – obwohl die häufigsten nichtneuroendothelialen Tumoren – sind selten. Ihre jährliche Inzidenz bis zum 14. Lebensjahr wird mit 1,2/1 000 000 angegeben. Trotzdem stellen Kraniopharyngeome sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter eine wichtige Differenzialdiagnose sellärer Raumforderungen dar.

### Klassifikation

#### *Hypophysentumoren*

Selläre Raumforderungen können primär hypophysär-adenomatösen, zystischen, granulomatösen oder anderen Zellursprungs sein [52]. Je nach Größe und Hormonaktivität des Hypophysentumors differenziert man zwischen hypophysären Mikro- (< 10 mm) und Makroadenomen ( $\geq 10$  mm) einerseits und zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven andererseits. Zu den häufigeren hormonproduzierenden Tumoren werden Prolaktinome, GH- und ACTH-produzierende Tumoren gerechnet. Mit zunehmender Genauigkeit der Erfassung von Veränderungen bei den bildgebenden Verfahren ergibt sich das Problem der zufällig entdeckten hypophysären Läsionen ohne klinisches Korrelat, der sogenannten Inzidentalome. TSH-, LH- und FSH-sezernierende Hypophysenadenome stellen eine Rarität dar, ebenfalls Mischtumoren (Kombinationen der Hormonaktivität), hier ist am häufigsten eine Kombination von hGH und PRL gefunden worden.

#### *Multiple endokrine Neoplasie 1 (MEN1)*

Aus differenzialdiagnostischer Sicht ist erwähnenswert, dass hereditäre Hypophysenadenome im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) auftreten können. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominante Erbkrankheit, die mit einer Inzidenz von zirka 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 auftritt. Die betroffenen Patienten entwickeln vorwiegend Nebenschilddrüsenadenome, häufig Hypophysenadenome

(vorwiegend Prolaktinome), Adenome und Karzinome endokriner Pankreaszellen und vereinzelt Bronchialkarzinome. Ursache der Erkrankungen sind Mutationen im Menin-Gen, das beim Menschen auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13) liegt [1, 14].

### *Kraniopharyngeome und andere selläre Raumforderungen*

Nach histologischen Kriterien wird zwischen adamantinösen und papillären Kraniopharyngeomen unterschieden, wobei die adamantinösen Formen (etwa 90 % aller Tumoren) als ontogenetische Reste pharyngealen Epitheliums angesehen werden. Die Genese der papillären Form, bei der die Tumoren praktisch immer suprasellär liegen, ist weniger klar. Nicht gesichert ist, ob papilläre Kraniopharyngeome einen eigenen metaplastischen Ursprung haben oder dem Spektrum der neoplastischen Kategorie zugeordnet werden müssen. Die übrigen, in der Regel seltenen, sellären Raumforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### **Pathophysiologie und Klinik**

#### *Allgemein (Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome und andere selläre Raumforderungen)*

Wie bei allen soliden Tumoren ist die Tumorphatogenese von sporadischen Hypophysenadenomen, die monoklonalen Ursprungs sind, ein Mehrschrittprozess, wobei initialen Ereignissen

(Mutation, Transformation) eine Serie von weiteren Veränderungen folgt, die als Tumorprogression (klonale Expansion, Neovaskularisation, Invasion) zusammengefasst werden. Bis heute werden hinsichtlich der Entstehung von Hypophysenadenomen zwei Theorien kontrovers diskutiert. Dabei wird zum einen angenommen, dass Hypophysentumoren als Konsequenz exzessiver hormoneller Stimulation bzw. fehlender Inhibition entstehen. Die zweite Theorie favorisiert hingegen die Tumorgenese als Konsequenz intrinsischer, hypophysärer Defekte. Für beide Theorien gibt es eine Reihe von Belegen. Letztlich muss man wohl davon ausgehen, dass die beiden Theorien zugrunde liegenden Mechanismen zusammenspielen: Eine hormonell bedingte Hyperplasie und die dabei zunehmende Proliferationsrate erhöhen die Wahrscheinlichkeit von Mutationen, die zur Tumorbildung führen [5]. Umgekehrt kann nach intrinsischer Mutation die klonale Expansion der transformierten Zelle durch hormonelle Stimulation oder fehlende Inhibition begünstigt werden.

Im Hinblick auf die allgemeine, klinische Symptomatik können sich Hypophysenadenome mit den Zeichen der Hypophyseninsuffizienz (z. B. Zyklusstörungen, Libidoverlust) und bei supra- und parasellärer Extension der Tumoren mit Visuseinschränkungen präsentieren. Da die möglichen Hormonausfälle von Patienten nicht oder viel zu spät registriert werden, wird ein beträchtlicher Teil der Patienten einer endokrinologischen oder neurochirurgischen Klinik vom Augenarzt überwiesen, obwohl Gesichtsfeldausfälle aufgrund der häufig langsamen Progredienz dem

*Tabelle 1.* Tumoren im Sella-Bereich.

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Hypophysenadenome              | Hormoninaktive oder hormonaktive Hypophysenadenome oder extrem selten Hypophysenkarzinome   |
| Ontogenetische Zellresttumoren | Kraniopharyngeome, Epidermoide, Chordome, Lipome  |
| Zysten und Fehlbildungen       | Zysten der Rathke'schen Tasche, Kolloidzysten, sphenoidale Mukozelen, Arachnoidzysten, Pseudotumor cerebri, Empty-Sella-Syndrom                               |
| Primitive Keimzelltumoren      | Dysgerminome, Teratome, ektope Pinealome, Dermoide  |
| Vaskuläre Veränderungen        | Aneurysmen, Blutungen, Hämangiome   |
| Entzündungen und Granulome     | Hypophysenabszesse, Sarkoidose, Tuberkulome, Histiozytosis X, Echinokokkuszysten, Autoimmunhypophysitis   |
| Sonstige Tumoren               | Gliome (Astrozytome, Mikroglione, Oligodendroglione, Ependymome, Infundibulome, Chiasma-Opticum-Gliom), Meningeome, Enchondrome, Metastasen, primäre Lymphome |

Patienten lange Zeit unbewusst bleiben. Ein einseitiger Beginn spricht dabei nicht gegen ein Hypophysenadenom. Allgemein klagen Patienten über eine Abnahme des Sehvermögens, über Schleier- oder Nebelsehen. Der Visusverfall erfolgt meist allmählich progredient, gelegentlich aber auch mit akut einsetzenden Symptomen, wie sie bei Blutungen in den Tumor auftreten können. Nicht selten wird die Abnahme der Sehkraft zunächst nur bei Dunkelheit oder nach größerer körperlicher Belastung bemerkt. In Ausnahmefällen kann zu Beginn der Sehstörung ein Nachlassen der Farbempfindung angegeben werden. Die Visusminderung geht mit der Optikusatrophie häufig nicht parallel. Solange das zentrale Sehen erhalten ist, sind auch größere Gesichtsfelddefekte ohne erhebliche Abnahme des Sehvermögens möglich.

Die Pathogenese der seltenen Kraniopharyngeome, die sich aus transformierten Zellresten der Rathke'schen Tasche entwickeln, ist weitgehend unklar. Kraniopharyngeome variieren in Lage, Größe und histologischem Befund, wodurch sie sich klinisch unterschiedlich präsentieren können. Hormonelle Ausfälle (Minderwuchs, Diabetes insipidus, Pubertätsverzögerung, Pubertas praecox, Adipositas), Sehstörungen oder zerebrale Symptome (Hirndruckzeichen, Krämpfe, psychologische Probleme) führen zu primärer Konsultation unterschiedlicher Fachärzte, wobei die behandelnden Pädiater für die Früherkennung von besonderer Bedeutung sind. Fast die Hälfte der Patienten wird vor dem Alter von 20 Jahren symptomatisch. Symptomatik und Prognose hängen vom Alter des Patienten und der Lokalisation des Tumors sowie seiner Größe ab. Im Kindesalter bestehen die Leitsymptome in Hirndruckzeichen einschließlich Kopfschmerzen (häufig intermittierend am Morgen), bisweilen schwallartigem Erbrechen, Papillenödem und Hydrozephalus. Verminderte Sehleistung und Gesichtsfelddefekte sind ebenfalls häufig. Das häufigste hormonell bedingte Symptom ist der Kleinwuchs infolge eines Wachstumshormonmangels (43 % der Kinder). Am zweithäufigsten tritt ein Diabetes insipidus (22 %) auf. Ein veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus ist bei Kindern deutlich häufiger als bei Erwachsenen.

Im Gegensatz dazu sind Sehstörungen, insbesondere ein zunehmender Visusverlust sowie eine

asymmetrische bitemporale Hemianopsie die häufigsten Leitsymptome bei Erwachsenen. Außerdem finden sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bisweilen eine Reihe weiterer neurologischer Symptome. Eine laterale Ausdehnung des Tumors in den Sinus cavernosus kann die Hirnnerven III, IV, V und VI schädigen, was zu Doppelbildern, Beeinträchtigung der Augenmuskeln und Gesichtsschmerzen führen kann. Bei entsprechender Ausdehnung des Tumors können auch Temporallappenanfälle, zerebelläre Ataxie und Pyramidenbahnzeichen auftreten.

### *Hypophyseninsuffizienz*

Das klinische Bild einer vollständigen oder partiellen Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens (HVL-Insuffizienz) kann bei allen Krankheitsbildern im Sellabereich auftreten und wird durch die Zeichen der jeweils ausgefallenen, hypophysären Partialfunktionen bestimmt (Tabelle 2). Es besteht eine unterschiedliche Sensitivität der einzelnen Zellen des Hypophysenvorderlappens gegenüber einer lokalen Kompression, wobei zunächst die somatotrophen und gonadotropen Partialfunktionen beeinträchtigt sind, während die thyreotropen und kortikotropen Funktionen häufig erst später in Mitleidenschaft gezogen werden. Frühsymptome hypothalamisch-hypophysärer Erkrankungen sind Zyklusstörungen und Amenorrhö bei der Frau, Libido- und Potenzverlust beim Mann. Spätsymptome sind Sehstörungen mit Gesichtsfeldausfällen und schließlich Visusminderung. Durch eine tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels, die den inhibierenden Dopamintransport zum Hypophysenvorderlappen beeinträchtigt, verursachen insbesondere große, hormoninaktive Hypophysentumoren eine sogenannte Entzügelungs-Hyperprolaktinämie. In Einzelfällen kann die Differenzialdiagnose zwischen Makroprolaktinom und hormoninaktivem Makroadenom mit Entzügelungs-Hyperprolaktinämie schwierig sein. Das gleichzeitige Vorhandensein von Symptomen eines Diabetes insipidus, d. h. einer Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens, ist dabei immer ein möglicher Hinweis auf eine primär hypothalamische Erkrankung, z. B. ein Kraniopharyngeom, und kommt bei Hypophysenadenomen praktisch nie vor.

### *Prolaktinome (Prolaktin-produzierende Hypophysenadenome)*

Bei gesunden Schwangeren steigt der Prolaktinspiegel am Ende der Schwangerschaft physiologisch auf das Achtfache des Normalwertes an, die Hypophysengröße nimmt zu und Prolaktin ermöglicht *post partum* die Laktation. Da Prolaktin als einziges Hypophysenhormon vom Hypothalamus inhibitorisch durch Dopamin kontrolliert wird, führt jedes Medikament, das dopaminantagonistisch wirkt, zu einer Hyperprolaktinämie (Tabelle 3). Eine Hyperprolaktinämie kann auch bei Brustwandläsionen oder mechanischer Irritation der Mammae auftreten sowie bei chronischer Niereninsuffizienz oder fortgeschrittener Leberzirrhose. Das klinische Bild bei einem Prolaktinom hängt vom Geschlecht, Alter und Dauer der Hyperprolaktinämie ab. Frauen im gebärfähigen Alter stellen sich häufig wegen Zyklusstörungen, vor allem wegen einer Oligo- oder Amenorrhö, und unerfülltem

Kinderwunsch beim Arzt vor. 10–40 % der amenorrhöischen Frauen haben eine Hyperprolaktinämie und etwa 30 % der Frauen mit sekundärer Amenorrhö haben ein Prolaktinom. Ein weiteres Leitsymptom des Prolaktinoms ist eine ein- oder beidseitige Galaktorrhö, die bei etwa 50 % der Frauen auftritt. Die Leitsymptome beim Mann sind die Minderung oder der Verlust der Libido und Potenz, die Folge des Hypogonadismus sind, welcher als Folge einer Inhibition der pulsatilen hypothalamischen LHRH-Freisetzung und damit einer verminderten pulsatilen Sekretion von LH und FSH auftritt.

### *GH-produzierende Hypophysenadenome*

Bei etwa 40 % der Patienten mit Akromegalie wurde eine Punktmutation im Gs-Membranprotein, welches die Aktivität der intrazellulären Adenylatzyklase reguliert, gefunden. Klinisch führt die pathologisch vermehrte GH-Sekretion präpubertär zum Gigantismus und im Erwachse-

*Tabelle 2.* Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Ausfall der somatotrophen Funktion | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter</li> <li>– veränderte Körperzusammensetzung mit reduzierter Muskelmasse und vermehrter abdomineller Fetteinlagerung</li> <li>– Fettstoffwechselstörung: erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL</li> <li>– erhöhtes Arterioskleroserisiko</li> <li>– reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit</li> </ul> |
| Ausfall der gonadotropen Funktion  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– verminderte oder fehlende Achsel- und Schambehaarung</li> <li>– vermehrte periokuläre und periorale Fältelung der Haut</li> <li>– bei der Frau: Oligo- oder Amenorrhö, Mammaatrophie, Infertilität</li> <li>– beim Mann: Infertilität, Libido- und Potenzminderung, kleine, weiche Testes</li> </ul>                                      |
| Ausfall der thyreotropen Funktion  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kälteintoleranz</li> <li>– Neigung zur Gewichtszunahme</li> <li>– Müdigkeit</li> <li>– Lethargie</li> <li>– Wesensveränderung</li> <li>– Bradykardie</li> </ul>   |
| Ausfall der kortikotropen Funktion | <ul style="list-style-type: none"> <li>– blasses Hautkolorit</li> <li>– Schwäche</li> <li>– Müdigkeit</li> <li>– Apathie</li> <li>– Gewichtsverlust</li> <li>– Übelkeit</li> <li>– Erbrechen in Stresssituationen</li> <li>– Hypoglykämien</li> <li>– Hypotonie</li> </ul>   |

Tabelle 3. Medikamente, die zur Hyperprolaktinämie führen können [32].

|                        |  |
|------------------------|--|
| Typische Neuroleptika  | – Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin)<br>– Thioxanthene (z. B. Flupentixol)<br>– Butyrophenone (z. B. Haloperidol)   |
| Atypische Neuroleptika | – (z. B. Risperidon, Amisulprid, Sulpirid)   |
| Antidepressiva         | – Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin)<br>– MAO-Hemmer (z. B. Tranylcypromin)<br>– SSRI (z. B. Citalopram, Fluoxetine) (sehr selten) |
| Antiemetika            | – Benzamide (Metoclopramid, Domperidon)  |
| Antihypertensiva       | – Verapamil<br>– alpha-Methyl-Dopa<br>– Reserpin   |
| Sexualhormone          | – Östrogene (hochdosiert)<br>– Cyproteronacetat (hochdosiert)  |
| Opiate                 | – Morphin und Derivate<br>– Kokain<br>– Heroin   |

nenalter zur Akromegalie, welche durch typische morphologische (vermehrtes periostales, appositionelles und enchondrales Knochen- und Knorpelwachstum) und metabolische Veränderungen gekennzeichnet ist (Tabelle 4). Ein GH-Exzess, der nicht durch ein Hypophysenadenom, sondern durch eine ektope GH-Sekretion oder eine ektope GHRH-Sekretion verursacht ist, stellt eine außerordentliche Rarität dar, muss jedoch differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Die häufigsten subjektiven Symptome sind Kopfschmerzen, Weichteilschwellungen an Händen und Füßen, vermehrtes Schwitzen, Schnarchen, Zyklusstörungen und Impotenz. Metabolisch zeigt sich bei zirka der Hälfte der Patienten eine pathologische Glukosetoleranz bzw. ein manifes-

ter Diabetes mellitus. Die Kardiomegalie im Rahmen der allgemeinen Viszeromegalie führt zusammen mit der häufigen arteriellen Hypertonie und Hyperinsulinämie zur akromegalen Kardiomyopathie. Kardiale und respiratorische Erkrankungen (Schlafapnoe-Syndrom) sind im Wesentlichen für die zwei- bis vierfach erhöhte Mortalität akromegaler Patienten verantwortlich. Neben der Neigung zu einer Strumaentwicklung (insbesondere in Iodmangelgebieten) gibt es Hinweise auf eine vermehrte Inzidenz von Kolonpolypen. Ob hier ein erhöhtes Malignomrisiko besteht, ist umstritten. Bei langfristig unzureichender Behandlung kommt es zu einer schweren akromegalen Arthropathie, die zu einer erheblichen Behinderung der Patienten führen kann.

Tabelle 4. Symptome der Akromegalie.

| Symptom                    | Häufigkeit (%) |
|----------------------------|----------------|
| Vergrößerung der Akren     | 100            |
| Kopfschmerzen              | 60–85          |
| Zyklusstörungen bei Frauen | 45–85          |
| Sehstörungen               | 25–60          |
| Hyperhidrosis              | 50–90          |
| Hypertrichosis             | 25–55          |
| Libidoverlust              | 40–60          |
| Karpaltunnelsyndrom        | 30–45          |
| Gelenkbeschwerden          | 20–70          |
| Arterielle Hypertonie      | 35–50          |
| Schlafapnoe                | 50–60          |

#### ACTH-produzierende Hypophysenadenome

Die Ursache eines Cushing-Syndroms im Erwachsenenalter ist in etwa 80 % der Fälle ein ACTH-sezernierender Hypophysentumor, dessen ACTH-Bildung nicht oder nur partiell dem hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Regelkreis unterworfen ist. Hieraus resultiert das klinische Bild des Glukokortikoidexzesses (Cushing-Syndrom) mit stammbetonter Fettsucht, Vollmondgesicht, Striae rubrae, Büffelnacken, Hyperlipidämie etc. (Tabelle 5). Oft dauert es Jahre, bis die Diagnose eines Cushing-Syndroms gestellt wird. Nicht selten wird bei den Patienten

zunächst eine essentielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine Osteoporose oder eine Depression diagnostiziert und behandelt. Die ACTH-Sekretion der Hypophyse und damit die adrenale Glukokortikoidsekretion folgen meist nicht mehr der normalen zirkadianen Rhythmik. Differenzialdiagnostisch muss beim Cushing-Syndrom vor allem zwischen dem ACTH-sezernierenden Hypophysenadenom, der ektope ACTH-Sekretion, dem Kortisol-sezernierenden Nebennierenrindentumor und dem iatrogenen Cushing-Syndrom durch Glukokortikoid-Pharmakotherapie unterschieden werden. Generell muss man beim Cushing-Syndrom zwischen den häufigeren ACTH-abhängigen und den selteneren ACTH-unabhängigen Formen unterscheiden.

## Diagnostik

### Allgemeine Prinzipien

Die Grundpfeiler der Diagnostik bei Hypophysentumoren und anderen sellären Raumforderungen sind neben der Anamnese die Hormonanalytik, die bildgebende Diagnostik und die ophthalmologische Untersuchung. Eine akute Visusminderung erfordert sofortige Abklärung mittels einer kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie. Eine umfangreiche Überprüfung der HVL-Funktionen im Hinblick auf eine HVL-Insuffizienz erübrigt sich bei zufällig entdeckten Mikroadenomen mit fehlender Klinik, muss allerdings bei Makroadenomen und anderen größeren Raumforderungen im Sella-Bereich durchgeführt werden. Vor einer Hypophysenoperation muss immer eine endokrinologische Diagnostik erfolgen, um hormonaktive und hormoninaktive Hypophysenadenome zu differenzieren. Insbesondere ein Prolaktinom muss ausgeschlossen werden, da hier auch bei Makroadenomen in der Regel eine medikamentöse Primärtherapie erfolgt. Die präoperative, endokrinologische Diagnostik ist nicht zuletzt auch deshalb von besonderer Bedeutung, da sie der Evaluierung der operativen Therapie dient. Da perioperativ aus vitaler Indikation bei großen Raumforderungen auf jeden Fall eine Behandlung mit Hydrokortison und eventuell auch Adiuretin-Derivaten (DDAVP) durchgeführt wird, muss eine postoperative Evaluierung die-

Tabelle 5. Symptome des Cushing-Syndroms.

| Symptom   | Häufigkeit (%) |
|---|----------------|
| Rotes, gerundetes Gesicht (Vollmond, Plethora)        | 90             |
| Stammbetonte Fettsucht                                | 85             |
| Hypertonie  | 85             |
| Hypogonadismus (Amenorrhö, Libido- und Potenzverlust) | 80             |
| Osteoporose   | 75             |
| Striae rubrae, hämorrhagische Diathese                | 65             |
| Muskelschwäche  | 60             |
| Hirsutismus (bei Frauen)                              | 70             |
| Knöchelödeme  | 55             |
| Büffelnacken  | 55             |
| Akne  | 55             |
| Rücken- und Knochenschmerzen                          | 50             |
| Psychische Veränderungen                              | 45             |
| Schlechte Wundheilung (Ulcus cruris)                  | 35             |
| Polyurie, Polydipsie                                  | 30             |
| Kyphose   | 25             |
| Nierensteine  | 20             |
| Leichte Polyzythämie                                  | 20             |

ser hypophysären Partialfunktionen nach vorsichtigen Auslassversuchen erfolgen. Bei zufällig entdecktem Mikroadenom (Inzidentalom) muss aber auf jeden Fall eine Hyperprolaktinämie und ein beginnendes Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden.

### Verdachts- und Ausschlussdiagnostik

Bei der hormonanalytischen Diagnostik sind basale Hormonspiegel *per se* nicht immer aussagekräftig. Um zwischen einer kompletten und partiellen HVL-Insuffizienz unterscheiden zu können, bieten sich unterschiedliche funktionelle Tests an, wobei bei einer Hormonmehrsekretion primär Suppressionstests und bei einer vermuteten Hormondefizienz Stimulationstests durchgeführt werden. Da eine Einschränkung der HVL-Sekretion sowohl durch hypothalamische Läsionen als auch durch eine direkte Schädigung der Hypophyse bedingt sein kann, sind eventuell Tests erforderlich, die auf ver-

schiedenen Ebenen die HVL-Sekretion stimulieren [47]. Diese Funktionsuntersuchungen sind insbesondere dann wichtig, wenn sich in den bildgebenden Verfahren, z. B. der Magnetresonanztomographie, kein oder kein eindeutig pathologischer Befund zeigt.

### Hormoninaktives Hypophysenadenom

Beim Verdacht auf ein hormoninaktives Hypophysenadenom sollte, vor allem bei gering ausgeprägter klinischer Symptomatik, ein endokrinologisches Minimalprogramm durchgeführt werden.

### Prolaktinom

In der Regel schließt bereits ein einmalig im Normbereich gemessener Prolaktinwert ein Prolaktinom weitgehend aus. Mehrmalige Messungen dienen lediglich dazu, stressbedingte leichte Hyperprolaktinämien nicht falsch zu bewerten. In diesem Zusammenhang muss bei fehlender oder nicht passender Klinik an die Möglichkeit einer Makroprolaktinämie infolge hochmolekularer Prolaktinaggregate gedacht werden [54]. Hierbei handelt es sich um Prolaktindimere oder Oligomere, die an Immunglobuline gebunden sind. Makroprolaktin hat keine biologische Aktivität, wird aber in vielen automatisierten Prolaktin-Immunoassays mit erfasst [54]. Bei Patienten mit leicht erhöhten Prolaktinwerten (meist  $< 100 \mu\text{g/l}$ ) ohne klinische Symptomatik sollte immer eine Makroprolaktinämie (z. B. durch PEG-Fällung des Serums) ausgeschlossen werden.

Bei erhöhten Prolaktin-Serumkonzentrationen unter  $200 \text{ ng/ml}$  ist neben einem Mikroprolaktinom immer auch eine sogenannte Entzügelungshyperprolaktinämie, z. B. durch tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels durch ein nicht Prolaktin-produzierendes Makroadenom zu bedenken [24]. Auch eine medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie ist eine weitere Differenzialdiagnose (Tabelle 3).

Bei weiter bestehendem Verdacht auf ein Prolaktinom wird die Diagnostik entsprechend Tabelle 6 komplettiert.

### Akromegalie

Falls ein Wachstumshormonwert unterhalb  $0,3 \mu\text{g/l}$  liegt und falls insbesondere IGF-1 im alters- und geschlechtsentsprechenden Normbereich liegt, ist eine Akromegalie ausgeschlossen (Tabelle 7). Bei Vorliegen eines meßbaren Wachstumshormonwertes bei normalem IGF-1 ist eine Akromegalie sehr unwahrscheinlich. Die sicherste Ausschlussdiagnostik ist der orale Glukosetoleranztest ( $75 \text{ g}$  Glukose) mit gleichzeitiger Bestimmung von Glukose und Wachstumshormon alle 30 bis 60 Minuten über die Dauer von zwei Stunden. Ein Wachstumshormonwert unter  $0,5 \mu\text{g/l}$  schließt eine Akromegalie aus, die entsprechend anzuwendenden Grenzwerte sind jedoch assay- und laborabhängig. Ein nicht supprimierbares Wachstumshormon oder ein paradoxer Anstieg bei gleichzeitig erhöhtem IGF-1 beweist das Vorliegen einer Akromegalie.

Tabelle 6. Diagnostik des Prolaktinoms.

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Hormonanalytik            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestimmung des Prolaktinspiegels, gegebenenfalls mehrfach PEG-Fällung zum Ausschluss einer Makroprolaktinämie (siehe Text)</li> <li>– Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH sowie des Testosteronspiegels beim Mann und des Estradiolspiegels bei der Frau zum Ausschluss oder Nachweis eines sekundären Hypogonadismus</li> <li>– Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgröße <math>&gt; 1 \text{ cm}</math></li> </ul> |
| Bildgebende Diagnostik    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Magnetresonanztomographie der Sellaregion</li> </ul>   |
| Ergänzende Untersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> <li>– augenärztliche Untersuchung, insbesondere bei Raumforderung <math>&gt; 1 \text{ cm}</math></li> <li>– bei länger bestehender Hyperprolaktinämie mit Oligo- oder Amenorrhö bzw. Hypogonadismus: Osteodensitometrie zum Nachweis einer relevanten Knochendichteminderung</li> </ul>  |

## Cushing-Syndrom

Zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms bietet sich der 2-mg-Dexamethason-Hemmtest an (Tabelle 8); eine adäquate Suppression des Serumkortisol unter  $1,8 \mu\text{g/dl}$  ( $< 50 \text{ nmol/l}$ ) schließt einen endogenen Kortisolüberschuss aus. Als Bestätigungstests bei pathologischem Dexamethason-Hemmtest sind die (mehrfache) Bestimmung des Kortisols im Speichel um 23:00 Uhr bzw. des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin zu empfehlen. Während bei gesunden Personen aufgrund der physiologischen Tagesrhythmik um 23:00 Uhr niedrige Kortisol-Spiegel im Speichel gemessen werden, sind diese bei Patienten mit Cushing-Syndrom aufgehoben und die Kortisol-Spiegel über den jeweils assayspezifischen Grenzwert erhöht. Messungen zu anderen Tageszeitpunkten – insbesondere die Erstellung von Tagesprofilen – sind diagnostisch nicht weiterführend. Die Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin ist bei pathologischem Testergebnis sehr spezifisch; die Sensitivität des Verfahrens für milde Formen des Cushing-Syndroms ist jedoch stark limitiert [18].

## Differenzialdiagnostik Morbus Cushing – ektope ACTH-Produktion

Die differenzialdiagnostische Abklärung zwischen (zentralem, hypophysären) Morbus Cus-

hing und einer ektope ACTH-Sekretion erfolgt mit dem CRH-Test und dem hochdosierten Dexamethason-Hemmtest. In Einzelfällen ist die Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms schwierig (Tabelle 9 und Tabelle 10). Dies ist dann der Fall, wenn aufgrund der Höhe der basalen ACTH-Spiegel, der entsprechenden Funktionsdiagnostik und der bildgebenden Verfahren nicht zweifelsfrei zwischen einer hypophysären und einer paraneoplastischen ACTH-Produktion (z. B. auf dem Boden eines Bronchialkarzinoids) differenziert werden kann. Bei dieser Ausgangssituation ist eine selektive Katheterdiagnostik zwingend erforderlich, um unnötige operative Eingriffe zu vermeiden [2]. Über einen Vena-femoralis-Zugang wird beidseits ein Katheter in den Sinus petrosus inferior vorgeschoben. Dann wird eine bilaterale ACTH-Bestimmung vor und nach CRH-Gabe durchgeführt mit gleichzeitiger peripherer Blutabnahme 0, 2, 5, 10, 15 Minuten nach CRH. Charakteristisch für das zentrale Cushing-Syndrom ist ein ACTH-Gradient von  $\geq 3,0$  basal oder nach Stimulation. Eine Seitenlokalisation des Hypophysenadenoms ist hierdurch nicht möglich, da anatomisch bedingt die Drainage des venösen Blutes sehr variabel ist. Die Sensitivität und Spezifität des Sinus-petrosus-Katheters ist exzellent mit jeweils nahe 100 %, setzt aber ein entsprechend erfahrenes Zentrum voraus. Bei gesichertem ektope Cushing-Syndrom konzentriert sich

Tabelle 7. Diagnostik der Akromegalie.

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Hormonanalytik                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– basale IGF-1- und GH-Bestimmung</li> <li>– Suppressionstest: OGTT mit 75 g Glukose (bei Normalpersonen Suppression des GH auf unter <math>0,5 \mu\text{g/l}</math>)</li> <li>– bei positivem Testausfall einmalig die Bestimmung von GHRH (zum Ausschluss einer ektope Produktion (nur bei Zweifeln an der hypophysären Genese der Akromegalie)</li> <li>– Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgöße <math>&gt; 1 \text{ cm}</math></li> </ul> |
| Bildgebende Untersuchung             | – Magnetresonanztomographie  |
| Ergänzende technische Untersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> <li>– zum Nachweis einer eventuell vorhandenen Organomegalie: Echokardiographie, Abdomen- und Schilddrüsenultraschall</li> <li>– Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonus, Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus)</li> <li>– im Falle einer Kardiomyopathie: Ergometrie, Langzeit-EKG, gegebenenfalls elektrophysiologische Untersuchung</li> <li>– zum Nachweis von Kolonpolypen: Koloskopie, gegebenenfalls mit Biopsie bzw. Polypektomie</li> </ul>   |

die weitere Diagnostik auf die Lokalisation der ACTH-Quelle, die in über 50 % in der Lunge liegt. Hierbei werden bildgebende Verfahren, wie Schilddrüsensonographie (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom mit ektopter ACTH-Produktion), Hals-MRT oder -CT, Thorax-CT, Abdomen-CT sowie Octreotidszintigraphie und Dopa-PET eingesetzt. Für das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom wird auf das Kapitel Tumoren der Nebenniere verwiesen.

### Hypophysenhinterlappen

Die Überprüfung der Hypophysenhinterlappenfunktion (HHL) erfolgt als Stimulationstest der ADH-Sekretion mit dem klassischen Durstversuch, der praktischerweise am Morgen mit engmaschigem Monitoring alle ein bis zwei Stunden von Harnmenge, Urinosmolarität, Körpergewicht, Körpertemperatur, Blutdruck, Puls, Serumosmolarität, Serum-Natrium über mehrere Stunden durchgeführt wird. Ein Diabetes insipidus ist

Tabelle 8. Biochemische Sicherung der Diagnose Cushing-Syndrom.

| Testverfahren   | Testprinzip                        | Interpretation  |
|---|------------------------------------|---|
| Dexamethason-Hemmtest<br>(2 mg, 23:00 Uhr oral,<br>Blutentnahme 8:00 Uhr) | Suppressionstest                   | Norm: < 1,8 µg/dl<br>Graubereich: 1,8–2,9 µg/dl<br>pathologisch: > 3 µg/dl      |
| Mitternächtlicher Serum-<br>Kortisol-Spiegel (23:00–24:00 Uhr)            | Kortisol-Tagesrhythmik             | Norm: < 3,0 µg/dl<br>Graubereich: 3,0–4,9 µg/dl<br>pathologisch: > 5 µg/dl      |
| Mitternächtlicher Speichel-<br>Kortisol-Spiegel (23:00–24:00 Uhr)         |                                    | Norm: < 1,0 ng/ml<br>Graubereich: 1,0–2,4 ng/ml<br>pathologisch: > 2,5 ng/ml    |
| Ausscheidung des freien<br>Kortisol im 24-Stunden-Urin                    | zeitintegrierte Kortisol-Sekretion | Norm: < 100 µg/Tag<br>Graubereich: 100–199 µg/Tag<br>pathologisch: > 200 µg/Tag |

Tabelle 9. Differenzialdiagnostische Tests bei biochemisch gesichertem Cushing-Syndrom.

|   | Adrenal<br>(ACTH-unabhängig)              | Hypophysär<br>(ACTH-abhängig)   | Ektop<br>(ACTH-abhängig)  |
|---|---|---|---|
| Plasma-ACTH basal   | niedrig bis normal<br>oder supprimiert    | hoch bis normal<br>oder erhöht  | erhöht bis stark erhöht   |
| CRH-Test (Injektion<br>von 100 µg CRH i.v. oder<br>1 µg/kg KG, Bestimmung von<br>Kortisol und ACTH nach<br>0, 15, 30 und 60 Minuten)                          | ACTH supprimiert<br>kein Kortisol-Anstieg | ACTH-Anstieg > 50 %<br>Kortisol-Anstieg > 30 %                                  | kein ACTH-Anstieg<br>kein Kortisol-Anstieg                      |
| Kortisol im hochdosierten<br>Dexamethason-Hemmtest<br>(4 x 0,5 mg Dexamethason<br>über 2 Tage, dann 4 x 2 mg<br>über 2 Tage; alternativ<br>8 mg um 23:00 Uhr) | kein Serum-<br>Kortisol-Abfall            | Serum-Kortisol-Abfall<br>> 50 % des Ausgangs-<br>wertes                         | Kein Serum-<br>Kortisol-Abfall                                  |
| Sinus-petrosus-Katheter<br>(mit CRH-Stimulation,<br>ACTH-Bestimmung nach<br>0, 2, 5, 10 Minuten)  | entfällt                                  | ACTH-Gradient<br>zentral-peripher ≥ 3,0<br>vor und/oder nach<br>CRH-Stimulation | ACTH-Gradient<br>zentral-peripher < 3,0<br>nach CRH-Stimulation |

bewiesen, wenn die Urinosmolalität im Vergleich zum Ausgangswert nicht ansteigt, also eine mangelnde Konzentrierung des Urins besteht und das Körpergewicht abfällt bzw. die Serumosmolalität während des Durstens ansteigt. Ein Anstieg der Urinosmolalität auf mehr als 750 mosmol/kg schließt einen Diabetes insipidus aus. Durch eine exogene DDAVP-Gabe vor Beendigung des Tests kann dann das Ansprechen der Niere geprüft und somit ein Diabetes insipidus renalis ausgeschlossen werden. Der Durstversuch ist obsolet bzw. muss abgebrochen werden, wenn entweder die Anamnese eindeutig ist, die Ausgangswerte bereits hochpathologisch sind oder die Diurese während des Durstens exzessive Ausmaße (Abbruch Durstversuch bei Diurese von 2 l/4 Stunden) annimmt.

### Radiologische Diagnostik

Den höchsten Stellenwert unter den bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik hypothalamisch-hypophysärer Störungen hat die Magnetresonanztomographie (MRT). Daneben gibt es aber auch Indikationen für Computertomographie (CT), Szintigraphie (SPECT) und Angiographie [16]. Die MRT ist die Methode der Wahl bei klinischer Indikation zur bildgebenden Untersuchung der Sellaregion. Die MRT-Untersuchung muss mindestens die Leitlinien der Bundesärztekammer und der Deutschen Röntgengesellschaft zur Qualitätssicherung der Magnetresonanztomographie (Leitlinien 2002) erfüllen. Diese Leitlinien beinhalten folgende Mindestanforderungen:

Vollständige, symmetrische und artefaktfreie Abbildung der Sella und der suprasellären Zisterne mit zumindest koronaren und sagittalen, erfor-

derlichenfalls auch axialen Schichten, deren Kontraste eine Differenzierung von Adenohypophyse und Neurohypophyse ermöglichen. Fett und Blut müssen differenziert werden können. Der Hypophysenstiel, das Infundibulum, das Chiasma und der Sinus cavernosus mit seinen Binnenstrukturen müssen eindeutig voneinander abgrenzbar sein. Eine schnelle Messfolge für den Nachweis der verzögerten Anreicherung in einem Mikroadenom der Adenohypophyse mit einer Messzeit von höchstens 25–30 Sekunden bei einer maximalen Schichtdicke von 3 mm muss durchgeführt werden können. Subakute Blutungen mit Signalminderung durch Desoxyhämoglobin müssen sichtbar gemacht werden können. Kleine Verkalkungen ab 2 mm sollen mit suszeptibilitätsempfindlichen dünnen Schichten dargestellt werden können. Wenn eine MR-Angiographie gefordert wird, müssen die parasellären Gefäße vollständig mit einer Einzelschichtdicke von 1 mm und einer In-plane-Auflösung von mindestens 1 × 1 mm dargestellt werden.

Die bessere Knochen- und Kalkdarstellung in der CT der Sella kann in seltenen Fällen eine Zweituntersuchung mit dieser Methode – insbesondere bei Verdacht auf Vorliegen eines Kraniopharyngeoms – erforderlich machen.

Bei Makroadenomen ( $\geq 1$  cm) mit supra- und/oder parasellärem Tumoranteil müssen differenzialdiagnostisch Meningeome, Kraniopharyngeome, Gliome, Metastasen und andere noch seltener Tumoren sowie Rathke'sche Zysten abgegrenzt werden, was in der Regel aufgrund differenter Wachstumsart und MR-Signalgebung gelingt und gelegentlich bei größeren Tumoren auch protonenspektroskopisch gestützt werden kann. Neben den primären Hypophysenadenomen sind Kraniopharyngeome häufig intra-

Tabelle 10. Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.

| ACTH-abhängige Form (zirka 85 %)  | ACTH-unabhängige Form (zirka 15 %)   |
|---|--|
| Morbus Cushing (= ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom)                                       | Nebennierenrindenadenom (zirka 10 %)   |
| Ektope ACTH-Bildung, z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom (10–15 %) oder Bronchialkarzinoide | Nebennierenrindenzarzinom  |
| Ektope Bildung von CRH oder anderer Peptide, die ACTH stimulieren (extrem selten)             | Bilaterale mikro- oder makronoduläre Nebennierenrindenhyperplasie (0,5–1 %)<br>Iatrogenes Cushing-Syndrom durch exogene Glukokortikoidgabe |

und/oder suprasellär entlang des Grenzbereiches zwischen Hypophysenvorder- und Hypophysenhinterlappen lokalisiert und gehen häufig mit Verkalkungen einher, die besser in der CT erfassbar sind. Häufiger wird eine zystische Komponente nachgewiesen. Gelegentlich besteht eine ringförmige Kontrastmittelaufnahme sowie auch eine extreme extraselläre Ausdehnung mit Hydrozephalus. Aneurysmata lassen sich mit flusssensitiver Bildgebung oder aufgrund von Signalauslöschung in der MR-Angiographie (mit Ausnahme einer kompletten Thrombosierung) einwandfrei erkennen. Bei Mikroadenomen (< 1 cm) ist die Differenzialdiagnose im Wesentlichen auf eingeblutete Zysten eingeschränkt. Aufgrund der geringen Größe ACTH-sezernierender Hypophysenadenome lassen sich diese unter einer Größe von 3 mm nicht selten nicht oder nur unzureichend in der MRT darstellen, weshalb die entsprechende endokrinologische Diagnostik sehr gründlich und klärend durchgeführt werden sollte.

#### Untersuchung von Visus, Gesichtsfeld und Bulbusmotilität

Durch die Nähe zur Sehbahn finden sich bei Prozessen, die nach suprasellär extendieren, durch Kompression oder Infiltration der Sehnerven, des Chiasma opticum oder des Tractus opticus Sehstörungen mit unterschiedlich ausgeprägter Gesichtsfeldeinschränkung bzw. einer Optikusatrophie. Die Gesichtsfeldperimetrie bzw. die Computer-assistierte Perimetrie sind dabei die wichtigsten Untersuchungen. Im Gegensatz zur Visusprüfung sind sie sensitiver.

## Therapie

### *Hypophysenadenome (allgemein)*

Die Therapiestrategie bei Hypophysenadenomen richtet sich nach der klinischen Symptomatik, den Hormonachsenausfällen und der Hormonaktivität der Tumoren. Die primären Therapieziele sind die Beseitigung der Raumforderung mit Normalisierung von Visus und Gesichtsfeld sowie die Normalisierung der Hormonmehrsekretion und der Erhalt oder die Wiederherstellung der Hypophysenfunktionen.

Nach Abschluss der radiologischen und endokrinologischen Diagnostik kann erst die Indikation zur entsprechend angezeigten Vorgehensweise gestellt werden. Wird die operative Therapie gewählt, handelt es sich meist um einen minimal-invasiven, transsphenoidalen Eingriff. Der transsphenoidale Eingriff ist weniger belastend und statistisch gesehen viel sicherer im Vergleich zur transkraniellen Operation. Die Indikation zur transkraniellen Operation ergibt sich für alle Tumoren, die in ihrer Masse extrasellär entwickelt sind, eine asymmetrische Ausdehnung haben und bei denen eine weite Kommunikation mit einer stark erweiterten Sella turcica fehlt. Der am häufigsten angewendete Zugangsweg ist die subfrontale oder pterionale Trepanation. In der Regel wird der Patient postoperativ mit 15–25 mg Hydrokortison substituiert.

Etwa 6–12 Wochen nach der Operation sollte eine endokrinologische Evaluation aufgrund des oben genannten Basis-Untersuchungsprogrammes erfolgen. In jedem Fall sollten also folgende Parameter bestimmt werden: TSH, fT3, fT4, Kortisol, LH, FSH, Testosteron und IGF-1. Thyroxin und Kortisol sollten am Untersuchungstag nicht eingenommen werden. Eine Reduktion oder das Absetzen der Hydrokortison-Dosis kann je nach präoperativem Status sowie postoperativem Verlauf und biochemischer Testung zu diesem Zeitpunkt begonnen werden (z. B. Reduktion um jeweils 5 mg pro Woche über die Dauer von 2–3 Monaten, je nach Klinik gegebenenfalls auch schneller).

In jedem Fall muss aus dem Operations- bzw. Biopsiematerial tumoröser Prozesse der Sella und suprasellären Region eine histologische Klassifikation erfolgen. Dies geschieht in aller Regel mittels licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchungen, immunhistochemischer Untersuchungen und in speziellen Fällen mit molekularbiologischen Techniken. Die häufigsten Tumoren der Sellaregion sind die sezernierenden und nicht sezernierenden Hypophysenadenome. Durch eine sorgfältige histologische Aufarbeitung müssen jedoch andere supraselläre Tumoren, Metastasen, primären Malignome sowie nichttumoröse, raumfordernde Prozesse erkannt werden. In der Differenzierung der Hypophysenadenome nimmt der immunhistologische Nachweis der HVL-Hormone in den Adenomzellen einen be-

sonders hohen Stellenwert ein. Dieser dient einerseits der Sicherung der präoperativ gestellten Diagnose, andererseits aber auch der besseren Charakterisierung nichtsezernierender, d. h. klinisch „stumme“ Adenome, die immerhin ein Viertel aller Hypophysentumoren darstellen. Diese Adenome exprimieren häufig Hormone auf RNA- oder Peptidebene, ohne dass sie sezerniert werden. Oft handelt es sich dabei um Gonadotropine oder Untereinheiten von Glycoproteohormonen ( $\alpha$ -Subunit). Gerade diese differenzierten Tumoren haben eine Rezidivneigung. Möglicherweise ergibt sich zu einem späteren Zeitpunkt die Chance zu einer gezielten, medikamentösen Therapie. Prospektiv wichtig ist auch der mögliche histologische Nachweis eines invasiven Wachstums, für den in der Regel auch ein Stück Dura benötigt wird. Aufgrund der Monoklonalität der sporadischen Hypophysenadenome entwickeln sich Rezidive auf dem Boden belassener, kleinster Resttumoranteile. Durch den Einsatz moderner molekularbiologischer Methoden in der Tumoruntersuchung können in der Zukunft möglicherweise wichtige Aufschlüsse über das Rezidivrisiko der Hypophysentumoren erzielt werden. Insbesondere kann beispielsweise eine Zuordnung zum hereditären MEN1-Syndrom und eine Abgrenzung zum sporadischen Hypophysenadenom erfolgen oder der Nachweis des gsp-Onkogens bei Somatotropinomen. Der Stellenwert molekularbiologischer Methoden liegt derzeit in dem Beitrag zur Klärung der Pathogenese von Hypophysentumoren. Die histologische Untersuchung ist zudem für die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie (Kortikoide, Zytostatika) unerlässlich. Dies gilt für granulomatöse Erkrankungen mit solitärem Befall der Hypothalamus-Hypophysen-Region und für andere supraselläre Tumoren, wie dem Prototyp eines radiosensitiven

Tumors, dem Germinom. Eine Kombination von klassischen histologischen und modernen molekularbiologischen Verfahren stellt daher einen vielversprechenden Zugangsweg zu einer verbesserten Therapie der Hypophysentumoren dar.

### Prolaktinome

Der Einsatz von Dopaminagonisten (Tabelle 11) ist die Therapie der ersten Wahl beim Prolaktinom [12]. Dopaminagonisten sind deshalb besonders effektiv, da diese nicht nur die Prolaktinsekretion zu hemmen vermögen, sondern auch bei Makroadenomen zur Schrumpfung des Hypophysentumors führen können (zirka 80 % der Fälle). Zur Verfügung stehen die Dopaminagonisten der ersten und zweiten Generation. Mit Bromocriptin, das seit mehr als 30 Jahren eingesetzt wird, liegen die größten Erfahrungen vor. Cabergolin (Dostinex®; Cabaseril®) ist das am häufigsten verwendete Präparat der zweiten Generation und ist Bromocriptin in folgenden Punkten überlegen:

- bessere Verträglichkeit aufgrund geringerer Nebenwirkungen
- stärkere Senkung der Prolaktin-Serumkonzentration
- bessere Adenomverkleinerung

Wird ein Dopaminagonist nicht vertragen bzw. zeigt sich eine unzureichende Senkung der Prolaktin-Serumkonzentrationen, sollte die Therapie auf ein anderes Präparat umgestellt werden (Tabelle 11). Bei Makroadenomen sollte initial eine Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation bevorzugt werden. Dopaminagonisten werden – allerdings in wesentlich höherer Dosierung – zur Therapie des M. Parkinson eingesetzt. Als wichtigste mögliche Nebenwirkung

Tabelle 11. Therapie der Prolaktinome mit Dopaminagonisten.

| Präparat     | Handelsname (Auswahl) | Dosierung         | Orale Applikation   |
|--------------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| Bromocriptin | Pravidel®             | 2,5–30 mg/Tag     | täglich             |
|              | Kirim®                | 2,5–30 mg/Tag     | täglich             |
| Cabergolin   | Dostinex®             | 0,5–3,0 mg/Woche  | 1–6 Tabletten/Woche |
| Lisurid      | Dopergin®             | 0,2–2,6 mg/Tag    | täglich             |
| Metergolin   | Liserdol®             | 4–16 mg/Tag       | täglich             |
| Quinagolid   | Norprolac®            | 0,025–0,75 mg/Tag | täglich             |

*Tabelle 12.* Mögliche OP-Indikationen bei Prolaktinomen.

|  |
|--|
| Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit der medikamentösen Therapie |
| Rasch progredienter Visusverlust                                 |
| Kinderwunsch bei Makroprolaktinomen                              |
| Großer zystischer Tumoranteil                                    |

wurde wie hier das Auftreten von Herzklappenveränderungen beschrieben [44, 56], sodass Sicherheitshalber auch vor und während einer unter Umständen langjährigen medikamentösen Prolaktinom-Therapie eine kardiale Auskultation, gegebenenfalls eine Echokardiographie, veranlasst werden sollte.

Bei Frauen mit Kinderwunsch sind unter einer Behandlung mit Bromocriptin in der präkonzeptionellen Phase und in den ersten Wochen nach Eintreten einer Schwangerschaft keine erhöhten Abort- oder Missbildungsraten beschrieben. Für Cabergolin liegen mittlerweile auch Daten vor, in denen sich ebensowenig Hinweise für eine erhöhte Fehlgeburts- oder Missbildungsrate zeigten [13]. Allerdings ist Cabergolin in Deutschland für diese Indikation (noch) nicht zugelassen.

Dopaminerge Ergotverbindungen – insbesondere Bromocriptin – haben sich seit langem in der Therapie der Prolaktinome bewährt. Insbesondere bei Bromocriptin ist auf eine einschleichen- de Dosierung zu achten. Dopaminagonisten der zweiten Generation, wie beispielsweise das lang wirkende Aminoergolinderivat Cabergolin und das synthetische Nonergotpräparat Quinagolid, haben sich bei Unverträglichkeit und Therapieversagen von Bromocriptin bewährt (Tabelle 11); bei Makroadenomen sollte initial eine Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation bevorzugt werden. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte wegen der langjährigen Erfahrung jedoch nach wie vor lediglich Bromocriptin eingesetzt bzw. auf Bromocriptin umgestellt werden.

Eine Indikation zum operativen Vorgehen (Tabelle 12) besteht nur dann, wenn sich Sehstörungen objektivierbar auf dopaminagonistische Behandlung nicht zurückbilden, bei zystischen oder eingebluteten Tumoren, bei Medikamentenunverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirk-

samkeit der genannten Präparate und in Einzelfällen bei Patientinnen mit Kinderwunsch, die Makroadenome aufweisen.

Die Therapie der Hyperprolaktinämie – sofern das Vorliegen eines Prolaktinoms ausgeschlossen ist – richtet sich zunächst einmal nach der behandelbaren Grunderkrankung. Sind entsprechende Medikamente als Ursache der Hyperprolaktinämie identifiziert worden, kann eine Umstellung der Medikation auf ein anderes Präparat erfolgen, wenn klinisch beeinträchtigende Symptome (Galaktorrhö) bestehen.

### GH-produzierende Hypophysenadenome

Die GH-produzierenden Tumoren (Gigantismus und Akromegalie) sind nicht nur ein kosmetisches Problem für den Patienten und wirken sich negativ auf das allgemeine Wohlbefinden aus, sondern gehen mit einer signifikant gesteigerten Morbidität und Mortalität einher. Die Methode der Wahl ist die transsphe- noidale Hypophysenoperation. Von einer langfristigen vollständigen Remission wird ausgegangen, wenn ein normales IGF-1 und eine GH-Suppression  $< 0,5$  ng/ml nach Glukosebelastung mit 75 g vorliegen. Aus epidemiologischen Studien mit den heute nicht mehr gebräuchlichen polyklonalen Wachstumshormon-Radioimmunoassays ergibt sich, dass bei einem basalen Wachstumshormonwert von unter  $2,5$   $\mu$ g/l langfristig keine erhöhte Mortalität mehr vorlag. Da die heute gebräuchlichen monoklonalen Immunoassays etwa um den Faktor 2 bis 6 niedriger messen, kann der Wachstumshormonwert von  $2,5$   $\mu$ g/l nicht mehr verwendet werden. Auch nach Normalisierung der IGF-1-Werte (nach Alter und Geschlecht korrigiert) besteht langfristig keine erhöhte Mortalität mehr.

Die operative Erfolgsrate liegt bei diesem Krankheitsbild für Mikroadenome bei 80–90 % und bei Makroadenomen mit häufiger auftretendem, infiltrativem Wachstum zwischen 20 % und 50 %. Kontraindikationen für eine Operation bestehen bei amnestisch schwer beeinträchtigten Patienten. Bei nicht operablen oder nicht durch eine Operation geheilten Patienten stehen der Dopaminagonist Cabergolin und die langwirkenden Somatostatinanaloge Octreotid LAR (Sandostatin LAR®) in einer Dosis von 10 mg, 20 mg oder

30 mg alle 4 Wochen i.m. bzw. Lanreotid Autogel (Somatuline Autogel®) in einer Dosis von 60 mg, 90 mg oder 120 mg alle 4 Wochen tief s.c. zur Behandlung des Wachstumshormon-Exzesses zur Verfügung. Während die Erfolgsrate einer alleinigen Therapie mit Cabergolin bei maximal 15–25 % biochemischer Kontrolle liegt, ist die Erfolgsrate der Somatostatinanaloga mit 50–65 % biochemischer Kontrolle und zusätzlicher Tumorregression > 10 % Tumolvolumen in 20–50 % der Fälle gut. Die Somatostatinanaloga werden gelegentlich auch präoperativ eingesetzt; spezielle Indikationsstellung und – wenn möglich – Studieneinschluss in entsprechenden Zentren sollten derzeit Voraussetzung für dieses Vorgehen sein. Der Wachstumshormonantagonist Pegvisomant (Somavert®) führt zu einer dosisabhängigen Normalisierung der IGF-1-Spiegel bei 80–90 % der behandelten Patienten, die meist vorher nicht durch andere Maßnahmen zu normalisieren waren. Da durch Pegvisomant keine direkte Wirkung auf das GH-produzierende Adenom besteht, ist die Indikation bisher auf diejenigen Patienten beschränkt, die nach nicht erfolgreicher Operation durch Somatostatinanaloga bzw. Dopaminagonisten nicht in Remission gekommen sind. Theoretische Überlegungen, dass es zu einer erhöhten Rate an Tumorprogressionen unter Pegvisomant kommen könnte, führen zu der Empfehlung, das Adenom regelmäßig mittels MRT zu monitorieren. Bisherige Erfahrungen zeigen jedoch, dass eine Tumorprogression unter Pegvisomant nur bei 2–3 % der Patienten vorkommt; zum Vergleich ist auch unter Somatostatinanaloga in 1–2 % der Fälle eine Tumorprogression zu beobachten. Zu beachten ist hierbei, dass eine Tumorprogression unter Somatostatinanaloga an steigenden GH-Spiegeln leicht erkannt werden kann, während unter Pegvisomant aufgrund analytischer Probleme mit den gängigen GH-Assays eine zuverlässige GH-Bestimmung nicht möglich ist. Auch wenn die Kombination aus Somatostatinanaloga und Pegvisomant in einigen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat, bedürfen genaue Indikation und Dosen der verwendeten Medikamente noch einer genaueren Evaluation in weiteren Studien.

Als weitere Therapieoption eines GH-produzierenden Adenoms stehen stereotaktische (GammaKnive/Linac/Cyberknive) und konventionelle

Bestrahlungsmaßnahmen zur Verfügung (siehe unten). Die Strahlentherapie hat in der Behandlung der Akromegalie deutlich an Bedeutung verloren und stellt nach Operation und medikamentöser Therapie die Behandlung der dritten Wahl dar.

### ACTH-produzierende Hypophysenadenome

ACTH-produzierende Adenome der Hypophyse (Morbus Cushing) sind durch ihre meist geringe Größe und durch einen systemischen Hyperkortisolismus charakterisiert. Ist die Diagnose eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms gesichert, wird der Patient einer neurochirurgischen Intervention zugeführt. Die Erfolgsrate bei der Erstoperation beträgt zwischen 66 % und 94 %. Als ein Remissionskriterium gilt eine postoperative sekundäre NNR-Insuffizienz bzw. eine vollständige Kortisolsuppression nach 2 mg Dexamethason. Bei normaler postoperativer NNR-Funktion verbleibt ein gewisses Restrisiko zum Rezidiv. Als Second-line-Therapie wird die Radiatio bzw. Radiochirurgie mit Erfolgsraten von 60–70 % bzw. 60–85 % eingesetzt. Die Indikation zur adrenostatischen oder adrenolytischen Therapie ist sehr begrenzt. Sie kann als Notfalltherapie bei schweren psychiatrischen Symptomen des Hyperkortisolismus und bei klinisch ausgeprägtem, langjährigem Hyperkortisolismus zur präoperativen Vorbereitung erfolgreich eingesetzt werden, daneben beim Misserfolg der operativen Therapie und bei metastasierenden Malignomen. Bei diesen Indikationen wird am häufigsten die adrenostatische Therapie mit Nitroimidazolderivaten (Nizoral®, Hypnomidate®) oder die adrenolytische Therapie mit op-DDD (Mitotane®) angewendet. Außerdem stehen Metyrapon und Aminogluthimid als Hemmer der Kortisolsynthese zur Verfügung. Wenn die Operation nicht zur Heilung führt, muss bei bestehendem Hyperkortisolismus die Möglichkeit einer stereotaktischen Bestrahlung (GammaKnive/Linac) geprüft werden, bei Persistenz muss dann auch eine beidseitige Adrenalektomie in Erwägung gezogen werden.

In klinischen Studien wird derzeit die Effektivität des neuen Somatostatinanalogs Pasireotide (SOM230) zur medikamentösen Therapie des Morbus Cushing untersucht.

### Hormoninaktive Hypophysenadenome

Grundsätzlich werden sie der operativen Therapie zugeführt, wenn sie durch ein Chiasmasyndrom oder durch eine Hypophyseninsuffizienz in Erscheinung treten. Eine abwartende Haltung ist bei kleinen, zufällig entdeckten Adenomen, sogenannten Inzidentalomen, gerechtfertigt, falls diese nicht zu Partialfunktionseinschränkungen geführt haben und bei denen kein Bezug zum Chiasma opticum besteht oder bei Patienten, die primär nicht operabel sind. Höchst selten kann ein medikamentöser Therapieversuch unternommen werden, weil diese Adenome gelegentlich auf Dopamin- oder Somatostatinanaloga ansprechen.

### *Radiotherapie von Hypophysenadenomen*

Die Indikation zur Radiotherapie der Hypophysenadenome, in der Primärbehandlung oder in der Rezidivsituation, sind:

1. Hormoninaktive Makroadenome mit Kompression auf die benachbarten Strukturen (besonders Chiasma opticum und Nn. optici) oder hormonaktive Tumoren, die aus klinischen Gründen operativ oder medikamentös nicht behandelt werden können.
2. Residuelle Tumoren nach Mikrochirurgie, die in der Bildgebung (MRT) oder im Rahmen der funktionellen endokrinologischen oder ophthalmologischen Untersuchungen eine Tumorprogression zeigen. Nach subtotaler Entfernung größerer Adenome, mit makroskopischem Resttumor in der Orbitaspitze oder im Sinus cavernosus, sollte eine Radiotherapie frühzeitig eingeleitet werden, um eine irreversible funktionelle Störung im Hirnnervenbereich zu vermeiden.
3. Hormonaktive Hypophysenadenome, die postoperativ, trotz medikamentöser Behandlung, einen erhöhten Hormonspiegel zeigen.
4. Rezidive nach Mikrochirurgie, vor allem wenn sie nach kurzen Intervallen auftreten und zu wiederholten Operationen führen.

Die Technik der Radiotherapie kann unterschiedlich sein: Die Radiochirurgie am Gamma-Knife oder am Linearbeschleuniger, die ste-

reotaktische fraktionierte Radiotherapie am Linearbeschleuniger oder die dreidimensional geplante, konformale Radiotherapie am Linearbeschleuniger. Da die Hypophysenadenome gutartige Tumoren sind, die aber durch eine kritische Lokalisation zwischen verschiedenen wichtigen funktionellen Strukturen charakterisiert sind, ist eine maximal schonende Behandlung zu bevorzugen.

Es liegt eine relativ große Erfahrung mit konventioneller Radiotherapie bei Hypophysenadenomen vor. Zahlreiche Studien haben die hohe lokale Tumorkontrolle bei hormoninaktiven Tumoren dokumentiert. Hormonaktive Tumoren zeigen in der Regel niedrige Remissionsraten. Die Normalisierung des Hormonspiegels nach Radiotherapie ist ein langsamer Prozess, der Monate bis Jahre dauern kann.

Als Spätfolgen der Radiotherapie können folgende Störungen auftreten:

1. Hypophyseninsuffizienz: tritt nach konventioneller Radiotherapie mit einer Häufigkeit von zirka 50–60 % auf und wird in der Regel durch eine Hypothalamusinsuffizienz verursacht.
2. Sehstörungen: seltene Komplikationen (< 5 %), die besonders nach Bestrahlung mit höheren Einzeldosen auftreten können; nach konventioneller Fraktionierung von 1,8 Gy und einer Gesamtdosis von 45 Gy wurden keine Sehstörungen registriert [14].
3. Sekundäres Malignom: extrem seltene Komplikation (< 0,5 %), die aber auch Jahrzehnte nach Radiotherapie auftreten kann.
4. Neurokognitive Störungen: seltene Komplikationen, bei deren Entwicklung die Grunderkrankungen auch eine wichtige Rolle spielen können.
5. Strahlennekrosen im Temporallappen: sehr seltene Komplikationen (< 1–2 %), die aber in Einzelfällen sowohl nach der Radioiodtherapie als auch nach der konventionellen Radiotherapie beobachtet wurden; eine sorgfältige Bestrahlungsplanung kann dieses Risiko signifikant reduzieren.

Insgesamt sind doch erhebliche Spätfolgen durch eine Radiatio zu erwarten.

Die Nebenwirkungsrate nach stereotaktischer Radiotherapie ist durch eine bessere Schonung des gesunden Gewebes theoretisch deutlich niedriger. Es liegen jedoch nur wenige Studien vor, die dies dokumentiert haben und die Nachbeobachtungszeiten sind zu kurz. Aus diesem Grunde sollte die Radiotherapie in speziell ausgewiesenen Zentren mit großer Erfahrung und im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden.

#### Endokrinologische Verlaufskontrollen

Vor jeder Bestrahlung sollte der aktuelle Funktionszustand der Hypophyse evaluiert werden. Zum einen dient dies der Erkennung und gegebenenfalls notwendigen Substitution von Funktionsbeeinträchtigungen, die bereits vor der Radiatio bestanden haben. Zum anderen ermöglicht es die Feststellung neu aufgetretener Funktionseinschränkungen nach Radiatio. Bei hormonaktiven Hypophysenadenomen wird auch stets das entsprechende Produkt des Adenoms gemessen, um einen aktuellen prätherapeutischen Status über die Aktivität des Adenoms zu erhalten. Dies beinhaltet bei GH-produzierenden Tumoren neben GH auch IGF-1 und beim ACTH-sezernierenden Tumor ACTH und Kortisol, jeweils mit entsprechenden Funktionstests. Am Tag der Hypophysendiagnostik sollten Hydrokortison und Thyroxin nicht eingenommen werden. Nicht bei jedem Patienten ist immer eine komplette Hypophysendiagnostik sinnvoll. So ist der LHRH-/TRH-Test meist überflüssig. Ist ein Achsenausfall bereits bekannt und wird entsprechend substituiert, erübrigt sich ebenfalls die Diagnostik dieser Hypophysenachse. Die individuell erforderliche Hypophysendiagnostik sollte zunächst 3 Monate nach stereotaktisch geführter Einzeldosisbestrahlung bzw. 6 Monate nach fraktionierter Radiotherapie und dann im Allgemeinen in jährlichen Intervallen bis zu 10 Jahren nach Bestrahlung erfolgen. Eine Progression der Hypophyseninsuffizienz nach fraktionierter Radiotherapie ist bis zum 15. Jahr beschrieben worden. Das Resttumorvolumen wird zu den gleichen Zeitpunkten kernspintomographisch bestimmt, solange dies für sinnvoll erachtet wird.

#### *Neurochirurgische Therapie der Kraniopharyngeome und anderer sellärer Raumforderungen*

Die Operation bietet oft die Chance zur gezielten weiteren Therapie durch die histologische Klärung der sellären Raumforderung (Tabelle 1). Wird ein Kraniopharyngeom im Kindesalter entdeckt, so ist ein sofortiges operatives Vorgehen nicht dringend notwendig. Bei begleitendem Hydrocephalus occlusus beispielsweise kann zunächst eine operative Druckentlastung erfolgen (Shunt-Operation). Der zu wählende Zugang zum Tumorgebiet (transkraniell, transsphenoidal) ergibt sich primär aus der Lage und Größe des Tumors. So ist der transnasale Zugang beschränkt auf Tumoren mit Sellavergrößerung, die intrasellär sowie symmetrisch suprasellär liegen. Für transkranielle Operationen sind alternative Zugänge möglich, wobei der pterionale oder der subfrontale Zugang dominieren. Auch können kombinierte Zugänge erforderlich sein. Die Möglichkeit zur eventuell kompletten Tumorentfernung lässt sich nicht völlig vom Eindruck der Bildgebung ableiten, sondern hängt stets von den intraoperativen Gegebenheiten ab [21].

Bei zystischen Kraniopharyngeomen ist sowohl die innere Shuntung als auch die stereotaktische Zystenentfernung möglich. Zur besseren Schonung der Risikoorgane ist, besonders bei jüngeren Patienten, die stereotaktische fraktionierte Radiotherapie empfehlenswert. Bei tumorbedingter Kompression der Sehnerven beträgt die Gefahr der Sehverschlechterung etwa 10 %. Akute Erblindung nach Operation ist eine Rarität.

#### Hypothalamische und zerebrale Defizite bei Kraniopharyngeomen

Die Therapie hypophysärer Defizite ist nach heutigem Kenntnisstand bei guter Compliance problemlos. Dies ist nicht der Fall bei hypothalamischen Läsionen, die Defizite hervorrufen. Diese bestimmen die massiv und dauerhaft eingeschränkte Lebensqualität bei etwa 20 % der Patienten. Als Ausdruck hypothalamischer Läsionen werden Störungen der Merkfähigkeit, des Antriebs und der Persönlichkeit beobachtet, welche therapeutisch kaum zugänglich sind und die Lebensperspektive nicht minder beeinträchtigen

als ein kompletter Visusverlust. Ein Diabetes insipidus ist nur schwer zu kontrollieren, wenn Patienten das Durstgefühl verloren haben. Des Weiteren stehen zu behandelnde Entgleisungen im Bereich der Nahrungszufuhr und des Energieumsatzes im Vordergrund und sind – wie im Falle der hypothalamisch bedingten Adipositas – wenig bis gar nicht therapierbar. Es erscheint notwendig, dass Patienten mit komplexen permanenten Defiziten (und gegebenenfalls ihre Familien) im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen gefördert werden, damit sie ihre Funktionalität wieder erlangen – so gut es möglich ist – und eine weitgehende soziale Re-Integration erreichen. Vor dem Hintergrund der begrenzten therapeutischen Optionen in diesem Bereich muss jede therapeutische Intervention vermieden werden, die zusätzliche hypothalamische Läsionen (z. B. Versuch der radikalen Tumorentfernung) verursacht.

### *Radiotherapie*

Neben der operativen Vorgehensweise bietet die Radiotherapie bei inkompletter Tumorentfernung eine zusätzliche therapeutische Option. Dabei kommt die dreidimensionale Radiotherapie mit nonplanaren Einstrahlrichtungen und hochenergetischen Photonen zum Einsatz (Gesamtdosis 50,4–54 Gy, Einzeldosis 1,8 Gy: 5 × pro Woche).

### *Hormonsubstitutionstherapie*

Eine Insuffizienz der Hypophysen-Partialfunktionen muss sowohl präoperativ als auch postoperativ substituiert werden. Im Gegensatz zu Hypophysenadenomen resultieren bei der überwiegenden Mehrheit von Kindern und Jugendlichen nach primärer Kraniopharyngeomtherapie (Operation, Radiatio) hypothalamo-hypophysäre Defizite. Insbesondere gilt dies nach Versuchen der radikalen Tumorentfernung. Ist, wie in den meisten Fällen der Hypophysenadenome, die transspheoidale Operation möglich, so ist mit einer weiteren Verschlechterung der HVL-Funktionen dagegen nur selten zu rechnen. Ein GH-Mangel ist bei fast 100 % der Patienten mit Kraniopharyngeomen zu beobachten, während in etwa 80 % der Fälle mit dem Ausfall der gonadotropen, thyreotropen und kortikotropen

Achsen sowie der HHL-Insuffizienz zu rechnen ist. Perioperativ muss aus vitaler Indikation sowohl bei Kraniopharyngeomen als auch bei Hypophysenadenomen eine Behandlung mit Hydrokortison durchgeführt werden, auch wenn die Evaluierung dieser hypophysären Partialfunktionen erst postoperativ exakter erfolgen kann.

### Hydrokortison (= Kortisol)

Die sekundäre NNR-Insuffizienz stellt die wesentlichste Bedrohung des Patienten dar und muss adäquat behandelt werden. An vielen Zentren wird postoperativ zunächst eine probatorische Substitutionstherapie mit Hydrokortison eingeleitet und es erfolgt dann eine elektive Evaluation der postoperativen Hypophysenfunktion erst nach 4–6 Wochen. Nach Vorstellung beim Endokrinologen und Testung der Hypophysenfunktion kann dann über die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapiefortführung oder ein Absetzen entschieden werden. Die endogene Kortisolproduktion pro Tag beträgt 6–11 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Die orale Bioverfügbarkeit von Hydrokortison ist 95 %; die Serumhalbwertszeit von Hydrokortison beträgt etwa 90 Minuten. Die endogene Tagesrhythmik der Kortisolsekretion zeigt einen Peak in den frühen Morgenstunden mit einem kontinuierlichen Abfall im Tagesverlauf und einem Nadir gegen 23:00 Uhr. Zur Substitutionstherapie bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz sollte deshalb Hydrokortison in einer Erhaltungsdosis von 15–25 mg pro Tag, aufgeteilt auf zwei bis drei Einzeldosen, gegeben werden. In Anlehnung an die endogene Tagesrhythmik sollte die Hälfte bis ein Drittel der Tagesdosis am Morgen eingenommen werden. Beispiele für Substitutionsschemata sind z. B. 10 mg-10 mg-5 mg oder 10 mg-5 mg-5 mg. Das Therapiemonitoring erfolgt alleine durch anamnestiche und klinische Zeichen des Hypokortisolismus bzw. des Hyperkortisolismus. In Stresssituationen muss eine empirisch belegte adäquate Dosisanpassung erfolgen, so z. B. bei fieberhaften Infekten Verdoppelung bis Verdreifachung der Tagesdosis von Hydrokortison, bei Operationen 100 mg Hydrokortison i.v. und situationsadaptierte Dosisreduktion in den ersten postoperativen Tagen, bei Beatmungs- und Intensivpflichtigkeit 100–150 mg Hydrokortison pro Tag, bei Entbindung 100 mg Hydrokortison.

Die Patienten müssen entsprechend geschult werden und einen Notfallausweis bekommen. Bei V. a. eine Nebennieren-Krise erfolgt – ohne weitere Verzögerung durch Diagnostik – die sofortige intravenöse Gabe von Hydrokortison. Bei gastroenteritischen Krankheitsbildern mit Vomitus und Diarrhöen muss ebenfalls zügig eine intravenöse Substitutionstherapie mit Stressdosis erfolgen; eine initiale Gabe von Hydrokortison 100 mg i.v. ist auch hier empfehlenswert.

### L-Thyroxin

Vor Gabe von L-Thyroxin bei sekundärer Hypothyreose muss immer eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz ausgeschlossen bzw. gegebenenfalls substituiert werden, da ansonsten die Gabe von Schilddrüsenhormon eine latent vorhandene Nebennierenrindeninsuffizienz demaskieren und verstärken würde; dies geschieht über eine Steigerung des Hydrokortisonstoffwechsels durch Schilddrüsenhormone. Zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der sekundären Hypothyreose ist das basale TSH nicht geeignet und diagnostisch irreführend; es liegt bei Diagnosestellung in zwei Drittel der Fälle – angesichts der peripheren Hypothyreose – inadäquat im unteren Normbereich. Bei sekundärer Hypothyreose liegt dagegen immer ein erniedrigtes  $fT_4$  vor. Die Substitutionstherapie erfolgt mit L-Thyroxin in körperrgewichtsadaptierter Dosis von  $1,5 \pm 0,3 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht. Als Zielbereich sollte ein im oberen Normbereich gelegener Serumspiegel von  $fT_4 > 1,4 \text{ ng/ml}$  angestrebt werden. Die orale Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin ist 80 %; die Serumhalbwertszeit von L-Thyroxin beträgt etwa 6–7 Tage. Bei Einleitung einer Östrogensubstitution oder Eintritt einer Schwangerschaft erhöht sich der Bedarf an L-Thyroxin um etwa 30 % und muss entsprechend angepasst werden.

### Sexualhormone

Die Androgensubstitution beim Mann mit sekundärem Hypogonadismus ist definitiv indiziert. Ziel ist eine Anhebung der endogenen Testosteronspiegel in den mittleren physiologischen Normbereich. Die endogene Testosteronproduktion des Mannes liegt altersabhängig bei 4–9 mg

pro Tag. Zur physiologischen Testosteronsubstitution mit gleichmäßigen Serumspiegeln haben sich insbesondere die tägliche Applikation von 1 %igen oder 2 %igen Testosterongelen auf die Haut oder die dreimonatliche intramuskuläre Gabe von Testosteronundecanoat als Depotpräparat bewährt. Die Testosterongele werden in Dosierungen von 50–100 mg pro Tag eingesetzt, wobei etwa 10 % der auf die Haut aufgetragenen Dosis resorbiert werden. Das Monitoring der Testosteronsubstitution sollte entsprechend den publizierten Leitlinien der Endocrine Society erfolgen und beinhaltet die regelmäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens und die digital-rektale Untersuchung. Bei Männern mit Kinderwunsch und sekundärem Hypogonadismus besteht durch die Gonadotropintherapie (hCG/hMG-Therapie) ein sehr gutes Therapieansprechen mit Erfolgsraten bezüglich Eintritt einer Schwangerschaft bei der Partnerin in etwa 80 % der Fälle. Die Therapie sollte vom Spezialisten eingeleitet und überwacht werden; der Patient führt die Applikation der Gonadotropine durch subkutane Gabe dreimal pro Woche selbst durch. Bei Kinderwunsch muss eine Testosteronsubstitution unbedingt abgesetzt werden und ist kontraproduktiv.

Die Östrogensubstitution bei der Frau mit sekundärem Hypogonadismus ist bis zum Erreichen des mittleren Menopausealters definitiv indiziert; in höherem Alter sind die allgemeinen Indikationsstellungen/Nutzen-Risiko-Abwägungen der postmenopausalen Hormonsubstitution zu beachten. Bei Frauen mit Kinderwunsch und sekundärem Hypogonadismus besteht durch die Gonadotropintherapie mit monofollikulärer Ovulationsinduktion zur spontanen Konzeption oder kontrollierter ovarieller Hyperstimulation im Rahmen der Verfahren der assistierten Reproduktion (GIFT, IVF und ICSI) ebenfalls eine sehr gute Erfolgsaussicht bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft. Frauen mit chirurgischer Menopause nach Hysterektomie und beidseitiger Adenexektomie, Hypophyseninsuffizienz oder Nebennierenrindeninsuffizienz weisen einen Androgenmangel auf und können unter einer Androgenmangelsymptomatik mit Libidoverlust leiden. Von der EMEA wurde 2006 in Europa ein transdermales Testosteronpflaster (Intrinsa®) mit Freigabe von 300  $\mu\text{g}$  Testosteron pro Tag zur

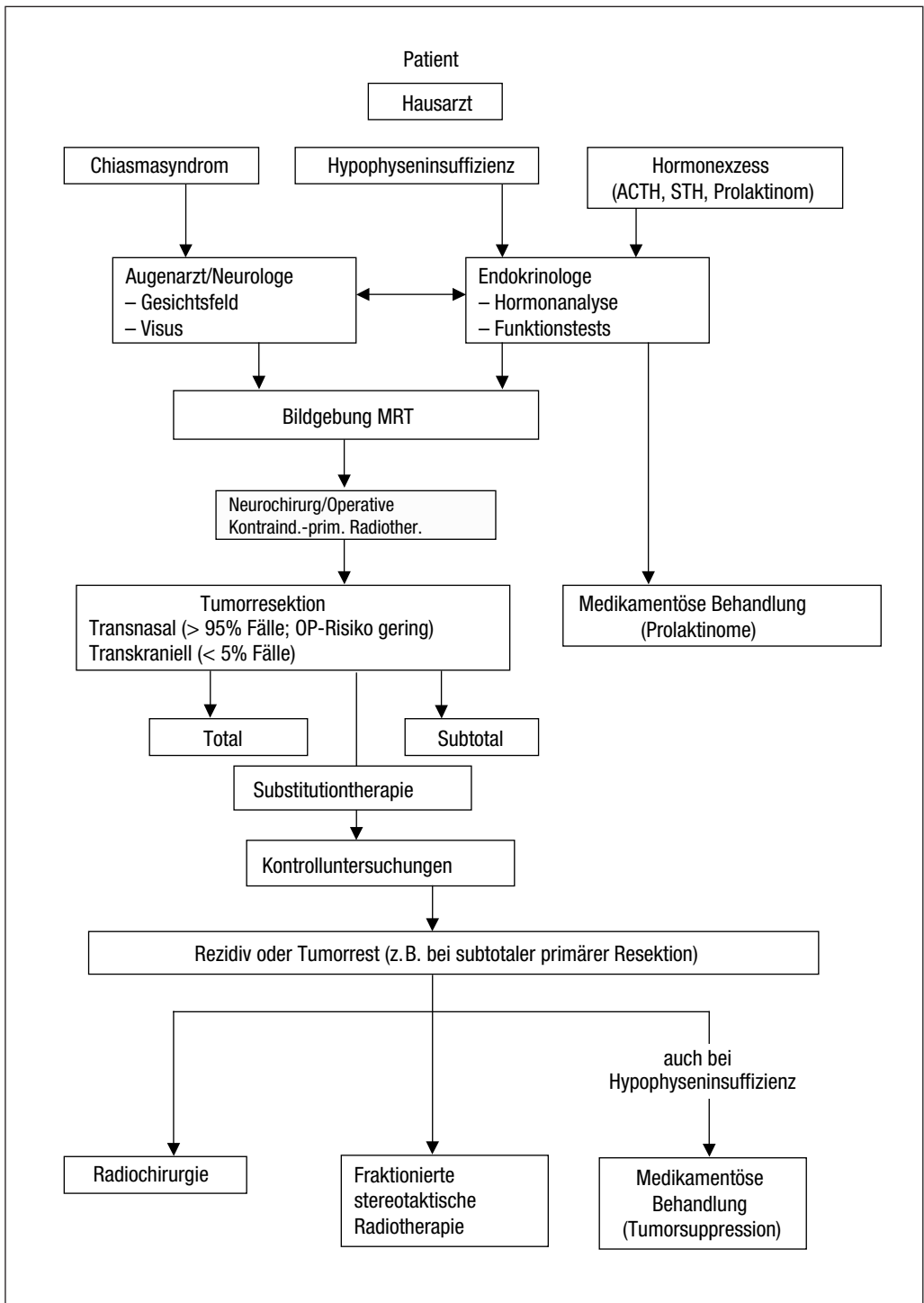


Abbildung 1. Interdisziplinäres Management von Patienten mit Hypophysentumoren.

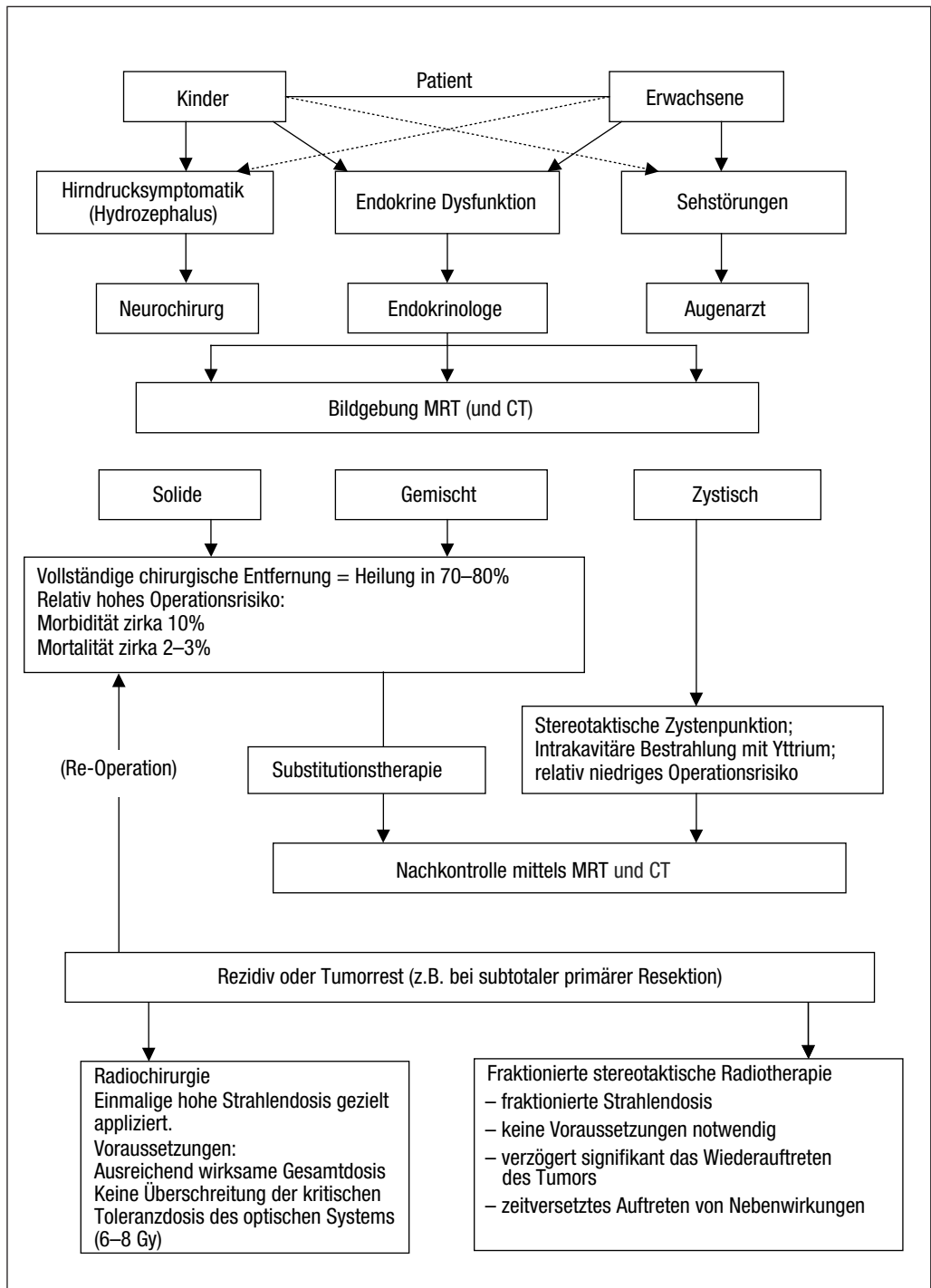


Abbildung 2. Interdisziplinäres Management von Patienten mit Kraniopharyngiomen und anderen sellären Raumforderungen.

Behandlung von Frauen mit chirurgischer Menopause zugelassen, die trotz adäquater Östradiolsubstitution unter einer klinischen Androgenmangelsymptomatik leiden. Die FDA hat in den USA dagegen wegen fehlender Langzeitdaten (> 6 Monate) zur Sicherheit bisher keine Zulassung erteilt; ein Positionspapier der Endocrine Society von 2006 spricht sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt gegen eine allgemeine Testosteronsubstitution bei Frauen aus und stellt zunächst weiteren Forschungsbedarf fest. Bei Patientinnen mit Hypophyseninsuffizienz und Androgenmangelsymptomatik konnten in einer Studie an 51 Patientinnen positive Effekte des Testosteronpflasters auf die Sexualität der Frauen gezeigt werden; die kardiovaskulären Risikoparameter waren bei einer Therapie über ein Jahr nicht negativ verändert. Der Off-label-use des Testosteronpflasters 300 µg pro Tag bei Frauen mit Hypophyseninsuffizienz und Androgenmangelsymptomatik und Behandlungswunsch muss somit individuell vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage mit der Patientin besprochen werden. Orales DHEA in Dosierungen von 25–50 mg pro Tag zeigte in mehreren Studien an Patientinnen mit Hypophyseninsuffizienz oder Nebennierenrindeninsuffizienz und Androgenmangelsymptomatik ebenfalls positive Effekte. Da die frei erhältlichen DHEA-Präparate keiner den zugelassenen Medikamenten vergleichbaren Qualitätskontrollen unterliegen, stellt die Gabe von DHEA derzeit allenfalls eine Reserveoption dar.

### Wachstumshormon

Patienten mit Erkrankungen des Hypothalamus und/oder der Hypophyse (Kraniopharyngeom, Makroadenom, Operation, Bestrahlung, Schädel-Hirn-Trauma) weisen häufig einen Wachstumshormonmangel auf. Ein erst im Erwachsenenalter erworbener Wachstumshormonmangel wird als adulter Wachstumshormonmangel bezeichnet. Die Diagnosestellung durch spezielle endokrinologische Funktionsteste und die Therapieeinleitung/-überwachung sollten durch den Endokrinologen erfolgen. Die Wachstumshormonsubstitution beim Erwachsenen hat eine Normalisierung des Serumspiegels von IGF-1 zum Ziel und zeigt unter anderem positive Effekte auf Körperzusammensetzung, kardiovaskuläres Risikoprofil und Lebensqualität. Pro-

spektive Studiendaten bezüglich einer günstigen Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch die Wachstumshormonsubstitution beim Erwachsenen stehen noch aus; retrospektive Studien deuten jedoch auf diese Assoziation hin. Die Wachstumshormonsubstitution beim Erwachsenen mit schwerem Wachstumshormonmangel sollte immer angestrebt werden; nach 6 Monaten effektiver Therapie kann dann eine Therapieevaluation gemeinsam mit dem Patienten erfolgen und über die Fortführung der Therapie entschieden werden. Während das Vorliegen eines aktiven malignen Tumors eine Kontraindikation für eine Wachstumshormongabe darstellt, ist die Rezidivrate von Hypophysentumoren bzw. Kraniopharyngeomen unter Wachstumshormonsubstitution nicht erhöht.

### Desmopressin

Bei Diabetes insipidus centralis erfolgt die Substitution mit Desmopressin Nasenspray (10 µg pro Hub) oder Desmopressin Rhinyle (exaktere Dosierung in 2,5-µg-Schritten möglich). Alternativ ist auch die Gabe von Desmopressin Tabletten (0,1 mg oder 0,2 mg Tbl.) möglich. Initial erfolgt eine Dosierung zur Nacht, einige Patienten benötigen zusätzlich eine Dosierung am Morgen. Gewicht und Serumnatriumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden; eine rasche Gewichtszunahme oder Hyponatriämie ist häufig Ausdruck einer Überdosierung.

### Besonderheiten in Kinder- und Jugendalter

Bei Kindern und Jugendlichen muss die jeweilige Hormonsubstitution unter Berücksichtigung der Gesamtentwicklung und wegen der komplexen hormonellen Interaktionen durch erfahrene pädiatrische Endokrinologen erfolgen. Um eine optimale Substitutionstherapie zu erreichen und auch eine verzögerte Indikationsstellung der GH-Substitution zu vermeiden, ist eine möglichst frühzeitige Vorstellung beim Spezialisten notwendig.

Abbildung 1 und Abbildung 2 fassen das interdisziplinäre Vorgehen bei Diagnostik und Therapie zusammen.

## Literatur

- 1 Agarwal SK et al (1997) Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 6: 1169–1175
- 2 Allolio B et al (1990) A Multihormonal Response to Corticotropin-Releasing Hormone in Inferior Petrosal Sinus Blood of Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1195–1201
- 3 Alvaro V et al (1993) Invasive Human Pituitary Tumors Express a Point-Mutated Alpha-Protein Kinase-C. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1125–1129
- 4 Arnaldi G et al (2003) Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12): 5593–5602 (review)
- 5 Auernhammer CJ, Vlotides G (2007) Anterior pituitary hormone replacement therapy – a clinical review. *Pituitary* 10(1): 1–15
- 6 Bates AS et al (1997) Allelic deletion in pituitary adenomas reflects aggressive biological activity and has potential value as a prognostic marker. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 818–824
- 7 Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Muller RP, Bamberg M (2002) Radiation therapy in multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 178(4): 173–186
- 8 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM (2006) Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 1995–2010
- 9 Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society (2004) *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3099–3102
- 10 Boggild MD et al (1994) Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 387–392
- 11 Buchfelder M (1999) Hypophysenadenome. *Onkologie* 5: 94–102
- 12 Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JAH, Giustina A (2006) Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 65: 265–273
- 13 Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL (2007) Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol* 68(1): 66–71
- 14 Chandrasekharappa SC et al (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276: 404–407
- 15 Di Sarno A et al (2001) Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11): 5256–5261
- 16 Elster AD (1993) Modern Imaging of the Pituitary. *Radiology* 187: 1–14
- 17 Erfurth EM, Bulow B, Mikoczy Z, Svahn-Tapper G, Hagmar L (2001) Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol (Oxf)* Nov; 55(5): 613–616
- 18 Findling JW, Raff H (2006) Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* Oct 91(10): 3746–3753. Epub 2006 Jul 25. Review
- 19 Freda PU, Wardlaw SL (1999) Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3859–3866
- 20 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohmann L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S (2000) Criteria für cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85(2): 526–529
- 21 Hardy J (1979) Transphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. In: Linfoot J (ed) Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. Raven Press, New York: 375–388
- 22 Harrington DO (1976) *The Visual Fields*, 4th Edition. St. Louis, The C.V. Mosby Company
- 23 Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S (1990) Clonal Origin of Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1427–1433
- 24 Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore Helena CA, Trifanescu R, Ansoy O, Meston N, Turner Helen E, Wass JAH (2006) Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 65: 524–529
- 25 Kovacs K, Horvath E (1986) Tumors of the Pituitary Gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.
- 26 Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie (2000) *Dtsch Arztebl* 39: 2557–2568
- 27 Lyons J et al (1990) Two G Protein Oncogenes in Human Endocrine Tumors. *Science* 249: 65–69
- 28 Marx SJ (1998) Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Vogelstein B, Kinzler KW (eds) *The genetic basis of human cancer*. McGraw Hill, New York: 489–506
- 29 Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A (2005) Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 153: 737–740

- 30 Miller KK, Biller BM, Beauregard C, Lipman JG, Jones J, Schoenfeld D, Sherman JC, Swearingen B, Loeffler J, Klibanski A (2006) Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5): 1683–1690.
- 31 Miller KK, Biller BM, Schaub A, Pulaski-Liebert K, Bradwin G, Rifai N, Klibanski A (2007) Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 92(7): 2474–2479
- 32 Molitch ME (2005) Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 80: 1050–1057
- 33 Molitch ME, Russell EJ (1990) The Pituitary „Incidentaloma“. *Ann Intern Med* 112: 925–931
- 34 Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ (2007) Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* Dec; 92(12): 4598–4601
- 35 Newell-Prize J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB (2002) Optimal Response Criteria for the Human CRH Test in the Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing’s Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 87: 1640–1645
- 36 Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical ‘cure’. *Eur J Endocrinol* 152: 379–387
- 37 North American Menopause Society (2007) Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 14(2): 168–182
- 38 Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF (2002) Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing’s disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 541–551
- 39 Renner U et al (1993) Secretion of polypeptide growth factors by human nonfunctioning adenoma cells in culture. *Neuroendocrinology* 57: 825–834
- 40 Renner U et al (1996) Autocrine and paracrine roles of polypeptide growth factors, cytokines and vasogenic substances in normal and tumorous pituitary function and growth: a review. *Eur J Endocrinol* 135: 515–532
- 41 Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H (2007) Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 92(2): 405–413
- 42 Rose FC (1976) Chiasmal lesions. In: Rose FC (ed) *Medical Ophthalmology*. The C.V. Mosby Company, St. Louis: 184–195
- 43 Sachsenweger R (1982) *Neuroophthalmologie*, 3. Auflage. Thieme. Stuttgart
- 44 Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*; Jan 4 356(1): 29–38
- 45 Schmidt M, Jockenhovel F, Theissen P, Dietlein M, Krone W, Schicha H (2002) Assessment of endocrine disorders of the hypothalamic-pituitary axis by nuclear medicine techniques. *Nuklearmedizin* Apr 41(2): 80–90
- 46 Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E (2007) Hypopituitarism. *Lancet* 369(9571): 1461–1470
- 47 Schopohl J, Losa M, König A, Müller OA, Stalla GK, von Werder K (1986) Combined Pituitary Function-Test with Four Hypothalamic Releasing Hormones. *Klin Wochenschr* 64: 314–318
- 48 Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla GK, Müller OA (1987) Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Before and After Transsphenoidal Selective Microadenomectomy in 30 Patients With Cushing’s Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 1150–1159
- 49 Schreiber I et al (2007) Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 156(1): 75–82
- 50 Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, Peper M, Lubrich B, Hug MJ, Nauck M, Olschewski M, Beuschlein F, Reincke M (2007) Thyroid Hormone Replacement for Central Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial Comparing Two Doses of Thyroxine (T4) with a Combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 92(11): 4115–4122
- 51 Stalla GK, Losa M, Oeckler R, Müller OA, von Werder K (1988) Insulin Hypoglycemia Test and Releasing Hormone (Corticotropin-Releasing Hormone and Growth Hormone-Releasing Hormone) Stimulation in Patients with Pituitary Failure of Different Origin. *Horm Res* 29: 191–196
- 52 Thapar K, Kovacs K, Laws ER, Muller PJ (1993) Pituitary Adenomas: Current Concepts in Classification, Histopathology, and Molecular Biology. *The Endocrinologist* 3: 39–57
- 53 Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM (2001) Association between premature mortality and hypopituitarism. *West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet* 357(9254): 425–431
- 54 Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morangs S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T (2002) Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87(2): 581–588

- 55 Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N (2006) Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10): 3697–3671
- 56 Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*; Jan 4 356(1): 39–46

### Aktuelle Studien

(am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische Chemie bzw. LMU München – Klinikum Innenstadt, Medizinische Klinik)

- Internationale, multizentrische, einarmige Phase-IV-Studie zur Kombinationstherapie von Sandostatin LAR und Cabergolin (Dopaminagonist) bei Patienten mit Akromegalie in Kooperation mit der Firma Novartis (Principal Investigator: Prof. Dr. G. K. Stalla); Studienprotokoll wurde 2007 um die Kombination mit Pegvisomant erweitert
- A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of two dose Pasireotide (SOM230) sc over a 6 months treatment period in patients with de novo or persistent/recurrent Cushing's disease (CSOM230B2305), Novartis, Phase III
- A phase I, multicenter, open-label, randomized, study assessing the pharmacokinetics, safety and tolerability of monthly doses of SOM230 i.m. LAR injection in patients with acromegaly and patients with carcinoid disease (CSOMC230C2110), Novartis, in Vorbereitung
- A multicenter, randomized, blinded study to assess safety and efficacy of pasireotide LAR vs. octreotide LAR in patients with active acromegaly (CSOMC230C2305), Novartis
- Multicentre, open study to assess the efficacy and safety profiles of the co-administration of Lanreotide Autogel 120 mg and Pegvisomant 40 to 120 mg per week in acromegalic patients failing to respond to Lanreotide Autogel 120 mg alone, Ipsen, Phase III
- A phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess efficacy and safety of LB03002 administered weekly in adults with growth hormone deficiency (BPLG-005), LG Life Science (Korea) und Biopartners GmbH (Schweiz)
- A phase III, open-label, uncontrolled, multicentre, rollover study to assess safety and efficacy of LB03002 administered weekly in adults with growth hormone deficiency (BPLG-005 – Roll over), LG Life Science (Korea) und Biopartners GmbH (Schweiz)
- Prospective, randomized, double blind placebo-controlled trial on the efficacy of growth hormone replacement therapy in adult patients with isolated growth hormone deficiency (Genotropin-Studie bei Erwachsenen mit isoliertem Wachstumshormonmangel) in Kooperation mit der Firma Pfizer (PRO ISO-GHD Study, in Vorbereitung)
- Anwendungsbeobachtungen von Wachstumshormon Genotropin (KIMS, Pfizer), Humatrope (HypoCCS, Lilly) und Norditropin (Nordinet, NovoNordisk)
- Prospektive, offene Querschnittsstudie zum Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und des Verhaltens von Leptin und Ghrelin während eines oralen Glukosetoleranztests, sowie der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormonmangel mit und ohne Wachstumshormonsubstitution

### Anmerkungen

Dieses Kapitel stützt sich auf das Kapitel Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome in dem Manual des Tumorzentrum München: Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks, 3. Auflage 2007 mit Modifikationen und Kürzungen.

Auch wird auf das Kapitel Hypothalamus und Hypophyse (Autoren: O.-A. Müller, G. Emons, R. Fahlbusch, J. Hensen, M. B. Ranke, G. K. Stalla, Ch. J. Strasburger) in: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel (Hrsg. Dt. Gesellschaft für En-

dokrinologie, Redaktion H. Lehnert, 3. Auflage 2008) verwiesen.

Diese Leitlinien sollten zur weiteren Information herangezogen werden.

Die Autoren möchten außerdem auf folgende Zentren und Selbsthilfegruppen verweisen:

Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Innere Medizin/Endokrinologie und Klinische Chemie (G. K. Stalla)

Deutsches MEN1-Register (L. Schaaf)  
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München  
Tel. 089 30622-270  
Fax 089 30622-605

[www.mpipsykl.mpg.de/clinic/ambulanzen/endokrinologie/index.html](http://www.mpipsykl.mpg.de/clinic/ambulanzen/endokrinologie/index.html)

[www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm](http://www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm)

Klinikum LMU München – Innenstadt  
Medizinische Klinik (M. Reincke, J. Schopohl)  
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Klinikum LMU München – Großhadern  
Neurochirurgische Klinik (W. Rachinger)  
Medizinische Klinik II (C. J. Auernhammer)  
Marchioninistraße 15, 81377 München

Rot-Kreuz-Krankenhaus  
II. Med. Abteilung (O.-A. Müller)  
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Netzwerk für Hypophysen- und  
Nebennierenerkrankungen e.V.  
Waldstraße 34, 91054 Erlangen

Selbsthilfegruppe für Patienten mit MEN1  
Frau H. Schmelzer  
Schlehenweg 2, 91126 Schwabach-Wolkersdorf  
Tel. 0911 6327400  
Fax 0911 6497117

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie  
(DGE)

Geschäftsstelle der DGE  
c/o EndoScience Endokrinologie Service  
GmbH

Mozartstraße 23, 93128 Regensburg  
Tel.: 09402 94 811 12  
Fax: 09402 94 811 19

E-Mail: [dge@endokrinologie.net](mailto:dge@endokrinologie.net)  
[www.endokrinologie.net](http://www.endokrinologie.net)  
[www.endoscience.de](http://www.endoscience.de)

Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der DGE  
[www.endokrinologie.net/ag-hypophyse.php](http://www.endokrinologie.net/ag-hypophyse.php)

Deutsches Akromegalie-Register  
[www.akromegalie-register.de](http://www.akromegalie-register.de)

Regionalgruppe München des Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.  
Frau Marianne Reckeweg  
Maxhofstraße 45, 81475 München  
E-Mail: [m.reckeweg@t-online.de](mailto:m.reckeweg@t-online.de)  
[www.hypophyse-muenchen.de](http://www.hypophyse-muenchen.de)

E-Mail-Adressen:  
[stalla@mpipsykl.mpg.de](mailto:stalla@mpipsykl.mpg.de)  
[schaaf@mpipsykl.mpg.de](mailto:schaaf@mpipsykl.mpg.de)  
[Jochen.Schopohl@lrz.uni-muenchen.de](mailto:Jochen.Schopohl@lrz.uni-muenchen.de)  
[jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de](mailto:jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de)  
[oa.mueller@swmbrk.de](mailto:oa.mueller@swmbrk.de)  
[christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de](mailto:christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de)  
[martin.reincke@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.reincke@med.uni-muenchen.de)  
[Walter.Rachinger@med.uni-muenchen.de](mailto:Walter.Rachinger@med.uni-muenchen.de)

## Tumoren der Nebenniere

*A. Schlamp, N. Reisch, O.-A. Müller, T. Mussack, K. Hallfeldt, F. Beuschlein*

Tumoren der Nebenniere umfassen ein breites Spektrum klinischer Entitäten und werden in Tumoren der Nebennierenrinde und des Nebennierenmarks unterteilt.

Bei Tumoren der Nebennierenrinde unterscheidet man endokrin inaktive Tumoren, die häufig zufällig entdeckt werden (Inzidentalome), endokrin aktive, benigne Tumoren (Produktion von Kortisol, Aldosteron, Androgenen und Östrogenen) sowie endokrin inaktive und aktive Nebennierenrindenzinome. Im Nebennierenmark finden sich benigne und maligne Phäochromozytome. Zudem ist die Nebenniere Ort metastatischer Absiedelungen anderer Primärtumoren.

Dieses Kapitel gibt einen strukturierten Überblick über Klinik, Diagnostik und Therapie der Tumoren zunächst der Nebennierenrinde und anschließend des Nebennierenmarks.

Wir verweisen zusätzlich auf die ausführlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, die unter dem Titel „Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel“ (2. Auflage 2003, Thieme-Verlag, ISBN 313129552x) erschienen sind, eine aktualisierte Neuauflage ist in Vorbereitung.

### **Nebennierenzufallstumor (Inzidentalom)**

Als Nebennierenzufallstumoren (Inzidentalome) werden asymptotische NN-Tumoren bezeichnet, die in einer aus anderem Grund durchgeführten abdominalen Bildgebung als Zufallsbefund entdeckt werden [1]. Ein Nebennierenzufallstumor findet sich bei etwa 1–4 % der bildge-

benden Untersuchungen des Abdomens [1], die Prävalenz steigt dabei mit dem Alter: Bei unter 30-Jährigen finden sich in 0,2 % der Fälle Inzidentalome, bei über 70-Jährigen hingegen in 6,9 % [2]. Es ist anzunehmen, dass durch häufiger durchgeführte Bildgebung und sensitivere Techniken zunehmend mehr Inzidentalome entdeckt werden.

Etwa 90 % der Inzidentalome sind kleiner als 2 cm; sie sind in der Mehrzahl benigne und zu über 80 % endokrin inaktiv [1, 3]. Bei etwa 5–15 % der Inzidentalome findet sich in der weiteren Diagnostik ein (in der überwiegenden Mehrzahl subklinisches) Cushing-Syndrom, bei etwa 1–5 % ein Conn-Syndrom, in etwa 5–10 % der Fälle liegt ein Phäochromozytom vor. Die Häufigkeit einer endokrinen Aktivität beim Inzidentalom macht eine endokrine Funktionsdiagnostik obligat; dies gilt insbesondere bei geplanter Adrenalektomie.

In chirurgischen Serien handelt es sich bei bis zu 5 % der Inzidentalome um Karzinome, bei etwa 2,5 % um Metastasen [3]. Die Wahrscheinlichkeit der Malignität steigt dabei im chirurgischen Krankheitsgut mit der Größe des Tumors: bei einer Größe von unter 4 cm liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 2 % eine maligne Raumforderung vor, bei einer Größe von 4–6 cm mit 6 %, bei einer Größe über 6 cm liegt die Malignitätswahrscheinlichkeit bei über 25 % [3, 4].

### *Diagnostik*

Eine endokrinologische Diagnostik muss in jedem Fall durchgeführt werden, um eine eventuell vorhandene endokrine Aktivität zu doku-

Tabelle 1: Endokrine Diagnostik bei Inzidentalom.

|   |   |
|---|---|
| Routinelabor                                  | Elektrolyte, Hb   |
| Kortisol?                                     | 2-mg-Dexamethason-hemmtest, Mitternachtskortisol (z. B. im Speichelprofil), Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin |
| Aldosteron?                                   | Aldosteron-Renin-Quotient   |
| Katecholamine?                                | Katecholamine und Metanephrine im Sammelurin, Metanephrine im Serum   |
| Sexualhormone?<br>nur bei klinischem Verdacht | 17-OH-Progesteron, DHEA-S<br>Frau: Androstendion, freies Testosteron,<br>Mann: 17 $\beta$ -Östradiol          |

mentieren und gegebenenfalls bereits präoperativ zu therapieren. Tabelle 1 gibt einen orientierenden Überblick. Eine Punktion ist nur in seltenen Fällen notwendig und beim Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom oder einem Phäochromozytom kontraindiziert.

### Therapie

Bei endokrin inaktiven Tumoren entscheidet die Tumorgöße über das weitere Vorgehen: Bei einer Größe unter 4 cm empfiehlt sich eine Ver-

laufskontrolle mittels Bildgebung nach etwa 6–12 Monaten und eine entsprechende Re-Evaluation. Ein Tumor mit einer Größe von über 6 cm sollte in jedem Fall chirurgisch reseziert werden.

Tumoren zwischen 4 cm und 6 cm sollten einer weiteren Bildgebung zur Differenzierung zwischen Adenom und Nicht-Adenom (Karzinom, Metastase, Phäochromozytom) zugeführt werden. Hier ist an erster Stelle eine CT mit Messung der CT-Dichtewerte (Hounsfield Units, HU) und der Kinetik der Kontrastmittelauswaschung zu nennen; alternativ kann auch die Chemical-Shift-MRT oder in unklaren Fällen eventuell eine FDG-PET durchgeführt werden. Ergibt sich dabei der Verdacht auf Malignität, sollte ebenfalls eine Adrenaektomie angestrebt werden [5].

Bei endokrin aktiven Tumoren besteht in jedem Fall die Indikation zur chirurgischen Therapie. Vorzuziehen ist bei Eingriffen an der Nebenniere der minimal invasive, d. h. laparoskopische oder retroperitoneoskopische Zugang. Bei Voroperationen im Oberbauch, einer Tumorgöße von über 6 cm oder Malignitätsverdacht ist prinzipiell ein offenes Vorgehen indiziert.

Einen Überblick über das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei NNR-Adenomen bzw. Inzidentalomen gibt Abbildung 1.

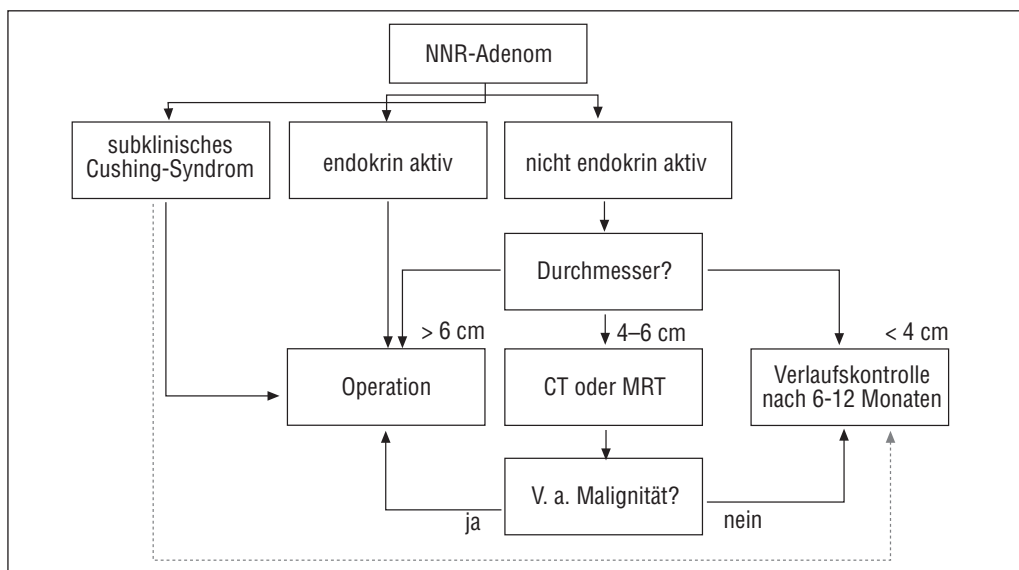


Abbildung 1. Diagnostik und Therapie bei NNR-Adenom/Inzidentalom.

## Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

Ein Hyperkortisolismus ist in etwa 80 % der Fälle ACTH-abhängig (Hypophysentumoren oder ektope ACTH-Produktion; siehe Kapitel Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen), in 15–20 % der Fälle ACTH-unabhängig. Letzteres ist in etwa je der Hälfte der Fälle durch ein unilaterales NN-Adenom oder -Karzinom bedingt, sehr selten durch eine bilaterale makro- oder mikronoduläre NN-Hyperplasie. An eine exogene Steroidzufuhr sollte differenzialdiagnostisch gedacht werden.

Eine Sonderform stellt das subklinische Cushing-Syndrom dar, das sich zwar durch eine autonome Kortisol-Produktion definiert, ohne dass jedoch die klassische, ausgeprägte klinische Symptomatik eines manifesten Hyperkortisolismus vorliegt. Häufig sind allerdings diskretere Veränderungen, wie Insulin-Resistenz, gestörte Glukose-Toleranz, Adipositas oder Osteoporose zu beobachten. Das Risiko der Weiterentwicklung eines subklinischen Cushing-Syndroms zum voll ausgeprägten Cushing-Syndrom liegt bei etwa 12,5 % pro Jahr [6].

### Klinik

Hier verweisen wir auf den entsprechenden Abschnitt im Kapitel Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen.

### Diagnostik

Auch hier verweisen wir auf den entsprechenden Abschnitt im Kapitel Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen.

Bei ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom mit makronodulärer bilateraler Hyperplasie gibt es Hinweise auf eine ursächliche Beteiligung aberranter Rezeptoren, die z. B. durch GIP, Katecholamine oder Serotonin stimuliert werden. Ein entsprechendes Testprotokoll wurde etabliert [7] und kann bei entsprechender Befundkonstellation durchgeführt werden.

### Therapie

Bei Vorliegen eines unilateralen Adenoms ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl, wenn möglich minimal-invasiv. Wichtig ist eine perioperative Hydrokortisongabe in Stressdosis sowie eine postoperativ weitergeführte Hydrokortisonsubstitution, da ein längerer Steroidexzess nach Beseitigung der Ursache eine Monate oder Jahre dauernde tertiäre Nebenniereninsuffizienz zur Folge hat.

Bei primärer bilateraler Hyperplasie als Ursache des Cushing-Syndroms kann eine beidseitige Adrenalektomie indiziert sein. Diese wird in der Regel minimal-invasiv und einzeitig erfolgen; in Fällen intra- oder perioperativer Kontraindikationen sollte ein zweizeitiges Vorgehen gewählt werden. Anschließend ist neben der lebenslangen Substitution mit Hydrokortison auch eine Substitution mit einem Mineralokortikoid notwendig.

Nach einer heute nur noch selten indizierten, bilateralen Adrenalektomie, z. B. bei Rezidiv eines zentralen Cushing-Syndroms, kann es in 10–20 % der Fälle nach Jahren zur Entwicklung eines invasiven, ACTH-produzierenden Makroadenoms (Nelson-Tumor) kommen.

Bei bilateraler Hyperplasie und Vorliegen von aberranten Rezeptoren können je nach Rezeptortyp weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten infrage kommen, womit sich zumindest kurzfristig eine Adrenalektomie verhindern lässt [7].

Bei schwerem Verlauf des Cushing-Syndroms, bei nichtoperablen Patienten, zur Operationsvorbereitung oder bei Rezidiven kann eine medikamentöse Senkung des Kortisols indiziert sein. Hier kommt neben Metyrapon und Aminogluthetimid vor allem Ketoconazol als orale Substanz infrage [8, 9]. Mitotane inhibiert ebenfalls die Steroidbiosynthese, wirkt jedoch adrenolytisch, sodass eine Steroidsubstitution notwendig wird. Der Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonist Mifepriston (RU 486) ist ebenfalls erfolgreich eingesetzt worden [10]. Zur intravenösen Therapie eignet sich Etomidate in niedriger Dosierung [11].

## Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) auf dem Boden eines Aldosteron-produzierenden NNR-Adenoms wird Conn-Syndrom genannt. Der PHA gilt (in der normokaliämischen Variante) als die häufigste sekundäre Hypertonie-Ursache. Ein unilaterales Adenom ist bei 60–90 % der Patienten mit klassischem hypokaliämen PHA der Auslöser der Erkrankung, eine bilaterale Hyperplasie nur bei etwa 10–40 %. Umgekehrt ist bei Patienten mit normokaliämem PHA eine bilaterale Hyperplasie mit etwa 60 % häufiger [12].

### *Klinik*

Die klassische Symptomtrias des Conn-Syndroms umfasst arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose [13]. Häufige andere Symptome sind zum großen Teil auf die Hypokaliämie zurückzuführen; hierbei sind Muskelschwäche, Polyurie, Polydipsie, Hypernatriämie, Muskelparesen, Tetanien, Müdigkeit und Ödeme zu nennen.

### *Diagnostik*

Laborchemisch kennzeichnend für den PHA ist das erhöhte Aldosteron bei gleichzeitig supprimiertem Renin. Wesentlicher Screening-Parameter ist daher der Aldosteron-Renin-Quotient [14]. Ein erhöhter Quotient (unter Beachtung der jeweiligen Normbereiche des durchführenden Labors) hat zusammen mit einem erhöhten Aldosteron-Spiegel eine hohe Sensitivität. Der Aldosteron-Renin-Quotient kann allerdings durch eine antihypertensive Therapie verfälscht werden. Beta-Blocker, Hydrochlorothiazid und Angiotensin-II-Antagonisten sollten daher für mindestens 1 Woche, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten für mindestens 4 Wochen pausiert werden. Geringeren Einfluss auf den Aldosteron-Renin-Quotienten haben Kalzium-Antagonisten und periphere Alpha-Blocker, auf die eine antihypertensive Therapie im Rahmen der Labordiagnostik umgestellt werden kann. Wegen der eingeschränkten Spezifität des Aldosteron-Renin-Quotienten muss ein pathologischer Wert durch einen Bestätigungstest verifiziert werden. Der Diagnosesicherung dient hierbei der NaCl-

Belastungstest (Infusion von 2000 ml NaCl innerhalb von 4 Stunden): Bei Vorliegen eines PHA ist Aldosteron durch diese NaCl-Belastung nicht supprimierbar. Im Orthostatetest (erste Blutabnahme um 8:00 Uhr liegend, zweite Blutabnahme um 12:00 Uhr stehend) zeigt sich bei unilateralem Adenom ein paradoxer Abfall von Aldosteron, der durch eine ACTH-Abhängigkeit der Aldosteron-Sekretion zu erklären ist. Bei bilateraler Hyperplasie ist bei noch erhaltener Angiotensin-II-Abhängigkeit der Aldosteron-Sekretion ein Anstieg des Aldosterons unter Orthostase zu erwarten. In den meisten Fällen muss zur Sicherung der Lokalisationsdiagnostik zusätzlich eine seitengetrennte Blutentnahme aus den Nebennierenvenen erfolgen; charakteristisch ist ein Gradient des Aldosteron-Kortisol-Quotienten bei unilateralem Adenom von mehr als 5 : 1.

### *Therapie*

Bei einem unilateralem Aldosteron-produzierenden Tumor ist die minimal-invasive Adrenalectomie die Therapie der Wahl. Durch den präoperativen Einsatz der Mehrzeilen-CT ist bei einem solitären Adenom in entsprechenden Zentren die minimal-invasive, partielle Adrenalectomie möglich. Dabei ist auf eine suffiziente Blutversorgung der Rest-Nebenniere zu achten. Allerdings sind derzeit Langzeitverläufe nach partieller Adrenalectomie noch nicht verfügbar. Postoperativ kommt es bei zirka 75 % der Patienten zu einer Verbesserung der Blutdruckwerte, bei 30–40 % zur Blutdrucknormalisierung. Bei etwa 95 % der vorher hypokaliämischen Patienten wird eine Normalisierung des Elektrolythaushaltes erreicht [1]. Präoperativ ist eine Vorbehandlung mit einem Aldosteron-Antagonisten für etwa 3–4 Wochen zu empfehlen, um die unterdrückte gesunde Nebenniere zur Aldosteronproduktion anzuregen. In seltenen Fällen muss postoperativ Mineralokortikoid substituiert werden.

Liegt eine bilaterale Hyperplasie als Ursache des PHA vor, ist eine lebenslange medikamentöse Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten indiziert. Nierenfunktionsverschlechterungen und Hyperkaliämien sind möglich, ebenso muss bei Männern auf antiandrogene Nebenwir-

kungen von Spironolacton (mit Ausbildung einer Gynäkomastie) geachtet werden.

### Androgen-/Östrogen-Überschuss

Ein Androgen- bzw. Östrogen-produzierender NN-Tumor ist selten, jedoch fast immer symptomatisch. In der Hälfte der Fälle mit Virilisierung findet sich ein maligner Tumor als Ursache, fast allen Fällen von Feminisierung liegt ein Karzinom zugrunde [3].

#### Klinik

Leitsymptome bei weiblichen Patienten sind Virilisierung, Hirsutismus und Amenorrhö, bei männlichen Patienten Hodenatrophie, Gynäkomastie und Infertilität. Etwa 20–35 % der endokrin aktiven NN-Karzinome führen zu einer klinischen Virilisierung, etwa 10 % zur Feminisierung [3].

#### Diagnostik

Bei klinischen Zeichen von Virilisierung und Feminisierung sollte immer eine entsprechende laborchemische Diagnostik erfolgen. Hierzu gehören die Bestimmung von 17-OH-Progesteron und DHEA-S, bei Frauen zusätzlich Androstendion und freies Testosteron, bei Männern 17 $\beta$ -Östradiol.

#### Therapie

Therapie der Wahl ist die chirurgische Adrenalektomie, wegen der hohen Malignitätswahrscheinlichkeit bevorzugt offen-chirurgisch.

## Nebennierenkarzinom

### Epidemiologie

Karzinome der Nebennierenrinde (NNR) sind seltene, hochmaligne Tumoren mit einer häufig schlechten Prognose. Die jährliche Inzidenz für NNR-Karzinome liegt bei etwa 2/1 000 000 Einwohner. NNR-Karzinome sind damit verantwortlich für etwa 0,05–0,2 % aller Karzinom-Todesfälle.

Es findet sich ein erster Altersgipfel im Kindesalter, ein zweiter in der 4. Lebensdekade; Frauen sind insgesamt häufiger betroffen (65–90 %). Eine Seitendominanz ist nicht belegt, bilaterale Karzinome finden sich in 2–10 % der Fälle [15].

### Pathophysiologie

Der Karzinogenese liegen somatische Mutationen in Onkogenen zugrunde, IGF-II und p53 sind von besonderer Bedeutung, häufig ist auch ein Allelverlust des ACTH-Rezeptors. Im Rahmen familiärer Tumorsyndrome (Li-Fraumeni mit Keimbahnmutation des p53-Tumorsuppressorgens, Beckwith-Wiedemann mit IGF-II-Überexpression) ist eine schrittweise Tumorgenese bekannt. Als Risikofaktoren gelten Nikotinkonsum und Einnahme von Kontrazeptiva.

### Klassifikation

Die Stadieneinteilung der NNR-Karzinome erfolgt nach der durch Sullivan [16] modifizierten Klassifikation von Macfarlane [17] und ist in Tabelle 2 dargestellt.

### Klinik

Klinisch präsentieren sich NNR-Karzinome sehr variabel. Etwa 45–62 % der Karzinome sind endokrin aktiv; hier kommt es in 30–40 % der Fälle zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms, in 20–30 % wird eine Virilisierung beobachtet, Feminisierung oder Hyperaldosteronismus sind extrem selten [18]. Eine Mischform aus Cushing-Syndrom und Virilisierung ist bei Erwachsenen relativ häufig, im Kindesalter beobachtet man häufig vermehrte Androgen-Produktion mit weniger

Tabelle 2. Stadieneinteilung des NNR-Karzinoms.

| Stadium  | TNM-Klassifikation       |
|--|--------------------------|
| Stadium I  | T1 N0 M0                 |
| Stadium II   | T2 N0 M0                 |
| Stadium III  | T1–3 N1 M0 oder T3 N0 M0 |
| Stadium IV   | T1–3 N0–1 M0–1           |
| T1: Tumor < 5 cm, T2: Tumor > 5 cm,<br>T3: Tumor lokal infiltrierend, N1: regionaler Lymphknotenbefall, M1: Fernmetastasen |                          |

aggressivem Verlauf [15]. Vereinzelt sind paraneoplastische Effekte mit Akromegalie oder Diabetes insipidus beschrieben.

Bei endokrin inaktiven NNR-Karzinomen werden die Patienten häufig durch die raumfordernde Wirkung (Druckgefühl, Schmerzen, tastbare Raumforderung) oder das Auftreten von Metastasen symptomatisch. Die Metastasierung erfolgt in die Leber (44–93 %), die Lunge (46–79 %), die Lymphknoten (18–73 %), das Peritoneum (18–70 %) und die Knochen (7–24 %). Niere und kontralaterale Nebenniere sind in unter 10 % der Fälle betroffen [19]. Ausgeprägte B-Symptomatik wird selten beobachtet.

### Diagnostik

#### Labordiagnostik

Wichtig ist auch bei klinisch nicht endokrin aktiven Tumoren eine präoperative endokrinologische Evaluation. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die präoperativen Screening-Untersuchungen [18]. Erhöhte Hormonwerte können als „Tumormarker“ im Verlauf dienen.

#### Bildgebung

Die Bildgebung spielt eine wichtige Rolle in der Dignitätsbeurteilung. Die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms nimmt mit der Tumorgroße zu. In einer chirurgischen Arbeit lag sie bei einer Tumorgroße von weniger als 4 cm bei 2 %, bei 4–6 cm bei 6 % und bei über 6 cm bei 25 % [3]. Zusätzlich zeigen NNR-Karzinome in der Sono-

graphie eine variable Echostruktur mit echoreichen und echoarmen Arealen, Tumornekrosen, Einblutungen und Kalzifizierungen.

Einso präsentieren sich NNR-Karzinome in der Computertomographie unregelmäßig begrenzt, mit inhomogenem, kräftigem Kontrastmittel-Enhancement und nekrotischen Arealen. Native Dichtewerte unter 10 HU sind charakteristisch für einen Tumor mit hohem Lipidgehalt und damit beweisend für ein Adenom [20], native Dichtewerte über 18 HU können auch bei Karzinomen auftreten [18]. Die CT ist auch hilfreich in der Lokalisationsdiagnostik von Metastasen und befallenen Lymphknoten.

Die Magnetresonanztomographie kann zusätzliche Informationen liefern; hier erscheint Tumorgewebe in der T1-Wichtung hypointens, in der T2-Wichtung hyperintens zur Leber. Mithilfe der Chemical-shift-Technik (T1-gewichtete Aufnahmen in In- und Opposed-phase) wurde in einer Studie eine Sensivität von 81 % und eine Spezifität von über 95 % in der Unterscheidung von benignen Adenomen und malignen Raumforderungen erreicht [20].

Die Szintigraphie mit dem Cholesterolmarker NP-59 zeigt eine Aufnahme nur in benigne Raumforderungen, während maligne Tumoren den radioaktiven Marker nicht aufnehmen. Ein hoher Glukose-Uptake im FDG-PET ist nach ersten Studien suggestiv für das Vorliegen eines Malignoms. Zusätzlich scheint das FDG-PET für den Nachweis von Metastasen sinnvoll zu sein, spezifischer ist eine PET-Diagnostik mit neuen Steroidogenese-spezifischen Tracern wie Metomidate [21].

Eine Indikation zur Punktion einer Raumforderung unklarer Dignität besteht nach übereinstimmender Auffassung nur in wenigen Sonderfällen, da tödliche Komplikationen und Stichkanalmetastasen beschrieben wurden [22]; die Differenzialdiagnose zwischen Adenom und Karzinom aus Biopsiematerial ist auch nur unter optimalen Bedingungen möglich, die im Regelfall nicht erfüllt sind. Bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines Nebennierenrindenzarzinoms sollte in jedem Fall eine operative Revision ohne Punktion der Raumforderung angestrebt werden. Bei Verdacht auf eine isolierte Nebennierenmetastasierung besteht eine Punktionsindikation nur, wenn die Di-

Tabelle 3. Endokrinologische Labordiagnostik.

| Routinelabor                                     | Elektrolyte, Hb  |
|--|--|
| Kortisol?  | 2-mg-Dexamethasonhemmtest, Mitternachtskortisol (z. B. im Speichelprofil), Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin |
| Aldosteron?                                      | Aldosteron-Renin-Quotient  |
| Sexualhormone?                                   | 17-OH-Progesteron, DHEA-S<br>Frau: Androstendion, freies Testosteron,<br>Mann: 17 $\beta$ -Östradiol         |
| Ausschluss eines Phäochromozytoms vor Operation! |  |

agnose nicht anders gesichert werden kann und eine Therapieentscheidung hiervon abhängt. Vor einer Punktion muss ein Phäochromozytom biochemisch sicher ausgeschlossen sein.

Zum Primär-Staging gehören in der Bildgebung CT-Thorax, CT-/MR-Abdomen und Skelett-Szintigraphie.

### Histologische Diagnostik

Makroskopisch ist ein Tumor mit einem Feuchtgewicht von über 100 g, einem Durchmesser von über 6 cm sowie einer lobulierten Oberfläche, Nekrosen, Kalzifikationen oder Hämorrhagien malignitätsverdächtig. Histologisch finden sich fettarme Zellen mit großen Kernen und multiplen Nukleoli. In der histologischen Beurteilung haben sich die Kriterien nach *Weiss* bewährt. Liegen zwei Punkte aus Tabelle 4 vor, ist eine Malignität wahrscheinlich, bei vier oder mehr gesichert [23].

Immunhistochemisch ist bei Karzinomen zusätzlich meist Vimentin nachweisbar. Im Einzelfall kann die histologische Abgrenzung zwischen Adenom und Karzinom trotz immunhistochemischer Aufarbeitung schwierig sein.

### Therapie

#### Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes stellt den einzigen kurativen Ansatz in der Therapie des NNR-Karzinoms dar. Bei fehlender Fernmetastasierung (Stadien I–III) ist fast immer

eine Operationsindikation gegeben. Die Operation sollte als *En-bloc*-Resektion (mindestens R1-Situation) mit radikaler parakavaler Lymphadenektomie erfolgen; minimal-invasive (laparoskopische oder retroperitoneoskopische) Verfahren sind in diesem Fall kontraindiziert.

Bei Tumoren mit Fernmetastasierung (Stadium IV) ist aufgrund der infausten Prognose die Indikation zur Operation kritisch zu sehen. Im Einzelfall muss entschieden werden, ob z. B. bei hormonproduzierendem NNR-Karzinom oder einem aggressiven Tumorwachstum bei jungen Patienten ein Tumordebulking [24] sinnvoll ist. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben konnte bislang nicht überzeugend nachgewiesen werden [15, 25].

Lokalrezidive treten, abhängig vom initialen Tumorstadium und der Zeit, bei bis zu 65 % der initial unter kurativen Gesichtspunkten operierten Patienten und sehr häufig (> 80 %) simultan mit Fernmetastasen auf [22, 26, 27]. Insbesondere nach Verletzung der Tumorkapsel im Rahmen der Primäroperation ist ein Lokalrezidiv regelmäßig zu erwarten.

In größeren Studien konnte ein deutlicher Vorteil der Überlebenschancen kompletter (kurativ intendierter), auch mehrfacher Resektionen eines NNR-Karzinom-Rezidivs gegenüber unvollständigen (palliativen) Resektionen oder nichtoperativen Therapieverfahren gezeigt werden [22, 26, 28]. Eine lokale Irresektabilität wird allgemein nur bei Infiltration der großen arteriellen Gefäße (Aorta, Truncus coeliacus) gesehen. In Abhängigkeit von der Seitenlokalisation und der Größe des Lokalrezidivs muss bei einem Teil der Patienten mit multiviszeralen Organresektionen gerechnet werden [22, 28]. Diese Eingriffe sind unbedingt in einem entsprechenden Zentrum durchzuführen, um technisch bedingte unvollständige Resektionen oder schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden.

#### Strahlentherapie

Eine günstige Wirkung der Strahlentherapie ist bei Knochenmetastasen belegt [29, 30]. Die Nachbestrahlung des Tumorbettes ist bisher nicht systemisch untersucht, ist jedoch bei fehlender Fernmetastasierung und nicht erreichter

Tabelle 4. Histologische Malignitätskriterien nach *Weiß*.

- |  |
|--|
| – nukleäre Atypie, nukleäre Hyperchromasie, abnorme Nukleoli |
| – Mitoserate > 5/high power field                            |
| – atypische Mitosefiguren                                    |
| – eosinophiles Zytoplasma bei > 75 % der Zellen              |
| – diffuse Architektur  |
| – Nekrosen   |
| – Invasion venöser Strukturen                                |
| – Invasion sinusoidaler Strukturen                           |
| – Invasion der Kapsel  |

R0-Resektion sinnvoll [18]. Gestützt wird dieses Vorgehen durch retrospektiv analysierte Daten aus dem deutschen Nebennierenkarzinom-Register, die für eine Reduktion der Lokalrezidivrate sprechen [31]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte in diesem Kollektiv allerdings nicht gezeigt werden. Die Tumorbettbestrahlung sollte an einem spezialisierten Zentrum und mit einer Gesamtdosis von 40–50 Gy über 4–6 Wochen durchgeführt werden.

### Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der medikamentösen Therapie nehmen adrenolytische Substanzen einen hohen Stellenwert ein. Mitotane wurde als selektiv adrenotoxische Substanz bereits 1960 erstmals eingesetzt. Es inhibiert die Steroidbiosynthese durch Inhibition der 11 $\beta$ -Hydroxylase und zerstört durch Mitochondrien-Toxizität adrenokortikale Zellen [19]. Die Hormonsekretion maligner Tumoren wird dadurch in 30–70 % der Fälle gehemmt [18]. Die Dosierung von Mitotane wird von dreimal 500 mg, entsprechend einer Tagesdosis von zirka 6–15 g/kg Körpergewicht, auf eine Tagesdosis von 6 g gesteigert; die Maximaldosis liegt bei 6–12 g. Obligat ist ein Monitoring der Serumspiegel unter der Therapie, der Zielwert liegt bei 14–20  $\mu$ g/ml. Höhere Dosen von Mitotane sind mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden. Hierzu gehören bei über 80 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden (vor allem Diarrhöen), bei über 25 % neuropsychiatrische Nebenwirkungen, bei über 10 % ein Exanthem. Mitotane hat aufgrund der hohen Lipophilie eine sehr lange Halbwertszeit, sodass Dosierungen, die initial gut toleriert werden, häufig im Verlauf doch zu Nebenwirkungen führen. Wichtig ist eine adäquate Substitution der sich obligat entwickelnden Nebenniereninsuffizienz mit Hydrokortison, mit dem Ziel der ACTH-Suppression [18]. Eine Substitution mit Fludrokortison kann ab einer Dosis von 4 g täglich notwendig werden.

Eine adrenolytische Therapie mit Mitotane wird in jedem Fall bei Vorliegen von Fernmetastasen oder fehlender chirurgischer Option (Stadium IV) empfohlen [19, 25, 32]. Nur im Einzelfall ist dabei allerdings eine dauerhafte Remission zu erwarten, eine zumindest vorübergehende Tu-

morregression wird bei 15–60 % der Patienten beobachtet [19, 30, 33, 34]. Tumoren mit endokriner Aktivität und langsamem Wachstum scheinen besser auf Mitotane anzusprechen.

Da es trotz erfolgreicher R0-Resektion häufig zum Lokalrezidiv oder zur Metastasierung kommt, ist eine adjuvante Gabe von Mitotane nach chirurgischer Resektion immer zu erwägen; eine neuere retrospektive Analyse des adjuvanten Einsatzes von Mitotane nach radikaler Resektion zeigte in italienischen und deutschen Zentren eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens in der mit Mitotane behandelten Patientengruppe [35].

Zu den alternativen adrenolytischen Substanzen Suramin und Gossypol liegen nur wenige Daten vor. Suramin führte in einer Studie bei 15 von 22 Patienten zur Tumorregression, allerdings war die Regression transient und es traten schwere Nebenwirkungen auf [36]. Gossypol ist besser verträglich und führte in einer Studie zu Tumorregression bzw. Stable disease bei 4 von 18 Patienten [37].

Neben der adrenolytischen Therapie werden auch Kombinations-Chemotherapie-Schemata eingesetzt. Hier finden sich Berichte über unterschiedliche Substanzen in unterschiedlichen Kombinationen bei häufig nur sehr kleinen Fallzahlen. Cisplatin als Monotherapie führte bei 5 von 13 Patienten zur Tumorregression, in Kombination mit Etoposid bei 3 von 8 Patienten, allerdings auch zu sehr viel höherer Toxizität [34]. Unter einer Kombination von Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid konnte bei 1 von 11 Patienten eine Tumorregression erreicht werden, bei 6 von 11 eine Stable disease [33]; eine Kombination aus 5-FU, Doxorubicin und Cisplatin führte bei 5 Patienten zweimal zu einer Tumorregression, bei dreien zur Stable disease [38]. Mitotane und Adriamycin wurden in einer Studie in ihrer Wirksamkeit verglichen, dabei zeigte sich Mitotane potenter bei endokrin aktiven Tumoren, Doxorubicin bei entdifferenzierten, nicht endokrin aktiven. Bei jeweils zirka 20 % kam es zur Tumorregression [39]. Ein Therapieschema von Mitotane zusammen mit Doxorubicin, Cisplatin und Etoposid in einer größeren Studie ergab ein Ansprechen bei bis zu 54 % der Patienten bei gleichzeitig aber auch hoher Toxizität

[40]. In einer prospektiv angelegten Multicenter-Studie für lokal fortgeschrittenes und metastasierendes Nebennierenrindenzinon wird aktuell Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin plus Mitotane versus Streptozotocin plus Mitotane verglichen; weitere Informationen sind unter [www.firm-act.org](http://www.firm-act.org) abrufbar.

Eine medikamentöse Kontrolle der endokrinen Aktivität kann durch Substanzen wie Ketoconazol, Metyrapon, Aminogluthemid und Etomidate erreicht werden. Auch hier ist eine entsprechende Hormonsubstitution wichtig.

Ein Überblick über Diagnostik und Therapie beim Nebennierenrindenzinon findet sich in Abbildung 2.

*Prognose*

Die Diagnose des NNR-Karzinoms erfolgt häufig relativ spät; eine frühzeitige Diagnose verbessert die Prognose. Während nach 40 Monaten noch 50 % der Patienten in den Stadien I–III leben, sind es bei einer Diagnose im Stadium IV nach 40 Monaten nur noch 10 % [15, 19, 41]. Nach R0-Resektion kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10–45 % gerechnet werden [19, 25, 42]; kommt es zum Lokalrezidiv, gilt: je

länger die Zeit bis zum Rezidiv, desto günstiger die Prognose [15, 19]. Patienten mit einem Primärtumor unter 5 cm Durchmesser haben eine höhere Lebenserwartung als Patienten mit größerem Tumor oder lokal metastasierter Erkrankung. Histologisch entdifferenzierte Karzinome führen ebenfalls zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose im Gegensatz zu gut differenzierten Tumoren [43]. Letztere Patienten zeigen auch ein besseres Ansprechen auf Mitotane [23].

*Nachsorge*

Eine Nachsorgeuntersuchung sollte alle 3 Monate erfolgen; hierbei kann bei primär hormonaktivem Karzinom die endokrine Funktion als Tumormarker benutzt werden. Zusätzlich wird eine CT-Bildgebung empfohlen. Der Mitotanespiegel sollte ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden; der Zielwert liegt bei 14–20 µg/ml.

*Weitere Hinweise*

Auf [www.nebennierenkarzinom.de](http://www.nebennierenkarzinom.de) können Patienten in einem bundesweiten NNR-Karzinom-Register eingetragen werden. Durch die Erfas-

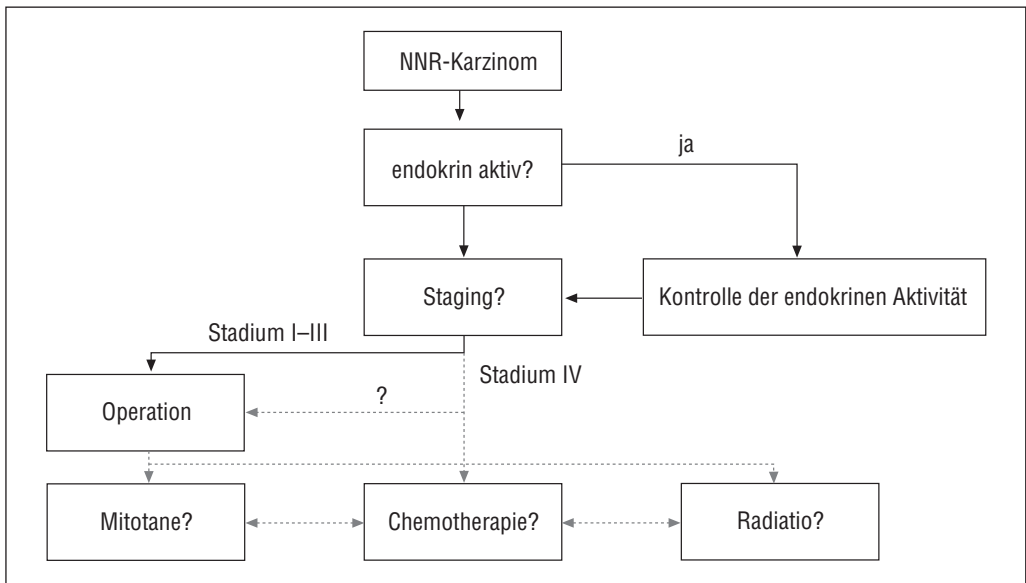


Abbildung 2: Diagnostik und Therapie bei NNR-Karzinom.

sung möglichst vieler Patienten soll die Therapie des seltenen Krankheitsbildes verbessert werden.

### **Metastasen der Nebenniere**

Zu den häufigsten Karzinomen, die in die Nebenniere metastasieren, gehören Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Nierenzellkarzinom sowie malignes Melanom [3, 4, 44]. Bei einer Nebennieren-Raumforderung, die bei bekannter maligner Grunderkrankung entdeckt wird, handelt es sich in etwa 75 % der Fälle um eine Metastasierung. Meist werden Nebennierenmetastasen zugleich mit anderen Organmetastasen entdeckt, selten werden isolierte Nebennierenmetastasen gefunden [3]. Letztere haben eine bessere Prognose, günstiger ist die Prognose außerdem bei Patienten mit schon länger zurückliegender, erfolgreicher Resektion des Primärtumors [3]. Eine Punktion bei Verdacht auf Nebennierenmetastasierung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn das Vorliegen einer Metastase die Therapie verändern würde. Vor einer eventuellen Punktion muss in jedem Fall ein Phäochromozytom biochemisch ausgeschlossen werden.

### *Therapie*

Bei Verdacht auf eine Nebennierenmetastase bzw. bei gesichertem Vorliegen sollte, unter der Voraussetzung eines radikal entfernten Primärtumors und Fehlen anderer Metastasen, die Adrenalectomie erfolgen. Diese kann sowohl vorwiegend transperitoneal offen als auch laparoskopisch durchgeführt werden, sollte aber in jedem Fall die Resektion des umgebenden Lymphgewebes beinhalten. Das Überleben nach Adrenalectomie liegt bei etwa 20–30 Monaten, ohne chirurgische Resektion bei lediglich 6–8 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt zirka 25 % [3, 44].

### **Phäochromozytom**

Beim Phäochromozytom handelt es sich um einen seltenen, überwiegend gutartigen, Katecholaminproduzierenden Tumor des Nebennierenmarks

oder der Paraganglien (Paragangliom). Die Leit-symptomatik in den Frühstadien mit arterieller Hypertonie, Palpitationen, Schweißattacken und Kopfschmerz ist auf die tumorbedingte Hormonwirkung, d. h. die Sekretion von Noradrenalin und Adrenalin zurückzuführen. Diagnoseweisend ist die Bestimmung der freien Katecholamine und Metanephrine im 24-Stunden-Urin und/oder der Metanephrine im Plasma. Molekulargenetische Untersuchungen dienen dem Nachweis familiärer Phäochromozytome, die bei etwa 24 % der Patienten mit scheinbar sporadischen Phäochromozytomen vorliegen. Als bildgebende Verfahren werden die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie der Nebennieren eingesetzt, komplementär <sup>123</sup>Iod-MIBG-Scintigraphie und DOPA-PET. Die Therapie ist nach ausreichender präoperativer Alpha-Rezeptor-Blockade als kurativer Ansatz primär chirurgisch, wenn möglich minimal-invasiv und organerhaltend. Bei malignen Phäochromozytomen erfolgt in der Regel die offenen-chirurgische En-bloc-Adrenalectomie und Lymphadenektomie mit anschließender, palliativer Radio- und/oder Chemotherapie.

### *Epidemiologie und Pathogenese*

Phäochromozytome sind sehr seltene Erkrankungen mit einer geschätzten Inzidenz von 2–8/1 000 000. Die Hauptinzidenz liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die Prävalenz bei Patienten mit arterieller Hypertonie liegt bei etwa 0,2–0,4 % [45, 46].

Histologisch handelt es sich um Tumoren chromaffiner Zellen des sympathischen Nervengewebes, welches sich aus Neuroblasten der Neuralleiste differenziert hat. Es findet sich vor allem im Nebennierenmark, jedoch auch extraadrenal entlang des sympathischen Grenzstranges und im Zuckerkandl'schen Organ [47]. Die Terminologie ist uneinheitlich, im klinischen Gebrauch werden als Phäochromozytome chromaffine Tumoren mit adrener Lokalisation und extraadrenal abdominell und thorakal gelegene Tumoren bezeichnet. Unter Paragangliomen versteht man extraadrenal im Kopf- und Halsbereich lokalisierte Tumoren, z. B. in den Karotiskörperchen, die parasympathischer Herkunft sind. Entsprechend dieser Definition sind die

meisten Phäochromozytome endokrin aktiv, wogegen Paragangliome in der Regel hormonell inaktiv sind [48]. Abweichend von dieser symptomorientierten Definition werden nach WHO-Definition als Phäochromozytome nur die Tumoren adrenalen Ursprungs bezeichnet, alle extraadrenalen Tumoren, die von chromaffinen Zellen abstammen, werden demnach als Paragangliome definiert, unabhängig davon, ob sie katecholaminproduzierend sind oder nicht.

Phäochromozytome und Paragangliome kommen sporadisch oder familiär vor. Der Anteil der familiär vorkommenden Tumoren, die insbesondere im Rahmen von Tumorsyndromen auftreten (Tabelle 5), wird auf etwa 5–26 % geschätzt [49, 50].

85–90 % der Phäochromozytome nehmen ihren Ursprung im Nebennierenmark, 10–15 % liegen extraadrenal in den Ganglien des sympathischen Nervensystems. Etwa 10 % treten bilateral auf, bevorzugt bei Kindern und familiären Tumoren. Die Mehrzahl der Phäochromozytome ist gutartig, nur etwa 5–15 % sind maligne. In einer schwedischen Kohorte von Patienten mit adrenalem Phäochromozytom konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Patienten ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten anderer Tumorerkrankungen haben (bei Männern vor allem Leber- und Gallengangs- sowie ZNS-Tumoren, bei Frauen maligne Melanome und Zervixkarzinom) und daher lebenslang engmaschig beobachtet werden müssen [53].

Tabelle 5. Phäochromozytom-assoziierte Tumorsyndrome [46, 51, 52].

| Syndrom/Phäo-Häufigkeit   | Gen                    | Genort   |
|---|------------------------|----------|
| MEN2 (30–60 %)  | Ret-Protoonkogen       | 10q11.2  |
| VHL (15–20 %)   | VHL-Tumorsuppressorgen | 3p25-26  |
| NF-1 (3–5 %)  | NF-1-Gen               | 17q11.2  |
| PGL (? %)   | SDHB-Gen               | 1p35-36  |
|   | SDHC-Gen               | 1q21     |
|   | SDHD-Gen               | 11q21-23 |
| MEN: multiple endokrine Neoplasie, VHL: von Hippel-Lindau-Syndrom, NF: Neurofibromatose, PGL: Phäochromozytom-/Paragangliom-Syndrom |                        |          |

Bei extraadrenalen Tumoren liegt das Risiko für ein malignes Phäochromozytom mit etwa 29–40 % höher, ebenso bei niedrigem Manifestationsalter, weiblichem Geschlecht und bei Tumoren mit einer Größe von über 5 cm. Bei den meisten Phäochromozytom-assoziierten Tumorsyndromen (MEN2, VHL, NF-1, PGL) sind maligne Phäochromozytome hingegen extrem selten, ausgenommen SDHB-assoziierte Phäochromozytome und Paragangliome, die bis zu 35 % maligne sind, sowie in etwa 10 % bei NF-1 [45].

Als eindeutiges Malignitätskriterium gilt die Fernmetastasierung, z. B. in Leber, Lunge und Skelett. Malignitätsverdächtig, jedoch nicht als Malignitätskriterien anerkannt, sind eine lokale Infiltration des retroperitonealen Fettgewebes oder ein Tumornachweis in lokoregionären Lymphknoten. Nicht als sichere Malignitätskriterien gelten außerdem ein hoher Mitose-Index oder Gefäßeinbrüche. Einen möglichen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines malignen Phäochromozytoms haben verschiedene molekulare Marker, wie die Expression des Heat Shock Proteins 90, des Proliferationsmarkers MIB-1, der humanen Telomerase Reverse Transkriptase, von COX-2 und von verschiedenen Angiogenese-Faktoren. Für eine maligne Entartung in bilateralen Phäochromozytomen und Paragangliomen spricht eine p53-Überexpression [49]. Eine Einzelfallprognose für das maligne Potenzial eines Phäochromozytoms ist aktuell jedoch nicht möglich.

### Symptome und Befunde

Die Freisetzung von Katecholaminen verursacht die typische, oft episodisch auftretende Symptomatik [45, 47, 54]. In der Regel sezernieren Phäochromozytome Noradrenalin und Adrenalin, in erster Linie Noradrenalin, selten auch Dopa und/oder Dopamin. Warum die Katecholamine oft periodisch freigesetzt werden, ist unklar. Bei 75 % der Patienten kommt es wöchentlich zu Symptomattacken, diese können aber auch mehrmals täglich oder nur alle paar Monate auftreten. Die Attacken setzen meist plötzlich ein, in 80 % der Fälle halten sie für etwa eine Stunde an, klingen dann langsam ab und führen zur Erschöpfung des Patienten. Sie sind gekennzeichnet durch die klinische Konstellation aus

Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Palpitationen. Diese typische Beschwerdetrias bei gleichzeitiger arterieller Hypertonie hat eine diagnostische Sensitivität von knapp 90 %. Das Leitsymptom der Hypertonie liegt in zirka 50 % der Fälle als Dauerhypertonie vor, sonst als intermittierende Hypertonie. Normotone Verläufe sind bei Phäochromozytomen selten, bei Paragangliomen hingegen die Regel. Andere ebenfalls auftretende adrenerge Symptome sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Da Katecholamine die Peristaltik hemmen, kann es zu schwerer Obstipation oder Pseudo-Obstruktion und Ileus kommen. Mesenteriale Vasokonstriktion, bedingt durch die Katecholaminämie, kann bis zur ischämischen Enterokolitis mit intestinaler Nekrose führen. Die Freisetzung von VIP, Serotonin oder Kalzitonin durch manche Phäochromozytome kann andererseits Diarrhöen mit Elektrolytverschiebungen hervorrufen. Beschrieben ist auch die Sekretion von Neuropeptid Y, Parathormon-related Protein (PTH-rp), adrenokortikotropem Hormon (ACTH), neuronspezifischer Enolase (NSE), Interleukin-6 (IL-6) und Chromogranin A. Raritäten sind allerdings klinisch manifeste Hyperkalzämien durch PTH-rp oder Cushing-Syndrom durch ACTH-sezernierende Phäochromozytome. Selten werden klinisch stumm verlaufende Phäochromozytome beschrieben, vor allem im Rahmen familiärer Syndrome und bei schätzungsweise 5 % aller Nebenniereninzidentalome.

Bei malignen Tumoren in späteren Erkrankungsstadien kann es zusätzlich zu lokalen Symptomen durch Tumorinfiltration und Fernmetasta-

sierung kommen. Die Metastasierung erfolgt am häufigsten in das Skelettsystem mit Kompression und Schmerzen als Folge. Daneben metastasieren Phäochromozytome in Leber, Retroperitoneum und ZNS sowie in Pleura und Niere.

Bei jeder schwer einstellbaren Hypertonie muss an die Diagnose eines Phäochromozytoms gedacht werden. Insbesondere bei paradoxen Blutdruckanstiegen unter antihypertensiver Therapie, vor allem unter Beta-Blockern, bei der Manifestation einer Hypertonie unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva, bei schwerer symptomatischer Hypotonie bei Therapieeinleitung mit Alpha-Blockern oder bei Vorliegen einer ungewöhnlich schweren Retinopathie bei neu diagnostizierter Hypertonie. Andere sekundäre Hypertonieformen, wie z. B. eine Nierenarterienstenose, ein Hyperkortisolismus oder ein Conn-Syndrom müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Wichtige klinische Differenzialdiagnosen sind außerdem Hyperthyreose, Panikattacken, Alkoholentzugssyndrom oder Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern oder Clozapin. Auch das abrupte Absetzen von Clonidin oder Beta-Blockern kann eine ähnliche Symptomatik hervorrufen.

#### Labordiagnostik

Die Diagnose eines Phäochromozytoms wird durch den biochemischen Nachweis der Katecholamin-Überproduktion gestellt, entweder der Katecholamine selbst oder deren Metaboliten. Katecholamine werden von Noradrenalin und Adrenalin durch die intrazelluläre Katecholamin-O-Methyl-Transferase zu Normetanephrin und entsprechend Metanephrin metabolisiert.

Die Bestimmung der freien Katecholamine im 24-Stunden-Urin ist nach wie vor die am häufigsten eingesetzte Screeningmethode mit einer hohen Sensitivität von 91 % bei einer Spezifität von 75 % [55]. Zur Bestätigung, insbesondere bei grenzwertigen Messwerten, wird oft der Clonidinsuppressionstest eingesetzt: Clonidin, ein zentral wirksamer präsynaptischer Alpha-2-Agonist, supprimiert unter physiologischen Bedingungen die Freisetzung vor allem von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen. Die Bestimmung der Plasmakatecholamine erfolgt als

Tabelle 6: Symptome des Phäochromozytoms.

|                                  |                      |
|----------------------------------|----------------------|
| Kopfschmerzen (70 %)             |                      |
| Schweißausbrüche (70 %)          |                      |
| Palpitationen (50–70 %)          |                      |
| Arterielle Hypertonie (90–100 %) |                      |
| Nervosität, Angstzustände        | Polyurie, Polydipsie |
| Tremor                           | Schwindel            |
| Thoraxschmerz                    | Hämaturie, Nykturie  |
| Übelkeit, Erbrechen              | Blasentenesmen       |
| Wärmeintoleranz                  | Obstipation          |
| Blässe                           | Raynaud-Syndrom      |
| Gewichtsverlust                  | Diarrhö              |

Ruhewert sowie 180 Minuten nach oraler Applikation von 300 µg Clonidin. Bei erhöhten Ausgangswerten spricht ein Abfall der Plasmakatecholamine um weniger als 50 % hochspezifisch für ein Phäochromozytom. *Lenders et al.* [55] zeigten, dass die Bestimmung der Gesamt-Metanephri-*ne* im Urin bei vergleichbarer Sensitivität von 88 % eine mit 89 % höhere Spezifität hat. Die höchste Sensitivität von 97–99 % hat nach neueren Studien die Bestimmung von Plasmametanephri-*nen* bei einer Spezifität von etwa 82 % [55]. Die Ursache dafür ist, dass Metanephri-*ne* kontinuierlich durch den Tumor gebildet werden, während die Bestimmung der basalen Plasmakatecholamine aufgrund ihrer intermittierenden Sekretion zum Screening ungeeignet ist. Die kontinuierliche Metabolisierung der Katecholamine erfolgt durch die Katecholamin-O-Methyl-Transferase, die intraneuronal in den Speichervesikeln lokalisiert ist. Außerdem haben Sulfat-konjugierte Metanephri-*ne*, verglichen mit den freien Katecholaminen, eine deutlich verlängerte Plasmahalbwertszeit. Aufgrund der hohen Sensitivität eignet sich die Bestimmung der Plasmametanephri-*ne* sehr gut, um ein Phäochromozytom bei hohem Verdacht auszuschließen. Bei familiären Tumoren, insbesondere bei Phäochromozytomen bei MEN2- und VHL-Patienten, wurden deutlich höhere Metanephri-*nkonzentrationen* beschrieben; hier ist daher auch die Spezifität dieser Untersuchung höher. Die Empfehlungen zur optimalen Screeningstrategie

sind derzeit aufgrund der neuen Datenlage und der nur begrenzt verfügbaren neuentwickelten Laborverfahren nicht einheitlich [56]. Da in Deutschland die Bestimmung von Plasmametanephri-*nen* bisher noch nicht überall angeboten wird, steht weiterhin die Bestimmung von Katecholaminen und eventuell Metanephri-*nen* im Urin im Vordergrund. Die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen biochemischen Untersuchungen sind in Tabelle 7 zusammengefasst [55].

Bei der Interpretation der Messwerte von Katecholaminen und deren Metaboliten ist darauf zu achten, dass eine Reihe von Medikamenten mit den Testergebnissen interferiert. Falsch positive Werte werden bei Patienten beobachtet, die trizyklische Antidepressiva, Diuretika in hohen Dosierungen, Theophyllin und L-Dopa einnehmen. Ebenso erhöhen Koffein- und Nikotinkonsum die Plasma-Katecholaminspiegel und sollten vermieden werden. Erniedrigte Plasmakonzentrationen findet man bei Einnahme von Reserpin, ACE-Hemmer, Kalzium-Antagonisten und Diuretika in niedrigeren Dosierungen beeinflussen die Testergebnisse kaum und haben im klinischen Alltag keine Relevanz.

Für die Bestimmung von Katecholaminen sollten die Urinproben aufgrund der besseren Stabilität der Katecholamine gekühlt und im sauren Milieu (pH-Wert < 3) bestimmt werden. Urinproben für die Bestimmung von Metanephri-*nen* brauchen nicht gekühlt und angesäuert zu werden, können aber, wenn gleichzeitig Katecholamine bestimmt werden sollen, auch aus gekühltem und saurem Urin bestimmt werden, ohne dass dies die Analytik stört. Es sollte immer zusätzlich Kreatinin bestimmt werden, um eventuelle Sammelfehler detektieren zu können. Für Metanephri-*nmessungen* im Plasma sollte die Blutabnahme nach nächtlichem Fasten und nach 15 Minuten in liegender Position durchgeführt werden.

Bei Patienten mit malignem Phäochromozytom sind erhöhte Konzentrationen für neuronenspezifische Enolase beschrieben, ein Parameter mit allerdings geringer Spezifität. Nur noch ganz selten ist eine seitengetrennte selektive Venenkatheterisierung der Nebennierenvenen zur Bestimmung der Katecholamine bei negativem MIBG-Szintigramm und bei nicht eindeutigem CT-/MRT-Befund indiziert. Die Venenkatheteri-

Tabelle 7. Labordiagnostik bei Phäochromozytom.

|                                   | Sensitivität % |                 | Spezifität %  |                 |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                                   | fami-<br>liär  | spora-<br>disch | fami-<br>liär | spora-<br>disch |
| <b>Plasma</b>                     |                |                 |               |                 |
| – Freie Metanephri-<br>ne         | 97             | 99              | 96            | 82              |
| – Katecholamine                   | 69             | 92              | 89            | 72              |
| <b>Urin</b>                       |                |                 |               |                 |
| – Fraktionierte Metanephri-<br>ne | 96             | 97              | 82            | 45              |
| – Katecholamine                   | 79             | 91              | 96            | 75              |
| – Gesamt-Metanephri-<br>ne        | 60             | 88              | 97            | 89              |
| – Vanillinmandel-<br>säure        | 46             | 77              | 99            | 86              |

sierung muss immer unter Alpha-Blockade erfolgen. Das diagnostische Vorgehen ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

### Bildgebung

Basis der bildgebenden Verfahren sind die Schnittbildverfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Computertomographie (CT) kann Phäochromozytome ab einer Größe von 0,5–1 cm Durchmesser detektieren. Die Sensitivität für Phäochromozytome innerhalb der Nebenniere mittels CT liegt bei 85–94 %, für extraadrenale Lokalisationen bei etwa 90 %. Vorteil der CT sind die moderaten Kosten und ihre hohe Sensitivität. Bei adrenalen Tumoren erreicht ein Nativ-CT, gefolgt von ei-

nem Kontrastmittelverstärkten CT und einer Spätphase nach Kontrastmittel, eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 92 %. Häufig zum Einsatz kommt auch die Dünnschicht-Spiral-CT bei der Nebennierendiagnostik [47, 57]. Um eine optimale diagnostische Aussage zu erhalten, ist eine hohe Ortsauflösung, wie sie bei modernen Mehrzeilengeräten problemlos erreichbar ist, unumgänglich.

Durch die Möglichkeit der Gewebedifferenzierung mithilfe verschiedener Wichtungen zeigt sich die Magnetresonanztomographie (MRT) in der Differenzierung Phäochromozytom gegen Nebennierenadenom überlegen, weitere Vorteile sind der Verzicht auf iodhaltiges Kontrastmittel sowie die bessere Beurteilbarkeit der Beziehung des Tumors zu seiner Umgebung, ins-

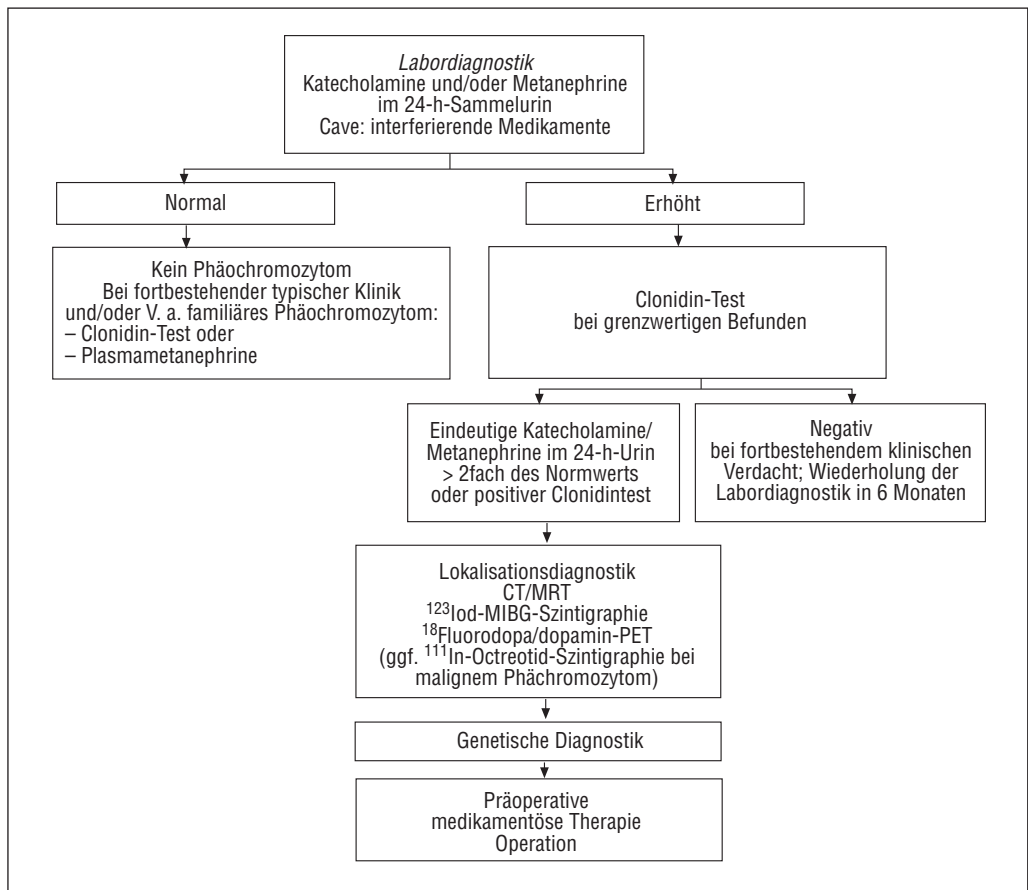


Abbildung 3. Diagnostisches Vorgehen bei Phäochromozytom.

besondere der Beurteilbarkeit von Gefäßinvasionen [57]. Phäochromozytome zeigen in der T2-Wichtung eine hohe Signalintensität im Vergleich zur Leber und in T1-Wichtung kräftige, inhomogene Kontrastmittelaufnahme. Die MRT hat mit 93–100 % eine hohe Sensitivität hinsichtlich der Darstellung von adrenalen Phäochromozytomen, bei extraadrenalen, metastatischen oder rezidivierenden Phäochromozytomen liegt die Sensitivität bei 90 %. Die Spezifität dieser Untersuchungstechnik ist mit etwa 50 % meist deutlich geringer, es gibt aber auch wenige Berichte über eine Spezifität der MRT beim Abschluss eines Phäochromozytoms von 100 % [57].

Komplementär werden die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie bzw. mit besserer Sensitivität und Spezifität die  $^{18}\text{F}$ -Fluorodopa (oder -dopamin)-PET eingesetzt. MIBG ist ein Guanethidin-Analogon, das in seiner molekularen Struktur dem Noradrenalin ähnlich ist. Dieses wird, mit  $^{123}\text{I}$ -radioaktiv markiert, wie Noradrenalin von den peripheren sympathischen Nervenendigungen und dem Nebennierenmark vor allem über einen spezifischen, hochaffinen ATP- und natriumabhängigen Typ-1-Carrier und dann zum Teil aktiv in Katecholamin-Speichervesikel aufgenommen [57]. Zu diagnostischen Zwecken wird  $^{123}\text{I}$ -MIBG mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden intravenös appliziert, nach 4 und 24 Stunden werden Ganzkörperaufnahmen durchgeführt. Die thyreoidale Aufnahme des freien  $^{123}\text{I}$  muss vorher mit Perchlorat blockiert werden. Die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie dient in erster Linie der biochemischen Bestätigung des in CT/MRT entdeckten Tumorgewebes. Außerdem können damit extraadrenale gelegene Phäochromozytome dargestellt werden, ebenso postoperativ vorhandenes Restgewebe. Die  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie ist eine mit 95–100 % sehr spezifische, mit 77–90 % jedoch weniger sensitive Methode [57]. Die beiden neueren nuklearmedizinischen Verfahren des  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-Dopa oder Dopamin-PETs zeigen ebenfalls eine praktisch ausschließliche Aufnahme des radiopharmazeutischen Tracers in chromaffines Gewebe. Sie haben darüber hinaus eine höhere Sensitivität und sind der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie auch in der besseren räumlichen Auflösung überlegen [58, 59].

Bei malignem Phäochromozytom kann ergänzend die  $^{111}\text{In}$ -Octreotid-Szintigraphie zur Detektion von Metastasen eingesetzt werden. Diese ist der  $^{123}\text{I}$ -MIBG-Szintigraphie hinsichtlich der Sensitivität deutlich unterlegen, erlangt aber bei malignen Tumoren Bedeutung, da dadurch Metastasen abgebildet werden können, die z. B. durch Entdifferenzierung oder Einblutung MIBG-negativ sind [57].

### *Genetische Diagnostik*

Die genetische Diagnostik ist entscheidend für die sichere und frühzeitige Identifizierung von Genträgern bei familiären Phäochromozytom-erkrankungen. Dies ist für Patienten sowie für Angehörige, die potenziell Genträger sind, wichtig, da so nicht nur die Chance für eine frühzeitige und potenziell kurative Therapie für das Phäochromozytom besteht, sondern auch assoziierte Tumoren, wie beispielsweise das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei MEN2 mit einem Phäochromozytom als Erstmanifestation, frühzeitig erkannt werden können.

Da eines von vier vermeintlich sporadischen Phäochromozytomen im Rahmen von familiären Syndromen vorkommt [50], sollte eine genetische Diagnostik durchgeführt werden. Bei der genetischen Analyse sollte die Reihenfolge der Gentests entsprechend der klinischen Merkmale der Erkrankung beim betroffenen Patienten erfolgen. Extra-adrenale Phäochromozytome werden beispielsweise häufig bei SDHB- und SDHD-Mutationen beobachtet. Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) und Neurofibromatose-1 (NF-1) sind ebenfalls bekannt für extraadrenale Lokalisationen, wogegen extra-adrenale Lokalisationen von Phäochromozytomen bei MEN2 sehr unwahrscheinlich sind. Bei gleichzeitigem Auftreten von Phäochromozytomen und Paragangliomen stehen Genuntersuchungen auf SDHD-, SDHB- und SDHC-Mutationen im Vordergrund. Da Nierenzellkarzinome bei etwa 25 % der Patienten mit VHL gefunden werden, wird bei Patienten mit Phäochromozytomen und Nierenzellkarzinomen zunächst auf Mutationen im VHL-Gen getestet werden. Das Auftreten von Phäochromozytomen bei Kindern ist oft ebenfalls ein Hinweis auf VHL. Bei malignen Phäochromozytomen wird zunächst auf SDHB-

Mutationen untersucht, da hier in bis zu 35 % der Fälle Malignität beschrieben ist. Um fundierte Aussagen über die Frequenz einzelner Mutationen treffen zu können, ist anzustreben, alle Patienten in populationsbasierten Registern aufzunehmen.

### *Therapie*

#### Medikamentöse (präoperative) Therapie

Präoperativ muss zur Blutdruckkontrolle und Prävention hypertensiver Krisen eine ausreichend lange und suffiziente Therapie mit Alpha-Blockern erfolgen. Medikament der Wahl ist hierzu Phenoxybenzamin, ein irreversibler, nicht-selektiver Alpha-Blocker. Die Dosierung erfolgt einschleichend über 14 Tage mit initial  $2 \times 5$  mg pro Tag und unter engmaschigen Blutdruckkontrollen mit täglichen Steigerungen um 10 mg pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 150–200 mg pro Tag, verteilt auf vier Gaben. Ziel ist das Erreichen einer Normotonie und Verhinderung krisenhafter Blutdruckanstiege. Als Nebenwirkungen kann es zu Tachykardien, orthostatischer Hypotonie, gastrointestinalen Beschwerden und Schwellung der Nasenschleimhaut, bedingt durch eine effektive Alpha-Rezeptor-Blockade, kommen. Die letzte Phenoxybenzamin-Dosis wird abends vor der geplanten Operation gegeben.

Alpha-1-Rezeptorblocker, wie Prazosin und Doxazosin, können ebenfalls verwendet werden, sind aber aufgrund der nur begrenzt dokumentierten Erfahrungen Mittel der zweiten Wahl. Auch hier muss auf einschleichende Dosierung geachtet werden.

Beta-Blocker dürfen nur nach ausreichender vorangegangener Alpha-Blockade eingesetzt werden, da es bei Blockade von Beta-Rezeptoren durch eine Blockade vasodilatierender Beta-2-Rezeptoren zu einem ausgeprägten paradoxen Blutdruckanstieg kommen kann. Betablocker werden vor allem zur Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Da diese überwiegend über Beta-1-Rezeptoren vermittelt sind, sollten bevorzugt selektive Beta-1-Rezeptor-Blocker, wie Atenolol oder Bisoprolol, verabreicht werden. Bei hypertensiven Krisen werden Natriumnitroprussid, Urapidil und Phentolamin gegeben. Bei postoperativ fortbe-

stehender Hypertonie muss an einen Resttumor und/oder Metastasen gedacht werden. Ebenfalls kann zusätzlich eine essentielle Hypertonie vorbestanden haben oder es durch die Phäochromozytom-bedingte Hypertonie zu strukturellen Gefäßwandadaptationen gekommen sein [47].

#### Chirurgische Therapie

Bei sporadischen und unilateralen Phäochromozytomen sowie MEN2 oder VHL unilateral bis zu einer Größe von zirka 8 cm ist die minimal-invasive, laparoskopische oder retroperitoneoskopische organerhaltende Operation das Verfahren der Wahl. Vorteile dieser beiden Zugänge sind eine geringere intraoperative Freisetzung von Katecholaminen als bei offenen Verfahren, eine schnellere Rekonvaleszenz und ein niedrigerer perioperativer Analgetikaverbrauch. Aufgrund des niedrigen Malignitätsrisikos bei MEN2-assoziierten Phäochromozytomen ist bei diesen Patienten eine prophylaktische Adrenalektomie der kontralateralen Seite nicht indiziert. Bei MEN2 wird die Adrenalektomie vor der Schilddrüsenoperation durchgeführt.

Bei bilateralen und sporadischen Phäochromozytomen wird aufgrund der höheren Morbidität und Mortalität infolge der entstehenden primären Nebenniereninsuffizienz nach bilateraler totaler Adrenalektomie die einseitig subtotale Adrenalektomie und totale Adrenalektomie auf der Gegenseite oder, wenn möglich, beidseits eine organerhaltende Chirurgie favorisiert. Dabei ist auf eine suffiziente Blutversorgung der Rest-Nebenniere zu achten. Bei diesen Patienten sollte ein Langzeit-Follow-up mit jährlichen Kontrollen des Nebennierenrestgewebes hinsichtlich rezidivierender Phäochromozytome sowie der biochemischen Parameter erfolgen.

#### Therapie des malignen Phäochromozytoms

Therapieprinzip beim malignen metastasierten Phäochromozytom ist es, mittels Operation, Chemo- und Radiotherapie das Tumorgewebe zu reduzieren und die endokrine Aktivität nicht-operabler Tumoren oder von Metastasen zu blockieren.

Die Operation wird so radikal wie möglich durchgeführt. Ziel ist es, durch operatives „De-

*Tabelle 8.* Chemotherapie-Schema (CVD) bei malignem Phäochromozytom.

|  |  |         |
|--|--|---------|
| Cyclophosphamid                                  | 750 mg/m <sup>2</sup> pro Tag i.v.               | Tag 1   |
| Vincristin                                       | 1,4 mg/m <sup>2</sup> pro Tag i.v., maximal 2 mg | Tag 1   |
| Dacarbacin                                       | 600 mg/m <sup>2</sup> pro Tag i.v.               | Tag 1–3 |
| Wiederholung Tag 22–29, insgesamt 3 bis 6 Zyklen |  |         |

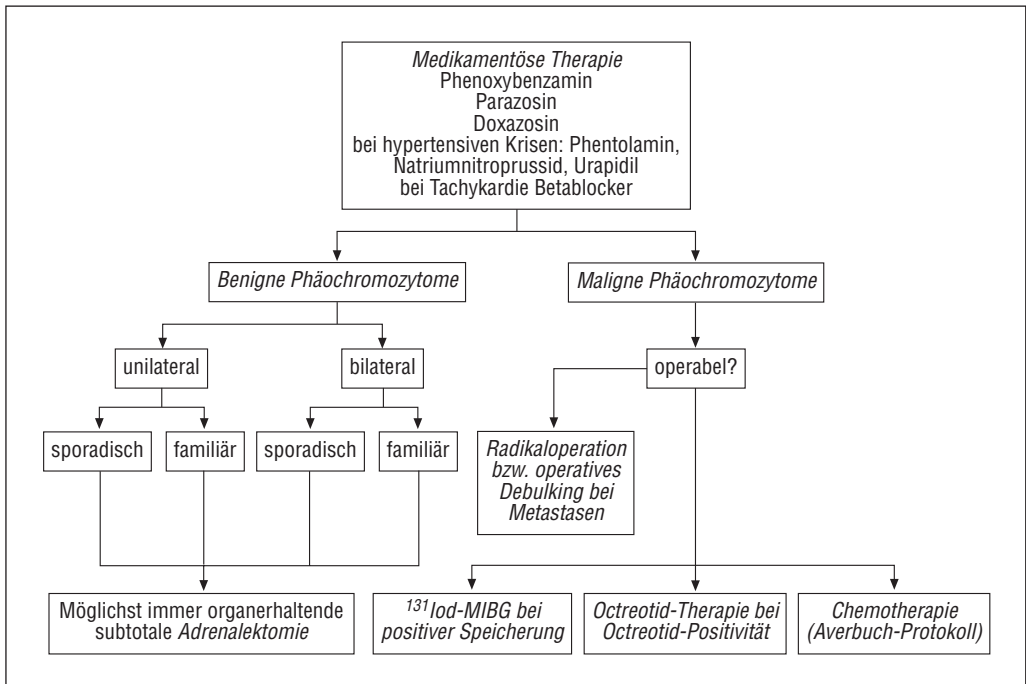
bulking“ eine Kontrolle der Katecholamin-Sekretion zu erreichen [60, 61]. Nahezu immer verbleibt jedoch Tumor-Restgewebe.

In diesem Fall sowie bei inoperablen Tumoren kann, vorausgesetzt der Tumor speichert MIBG, <sup>131</sup>Iod-MIBG therapeutisch eingesetzt werden. Damit können bei 24–54 % der Patienten partielle, im Einzelfall sogar komplette Remissionen erzielt werden [49]. Die Behandlung wird sehr gut toleriert und kann bei Bedarf mehrmals wiederholt werden. Die <sup>131</sup>Iod-MIBG-Dosis sowie die Abstände und die Häufigkeit der Therapiewiederholung müssen einzelfallbezogen fest-

gelegt werden, aktuell gibt es diesbezüglich keine einheitlichen Richtlinien. Unter dieser Therapie kann sowohl eine Verlängerung des Überlebens als auch eine Palliation der Beschwerden erreicht werden [62].

Bei fehlender oder unzureichender MIBG-Speicherung kann Octreotid (allein oder in Kombination mit <sup>131</sup>Iod-MIBG) eingesetzt werden, da in einigen Phäochromozytomen Somatostatin-Rezeptoren des Subtyps 2 und 3 nachgewiesen werden konnten. Zu diesem Vorgehen gibt es jedoch bisher nur sehr wenige und uneinheitliche Daten [49]. Vor Therapie sollte eine Gewebetypisierung auf die Expression von Somatostatin-Rezeptoren erfolgen. Experimentelle Therapieverfahren, beispielsweise mit neuen Somatostatinanaloga, werden im Rahmen von klinischen Studien geprüft.

Bei fehlender Speicherung des Nuklids oder bei keinem zufriedenstellenden Ansprechen sollte chemotherapeutisch behandelt werden. Zur Chemotherapie bei malignem Phäochromozytom gibt es keine evidenzbasierten Daten, das am häufigsten eingesetzte Protokoll wurde be-



*Abbildung 4.* Therapeutisches Vorgehen bei Phäochromozytom.

reits 1988 von *Averbuch et al.* [63] beschrieben und ist in Tabelle 8 dargestellt.

Mit diesem Therapieregime werden folgende Therapieerfolge erzielt: Rückgang der Katecholaminsekretion 79 %, partielle Remission 29 %, komplette Remission 14 %. Möglicherweise ist auch eine Kombination von <sup>131</sup>Iod-MIBG-Therapie und Chemotherapie sinnvoll, da es Hinweise auf additive Effekte gibt.

Bei Skelettmetastasen wird die externe Strahlentherapie zur Stabilisierung und Prävention pathologischer Frakturen eingesetzt.

Darüber hinaus kommt bei malignen Tumoren der medikamentösen Kontrolle des Katecholaminexzesses eine wichtige Bedeutung zu. Bei sehr hohen Katecholaminspiegeln kann dazu zusätzlich Alpha-Methyl-Paratyrosin (Demser®) eingesetzt werden, was aber aufgrund des Nebenwirkungsspektrums nur begrenzt zum Einsatz kommen sollte [49, 64].

Auf der Basis neu beschriebener molekularer Mechanismen der Tumorphagenese bieten sich möglicherweise neue zielgerichtete therapeutische Optionen, wie beispielsweise die Hemmung von Heat Shock Protein 90 an, welches bei malignen Phäochromozytomen überexprimiert ist. Ein weiterer Angriffspunkt könnten die humane Telomerase Reverse Transkriptase oder Angiogenese-Hemmer sein [49]. Das therapeutische Vorgehen ist in Abbildung 4 zusammengefasst.

### Prognose

Bei gutartigen Phäochromozytomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 95 %, die Rezidivrate bei weniger als 10 %. Aufgrund der geringen Inzidenz des malignen Phäochromozytoms sind kaum größere Serien bekannt und diese haben sehr unterschiedliche Verläufe. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt etwa bei 44 %, wenige Patienten leben sogar 20 Jahre und länger mit metastasierten Phäochromozytomen.

### Weitere Hinweise

Alle Patienten mit Phäochromozytom sollten in populationsbasierte Register aufgenommen werden. Neben der Aufnahme klinischer und genetischer

Daten sollte die Sammlung von Tumorgewebe zu Forschungszwecken angestrebt werden. Lokaler Ansprechpartner für die Aufnahme in ein Europäisches Tumorregister ([www.ensat.org](http://www.ensat.org)) ist Prof. Beuschlein, Klinikum der Universität München.

Aufgrund der Notwendigkeit evidenzbasierter und multidisziplinärer Forschungsansätze wurde Ende 2003 „The Pheochromocytoma REsearch Support ORganization (PRESSOR)“ gegründet. Ziel dieser weltweiten Vereinigung ist es, mittels evidenzbasierter Studien Konsensus-Guidelines für Diagnose- und Therapiemanagement bei benignen und malignen Phäochromozytomen und Paragangliomen zu erarbeiten.

### Literatur

- 1 Duh QY (2002) Adrenal incidentalomas. *Br J Surg* 89(11): 1347–1349
- 2 Kokko JP, Brown TC, Berman MM (1967) Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1(7488): 468–470
- 3 Sturgeon C, Kebebew E (2004) Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am* 84(3): 755–774
- 4 Kebebew E et al (2002) Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 137(8): 948–951; discussion 952–953
- 5 Zech CJ et al (2003) Value of various imaging modalities for diagnostic work-up of tumors of the adrenal gland. *Radiologe* 43(4): 284–292
- 6 Barzon L et al (2002) Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 146(1): 61–66
- 7 Lacroix A et al (2000) The diversity of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome allows novel pharmacological therapies. *Braz J Med Biol Res* 33(10): 1201–1209
- 8 Engelhardt D, Weber MM (1994) Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 49(4–6): 261–276
- 9 Nieman LK (2002) Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 5(2): 77–82
- 10 Chu JW et al (2001) Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3568–3573
- 11 Schulte HM et al (1990) Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 70(5): 1426–1430

- 12 Gordon RD et al (1994) High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21(4): 315–318
- 13 Conn JW et al (1965) Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable »Essential« Hypertension. *JAMA* 193: 200–206
- 14 Perschel FH et al (2004) Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clin Chem* 50(9): 1650–1655
- 15 Wajchenberg BL et al (2000) Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 88(4): 711–736
- 16 Sullivan M, Boileau M, Hodges CV (1978) Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* 120(6): 660–665
- 17 Macfarlane DA (1958) Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl* 23(3): 155–186
- 18 Allolio B, Fassnacht M, Arlt W (2002) Malignant tumors of the adrenal cortex. *Internist (Berl)* 43(2): 186–195
- 19 Luton JP et al (1990) Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322(17): 1195–1201
- 20 Korobkin M et al (1995) Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 197(2): 411–418
- 21 Gross MD et al (2007) PET in the diagnostic evaluation of adrenal tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 51(3): 272–283
- 22 Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M (1995) Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *J Comput Assist Tomogr* 19(3): 434–439
- 23 Weiss LM (1984) Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 8(3): 163–169
- 24 Grondal S et al (1990) Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. *Eur J Surg Oncol* 16(6): 500–506
- 25 Henley DJ et al (1983) Adrenal cortical carcinoma – a continuing challenge. *Surgery* 94(6): 926–931
- 26 Kendrick ML et al (2001) Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 136(5): 543–549
- 27 Brauckhoff M, Dralle H (2005) Recurrent operations on the adrenal glands. *Chirurg* 76(3): 227–237
- 28 Schulick RD, Brennan MF (1999) Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 6(8): 719–726
- 29 Jensen JC et al (1991) Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg* 126(4): 457–461
- 30 Haak HR et al (1994) Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer* 69(5): 947–951
- 31 Fassnacht M et al (2006) Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11): 4501–4504
- 32 Hutter AM Jr, Kayhoe DE (1966) Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med* 41(4): 581–592
- 33 Wooten MD, King DK (1993) Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 72(11): 3145–3155
- 34 Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska AM (1996) Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Two years later. *Cancer* 78(7): 1520–1521
- 35 Terzolo M et al (2007) Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356(23): 2372–2380
- 36 Arlt W et al (1994) Suramin in adrenocortical cancer: limited efficacy and serious toxicity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41(3): 299–307
- 37 Flack MR et al (1993) Oral gossypol in the treatment of metastatic adrenal cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 76(4): 1019–1024
- 38 Schlumberger M et al (1991) 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 67(12): 2997–3000
- 39 Decker RA et al (1991) Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery* 110(6): 1006–1013
- 40 Berruti A et al (1998) Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 83(10): 2194–2200
- 41 Schteingart DE (2001) Current perspective in the diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2(3): 323–333
- 42 Icard P, Louvel A, Chapuis Y (1992) Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *World J Surg* 16(4): 753–758
- 43 Assie G et al (2007) Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 148–154
- 44 Kim SH et al (1998) The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 82(2): 389–394
- 45 Yeo H, Roman S (2005) Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 17(1): 13–18
- 46 Elder EE, Elder G, Larsson C (2005) Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10 % tumor. *J Surg Oncol* 89(3): 193–201

- 47 Manger WM, Eisenhofer G (2004) Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep* 6(6): 477–484
- 48 Neumann HP et al (2004) Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292(8): 943–951
- 49 Eisenhofer G et al (2004) Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 11(3): 423–436
- 50 Neumann HP et al (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346(19): 1459–1466
- 51 Lonser RR et al (2003) von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361(9374): 2059–2067
- 52 Carling T (2005) Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 17(1): 7–12
- 53 Khorram-Manesh A et al (2004) Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Oncol* 30(5): 556–559
- 54 Benn DE et al (2006) Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 827–836
- 55 Lenders JW et al (2002) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287(11): 1427–1434
- 56 Eisenhofer G et al (2003) Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 88(6): 2656–2666
- 57 Ilias I, Pacak K (2004) Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89(2): 479–491
- 58 Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS (2004). Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr Rev* 25(4): 568–580
- 59 Hoegerle S et al (2002) Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET– initial results. *Radiology* 222(2): 507–512
- 60 Iihara M et al (2003) Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. *Surgery* 134(6): 1066–1072; discussion 1072–1073
- 61 Yip L et al (2004) Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 198(4): 525–534; discussion 534–535
- 62 Safford SD et al (2003) Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 134(6): 956–962; discussion 962–963
- 63 Averbuch SD et al (1988) Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 109(4): 267–273
- 64 Tada K, Okuda Y, Yamashita K (1998) Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. *Horm Res* 49(6): 295–297

## Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

*C. J. Auernhammer, G. Assmann, P. Bartenstein, K. Becker, P. Berberat, B. Göke, M. Gross, A. L. Grosu, V. Heinemann, T. Helmberger, K. Herrmann, H. Höfler, J. Hoffmann, R.-T. Hoffmann, A. Perren, G. Pöpperl, St. U. Pigorsch, K. Scheidhauer, C. Spitzweg, H. Waldner, W. Weiß, H. Vogelsang*

### Einführung

*C. J. Auernhammer, H. Vogelsang*

„Neuroendokriner Tumor“, dieser Begriff markiert Herkunft und die Fähigkeit einer Tumorzelle zur Produktion endokriner Substanzen. Diese Fähigkeit korreliert nicht unbedingt zur Sekretion und damit klinisch messbaren Funktion dieser Substanzen. Gerade die Einteilung in funktionelle und nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren bemisst lediglich die Fähigkeit der Tumoren zur Induktion einer klinisch messbaren hormonellen Funktion. Während diese klinische Funktion die für den Patienten relevante Symptomatik umschreibt, ist ein mindestens gleich großer Anteil neuroendokriner Tumoren klinisch funktionslos und dennoch von gleicher onkologischer Relevanz für die Patienten. Insgesamt weisen neuroendokrine Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 67 % auf, wobei sich die Dignität und auch bei bereits nachgewiesener Malignität die Progression häufig nur schwer einschätzen lassen. Die weite prognostische Spannweite neuroendokriner Tumoren macht es notwendig, trotz gemeinsamer funktionell-histochemischer Herkunft eine bestimmte Anzahl von Parametern zu definieren, die das biologische Verhalten dieser Tumoren über ihre Funktion hinaus näher definieren. Hier gehen Größe, Infiltrationstiefe, Angioinvasion und Mitosenanzahl bzw. Proliferation ein. Der historische Wandel von überwiegend gemeinsamen funktionellen Aspekten hin zu modernen biologischen Faktoren hat einen steten Wechsel der Terminologie neuroendokriner Tumoren bewirkt. Auf diesem Hintergrund ist ein Abschied von alten Begriffen, wie „typisches“

oder „atypisches Karzinoid“, erforderlich hin zu den Begriffen „neuroendokriner Tumor“, „hochdifferenziertes“ oder „gering differenziertes neuroendokrines Karzinom“, was durch die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000/2004 definiert wird. Eine aktuell von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) vorgeschlagene TNM-Klassifikation und Grading-System aus dem Jahre 2006/2007 sollte in der Klinik breite Anwendung finden und dadurch in den kommenden Jahren in der klinischen Anwendung evaluiert werden [1, 2]. Das unterschiedliche biologische Potenzial mit entsprechend variierendem klinischen Verlauf der neuroendokrinen Tumoren bzw. Karzinome insbesondere gegenüber den typischen Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes rechtfertigt die jeweils angepasste onkologische Radikalität in der konservativen und operativen Therapie, die sich zum Teil ganz grundlegend von den Adenokarzinomen gleicher Lokalisation unterscheidet. Hier besteht gleichermaßen die Gefahr einer Über- bzw. Untertherapie der neuroendokrinen Tumoren, wenn die Maßstäbe der Therapie klassischer Adenokarzinome angelegt werden.

Aktuelle Leitlinien geben einen hilfreichen Überblick über die derzeitige Studienlage zu neuroendokrinen Tumoren und über Therapieprinzipien [3, 4, 5, 6].

Die Seltenheit neuroendokriner Tumoren erklärt die überwiegend retrospektiv oder prolektiv dokumentierten Daten ohne entsprechend standardisierte oder prospektiv-randomisierte Studien. Die überwiegende Evidenz publizierter Daten beruht auf Expertenmeinung. Dieser Hintergrund erklärt die Notwendigkeit der Be-

handlung dieser seltenen Erkrankungen in Behandlungszentren mit Experten, die über alle Optionen der Diagnostik und Therapie verfügen und diese fallbezogen in einem interdisziplinären Tumorboard diskutieren. Es steht eine breite Palette therapeutischer Interventionen für auch metastasierte Grunderkrankungen von radikaler Chirurgie über interventionelle Optionen, radioaktive und medikamentöse Therapien zur Verfügung. Diese Fülle an Maßnahmen ist nur in Behandlungszentren differenzialtherapeutisch einsetzbar, die kooperativ mit anderen Kliniken oder alleinig über alle diagnostischen und therapeutischen Optionen verfügen.

Nur durch nationale und internationale kooperative Studien zwischen diesen Behandlungszentren können Daten mit höheren Evidenzgraden zur Diagnostik und Therapie dieser seltenen Tumorentität akquiriert werden. Die Dokumentation und Auswertung dieser Daten in nationalen, gegebenenfalls auch internationalen Registern wird neue Erkenntnisse zur Diagnostik, Therapie und Prognose der Patienten eröffnen. Das gesteigerte Interesse der Patienten und Angehörigen, ihren langfristigen Krankheitsverlauf eigenverantwortlicher in Abstimmung mit Experten zu gestalten, hat zu einer zunehmenden Bedeutung von Selbsthilfegruppen geführt, die einen engen Kontakt zu Behandlungszentren sowie nationalen und internationalen Netzwerken suchen.

## Literatur

- 1 Rindi G, Kloppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, and all other Frascati Consensus Conference participants (2006) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449: 395–401
- 2 Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451: 757–762
- 3 Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Wiedenmann B, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniwski P, Ahlman H (2004) European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 80(6): 394–424
- 4 Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A (2005) UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 54 Suppl 4: iv1–16
- 5 ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors (2006) Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. In: de Herder W, O’Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) *Neuroendocrinology* 84(3): 155–216
- 6 ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors (2008) Part 2 – Midgut and Hindgut Tumors. In: de Herder W, O’Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) *Neuroendocrinology* 87(1): 1–63

## Histologische Typisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung

A. Perren, G. Assmann, K. Becker

Das disseminierte neuroendokrine System umfasst alle Zellen mit neuroendokrinen Eigenschaften, die einzeln oder in kleinen Gruppen verstreut im Bereich der Bronchien, des Magens und Darms, des Pankreas, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut liegen. Die meisten Zellen dieses diffusen neuroendokrinen Systems kommen im gastroenteropancreatischen Bereich vor (GEP), sodass dieser das größte endokrine Organ im Körper darstellt. Diese epithelialen Zellen zeichnen sich durch ihre Ähnlichkeit mit Neuronen aus und sie produzieren regulatorische Neuropeptide bzw. Hormone, die in membranengebundenen Sekretgranula gespeichert werden und in ihre Umgebung beziehungsweise ins Blut abgegeben werden können.

### Histologische Typisierung

Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems behalten die phänotypische Verwandtschaft mit

neuronalen Zellen bezüglich der Expression von bestimmten Proteinen, wie Synaptophysin und Chromogranin-A. Synaptophysin wird unabhängig von einer Hormonproduktion der jeweiligen neuroendokrinen Zellen in den kleinen vesikulären Granula im Zytoplasma exprimiert. Der immunhistochemische Nachweis einer Synaptophysin-Positivität ist ein entscheidendes Merkmal neuroendokriner Tumoren. Ein zweiter allgemeiner neuroendokriner Marker ist Chromogranin-A, ein Bestandteil der Membran der meisten neurosekretorischen Granula. Seine Expression ist daher abhängig von der Anzahl dieser Granula pro Zelle und vom Hormongehalt der Granula. Zusätzlich können auch zellspezifische Hormone, wie Gastrin, vesikulärer Monoamintransporter 2 (VMAT2), Insulin, Glukagon, Somatostatin oder Serotonin nachgewiesen werden. In der Routinediagnostik hat sich zur Bestätigung eines neuroendokrinen Phänotyps die Kombination von Synaptophysin und Chromogranin-A bewährt.

### Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Tumorgroße ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Die kritische Tumorgroße, ab der mit Metastasen zu rechnen ist, variiert von Organ zu Organ. Grundsätzlich sind Tumoren unter 1 cm als benigne einzustufen, Tumoren mit Durchmessern von 1–2 cm verhalten sich benigne oder niedrigmaligne, bei einer Primärtumorgroße über 2 cm ist bei der Hälfte aller NET-Patienten mit Metastasen zu rechnen. Eine Ausnahmestellung hinsichtlich maligner Potenz und Metastasierungsverhalten nimmt das Gastrinom ein, das bereits bei einer Primärtumorgroße von wenigen Millimetern lymphogen und hämatogen metastasieren kann.

In der aktuellen WHO-Klassifikation (2000/2004) wird bei GEP-NET zwischen einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor (NET), einem hochdifferenzierten NET unklarer Dignität (NET ub), einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom (NEK) und einem wenig differenzierten NEK (PD NEK) unterschieden (Tabelle 1 und Tabelle 2). Diese Einteilung basiert auf der Größe, der proliferativen

Tabelle 1. NET des Gastrointestinaltraktes.

| Verhalten                 | Metastasen | Invasion M. propria* | Histologische Differenzierung | Größe   | Angio-invasion | MIB-1/Ki-67-Index | WHO    |
|---------------------------|------------|----------------------|-------------------------------|---------|----------------|-------------------|--------|
| benigne                   | –          | –                    | hochdifferenziert             | ≤ 1 cm* | –              | < 2 %             | NET    |
| benigne/low grade maligne | –          | –                    | hochdifferenziert             | ≤ 2 cm  | –/+            | < 2 %             | NET ub |
| low grade maligne         | +          | +**                  | hochdifferenziert             | > 2 cm  | +              | > 2 %             | NEK    |
| high grade maligne        | +          | +                    | wenig differenziert           | alle    | +              | > 20 %            | PD NEK |

\* Ausnahme: Maligne duodenale Gastrinome sind meist < 1 cm und auf die Submukosa beschränkt.

\*\* Ausnahme: Benigne NET der Appendix infiltrieren meist die Muscularis propria.

Tabelle 2. NET des Pankreas.

| Verhalten                 | Metastasen | Invasion* | Histologische Differenzierung | Größe  | Angio-invasion | MIB-1/Ki-67-Index | WHO    |
|---------------------------|------------|-----------|-------------------------------|--------|----------------|-------------------|--------|
| benigne                   | –          | –         | hochdifferenziert             | ≤ 2 cm | –              | < 2 %             | NET    |
| benigne/low grade maligne | –          | –         | hochdifferenziert             | > 2 cm | –/+            | < 2 %             | NET ub |
| low grade maligne         | +          | +         | hochdifferenziert             | > 2 cm | +              | > 2 %             | NEK    |
| high grade maligne        | +          | +         | wenig differenziert           | alle   | +              | > 20 %            | PD NEK |

\* Invasion benachbarter Organe (z. B. Magen, Duodenum)

Aktivität (MIB-1-Index und Mitosezahl), dem Ausmaß der Invasion, dem Vorhandensein von Gefäßinbrüchen und dem Vorhandensein von Metastasen.

### *TNM-Stadieneinteilung*

Basierend weitgehend auf den WHO-Kriterien wurde für GEP-NET im Rahmen eines Konsensus-Treffens eine TNM-Stadieneinteilung für neuroendokrine Tumoren vorgeschlagen (Tabelle 3) [6, 7]. Die Kriterien zur TNM-Einteilung variieren somit je nach Ursprungsorgan (vergleiche Abschnitte über die spezifischen Lokalisationen).

### *TNM-Grading*

Für alle GEP-NET gemeinsam wurde ebenfalls ein Gradierungssystem vorgeschlagen, dieses basiert weitgehend auf dem MIB-1/Ki-67-Proliferationsindex (Tabelle 4).

*Tabelle 3.* Stadieneinteilung für Magen, Dünndarm, Pankreas, Appendix, Kolon\*

|              |         |         |    |
|--------------|---------|---------|----|
| Stadium 0    | Tis     | N0      | M0 |
| Stadium I    | T1      | N0      | M0 |
| Stadium IIa  | T2      | N0      | M0 |
| IIb          | T3, T4  | N0      | M0 |
| Stadium IIIa | T4      | N0      | M0 |
| IIIb         | jedes T | N1      | M0 |
| Stadium IV   | jedes T | jedes N | M1 |

\* Bei endokrinen Tumoren von Kolon und Rektum wird für pT1a- und pT1b-Tumoren zwischen einem Stadium Ia und Ib unterschieden.

*Tabelle 4.* Gradierung neuroendokriner Tumoren.

| Grade | Mitose-Zahl (10 HPF)* | MIB-1-Index (%)** |
|-------|-----------------------|-------------------|
| G1    | < 2                   | ≤ 2               |
| G2    | 2–20                  | 3–20              |
| G3    | > 20                  | > 20              |

\* 10 HPF: high power field = 2 mm<sup>2</sup>

\*\* MIB-1 antibody; % von 2000 Zellen im Bereich der stärksten Proliferation

### *Hormonelle Aktivität*

In einer Großzahl von GEP-NET lassen sich immunhistochemisch Hormone nachweisen. Nur eine geringe Anzahl dieser Tumoren wird jedoch zu einem hormonellen Syndrom führen, da vermehrte Spiegel vieler Hormone zu keiner Klinik führen oder andere Hormone in der Leber abgebaut werden können. Ein hormonell aktiver GEP-NET wird also über die klinische Symptomatik definiert. Wird z. B. bei einem klinisch stummen duodenalen NET immunhistochemisch eine Gastrinproduktion nachgewiesen, ist dieser Tumor als „Gastrin-produzierender hochdifferenzierter NET“ zu bezeichnen. Nur bei gleichzeitig vorliegendem Zollinger-Ellison-Syndrom handelt es sich bei einem solchen NET um ein Gastrinom.

### *Genetische Grundlagen*

Die genetischen Grundlagen der neuroendokrinen Tumoren sind bis auf die hereditären Formen unbekannt. Es scheint jedoch genetische Unterschiede in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung und der Hormonproduktion zu geben. Die multiple endokrine Neoplasie Typ MEN1 kann zu familiären NET des Magens, Duodenums und Pankreas führen, während beim von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) neben nichtendokrinen Tumoren Phäochromozytome und duodenale Somatostatinoide auftreten können. In beiden Fällen sind die betroffenen Gene bekannt und können molekulargenetisch untersucht werden [3, 4].

### *Tumorentitäten*

#### *NET des Magens*

Die meisten endokrinen Tumoren des Magens sind gut differenzierte, funktionell inaktive enterochromaffin-like Zell-Karzinome (ECL). Sie können sich über eine Hyperplasie-Neoplasie-Sequenz entwickeln. Je nach zugrunde liegender Erkrankung lassen sich drei Typen unterscheiden:

- Typ 1, der in Assoziation mit der autoimmun-chronisch atrophischen Gastritis auftritt (A-CAG)

- Typ 2, assoziiert mit multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 (MEN1) und dem Zollinger-Ellison-Syndrom
- Typ 3 als sporadisch auftretender Tumor, d. h. nicht assoziiert mit Hypergastrinämie oder A-ACG

Die NET Typ 1 des Magens (zirka 70–80 % aller Fälle) sind typischerweise multifokal auftretende, kleine, endoskopisch breitbasig polypöse Schleimhauttumoren von 0,5–1 cm Durchmesser mit nur unbestimmten gastraln Beschwerden. Betroffen sind vor allem Frauen (70–80 % der Fälle). Histologisch handelt es sich um hochdifferenzierte Tumoren in Mukosa und Submukosa, die aus VMAT-2 (vesikulärer Monoamin-Transporter 2) positiven ECL (enterochromaffin-like) histaminproduzierenden Zellen bestehen. Die Besonderheit des Typ 1 der gastraln NET ist, dass er sich immer auf dem Boden einer autoimmun chronisch-atrophischen Korpusgastritis (CAG) entwickelt. Die Prognose der Tumoren ist gut, da sie in den allermeisten Fällen so klein sind, dass sie endoskopisch abgetragen werden können. Regionale Lymphknotenmetastasen scheinen nur in seltenen Fällen bei einer Tumorgöße über 2 cm und bei Infiltration der Muscularis propria aufzutreten.

Der Typ 2 der gastraln NET wird in Verbindung mit der autosomal dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) beobachtet, in deren Verlauf sich ein Zollinger-Ellison-Syndrom entwickelt hat. Auch dieser Typ tritt multifokal im Magenkorpus auf dem Boden einer ECL-Zellhyperplasie auf, zeigt jedoch keine Geschlechterbevorzugung. Metastasen können sich bei nachgewiesener Angioinvasion bei einer Größe über 2 cm und einer Infiltration der Muscularis propria entwickeln. Voraussetzung für die Entstehung der Typ 2 NET ist der genetische Hintergrund der MEN1 mit Mutation im MEN1-Gen auf Chromosom 11q13 in Verbindung mit einem ZES (Zollinger-Ellison-Syndrom).

Der Typ 3 NET des Magens ist ein sporadischer Tumor, der solitär auftritt, keine bevorzugte Lokalisation zeigt und das männliche Geschlecht bevorzugt. In einem Drittel der Fälle ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits größer als 2 cm und maligne. Er besteht aus ECL-Zel-

len, während Tumoren mit EC (Serotonin-Zellen) oder Gastrinzellen extrem selten sind. Wenig differenzierte NET Typ 3 des Magens (früher Typ 4) sind zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits fortgeschritten (Tumormasse über 4 cm) und zeigen eine ausgedehnte Metastasierung. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen lediglich positiv für Synaptophysin bei oftmals nur geringer oder fokaler Positivität für Chromogranin-A (Tabelle 5) [1].

#### NET des Duodenums und proximalen Jejunums

Im Duodenum finden sich am häufigsten klinisch nicht funktionelle NET, in denen immunhistochemisch Gastrin, Somatostatin, Serotonin oder keines dieser Peptidhormone nachgewiesen werden kann. Duodenale Gastrinome, die zu einem Zollinger-Ellison-Syndrom führen, entstehen zu zirka 30 % im Rahmen eines MEN1-Syndroms. Sehr selten sind niedrig differenzierte, überwiegend ampullär gelegene neuroendokrine Karzinome und duodenale gangliozytische Paragangliome. Tumoren im Jejunum sind noch viel seltener als duodenale NET. Die Biologie duodenaler Gastrinome weicht von derjenigen anderer GEP-NET in Bezug auf die Größe ab. Duodenar-

Tabelle 5. TNM-Klassifikation der NET des Magens.

| T – Primärtumor           |  |
|---------------------------|--|
| TX                        | Primärtumor nicht beurteilbar  |
| T0                        | kein Nachweis eines Primärtumors                                       |
| Tis                       | <i>In-situ</i> -Tumor/Dysplasie (Durchmesser < 0,5 mm)                 |
| T1                        | Invasion von Lamina propria oder Submukosa und Durchmesser ≤ 1 cm      |
| T2                        | Invasion der Muscularis propria oder Subserosa oder Durchmesser > 1 cm |
| T3                        | Durchbruch der Serosa  |
| T4                        | Invasion von benachbarten Organen                                      |
| N – Regionale Lymphknoten |  |
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar                                |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen  |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen  |
| M – Fernmetastase         |  |
| M0                        | keine Fernmetastasen   |
| M1                        | Fernmetastasen   |

le Gastrinome sind zumeist nicht größer als 1 cm und finden sich überwiegend im proximalen Duodenum. Im Gegensatz zu den sporadischen Gastrinomen sind MEN1-assoziierte Gastrinome gewöhnlich multipel und es findet sich eine Hyperplasie der G-Zellen. Trotz geringer Größe und Beschränkung auf duodenale Mukosa und Submukosa finden sich bei den duodenalen Gastrinomen zum Zeitpunkt der Diagnose oft bereits Metastasen in den regionalen Lymphknoten, die zudem weitaus größer sein können als der Primärtumor und dann fälschlicherweise, vor allem wenn sie dicht am Pankreas liegen, als primäre Pankreastumoren angesehen werden. Obwohl Gastrinompatienten meist Lymphknotenmetastasen aufweisen, finden sich wegen des sehr langsamen Tumorwachstums 10-Jahres-Überlebensraten von 84 %. Lebermetastasen treten nur in einem kleinen Prozentsatz viele Jahre nach Diagnosestellung auf. Die duodenalen Somatostatinproduzierenden Tumoren und Somatostatinome machen etwa 15 % aller duodenalen NET aus und liegen bevorzugt im Bereich der Papilla Vateri oder periampullär. Bei Infiltration der Muscularis propria sind sie als potenziell maligne einzustufen. Histologisch zeichnen sie sich durch

glanduläre Muster mit Psammomkörpern aus. Es kann sich eine Assoziation mit einer Neurofibromatose Typ 1 finden (Tabelle 6).

Die kleine Gruppe der nichtfunktionellen duodenalen NET umfasst prognostisch günstige und ungünstige Tumoren. Sind sie hochdifferenziert und überschreiten sie nicht die Submukosa, verhalten sie sich benigne, auch wenn immunhistochemisch Gastrin nachgewiesen werden kann. Bei niedriger Differenzierung findet man zum Zeitpunkt der Diagnose meist eine fortgeschrittene Metastasierung.

Eine Besonderheit stellen die duodenalen gangliozytischen Paragangliome dar, die in Nachbarschaft der Papilla Vateri auftreten und sich trotz einer Größe von über 2 cm und einer Infiltration der Muscularis propria generell benigne verhalten [1].

#### NET des distalen Jejunums und Ileums

Endokrine Tumoren dieser Lokalisation sind vorwiegend EC-Zell-Tumoren, welche Serotonin produzieren. Sie stellen zirka 40 % aller endokrinen gastrointestinalen Tumoren dar und finden sich meist im Ileum, davon die Mehrzahl im ter-

*Tabelle 6.* TNM-Klassifikation der NET des Duodenums und proximalen Jejunums.

| T – Primärtumor |  |
|-----------------|--|
| TX              | Primärtumor nicht beurteilbar                                  |
| T0              | kein Nachweis eines Primärtumors                               |
| T1              | Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser $\leq 1$ cm |
| T2              | Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser $> 1$ cm      |
| T3              | Invasion von Pankreas, Retroperitoneum oder Subserosa          |
| T4              | Invasion von Peritoneum oder anderer Organe                    |

| N – Regionäre Lymphknoten |   |
|---------------------------|---|
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen             |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen                   |

| M – Fernmetastase |                      |
|-------------------|----------------------|
| M0                | keine Fernmetastasen |
| M1                | Fernmetastasen       |

*Tabelle 7.* TNM-Klassifikation der NET des distalen Jejunums und Ileums.

| T – Primärtumor |  |
|-----------------|--|
| TX              | Primärtumor nicht beurteilbar                                  |
| T0              | kein Nachweis eines Primärtumors                               |
| T1              | Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser $\leq 1$ cm |
| T2              | Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser $> 1$ cm      |
| T3              | Invasion von Serosa  |
| T4              | Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe                 |

| N – Regionäre Lymphknoten |   |
|---------------------------|---|
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen             |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen                   |

| M – Fernmetastase |                      |
|-------------------|----------------------|
| M0                | keine Fernmetastasen |
| M1                | Fernmetastasen       |

minalen Ileum. In 25–30 % treten sie multipel auf. Sind diese NET kleiner als 1 cm und beschränkt auf Mukosa/Submukosa, so finden sich in weniger als 5 % der Fälle Lymphknotenmetastasen. Meist sind sie jedoch größer als 1 cm und zeigen eine Invasion der Muscularis propria; diese NET sind meist bereits metastasiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 50 % und 60 %, beim Auftreten von Lebermetastasen sinkt sie jedoch auf 35 %. Das Karzinoid-Syndrom tritt praktisch immer erst nach Auftreten von Lebermetastasen auf. Bis 30 % der NET des Dünndarms sind assoziiert mit nichtendokrinen Neoplasien, am häufigsten mit Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes (Tabelle 7) [1].

### NET der Appendix

Die NET der Appendix sind meist in der Spitze der Appendix. Sie produzieren Serotonin oder PP und sind klinisch inaktiv. Sie sind meist kleiner als 2 cm, nicht angioinvasiv, auf die Appendixwand beschränkt und sind als prognostisch

günstig einzustufen. NET der Appendix über 2 cm zeigen eine Metastasierungshäufigkeit in regionäre Lymphknoten von zirka 30 % und Fernmetastasen in 8,5 % der Fälle. Eine Lokalisation am Appendixabgang wird als prognostisch ungünstig betrachtet und eine zumindest partielle Zökumresektion empfohlen, um eine Tumorfreiheit der Resektionsgrenze zu gewährleisten. Becherzellkarzinoide und gemischte exokrin-endokrine Tumoren sind prognostisch ungünstiger einzustufen (Tabelle 8) [1].

### NET des Kolons und Rektums

Die NET des Kolons machen 10 % der gastrointestinalen NET aus. Histologisch handelt es sich selten um hochdifferenzierte Tumoren, sondern meist um niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome, die zum Zeitpunkt der Diagnose nahezu alle bereits metastasiert haben und eine ungünstige Prognose aufweisen. Die rektalen NET sind mit 20 % bedeutend häufiger und werden meist bei Endoskopien als kleine bewegliche submukosale Tumoren entdeckt. Im Gegensatz zu den NET des Kolons sind rektale NET meist

*Tabelle 8.* TNM-Klassifikation der NET der Appendix.

| T – Primärtumor |   |
|-----------------|---|
| TX              | Primärtumor nicht beurteilbar   |
| T0              | kein Nachweis eines Primärtumors  |
| T1              | Durchmesser < 1 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria  |
| T2              | Durchmesser < 2 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria und/oder minimale (≤ 3 mm) Invasion der Subserosa/Mesoappendix |
| T3              | Durchmesser > 2 cm und/oder ausgedehnte (> 3 mm) Invasion von Subserosa/Mesoappendix  |
| T4              | Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe  |

| N – Regionäre Lymphknoten |   |
|---------------------------|---|
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen             |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen                   |

| M – Fernmetastase |                      |
|-------------------|----------------------|
| M0                | keine Fernmetastasen |
| M1                | Fernmetastasen       |

*Tabelle 9.* TNM-Klassifikation der NET des Kolons und Rektums.

| T – Primärtumor |  |
|-----------------|--|
| TX              | Primärtumor nicht beurteilbar                                      |
| T0              | kein Nachweis eines Primärtumors                                   |
| T1              | Invasion von Mukosa oder Submukosa                                 |
| T1a             | Durchmesser < 1 cm   |
| T1b             | Durchmesser 1–2 cm   |
| T2              | Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser > 2 cm            |
| T3              | Invasion von Subserosa, perikolischem oder perirektalem Fettgewebe |
| T4              | Invasion umgebender Organe oder Perforation der Serosa             |

| N – Regionäre Lymphknoten |   |
|---------------------------|---|
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen             |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen                   |

| M – Fernmetastase |                      |
|-------------------|----------------------|
| M0                | keine Fernmetastasen |
| M1                | Fernmetastasen       |

hochdifferenzierte Tumoren, die Glukagon, Glucagonin und PP produzieren. Sind die rektalen NET kleiner als 1 cm und weisen keine Infiltration der Muscularis propria auf, haben sie eine exzellente Prognose. Tumoren zwischen 1 cm und 2 cm haben in etwa 5 % der Fälle in regionäre Lymphknoten metastasiert, während Tumoren größer als 2 cm mit Invasion der Muscularis propria in 70 % der Fälle bereits lymphogen metastasiert sind. Das tumorspezifische 5-Jahres-Überleben ist für Tumoren im Stadium 1 und 2 über 95 %, 50 % im Stadium 3 und 15 % im Stadium 4 (Tabelle 9).

### NET des Pankreas

Die meisten endokrinen Tumoren des Pankreas sind hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren oder neuroendokrine Karzinome. Von diesen sind 50–60 % funktionell aktiv. In Abhängigkeit der klinischen Symptomatik aufgrund unkontrollierter Hormonsekretion werden diese Tumoren als Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome und andere bezeichnet. Neuroendokrine Pankreastumoren des Kindesalters sind extrem selten, im Erwachsenenalter treten sie in

*Tabelle 10.* TNM-Klassifikation der NET des Pankreas.

| T – Primärtumor           |   |
|---------------------------|---|
| TX                        | Primärtumor nicht beurteilbar   |
| T0                        | kein Nachweis eines Primärtumors  |
| T1                        | beschränkt auf das Pankreas, Größe < 2 cm   |
| T2                        | beschränkt auf das Pankreas, Größe 2–4 cm   |
| T3                        | beschränkt auf das Pankreas, Größe > 4 cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang (invading duodenum or bile duct) |
| T4                        | Infiltration großer Gefäße (Truncus coeliacus oder mesenterica superior), Magen, Milz, Kolon, Nebenniere                  |
| N – Regionäre Lymphknoten |   |
| NX                        | regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar   |
| N0                        | keine Lymphknotenmetastasen   |
| N1                        | Lymphknotenmetastasen   |
| M – Fernmetastase         |   |
| M0                        | keine Fernmetastasen  |
| M1                        | Fernmetastasen  |

allen Altersklassen bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Makroskopisch sind es gut begrenzte, zumeist solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser von 1–4 cm, die in allen Bereichen des Pankreas vorkommen.

Obwohl die NET des Pankreas histologisch hochdifferenziert sind, verhalten sie sich mit Ausnahme des Insulinoms häufig maligne. Dieses gilt vor allem für Gastrinome, VIPome und Glukagonome sowie etwa der Hälfte der nichtfunktionellen Tumoren. Die wichtigsten Kriterien der Malignität, abgesehen von Metastasen in regionalen Lymphknoten und der Leber oder einer Infiltration in benachbarte Organe, stellt eine Tumorgöße über 2 cm, eine Angioinvasion und eine Proliferationsaktivität über 2 % dar, hierauf basiert auch die vorgeschlagene TNM-Stadieneinteilung (Tabelle 10).

Unter den funktionellen Tumoren sind die Insulinome am häufigsten. Sie sind zu 95 % zwischen 1 cm und 2 cm groß und verhalten sich benigne. Multiple Insulinome und Insulinome im Rahmen eines MEN1 sind in etwa 10 % der Fälle zu beobachten. Sie zeigen gegenüber den solitären und sporadischen Insulinomen keine gesteigerte Malignitätsrate.

Nichtfunktionelle endokrine Pankreastumoren werden entweder zufällig entdeckt oder werden erst aufgrund ihrer Größe/Metastasen klinisch symptomatisch. Aufgrund der modernen Bildgebung werden mehr kleine nichtfunktionelle Tumoren entdeckt und operiert, weshalb die Rate maligner Tumoren auf zirka 60 % gesunken ist. Immunhistochemisch sind in diesen Tumoren oft ein oder sogar mehrere Peptidhormone nachweisbar. Das 5-Jahres-Überleben hochdifferenzierter nichtfunktioneller endokriner Pankreastumoren beträgt zirka 65 %. Mikroadenome, das heißt endokrine Pankreastumoren von weniger als 5 mm Durchmesser, sind makroskopisch meist nicht sichtbar und werden zufällig bei Autopsien entdeckt, diese Tumoren sind klinisch fast immer nicht funktionell.

Die pankreatischen Gastrinome sind meist größer als 2 cm und haben bei Diagnosestellung bereits zu etwa 60 % metastasiert. Sie treten im Gegensatz zu den duodenalen Gastrinomen äußerst selten im Rahmen einer MEN1 auf [5].

Tabelle 11. Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas [3].

|  |   |
|--|---|
| hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor        | benignes Verhalten: beschränkt auf Pankreas, Größe < 2 cm, nicht angioinvasiv<br>$\leq 2$ Mitosen/HPF und $\leq 2\%$ MIB1-positive Zellen<br>funktionell aktiv: Insulinom<br>funktionell inaktiv<br>benignes oder niedrigmalignes Verhalten (fragliche Dignität): beschränkt auf Pankreas, Größe $\geq 2$ cm, $> 2$ Mitosen/HPF und $> 2\%$ MIB1-positive Zellen<br>oder<br>angioinvasiv<br>funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom oder<br>ektopisches hormonell induziertes Syndrom<br>funktionell inaktiv |
| hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom     | niedrigmalignes Verhalten: Invasion angrenzender Organe und/oder Metastasen<br>funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, Somatostatinom<br>oder<br>ektopisches hormonell induziertes Syndrom<br>funktionell inaktiv   |
| niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom | hochmalignes Verhalten  |

Tabelle 11 zeigt eine prognostisch relevante Klassifikation der NET des Pankreas mit Erläuterungen [3].

## Literatur

- 1 Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R (2000) Endocrine tumours of the stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: 53–57
- 2 Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, Lechago J, Centeno BA, Klöppel G (2004) Pancreatic endocrine tumors. In: Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of Endocrine Organs: Pancreatic endocrine tumours. Lyon: 177–182
- 3 Klöppel G, Anlauf M, Lüttges J (2004) Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas. Onkologe, Springer, Heidelberg: 570–579
- 4 Gross M, Höfler H, Engelhardt H, Janetschek P, Petrides M, Ritter M, Schusdziarra V, Stier A, Vogelsang H (2001) Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Tumorzentrum München. Gastrointestinale Tumoren: 203–214
- 5 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97(4): 934–959
- 6 Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M (2007) A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of progress. Am J Gastroenterol 102(7): 1464–1473
- 7 Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, and all other Frascati Consensus Conference participants (2006) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 449: 395–401
- 8 Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 451: 757–762

## Diagnostik

### Vom Leitsymptom/-befund zur Diagnose

*C. J. Auernhammer, K. Herrmann, G. Pöpperl, C. Spitzweg*

Fall 1:

Klinisch fehlender Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoidsyndroms – V. a. nicht hormonaktiven neuroendokrinen Tumor (hormoninaktives Karzinoid)

*Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors bei unbekannter Primärlokalisierung (Abbildung 1)*  
Ergibt die Punktion von suspekten Leberumherden die Diagnose „Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors“, so sollte zur Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors zunächst als Basisdiagnostik eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) mit <sup>111</sup>In-Pentetreotid (Octreoscan®) durchgeführt werden. Die SRS besitzt für die Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors eine Sensitivität von 80–90 %. Weiterhin sollte das Staging mit MRT-Abdomen/MRT-Sellink, Ösophagogastroduodenoskopie, kompletter Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileum und CT-Thorax mit KM komplettiert werden. Dagegen sind in dieser Situation die Endosonographie (zwar hohe Sensitivität bei Pankreastumoren, jedoch geringe Eindringtiefe und somit nur inkomplettes Staging ermöglichend) und die Kapselendoskopie (geringe Datenlage, Sensitivität nur etwa 50 %) nicht generell indiziert und sollten speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben [1, 2, 3, 4].

Eine neue, vielversprechende diagnostische Methode stellt die <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE-PET/CT oder <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC-PET/CT dar. Mithilfe der <sup>68</sup>Gallium-DOTATOC-PET/CT lässt sich in einem Untersuchungsgang ein komplettes Staging mit hoher Sensitivität von 97 % und damit nochmals deutlich verbesserter Detektion von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren im Vergleich zu Octreoscan plus CT durchführen [5]. Dieses Verfahren steht an Häusern der maximalen Versorgungsstufe zur Verfügung und hat dort mittlerweile einen festen Stellenwert in der Patientenversorgung erreicht. Auch die <sup>18</sup>F-DOPA-PET/CT weist eine hohe Sensitivität bei

funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren mit klassischem Karzinoidsyndrom (Sensitivität 93 %) und beim Insulinom (Sensitivität 90 %) auf; im Gegensatz dazu scheint es bei funktionell nicht aktiven neuroendokrinen Tumoren einen geringen Stellenwert zu besitzen (Sensitivität 25 %) [6, 7].

*Abdominelle Raumforderung bzw. Ileus bei neuroendokrinem Tumor*

Auch bei nach operativer Revision einer abdominalen Raumforderung bzw. eines Ileus sich ergebender Diagnose „neuroendokriner Tumor“ sollte zum primären Staging mit der Frage „Metastasierung bei bekanntem Primärtumor“ zunächst ebenfalls als Basisdiagnostik eine Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) und eine MRT des Abdomens durchgeführt werden. Alternativ stellt auch hier wiederum die <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE-PET/CT oder <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC-PET/CT eine Alternative mit höherer Sensitivität dar.

*Tumormarker bei V. a. nichtfunktionellen (hormoninaktiven) neuroendokrinen Tumor*

Die Bestimmung von 5-HIES im 24-Stunden-Urin sollte initial zweimal durchgeführt werden; die 5-HIES ist jedoch bei fehlender Klinik im Sinne eines Karzinoidsyndroms häufig nicht erhöht und somit nicht hilfreich (siehe Abschnitt Tumormarker und molekulare Diagnostik). Als Tumormarker initial und im Verlauf ist auch bei nichtfunktionellen neuroendokrinen Tumoren ChromograninA sinnvoll. Selten kann auch die Bestimmung von Serotonin im Serum oder 24-Stunden-Urin hilfreich sein.

Fall 2:

Flush und/oder chronische wässrige Diarrhö – V. a. Karzinoidsyndrom bei hormonaktivem neuroendokrinen Tumor

Ein Karzinoidsyndrom tritt klassischerweise bei sogenannten Midgut-Karzinoiden mit Lokalisation des neuroendokrinen Tumors im Ileum oder Jejunum mit bereits erfolgter Lebermetastasierung auf. Ein Karzinoidsyndrom ist insgesamt nur bei etwa 5–10 % aller Karzinoide zu beobachten! Leitsymptome des Karzinoidsyndroms sind Flush (85–90 %) und chronische wässrige

Diarrhöen (75%). Weitere assoziierte Krankheitsbilder sind die in 30–40% der Fälle nachweisbare Endokardfibrose des rechten Herzens (Trikuspidalinsuffizienz 90%, Pulmonalstenose 55%; dagegen nur in etwa 7% Linksherzbeteiligung) und die in 10–20% auftretenden Bronchospasmen.

Die *DD des Flush* lässt sich bei einem Teil der Patienten anhand verschiedener häufig assoziiert auftretender Leitsymptome eingrenzen. In allen negativen Fällen muss die gesamte DD des Flush systematisch abgearbeitet werden:

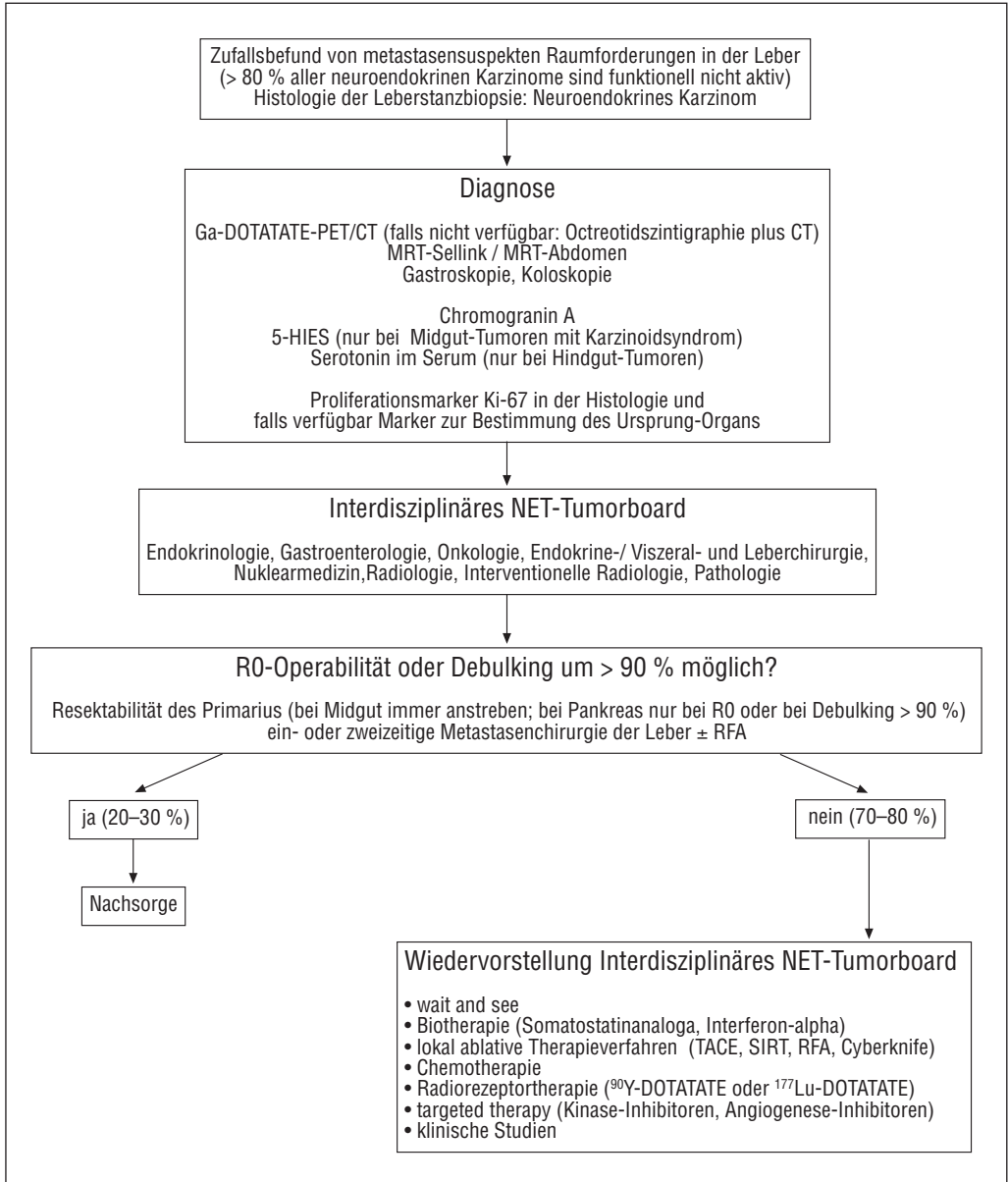


Abbildung 1. Diagnostik bei histologisch gesicherten Leberfiliae eines neuroendokrinen Karzinoms.

- Die Leitsymptome Flush und Diarrhö sind typisch für das Karzinoidsyndrom. Diagnostik: Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Urin unter Beachtung der diätetischen Vorschriften zur Vermeidung falsch positiver Befunde (Merkblatt dem Patienten aushändigen). Bei stark begründetem Verdacht auf ein Karzinoidsyndrom trotz negativem Befund der 5-HIES (zur Sensitivität siehe Abschnitt Tumormarker und molekulare Diagnostik) sind zur weiteren Diagnostik die Bestimmung von Chromogranin A und/oder von Serotonin im Serum (zur Sensitivität siehe Abschnitt Tumormarker und molekulare Diagnostik) zu empfehlen.
- Das vasokative intestinale Polypeptid (VIP) sezernierende VIPom (Verner-Morrison-Syndrom) ist durch intermittierend auftretende massive wässrige Diarrhöen (pankreatische Cholera), Hypokaliämie und Achlorhydrie (WDHA = Watery diarrhea, Hypokalaemia, Achlorhydria) gekennzeichnet und geht in etwa 15 % der Fälle auch mit Flush-Symptomatik einher. Diagnostik: VIP im Serum.

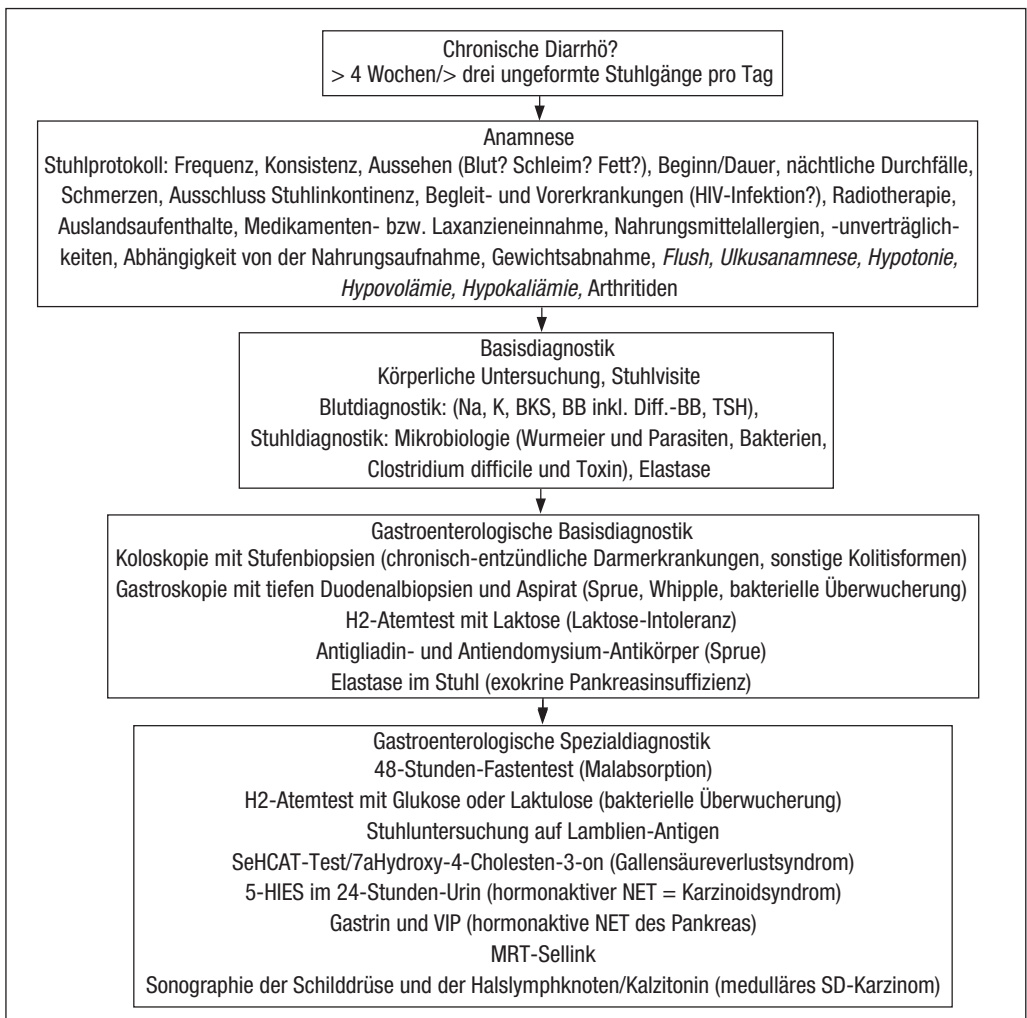


Abbildung 2. Stufendiagnostik der chronischen Diarrhö (modifiziert aus: Interner Klinikleitfaden der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Großhadern, Klinikum der LMU München).

- Beim medullären Schilddrüsenkarzinom treten in etwa 5 % der Fälle – insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien – ebenfalls wässrige Diarrhöen und Flush auf. Diagnostik: Sonographie der Schilddrüse und der Halslymphknoten, Kalzitinin in Serum.
- Die Leitsymptome Flush und makulo-papulöse Hauteffloreszenzen sind typisch für die verschiedenen Formen der kutanen Mastozytose (Urticaria pigmentosa, solitäre oder multiple Mastozytome, diffuse kutane Mastozytose) oder systemische Mastozytose (indolente Mastozytose (Typ I), Mastozytose mit hämatologischer Beteiligung (Typ II), aggressive systemische Mastozytose (Typ III), Mastzelleukämie (Typ IV)). Weitere, insbesondere bei systemischer Mastozytose auftretende Symptome sind anaphylaktische Reaktionen auf verschiedene Triggersubstanzen und gegebenenfalls gastrointestinale Symptome, wie abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Ulzerationen des oberen GI-Trakts. Diagnostik: Serumtryptase-alpha und -beta, Histamin im 24-Stunden-Urin, Knochenmarkbiopsie, Biopsie von typischen Hauteffloreszenzen.
- Die Leitsymptome Flush und arterieller Hypertonus sind typisch für das Phäochromozytom. Diagnostik: Fraktionierte Metanephrine im 24-Stunden-Urin.
- DD physiologische Ursachen einer Flushsymptomatik sind im Rahmen der Menopause auftretende Flushattacken mit Hitzewallungen, emotional ausgelöster Flush („rot werden“), durch vasoaktive Medikamente, Kaffee/Tee, heiße oder scharfe Speisen/Getränke oder Alkohol ausgelöste Flushsymptomatik.

Die *DD der chronischen Diarrhö* umfasst eine Vielzahl von verschiedenen Krankheitsbildern unterschiedlicher Häufigkeit, sodass eine systematische Stufendiagnostik sinnvoll ist (Abbildung 2). Als insgesamt eher seltene DD für chronisch-wässrige Diarrhöen kommen folgende neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems infrage, welche wiederum in unterschiedlicher Häufigkeit mit chronischer Diarrhö einhergehen:

- Karzinoidsyndrom (Leitsymptom)

- VIPom (Leitsymptom)
- Gastrinom (20–70 %)
- Glukagonom (gelegentlich)

Die initiale Bildgebung beim Karzinoidsyndrom besteht aus Somatostatinrezeptorszintigraphie plus CT oder vorzugsweise <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT bzw. <sup>68</sup>Ga-DOTATAOC-PET/CT. Bei Metastasennachweis in der Leber sollte dies gegebenenfalls durch eine triphasische CT oder eine MRT ergänzt werden. Knochenmetastasen werden bei positivem Metastasennachweis im Achsen skelett durch eine MRT der Wirbelsäule ergänzt; bei unauffälliger Somatostatinrezeptorszintigraphie wird ein Knochenszintigramm empfohlen. Die Primariussuche erfolgt mittels Koloskopie und MRT-Sellink; gegebenenfalls alternativ Einsatz von Doppel-Ballon-Endoskopie oder Kapselendoskopie (Abbildung 3) [8].

Zum Ausschluss einer Endokardfibrose des rechten Herzens im Rahmen des Karzinoidsyndroms ist immer eine transthorakale Echokardiographie notwendig. Eine Herzbeteiligung beim Karzinoidsyndrom liegt bei 30–50 % der Patienten vor und bestimmt bei fehlender Diagnostik und Therapie nicht selten die Prognose des Patienten [8]. Eine kardiologische Mitbetreuung der Patienten ist daher erforderlich. Neben der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika kann auch ein chirurgischer Eingriff am Herzen (Valvuloplastie, Herzklappenersatz) nötig werden – hierbei ist die rechtzeitige Indikationsstellung essenziell [1, 2, 3, 4].

### Fall 3:

#### Hypoglykämie – V. a. Insulinom

Von allen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sind nur etwa 8 % funktionell aktiv (Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagonom), während weitere 8 % mit einem Karzinoidsyndrom einhergehen; etwa 85 % sind dagegen funktionell nicht aktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas [9]. Das Insulinom macht etwa 40–70 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus. Insulinome sind dabei in 10 % der Fälle maligne, in 10 % multipel und treten in 5–10 % im Rahmen einer MEN1 auf. Leitsymptome/-befunde der klassischen Whipple Trias sind rezidivierend auftretende Nüchternhypoglykämien mit ve-

getativen (Unruhe, Schwitzen, Zittern, Blässe, Heißhunger, Übelkeit) und neuroglukopenischen Symptomen (Müdigkeit, Sprachstörung, Sehstörung, Schwindel, Verwirrtheit, Automatismen, epileptische Anfälle, Koma), welche durch Glukosegabe rasch reversibel sind.

Die *DD der Hypoglykämie* umfasst folgende Hypoglykämieformen und -ursachen:

- Nüchternhypoglykämie
  - mit Hyperinsulinämie
  - Insulinom

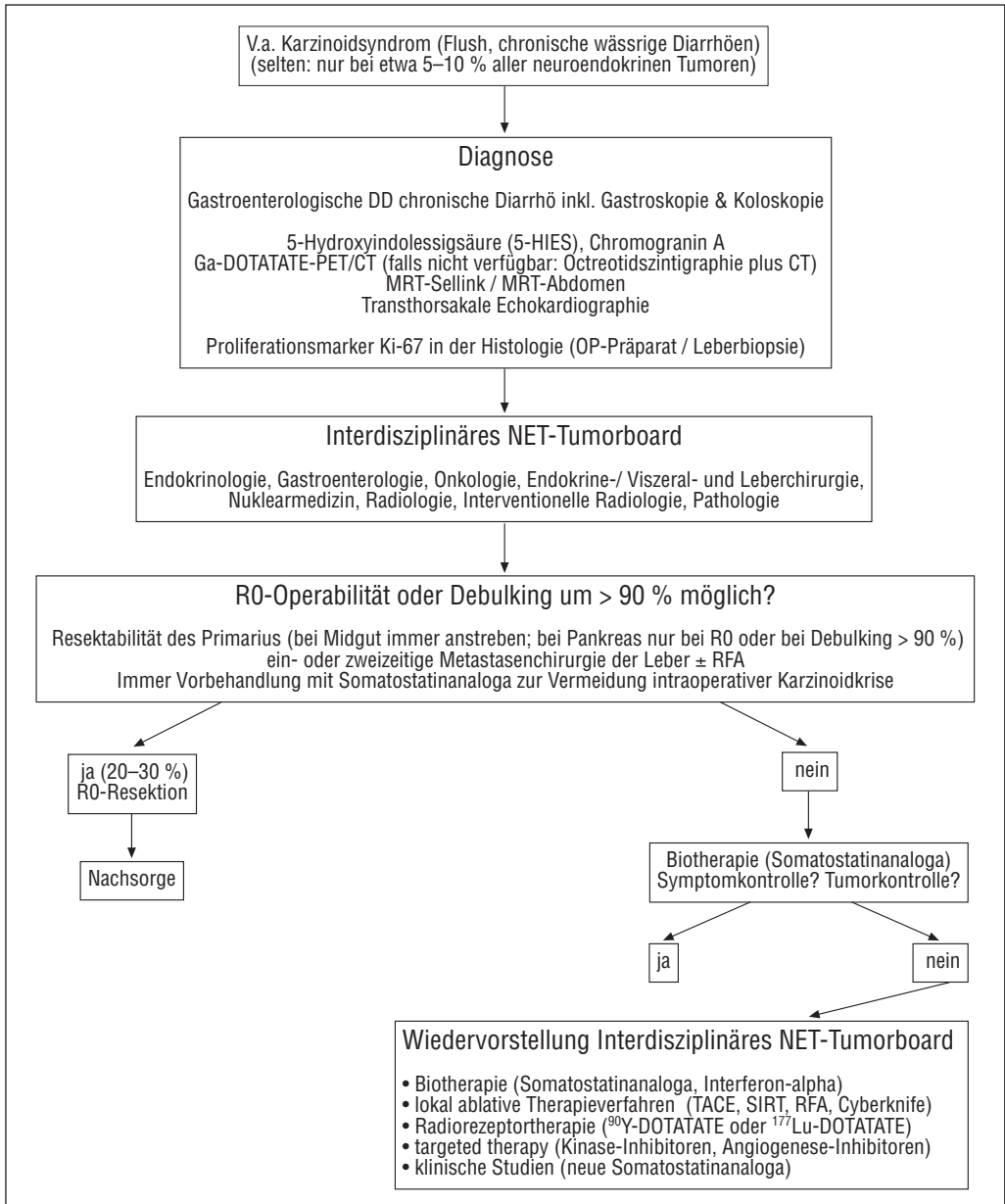


Abbildung 3. Diagnostik beim Karzinoidsyndrom.

- NIPHS-Syndrom (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, adulte Nesidioblastose), gehäuftes Auftreten nach bariatrischen Operationen im Rahmen der Adipositas therapie (selten Nüchternhypoglykämie, meist postprandiale Hypoglykämie)
- Hypoglycaemia factitia
- Autoimmunhypoglykämie
- ohne Hyperinsulinämie
  - Nebennierenrindeninsuffizienz
  - Wachstumshormonmangel
  - Tumorphypoglykämie
  - Sepsis
  - Leber-/Nierenversagen
  - Alkohol
- Postprandiale Hypoglykämie
  - NIPHS-Syndrom (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, adulte Nesidioblastose), gehäuftes Auftreten nach bariatrischen Operationen im Rahmen der Adipositas therapie
  - Insulinom (selten postprandiale Hypoglykämie, meist Nüchternhypoglykämie)
  - Magenoperation
  - frühe Phase des Diabetes mellitus Typ 2
- Pseudohypoglykämie

Zur sicheren (Ausschluss)diagnostik bei V. a. Insulinom (Abbildung 4) sollte ein Hungerversuch über 72 Stunden unter stationärer Überwachung durchgeführt werden. Als eindeutig pathologisch im Sinne einer Hypoglykämie mit inadäquater Hyperinsulinämie gelten Nüchtern-glukosespiegel  $< 2,2$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl) bei gleichzeitig inadäquat erhöhten Konzentrationen des Nüchternspiegels von Insulin  $> 6$   $\mu$ U/ml ( $> 36$  pmol/l) und von C-Peptid  $> 0,6$  ng/ml ( $> 0,2$  nmol/l) und von Proinsulin  $> 5$  pmol/l. Aktuelle Konsensempfehlungen schlagen eine Diagnosestellung sogar bereits ab symptomatischer Hypoglykämie  $< 55$  mg/dl, bei zeitgleich inadäquat erhöhtem Insulin von  $> 3$   $\mu$ U/ml ( $> 18$  pmol/l) vor. Bei starkem klinischen Verdacht sollte bei unklaren Fällen insbesondere die Bestimmung von Proinsulin zusätzlich erfolgen, da dieses die höchste Sensitivität aufweist. Diese Konstellationen sind beweisend für ein Insulinom, falls eine Hypoglycaemia factitia (Asservierung von Serum und Urin für die Bestimmung von Gliniden und Sulfonylharnstoffen)

ausgeschlossen ist und keine (sehr selten) Autoantikörper gegen Insulin vorliegen [10, 11].

Das ebenfalls sehr seltene NIPHS-Syndrom (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome), welches gehäuft nach bariatrischen Operationen im Rahmen der Adipositas-Chirurgie aufzutreten scheint, geht dagegen typischerweise mit postprandialen schweren Hypoglykämien mit neuroglukopenischer Beschwerdesymptomatik (Testmahlzeit mit BZ-Messung über 5 Stunden) bei jedoch unauffälligem Hungerversuch einher. Differenzialdiagnostisch muss das sehr seltene NIPHS-Syndrom von den sehr viel häufigeren reaktiven postprandialen Hypoglykämien abgegrenzt werden [12, 13].

Zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms besitzen die Endosonographie des Pankreas (Sensitivität 94 %) und die kontrastmittelverstärkte MRT des Pankreas (Sensitivität 85–95 %) einen hohen Stellenwert. Für die  $^{18}$ F-DOPA-PET/CT wurde in ersten klinischen Studien ebenfalls eine Sensitivität von annähernd 90 % beschrieben [14], wobei der exakte klinische Stellenwert noch der weiteren Evaluation bedarf. Auch zur Diagnostik der Nesidioblastose besitzt die  $^{18}$ F-DOPA-PET einen hohen Stellenwert [15]. Aufgrund der geringen Expression von Somatostatinrezeptoren bei nur 50 % der Insulinome besitzen auf dem Nachweis von Somatostatinrezeptoren basierende Bildgebungsverfahren (Somatostatinrezeptorzintigraphie,  $^{68}$ Ga-DOTATATE-PET bzw.  $^{68}$ Ga-DOTATAC-PET) beim Insulinom nur einen untergeordneten Stellenwert.

In den Händen eines erfahrenen Chirurgen kann durch die intraoperative Kombination von Palpation und Sonographie in über 95 % der Fälle das Insulinom lokalisiert werden. Aufwendige invasive Untersuchungsverfahren zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik beim Insulinom sind deshalb lediglich vor Zweiteingriffen – nach erfolgloser Erstoperation oder bei Rezidiv – indiziert; in diesem Fall sollte dann an einem spezialisierten Zentrum der „selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling (ASVS)“-Test zur Lokalisation des Insulinoms (Sensitivität 90–100 %) durchgeführt werden.

Fall 4:  
 Rezidivierende Ulzera im oberen GI-Trakt,  
 Diarrhö – V. a. Gastrinom

Von allen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sind nur etwa 8 % funktionell aktiv (Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagonom), während wei-

tere 8 % mit einem Karzinoidsyndrom einhergehen; etwa 85 % sind dagegen funktionell nichtaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas [9]. Das Gastrinom macht etwa 10–30 % aller funktionell-aktiven NET des Pankreas aus. Gastrinome sind in 60–90 % der Fälle maligne und treten

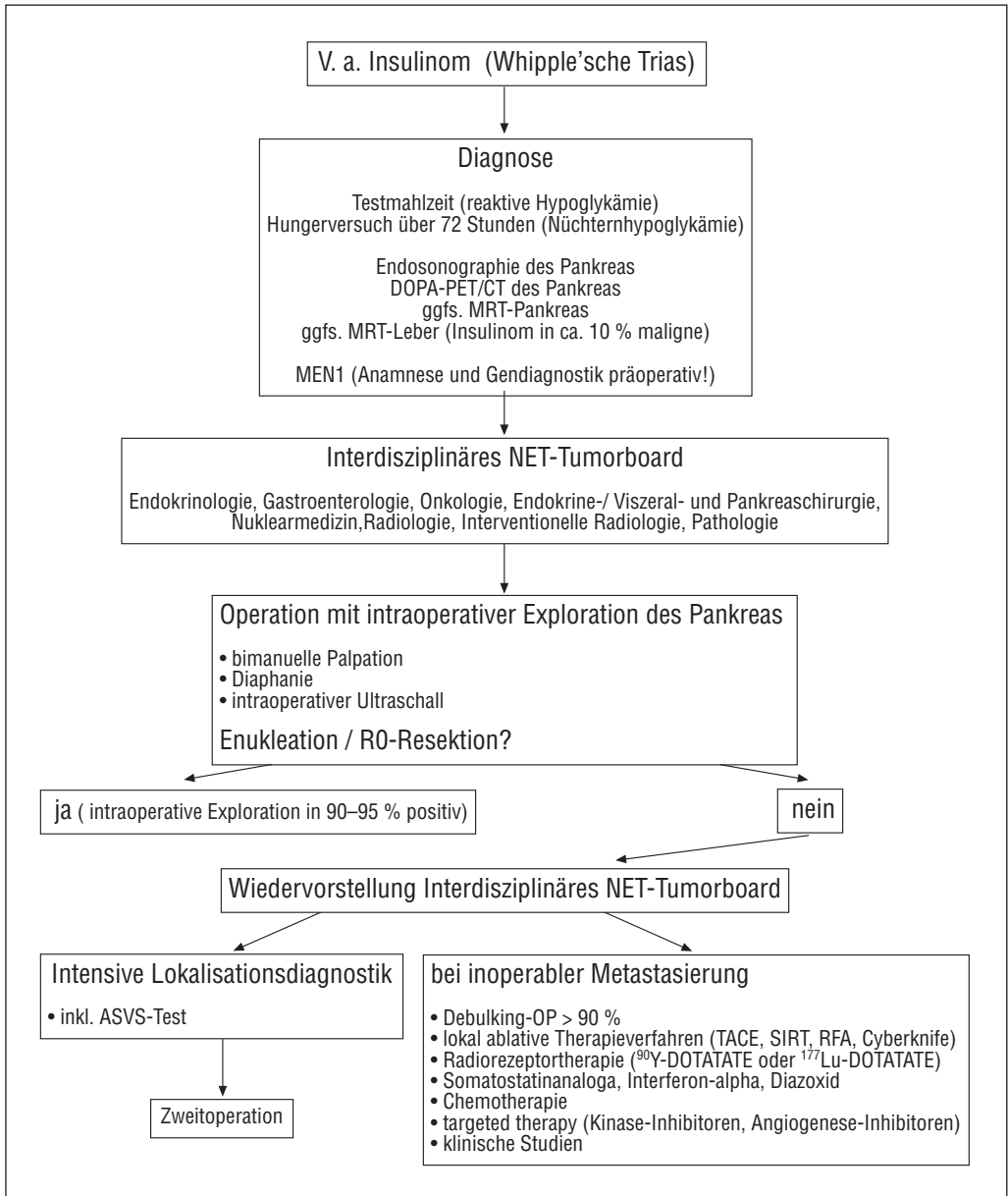


Abbildung 4. Diagnostik des Insulinoms.

in bis zu 25 % im Rahmen eines MEN1 auf. Leitsymptome/-befund des Zollinger-Ellison-Syndroms sind abdominelle Schmerzen bei chronisch rezidivierenden Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen, Duodenum, proximales Jejunum), insbesondere bei *Helicobacter pylori*-negativem Status und negativer Medikamentenanamnese bezüglich NSAR-Einnahme. Bei 20–70 % der Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom treten zusätzlich wässrige Diarrhöen auf. Als Initialdiagnostik bei Verdacht auf ein Gastrinom ist bei nüchternem Patienten die Bestimmung des Serumgastrinspiegels und des Magensaft-pH-Wertes indiziert. Ein Serumgastrinspiegel  $> 1000$  pg/ml bei gleichzeitigem intragastralem pH  $< 2$  und Korpus-/Fundusbiopsie ohne Hinweis auf atrophische Gastritis ist beweisend für ein Gastrinom. Die Achlorhydrie bei chronisch atrophischer Gastritis ist die wichtigste Differenzialdiagnose für ein erhöhtes Serumgastrin. Bei zwei Drittel aller Gastrinome liegen jedoch nur Erhöhungen des Serumgastrinspiegels auf weniger als das Zehnfache der oberen Normgrenze (bei oberer Normgrenze 100 pg/ml also im Bereich 100–1000 pg/ml) vor [16]. In diesem diagnostischen „Graubereich“ muss dann ein Sekretinstimulationsstest zur Diagnosesicherung durchgeführt werden, wobei ein Gastrinspiegelanstieg im Sekretintest um  $\Delta > 200$  pg/ml (Sensitivität 83 %, Spezifität 100 %) beweisend ist für ein Gastrinom. Neuere Arbeiten zeigen, dass ein Cut-off des Gastrinanstiegs um  $\Delta > 120$  pg/ml eine bessere Sensitivität von 94 % bei erhaltener Spezifität von 100 % aufweist [17]. Zur Vermeidung falsch hoher Serumgastrinspiegel sollten Protonenpumpeninhibitoren für 7 Tage und H<sub>2</sub>-Blocker für 3 Tage pausiert werden [18].

Entgegen der älteren Lehrbuchmeinung sind etwa 50–88 % aller Gastrinome im Duodenum lokalisiert (bei MEN1-assoziierten Gastrinomen Lokalisation im Duodenum sogar in 70–100 % der Fälle), wobei nur bis zu 40 % aller Gastrinome im Pankreas lokalisiert sind (insbesondere sporadische, nicht MEN1-assoziierte Gastrinome). Während die Gastrinome des Pankreas häufig groß sind ( $> 1$  cm in 77 %), sind die Gastrinome des Duodenums meist sehr klein (nur 6 %  $> 1$  cm). Da Tumoren  $< 1$  cm von den meisten Bildgebungsverfahren nur mit geringer Sensitivität detektiert werden können, entgehen ins-

besondere die duodenalen Gastrinome häufig der Bildgebung [18]. Die Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) ist ein sehr sensitives Verfahren zur Lokalisation von Gastrinomen, welches primär eingesetzt werden sollte und dann meist durch eine CT-Pankreas ergänzt wird. Allerdings stellt auch bei dieser Indikation die <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT bzw. <sup>68</sup>Ga-DOTATAOC-PET/CT aufgrund seiner höheren Sensitivität bei neuroendokrinen Tumoren eine vielversprechende Weiterentwicklung dar. Eine Ösophago-gastroduodenoskopie in Kombination mit einer Endosonographie des Pankreas bzw. der Duodenalwand sollte zur Lokalisation der in 80–98 % innerhalb des den Pankreaskopf und das Duodenum umfassenden „Gastrinomdreiecks“ lokalisierten Tumoren ebenfalls durchgeführt werden (Abbildung 5).

#### Fall 5:

Intermittierend auftretende wässrige Diarrhö, Hypokaliämie – V. a. VIPom (Verner-Morrison-Syndrom)

Das VIPom macht etwa 3 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus und stellt somit einen seltenen NET dar. Intermittierend auftretende schwere wässrige Diarrhöen, welche häufig mit Hypokaliämie und metabolischer Azidose einhergehen und zu Dehydratation und Hypotension führen können, stellen die typische Symptomenkonstellation dar, die zur DD VIPom führen sollte (siehe auch DD chronische Diarrhö). Flushsymptomatik tritt dagegen beim VIPom nur gelegentlich auf.

Ein bei nüchternem Patienten bestimmter Plasmaspiegel von VIP  $> 200$  pg/ml ist hinweisend für das Vorliegen eines VIPoms. Eine Somatostatinrezeptorzintigraphie plus CT bzw. MRT stellt die primäre Bildgebung dar; alternativ wird bei Verfügbarkeit eine <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT bzw. <sup>68</sup>Ga-DOTATAOC-PET/CT empfohlen. Zur Lokalisationsdiagnostik der zu 90 % im Pankreas lokalisierten Tumoren kann gegebenenfalls ergänzend eine Endosonographie des Pankreas durchgeführt werden [19].

Fall 6:

Diabetes mellitus, Erythema necrolytica migrans, Kachexie, abdominelle Schmerzen, Steatorrhö – V. a. Glukagonom

Das Glukagonom macht etwa 1 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus und stellt da-

mit einen sehr seltenen NET dar. Das Leitsymptom des Erythema necrolyticum migrans in Kombination mit einem Diabetes mellitus lässt an die DD Glukagonom denken. Weitere Symptome sind abdominelle Schmerzen, Gewichtsabnahme und dystrophische Störungen, wie z. B. Cheilitis,

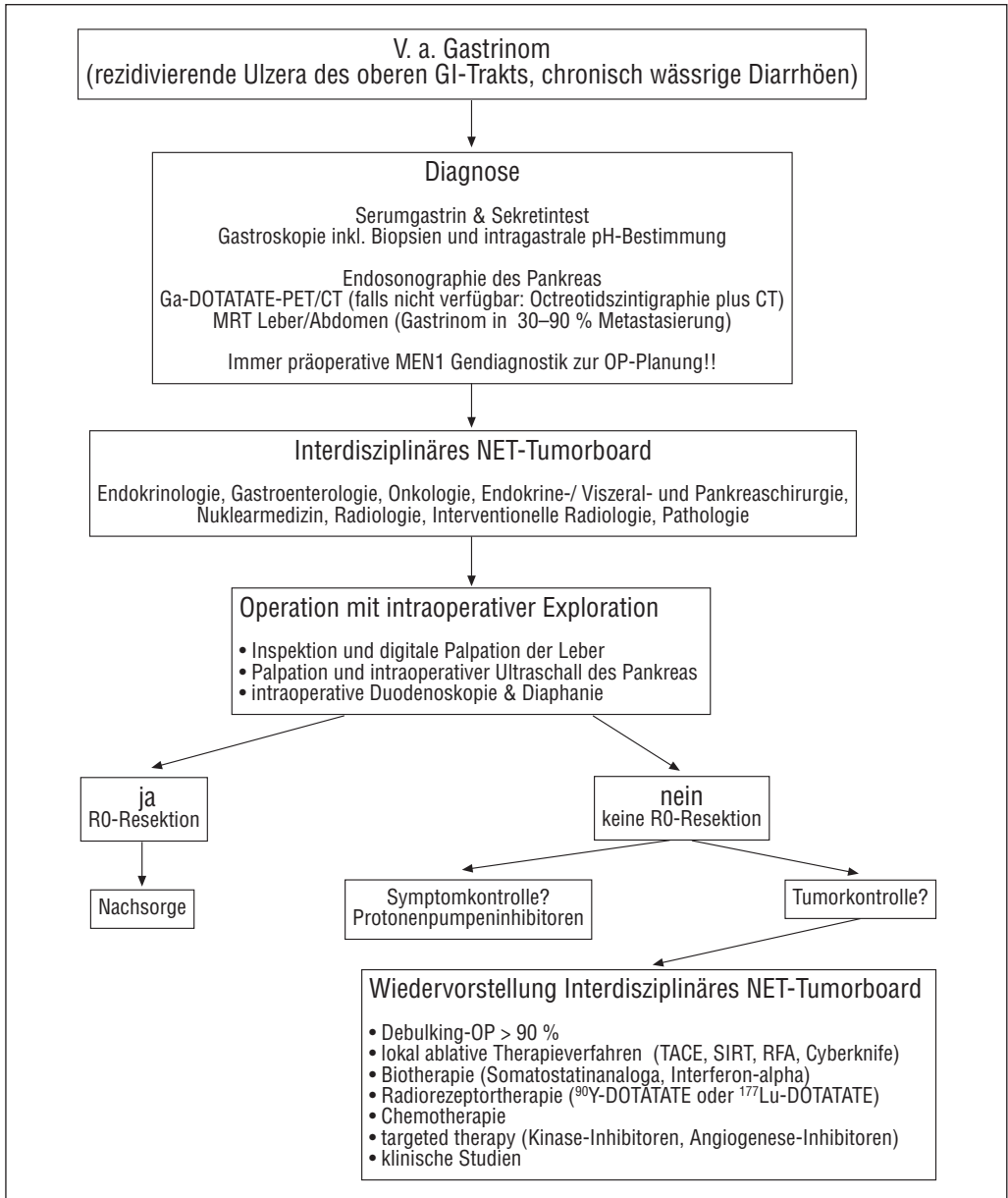


Abbildung 5. Diagnostik des Gastrinoms.

Glossitis, Nageldystrophie. Glukagonome sind bei Diagnosestellung häufig bereits relativ große Tumoren mit stattgehabter Metastasierung.

Ein bei nüchternem Patienten bestimmter Plasmaspiegel von Glukagon  $> 200$  pg/ml ist hinweisend für das Vorliegen eines Glukagonoms. Zur Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors sollte zunächst als Basisdiagnostik eine Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) und eine MRT-Pankreas/Leber durchgeführt werden; alternativ wird bei Verfügbarkeit eine  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT bzw.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATAOC-PET/CT empfohlen [19].

Fall 7:

Pankreastumor – DD Adenokarzinom des Pankreas versus funktionell nichtaktiver NET des Pankreas

Die funktionell inaktiven NET des Pankreas machen bis zu 85 % aller NET des Pankreas aus [9]. Häufig sind diese Tumoren bei Diagnosestellung schon groß, da sie erst durch lokale Verdrängungserscheinungen oder zufällig diagnostiziert werden. Die Aufgabe der bildgebenden Verfahren ist die differenzialdiagnostische Unterscheidung der funktionell nichtaktiven NET des Pankreas vom Pankreaskarzinom. Auch wenn die funktionell nichtaktiven NET des Pankreas ein relativ hohes Malignitätspotenzial aufweisen, stellen sie sich in der CT und MRT häufig ohne oder mit gering ausgeprägten Malignitätszeichen im Vergleich zum Adenokarzinom des Pankreas dar. Die Somatostatinrezeptorzintigraphie kann NET des Pankreas mit einer Sensitivität von knapp 90 % nachweisen, während Adenokarzinome nicht zur Darstellung kommen.

### **Differenzierter Einsatz von Bildgebungsverfahren**

*T. Helmberger, W. Weiß, C. J. Auernhammer*

#### Sonographie

Die abdominelle Sonographie mit einem 3,5 MHz-Schallkopf ist ein wertvolles Routineverfahren in der klinischen Diagnostik, welches allerdings stark untersucherabhängig ist. Spezialisierte Untersucher erreichen laut publizierten Berichten

mittels Kontrastmittelsonographie eine Sensitivität von bis zu 95 % bei der Detektion der stark hypervaskularisierten Leberfiliae von neuroendokrinen Tumoren.

#### Triphasische CT und MRT

Die technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre und spezielle Untersuchungsprotokolle haben den Stellenwert von Mehrzeilen-CT und Hochfeld-MRT in der Lokalisationsdiagnostik von NET des Pankreas deutlich verbessert; insbesondere kleinere Läsionen scheinen in der MRT besser detektierbar als in der CT. In der Lokalisationsdiagnostik von Leberfiliae zeigt die MRT gegenüber der CT ebenfalls eine etwas höhere Sensitivität. In der Diagnostik des Dünndarms hat das CT-Enteroklyasma oder das MRT-Enteroklyasma das klassische Barium-Enteroklyasma verdrängt. Für das CT-Enteroklyasma werden bei der Detektion von Dünndarmtumoren, einschließlich neuroendokriner Tumoren, Sensitivitäten von bis zu 85 % erreicht [20]. In Zusammenschau ist somit eine an die entsprechende Fragestellung angepasste optimierte MRT-Untersuchung des Abdomens (Fragestellung: Primärtumor im Dünndarm? Primärtumor im Pankreas? Leberfiliae?) bei NET des GEP sinnvoll.

Die Verfahren sind im Einzelnen im Kapitel Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren beschrieben.

#### Endosonographie

Die Endosonographie mit einem 7,5–20,0 MHz Sektor- oder Rotations-Schallkopf zeigt in der Diagnostik von NET des Pankreas eine sehr hohe Sensitivität von etwa 90 % [1, 2, 3, 4]. Aufgrund des hohen Auflösungsvermögens können auch Tumoren mit einem Durchmesser  $< 1$  cm häufig dargestellt werden. Nachteile der Methode sind jedoch die relative Invasivität, die hohe Untersuchervariabilität und die aufgrund der frequenzabhängigen Eindringtiefe von maximal 2 cm bei 20 MHz und maximal 8 cm bei 7,5 MHz lokal begrenzte Beurteilbarkeit. Bis vor wenigen Jahren galt die Endosonographie in Kombination mit der SRS als der Goldstandard in der Diagnostik von NET des Pankreas. Aufgrund der rasanten Fortschritte der MRT-Bildgebung und

der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT oder  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET/CT ist der Stellenwert der Endosonographie jedoch bei bestimmten Fragestellungen rückläufig.

#### Nuklearmedizinisch bildgebende Verfahren

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie mit den verschiedenen SSTR-Liganden für die planare Szintigraphie/SPECT als auch die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET sind sehr sensitive Methoden zum Nachweis SSTR-positiver NET und werden primär in der Diagnostik gut bis mittelgradig differenzierter NET und zur Therapiestratifizierung eingesetzt. Verfahren wie die HTP-PET und  $^{18}\text{F}$ DOPA-PET finden ihren Einsatz insbesondere bei NET, die keinen positiven SSTR-Besatz aufweisen. Die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET bleibt dagegen lediglich den seltenen, schlecht differenzierten, rasch proliferierenden NET vorbehalten. Die Entwicklung hochspezifischer Radiopharmazeutika und die Einführung der Hybrid-Bildgebung mittels SPECT/CT und insbesondere PET/CT bedeuten eine neue Qualität in der Diagnostik von NET. Die fehlende anatomische Information bei Verwendung der hochspezifischen Liganden wird durch die CT ergänzt. Die kombinierte PET/CT-Bildgebung zeigt so eine höhere Genauigkeit als beide Modalitäten für sich und eröffnet breite Möglichkeiten für diese Tumorentität.

Die Verfahren sind im Einzelnen im Kapitel Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren beschrieben.

#### Kapselendoskopie/Doppelballon-Endoskopie

Die Verfahren befinden sich in klinischer Erprobung; ihr Stellenwert zur Lokalisationsdiagnostik von NET des Dünndarms kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Aufgrund des häufigen submukösen/extraluminalen Wachstums der neuroendokrinen Tumoren liegt die Sensitivität der Kapselendoskopie nach bisherigen Untersuchungen nur bei etwa 40–50 % [21, 22]. Für die Doppelballon-Endoskopie könnten die Ergebnisse aufgrund erster vorläufiger Berichte möglicherweise günstiger sein [23], der Stellenwert muss jedoch erst noch weiter evaluiert werden. Zusammenfassend sollten diese Verfahren erst

nach ergebnislosem CT-Enteroklysa bzw. MRT-Enteroklysa zum Einsatz kommen.

#### Angiographie und Katheteruntersuchung mit selektiver Blutentnahme

Die alleinige Durchführung einer selektiven DSA zur Lokalisationsdiagnostik von NET des GEP besitzt aufgrund der konkurrierenden nichtinvasiven Bildgebungsverfahren heutzutage keinen Stellenwert mehr.

Die invasive Methode des ASVS (arterial stimulation venous sampling) erfolgt mittels selektiver arterieller Injektion von Calciumgluconat 0,025 mEq/kg jeweils als 5 ml-Bolus in die A. mesenterica superior und A. gastroduodenalis (Caput), proximale A. lienalis (Corpus) und distale A. lienalis bzw. periphere Äste A. pancreaticoduodenalis (Cauda) mit Probenentnahme aus der V. hepatica rechts jeweils nach 30, 60 und 120 sec. So durchgeführt, stellt das ASVS mit einer Sensitivität von 90–100 % in der Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms den bisherigen Goldstandard dar. Der Einsatz ist nur in seltenen ausgewählten und diagnostisch schwierigen Fällen indiziert. Aufgrund der neuen vielversprechenden Daten zur  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET/CT in der Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms sollte dieses zuerst durchgeführt werden, bevor man sich zu einer ASVS entschliesst.

Das ASVS kann auch zur Lokalisationsdiagnostik von Gastrinomen mit hoher Sensitivität von 95 % eingesetzt werden. Hierzu wird Sekretin oder SASI (selective arterial secretagogue test) oder Kalzium als Bolus injiziert. Der Einsatz ist nur in seltenen ausgewählten und diagnostisch schwierigen Fällen indiziert. Aufgrund der neuen vielversprechenden Daten zur  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE- oder  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in der Lokalisationsdiagnostik des Gastrinoms sollte diese zuerst durchgeführt werden, bevor man sich zu einer ASVS entschließt.

Aufgrund der Invasivität und Aufwendigkeit des Verfahrens sollte die ASVS in jedem Fall nur an spezialisierten Zentren und in ausgewählten Einzelfällen nach sorgfältiger Indikationsprüfung durchgeführt werden

## Optimierte Strategie der primären Lokalisationsdiagnostik/des primären Stagings

Der kombinierte Einsatz von Somatostatinrezeptorszintigraphie in SPECT-Technik plus CT/MRT ist dem alleinigen Einsatz nur eines der beiden Verfahren hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit überlegen. Aufgrund der aktuellen Datenlage stellt unseres Erachtens nach die Kombination von SRS in SPECT-Technik plus MRT-Abdomen (mit speziellem auf die Fragestellung abgestimmten Untersuchungsprotokoll) derzeit in den meisten Fällen von NET des GEP eine sinnvolle Diagnosestrategie dar. An Zentren kommt mittlerweile bevorzugt der Einsatz von speziellen PET-Techniken mit <sup>68</sup>Galliummarkierten Somatostatinanaloga, wie der <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT bzw. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT zum Einsatz. Die <sup>18</sup>F-DOPA-PET/CT eröffnet bei speziellen Fragestellungen – insbesondere beim Insulinom – weitere Optionen.

## Literatur

- ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors (2008) Part 2 – Midgut and Hindgut Tumors. In: de Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) *Neuroendocrinology* 87(1): 1–63
- ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors (2006) Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. In: de Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) *Neuroendocrinology* 84(3): 155–216
- Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Wiedenmann B, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniowski P, Ahlman H (2004) European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Review. Neuroendocrinology* 80(6): 394–424
- Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A (2005) UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 54 Suppl 4: iv1–16
- Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ (2007) <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48(4): 508–518
- Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniowski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé JD, Lotz JP, Talbot JN (2006) Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 47(9): 1455–1462
- Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimäki M, Nuutila P (2007) Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (<sup>18</sup>F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4): 1237–1244
- Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S, all other Frascati Consensus Conference participants (2008) Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma *Neuroendocrinology* 87: 8–19
- Bilimoria KY, Tomlinson JS, Merkow RP, Stewart AK, Ko CY, Talamonti MS, Bentrem DJ (2007) Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9,821 patients. *J Gastrointest Surg* 11(11): 1460–1467
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwakkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 84(3): 183–188
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P (2007) Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 157(1): 75–83
- Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, Lin HD, Burcus N, Pittenger G, Vinik A (2006) Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatic hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(5): 566–578
- Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV (2005) Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 353(3): 249–254
- Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimäki M, Nuutila P (2007) Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (<sup>18</sup>F-DOPA)

- positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4): 1237–1244
- 15 Ribeiro MJ, Boddart N, Bellanné-Chantelot C, Bourgeois S, Valayannopoulos V, Delzescaux T, Jaubert F, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, De Lonlay P (2007) The added value of [(18)F]fluoro-L- DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Jul 28; [Epub ahead of print]
  - 16 Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT (2006) Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 85(6): 295–330
  - 17 Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT (2006) Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* Nov 85(6): 331–364
  - 18 Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84(3): 173–182
  - 19 O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, de Herder WW, Hyrdel R, Nikou G, Krenning E, Vullierme MP, Caplin M, Jensen R, Eriksson B (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 84(3): 189–195
  - 20 Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ (2006) Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 241(3): 796–801
  - 21 Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W (2006) The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 63(4): 660–665
  - 22 van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG (2006) Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* Jul 64(1): 66–72
  - 23 Scherübl H, Faiss S, Tschöpe R, Zeitz M (2005) Double-balloon enteroscopy for the detection of midgut carcinoids. *Gastrointest Endosc* 62(6): 994

## Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren

*K. Herrmann*

### Allgemeine Bemerkungen: radiologisch diagnostische Verfahren

Im onkologischen Staging von Tumoren haben nach wie vor die Schnittbildverfahren neben dem Ultraschall einen extrem hohen und entscheidenden Stellenwert. Zu den Schnittbildverfahren gehören die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und in Kombination mit nuklearmedizinischen Verfahren die Positronenemissionstomographie (PET), die PET-CT und die PET-MRT. Die nuklearmedizinischen Verfahren und deren Stellenwert werden an anderer Stelle ausführlicher besprochen.

Für die Bildgebung neuroendokriner Tumoren (NET) sind bei all diesen diagnostischen Verfahren allerdings einige grundsätzliche Besonderheiten in der Untersuchungstechnik zu beachten, um die bildgebenden Verfahren auch adäquat und mit hoher Qualität einzusetzen. Neuroendokrine Tumoren (NET) und ihre Metastasen zählen zu den stark vaskularisierten Tumoren. Daher sind diese Tumoren und ihre Metastasen besonders gut in einer sehr frühen arteriellen Phase nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel (KM) zu sehen. Damit ist die Gabe von intravenösen KM für die Detektion von NET sowohl in der CT wie in der MRT unabdingbar.

Die Spiral-Computertomographie und deren Weiterentwicklung, die Multi-Detektor-Computertomographie (MDCT, auch Mehrzeilen-CT oder Multi-Slice-CT MSCT) können inzwischen als Standard angesehen werden. Bei der MDCT nutzen mehrere Detektoren pro Umlauf den generierten Röntgenstrahl zur Bilderfassung, sodass größere Distanzen in kürzester Zeit gemessen und gleichzeitig sehr dünne Schichten aufgenommen werden können. Üblicherweise entstehen die Rohdaten mit einer „Schichtdicke“ (Kollimation) zwischen 0,6 mm und 2,5 mm (je nach Anzahl der verfügbaren Detektoren). Um allerdings eine zu hohe Datenmenge zu vermeiden, werden üblicherweise Schichten mit 3–

5 mm Dicke aus diesen Daten rekonstruiert [1, 2, 3]. Arbeiten haben gezeigt, dass eine Schichtdickenreduktion unter 2,5 mm die Detektion von Lebermetastasen nicht weiter verbessert [3]. Durch diese hochauflösende Datenakquisition ist es möglich, aus einem solchen CT-Datensatz beliebige Raumebenen zusätzlich zu den üblichen transversalen Schichten zu generieren. Die Rekonstruktion von Schichten in koronarer oder sagittaler Ebene können vor allem die anatomische Zuordnung und Lokalisation von Metastasen erleichtern und insbesondere bei Lebermetastasen den Bezug zu Gefäßen besonders gut herausarbeiten, was für den Chirurgen zur Beurteilung der Resektabilität besonders hilfreich ist. Ein weiterer Vorteil der schnellen Datenakquisition mit MDCT-Technologie liegt darin, mehrere Phasen nach i.v. Gabe eines KM aufnehmen zu können, was insbesondere für die Diagnostik von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren unabdingbar ist [4].

Auch in der MRT haben in den letzten Jahren technische Neuerungen einen bedeutenden Fortschritt gebracht. Besondere Sequenztechniken erlauben Aufnahmen in kurzer Atemhaltephase von wenigen Sekunden. Der Einsatz paralleler Bildgebungstechniken beschleunigt und verkürzt die Messzeit bei gleichzeitig höherer

Ortsauflösung und dünneren Schichten. Mehrkanal-MR-Tomographen ermöglichen eine größere anatomische Abdeckung und damit die Ganzkörperbildgebung. Neuere Generationen von Kontrastmitteln für die MRT, insbesondere die leberspezifischen KM, verbessern den Kontrast zwischen gesundem Lebergewebe und pathologischen Leberherden und erhöhen so die Sensitivität und Spezifität in der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Durch all diese technischen Entwicklungen wurde die grundlegende Qualität der Bildgebung mit MRT weiter angehoben und wird zunehmend zum geforderten Standard.

#### Staging des Primärtumors

##### Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Als bildgebende Verfahren für die Diagnose des Primärtumors des Pankreas stehen prinzipiell der transabdominelle Ultraschall (US), die Endosonographie (EUS), die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die PET zur Verfügung [5]. Alle diese Verfahren haben für sich allein genommen entweder eine zum Teil eingeschränkte Sensitivität oder Spezifität oder unterschiedliche Strahlenbelastung oder Invasivität [5, 6]. Da aber die chirurgische Resektion dieser Tumoren zur Hei-

Tabelle 1. Protokoll zur optimierten CT-Diagnostik von neuroendokrinen Pankreastumoren.\*

| Patientenvorbereitung    | 1 l Wasser oral unmittelbar vor der Untersuchung |           |                   |
|--------------------------|--|-----------|-------------------|
| CT-Scanner               | 4-Zeiler   | 16-Zeiler | 64-Zeiler         |
| Kollimation              | 1,0 mm   | 0,75 mm   | 0,5/0,6 mm        |
| Rotationszeit            | 0,5 sec  | 0,5 sec   | 0,5 sec           |
| Tischvorschub            | 3,0 mm/sec                                       | 12 mm/sec | 76 mm/sec         |
| Schichtdicke             | 2,0 mm   | 2,0 mm    | 2,0 mm            |
| Delay**                  | 6 sec  | 10 sec    | 15 sec            |
| Scandauer                | 30–40 sec  | 8–10 sec  | zirka 5 sec       |
| Kontrastmittel           | i.v. (300 mg/ml Iod)                             |           |                   |
| Volumen                  | 120 ml   | 120 ml    | gewichtsadaptiert |
| Flow                     | 5 ml/sec   | 5 ml/sec  | 5 ml/sec          |
| Rekonstruktionen         | multiplanar                                      |           |                   |
| Schichtdicke             | 2,0 mm   | 2,0 mm    | 2,0 mm            |
| Scanregion               |  |           |                   |
| – arteriell              | innerer Zwerchfellwinkel bis Beckenkamm          |           |                   |
| – venös (nach 70–80 sec) | Zwerchfellkuppe bis Symphyse                     |           |                   |

\* modifiziert nach Vick et al.

\*\* arteriell

lung führen kann [5], ist die Detektion und genaue Lokalisation von immenser Bedeutung und unterstreicht den Wert der prätherapeutischen bildgebenden Diagnostik.

NET des Pankreas sind bei Erstdiagnose häufig sehr klein und können multilokulär vorkommen. Deshalb stellen sie eine besondere Herausforderung für alle bildgebenden Verfahren dar. Für die Schnittbildverfahren muss daher eine hochauflösende Technik mit dünnen Schichten und die Gabe von i.v. KM gefordert werden. Die multiplanare Darstellung ist optional, verbessert aber die Beurteilung der anatomischen Zuordnung und ist wünschenswert sowohl für die CT als auch für die MRT. Typische Protokolle für eine State-of-the-Art Bildgebung des Pankreas sind in Tabelle 1 (CT) und Tabelle 2 (MRT) wiedergegeben.

#### Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms

Als bisheriger Goldstandard in der Diagnostik von Dünndarmtumoren galten die konventionelle Dünndarmpassage und das Doppelkontrast-Barium-Enteroklysma [6, 7]. Im Laufe der vergangenen Jahre wurde dieses Verfahren zunehmend verlassen und tritt mit Einführung der

modernerer Schnittbildverfahren für diese Fragestellung zunehmend in den Hintergrund. Verfügbarkeit und Kompetenz in dieser Untersuchung sind deutlich zurückgegangen. Großer Nachteil dieser Röntgen-Durchleuchtungsmethode ist die sehr hohe Strahlenbelastung und die gegenüber den Schnittbildverfahren fehlende Darstellung der umliegenden extraluminalen und extramuralen Strukturen, wie Lymphknoten, Mesenterium und Leber.

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) hat einen hohen Stellenwert in der Detektion von neuroendokrinen Tumoren, vor allem ihrer Fernmetastasen [8], und wird an anderer Stelle genauer besprochen. Sie ist allerdings aufgrund der eingeschränkten örtlichen Auflösung und der Problematik des unspezifischen Traceruptake im Darm für Detektion und Lokalisation des Primärtumors im Abdomen nicht gut geeignet. Auch die bisherige Diagnostik mit CT, MRT und intraarterieller Angiographie war mit früherem technischen Standard für die Detektion von Primärtumoren des Darmes nicht befriedigend [6, 7, 9]. Das CT-Enteroklysma verwendet bezüglich des Vorgehens zur Dünndarmfüllung ein ähnliches Verfahren wie das MR-Enteroklysma (sie-

Tabelle 2. Protokoll zur optimierten MRT-Diagnostik von neuroendokrinen Pankreastumoren.\*

| Patientenvorbereitung 1 l Wasser oral unmittelbar vor der Untersuchung  |                |         |         |            |              |                  |
|---|----------------|---------|---------|------------|--------------|------------------|
| vor KM Wichtung   | Sequenz        | TR (ms) | TE (ms) | Flipwinkel | Schichtdicke | Bemerkung        |
| T1w ax fat sat 2D   | 2D-GRE         | 117     | 4,76    | 70°        | 5 mm         | breath hold (bh) |
| T1w cor fat sat 2D  | 2D-GRE         | 117     | 4,76    | 70°        | 5 mm         | bh               |
| T2w ax  | SSFSE          | 1090    | 55      | 180°       | 5 mm         | navigator        |
| T2w cor   | SSFSE          | 1090    | 55      | 180°       | 5 mm         | navigator        |
| T2w schräg cor fat sat  | SSFSE als MRCP | 936     | 112     | 150°       | 4 mm         | bh               |
| T2w schräg cor fat sat  | SSFSE als MRCP | 4160    | 1100    | 150°       | 70 mm        | bh               |
| T1w ax fat sat  | 3D-GRE**       | 4,45    | 2,15    | 25°        | 2,5 mm       | bh               |
| Kontrastmittelinjektion, Dosierung nach Gewicht; Flussrate 2 ml/sec; 20 ml NaCl mit 2 ml/sec Dynamik (20 sec und 50 sec nach KM-Gabe) |                |         |         |            |              |                  |
| T1w ax fat sat 3D   | 3D-GRE**       | 4,45    | 2,15    | 25°        | 2,5 mm       | bh               |
| nach 5 min  |                |         |         |            |              |                  |
| T1w ax fat sat 2D   | 2D-GRE         | 117     | 4,76    | 70°        | 5 mm         | bh               |
| T1w cor fat sat 2D  | 2D-GRE         | 117     | 4,76    | 70°        | 5 mm         | bh               |

\* modifiziert nach Vick et al.

\*\* z. B. VIBE

he unten). Es gewinnt seit der Einführung der MDCT zunehmend an Bedeutung in der Abklärung von Dünndarmerkrankungen. Die Methode ist allerdings ebenfalls mit einer nicht zu unterschätzenden Strahlenbelastung verbunden.

#### MR-Enteroklysma (MRE) des Dünndarms

Das MRE ist ein relativ neues Verfahren, welches sich in den vergangenen Jahren für die Diagnostik von Dünndarmerkrankungen zunehmend etabliert hat. Es handelt sich hierbei um eine Untersuchung des Dünndarms im MRT nach Anlage einer dünnen naso-jejunalen Sonde und kontrollierter Füllung des Darms unter Sichtkontrolle in der MRT [10, 11, 12]. Entsprechend dem herkömmlichen Doppelkontrast-Enteroklysma nach *Sellink* werden zirka 2,5 l einer 0,5%igen Lösung aus Methylzellulose und Wasser mit einer Geschwindigkeit von 80–120 ml/min über die Sonde infundiert. Die kontrollierte Füllung des Dünndarms bewirkt seine Distension, was die Detektion von muralen und intraluminalen Pathologien verbessert bzw. erst zuverlässig ermöglicht. Die Gabe von 20–40 mg Butylscopolamin (Buscopan®, Böhringer Ingelheim, Deutschland) erhält diese Distension für die Dauer der gesamten Untersuchung. Ein typisches Untersuchungsprotokoll des MRE ist in Tabelle 3 angegeben.

Das MR-Enteroklysma hat sich inzwischen bewährt in der Diagnose und im Follow-up entzündlicher Darmerkrankungen. Für die Diagnose von Dünndarmtumoren stehen bisher nur Einzelberichte zur Verfügung. Ältere Arbeiten über die Diagnostik von NET des Dünndarms in der MRT verwendeten keine oder eine inzwischen überholte Technik ohne Dünndarmdistension und sind deshalb nicht repräsentativ [7, 9]. Nach eigenen Erfahrungen ist mit dem MRE jedoch eine relativ zuverlässige Detektion und Lokalisation des Primärtumors möglich. In einer Vergleichsstudie von MRE und SRS konnten wir eine Sensitivität des MRE von 88,9% gegenüber 66,6% mit der SRS für die Detektion und Lokalisation der Primärtumoren des Dünndarms nachweisen [13]. Auch Fälle mit multipler Lokalisation der neuroendokrinen Dünndarmtumoren konnten zuverlässig angegeben werden. Das MRE kann als umfassendes Untersuchungsverfahren für die neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms angesehen werden, denn es liefert neben der Aussage über Anzahl und Ausdehnung des Primärtumors in gleicher Untersuchung auch Informationen über die mögliche Infiltration ins Mesenterium, die mesenteriale desmoplastische Reaktion und Beeinträchtigung mesenterialer Gefäße, über die metastatische Lymphknoten der lokoregionären Lymphknotenstationen und über die Metastasierung in die Leber. Alle diese Informationen

Tabelle 3. Untersuchungsprotokoll des MRE.

| Parameter          | nach MR-fluoroskopisch gesteuerter Füllung des Darmes – MRE |                                  |               |                                    |
|--------------------|---|----------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Sequenz            | SSFSE   | TrueFISP / SSFP                  | T1w 2D GRE    | T1w 2D/3D GRE                      |
| TR (ms)            | 1210/1070   | 4,3                              | 143           | 85/3,09                            |
| TE (ms)            | 55/56   | 2,15                             | 4,76          | 3,06/1,21                          |
| FA (°)             | 180/180   | 52                               | 70            | 70/12                              |
| Bandbreite (Hz/px) | 300/300   | 501                              | 200           | 200/490                            |
| Echo spacing (ms)  | 5,04/5,12   | x                                | x             | x                                  |
| FOV//Auflösung     | 400 // 100 %  | 400 // 100 %                     |               | 370 // 100 %                       |
| in slice-phase (%) | 350 // 81,3 %   | 35 // 81,3 %                     | 350 // 75 %   | 400 // 87,5 %                      |
| Voxelgröße (mm)    | 1,6 × 1,6 × 5 /<br>1,4 × 1,4 × 5                            | 1,6 × 1,6 × 5 /<br>1,4 × 1,4 × 5 | 1,4 × 1,4 × 5 | 1,4 × 1,4 × 6 /<br>1,7 × 1,6 × 1,9 |
| Matrix             | 256/256   | 256/256                          | 256           | 256/256                            |
| Schichtführung     | kor/axial   | kor/axial                        | axial         | kor/kor                            |
| Schichtdicke       | 5/5   | 6/4                              | 5             | 6/1,9                              |
| Schichtzahl-       | 35–10 %/  | 35/70                            | 48–10 %       | 25–10 %/slab 1;20 %                |
| Distanzfaktor (%)  | 70–10 %   |                                  |               |                                    |

sind entscheidend für die Beurteilung einer potenziellen Resektabilität des Primärtumors des Dünndarms.

#### Staging der Fernmetastasierung

##### Thorax

Das am besten etablierte Staging-Verfahren zur Detektion von Lungenrundherden ist der Röntgen-Thorax. Die Computertomographie weist gegenüber dem Röntgen-Thorax eine höhere Sensitivität auf, allerdings auch eine deutlich hö-

here Rate von falsch positiven Befunden. Zur Abklärung von Lungenrundherden alleine kann die Computertomographie auch nativ ohne Kontrastmittelgabe erfolgen. In der Regel verbessert jedoch die kontrastverstärkte CT nach i.v. Kontrastmittelgabe von iodhaltigen Kontrastmitteln erheblich die Detektion und Charakterisierung von thorakalen und mediastinalen LK, sodass auch für die CT des Thorax eine Kontrastmittelgabe zu empfehlen ist. Im Rahmen einer Staging-Untersuchung bei Primärdiagnose NET wird die CT des Thorax in der Regel in Zusam-

Tabelle 4. Protokoll zum optimierten CT-Staging von neuroendokrinen Tumoren.

| CT-Scanner                   | 4-Zeiler   | 16-Zeiler  | 64-Zeiler  |
|------------------------------|--|------------|------------|
| Kollimation                  | 1,0 mm   | 0,75 mm    | 0,5/0,6 mm |
| Rotationszeit                | 0,5 sec  | 0,5 sec    | 0,5 sec    |
| Tischvorschub                | 3,0 mm/sec   | 12 mm/sec  | 76 mm/sec  |
| <b>Thorax***</b>             |  |            |            |
| Kollimation                  | 1–2,5 mm   | 0,75 mm    | 0,5/0,6 mm |
| Schichtdicke (rekonstruiert) | 5,0 mm   | 5,0 mm     | 5,0 mm     |
| Kontrastmittel               | 100–150 ml i.v. (300 mg/ml Iod); gewichtsadaptiert |            |            |
| Flow                         | 3–5 ml/sec   | 3–5 ml/sec | 3–5 ml/sec |
| Delay p.i.**                 | 70–80 sec  | 70–80 sec  | 70–80 sec  |
| Scanregion                   | obere Thoraxaperatur bis unter Rippenbogen         |            |            |
| <b>Leber/Abdomen</b>         |  |            |            |
| <b>Leber arteriell:</b>      |  |            |            |
| Kollimation                  | 1,0 mm   | 0,75 mm    | 0,5/0,6 mm |
| Schichtdicke                 | 3,0–5,0 mm   | 3,0–5,0 mm | 3,0–5,0 mm |
| Kontrastmittel               | 100–150 ml i.v. (300 mg/ml Iod); gewichtsadaptiert |            |            |
| Delay p.i.*                  | 6 sec  | 10 sec     | 15 sec     |
| Flow                         | 5 ml/sec   | 5 ml/sec   | 5 ml/sec   |
| Scandauer                    | 30–40 sec  | 8–10 sec   | 5–8 sec    |
| Scanregion                   | Zwerchfellkuppe bis Beckenkamm                     |            |            |
| <b>Abdomen venös:</b>        |  |            |            |
| Kollimation                  | 1,0 mm   | 0,75 mm    | 0,5/0,6 mm |
| Schichtdicke                 | 5,0 mm   | 5,0 mm     | 5,0 mm     |
| Delay p.i.**                 | 70 sec   | 70 sec     | 70 sec     |
| Scanregion                   | Zwerchfellkuppe bis Beckenkamm                     |            |            |
| <b>Rekonstruktion</b>        |  |            |            |
|                              | multiplanar  |            |            |
| Schichtdicke koronar         | 5,0 mm   | 5,0 mm     | 5,0 mm     |

\* arteriell

\*\* venös

\*\*\* Parameter für Akquisition des Thorax alleine; bei kombiniertem Thorax-Abdomen-CT kann der Thorax im Anschluss an die arterielle Leberphase akquiriert werden

menhang mit einer CT des Abdomens angefertigt, wofür dann eine einzige Gabe von Kontrastmittel in Standarddosis ausreicht (Tabelle 4). Die sogenannte Niedrig-Dosis-CT oder Low-dose-CT kann bei alleiniger Untersuchung der Lunge angewendet werden. Sie reduziert die Dosis gegenüber einer Standard-CT des Thorax auf zirka 10–20 %. Auch im Rahmen der PET-CT wird eine solche Low-dose-CT zur Schwächungskorrektur angefertigt (siehe dort) und kann für die Beurteilung von Lungenrundherden in der Regel ausreichende Aussagen liefern.

## Leber und Abdomen

### Ultraschall (US)

Der Ultraschall (US) gilt weitgehend als ein Routineverfahren für die Diagnose von Lebermetastasen. Dabei wird die Sensitivität des US für die Detektion von Lebermetastasen mit etwa 40–69 % angegeben [14, 15]. Als wichtigste Nach-

teile dieser Methode gelten ihre Untersucherabhängigkeit und die limitierte Aussagekraft bei eingeschränkten Sichtbedingungen. Vor allem bei kleineren Herden erscheint der US zu ungenau. Mit Einführung des kontrastverstärkten US (CEUS) konnte die Genauigkeit der Methode für Lebermetastasen erheblich verbessert werden. Der CEUS erreicht eine Sensitivität von bis zu 95 % [14, 15, 16].

### Computertomographie

Aufgrund des hypervaskularisierten Charakters der Metastasen von NET ist eine biphasische Computertomographie der Leber in früher arterieller Phase (zirka 30 Sekunden nach Injektion des KM) und in portal-venöser oder spät-venöser Phase (nach zirka 70–120 Sekunden) einzufordern [4, 15, 16]. Für die Diagnostik von Lebermetastasen ist die rein native Bildgebung inakzeptabel. Eine native Phase zusätzlich zu den kontrastverstärkten Phasen kann die Diag-

Tabelle 5. Protokoll zur optimierten MRT-Diagnostik von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren.

| vor KM Wichtung      | Sequenz   | TR (ms) | TE (ms) | Flipwinkel | Schichtdicke | Bemerkung        |
|----------------------|-----------|---------|---------|------------|--------------|------------------|
| T1w ax in phase      | 2D-GRE    | 117     | 4,76    | 70°        | 5 mm         | breath hold (bh) |
| T1w ax opposed phase | 2D-GRE    | 110     | 2,5     | 70°        | 5 mm         | bh               |
| T2w ax               | SSFSE     | 1090    | 55      | 180°       | 5 mm         | navigator        |
| T2w cor <sup>+</sup> | SSFSE     | 1090    | 55      | 180°       | 5 mm         | navigator        |
| T2w ax fat sat       | TSE       | 2520    | 100     | 180°       | 5 mm         | navigator        |
| T1w ax fat sat       | 3D-GRE*** | 4,45    | 2,15    | 25°        | 2,5 mm       | bh               |

Kontrastmittelinjektion, Dosierung nach Gewicht; Flussrate 2 ml/sec; 20 ml NaCl mit 2 ml/sec Dynamik (Gadolinium-Chelate) (25 sec, 65 sec und 120 sec nach KM-Gabe)

|                    |           |      |      |     |        |    |
|--------------------|-----------|------|------|-----|--------|----|
| T1w ax fat sat 3D  | 3D-GRE*** | 4,45 | 2,15 | 25° | 2,5 mm | bh |
| T1w cor fat sat 3D | 3D-GRE*** | 4,4  | 1,7  | 15° | 3 mm   | bh |

### nach SPIO

|                              |        |      |      |      |        |           |
|------------------------------|--------|------|------|------|--------|-----------|
| T1w ax in phase <sup>+</sup> | 2D-GRE | 117  | 4,76 | 70°  | 5 mm   | bh        |
| T2w ax fat sat               | TSE    | 2520 | 100  | 180° | 5 mm   | navigator |
| T2w* ax                      | 2D-GRE | 168  | 9,5  | 30°  | 6–8 mm | bh        |
| T2w* cor                     | 2D-GRE | 154  | 9,5  | 30°  | 6–8 mm | bh        |

### oder: 20 min p.i. nach EOB

|                    |           |      |      |     |        |    |
|--------------------|-----------|------|------|-----|--------|----|
| T1w ax fat sat 2D  | 2D-GRE    | 117  | 4,76 | 70° | 5 mm   | bh |
| T1w ax fat sat 3D  | 3D-GRE*** | 4,45 | 2,15 | 25° | 2,5 mm | bh |
| T1w cor fat sat 3D | 3D-GRE*** | 4,4  | 1,7  | 15° | 3 mm   | bh |

\*\*\* z.B. VIBE

+ optional

nostik verbessern [4], sie bedeutet aber eine zusätzliche Strahlenbelastung und ist eigentlich verzichtbar. Im Rahmen einer PET-CT ist die alleinige Beurteilung auf der Basis nicht kontrastverstärkter Low-dose-Datensätze nicht akzeptabel und der kontrastverstärkten kombinierten Untersuchung deutlich unterlegen [17]. Für die Diagnostik von Lebermetastasen ist die CT nach wie vor das bildgebende Verfahren der Wahl. Dies gilt auch für neuroendokrine Tumoren. NET zeigen in den dynamischen Untersuchungen nach intravenöser Kontrastmittelgabe eine kräftige Anreicherung in der frühen arteriellen Phase. In den Spätphasen gleichen sich die meisten Metastasen dem Kontrastverhalten des Lebergewebes an oder erscheinen hypodens zum umliegenden Gewebe [4, 15].

#### MRT der Leber

Auch für die MRT der Leber gelten die Maßgabe einer dynamischen kontrastverstärkten Untersuchung [18] und der Anspruch einer möglichst hochauflösenden Technik. Für die standardmäßige Kontrastmitteldynamik werden Gadolinium-Chelate empfohlen. Darüber hinaus verbessert die Anwendung von leberspezifischen KM die Detektion von Lebermetastasen beträchtlich [1, 2]. Zu den etablierten Substanzen leberspezifischer KM gehören eisenhaltige KM (superparamagnetic iron oxide particles, SPIO) und Mangan- oder Gadolinium-basierte hepatozytenspezifische KM (z. B. Mangafodipir, Gd-BOPTA oder Gd-EOB) [19, 20]. Bei SPIO werden die Eisenpartikel im retikuloendothelialen System der Leberzelle gespeichert und verursachen mit T2w und T2\*w Bildgebung ein dunkles Signal (schwarz) im gesunden Parenchym, während Metastasen „hell“ verbleiben. Gd-basierte hepatozytenspezifische KM werden über einen direkten Transportmechanismus in die Leberzelle eingeschleust und partiell über die Galle ausgeschieden. Aufgrund des Gd erhöhen sie das Signal der gesunden Leber (hell), während Metastasen dunkel bleiben [19]. In Kombination mit hepatozytenspezifischen KM ist eine besonders genaue Darstellung mit sehr dünnen Schichten (2–3 mm) möglich (Tabelle 5).

#### Skelett

##### Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (GK-MRT)

Mit Einführung moderner technischer Entwicklungen in der MRT, wie der 32-Kanaltechnik und der parallelen Bildgebung, ist die Untersuchung des gesamten Körpers in einem einzigen Untersuchungsgang und in akzeptabler Messzeit möglich geworden. Die Stärken der Ganzkörper-MRT liegen aufgrund des besseren Weichteilkontrastes vor allem in der Detektion von Metastasen im Knochenmark, Leber und Gehirn. Im Vergleich mit anderen Verfahren der Ganzkörperdiagnostik, wie der FDG-PET-CT, erreicht die GK-MRT bei verschiedenen Tumorentitäten eine Sensitivität von 94 % und eine Genauigkeit von 91 % [21, 22, 23]. Schwächen zeigt die GK-MRT dagegen in der Detektion von metastatischen Lymphknoten (Sensitivität 82 %). Für NET alleine ist die Wertigkeit der Ganzkörper-MRT noch nicht evaluiert worden, jedoch können diese Erkenntnisse im Wesentlichen übertragen werden.

#### Literatur

- 1 Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al (2005) Liver Metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and Gadolinium – and SPIO enhanced MR Imaging. *Radiology* 237: 170–180
- 2 Onishi H, Murakami T, Kim T et al (2006) Hepatic Metastases: Detection with Multi-Detector-Row CT, SPIO-enhanced MR Imaging and both techniques combined. *Radiology* 239: 131–138
- 3 Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC et al (2002) Multidetector-row helical CT in peroperative assessment of small (< 1,5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 225: 137–142
- 4 Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT et al (1998) Carcinoid Metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 206: 143–150
- 5 Vick C, Zech CJ, Höpfner S, Wagnershauser T, Reiser M (2003) Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. *Radiologe* 43: 293–300
- 6 Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK (2004) Carcinoid Tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 182: 559–567
- 7 Semelka RC, Gesine J, Kelekis NL et al (1996) Small bowel neoplastic disease: demonstration by MRI. *J Magn Res Imag* 6: 855–860

- 8 Öberg K (2005) Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumors. *Best Prac Res Clin Endocr & Metab* 2: 265–276
- 9 Bader TR, Semelka RC, Chiu VC et al (2001) MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Res Imag* 14: 261–269
- 10 Herrmann KA, Zech CJ, Michaely HJ, Seiderer J, Ochsenkuehn T, Reiser MF, Schoenberg SO (2005) Comprehensive Magnetic Resonance Imaging of the Small and Large Bowel Using Intraluminal Dual Contrast Technique With Iron Oxide Solution and Water in Magnetic Resonance Enteroclysis. *Invest Radiol* 40(9): 621–629
- 11 Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J et al (2000) MR enteroclysis of the small bowel with a true-FISP sequence after enteroclysis with water solution. *Invest Radiol* 35: 707–711
- 12 Umschaden HW, Gasser J (2004) MR enteroclysis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 12: 669–687
- 13 Herrmann KA, Berger F, Knesewitsch P, Zech CJ, Reiser MF, Schoenberg SO (2006) Comparison of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and <sup>111</sup>Indium-labeled Octreotide Scintigraphy in the detection of gastrointestinal carcinoid tumors: preliminary results. *Am J Roentgenol Suppl.* 186 (4): A40 (153)
- 14 Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A et al (2006) Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 16: 1599–1609
- 15 Choi J (2006) Imaging of hepatic Metastases. *Cancer Control* 13: 6–12
- 16 Piscaglia F, Corradi F, Mancini M et al (2007) Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 7: 171
- 17 Seemann MD (2007) Detection of metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors: prospective comparison of <sup>18</sup>F-TOCA-PET, triple phase CT and PET-CT. *Technol Cancer Res Treat* 6: 213–220
- 18 Dromain C, de Baere T, Baudin E et al (2003) MR Imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 180: 121–128
- 19 Reimer P, Schneider G, Schima W (2004) Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 14: 559–578
- 20 Huppertz A, Haraida S, Kraus A et al (2005) Enhancement of focal liver lesions at Gadoteric-Acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT – initial observations. *Radiology* 234: 468–478
- 21 Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Herzog P et al (2005) High-resolution whole-body magnetic resonance image tumor staging with the use of parallel imaging versus dual-modality positron emission tomography-computed tomography: experience on a 32-channel system. *Invest Radiol* 40: 743–793
- 22 Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R et al (2004) Comparison of high resolution whole-body MRI using parallel imaging and PET-CT. First experiences with a 32-channel MRI system. *Radiologe* 44: 889–898
- 23 Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R et al (2007) Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 17: 939–949

### Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren

*G. Pöpperl, P. Bartenstein, K. Scheidhauer*

Neuroendokrine Tumoren (NET) bilden eine heterogene Gruppe seltener Tumoren, die von endokrinen Zellen abstammen. Ihnen gemeinsam sind bestimmte biochemische Eigenschaften, die die Basis für den Einsatz spezifischer Radioliganden für die nuklearmedizinische Bildgebung mit der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder der Positronenemissionstomographie (PET) bilden. So exprimiert ein Großteil der NET Somatostatinrezeptoren (SSTR) auf der Zellmembran und lässt sich mittels radioaktiv markierter Somatostatinanaloga im Rahmen einer Somatostatinrezeptorzintigraphie (SPECT und PET) lokalisieren. Speziell die Tumoren des sympathochromaffinen Gewebes (Phäochromozytome, Paragangliome, Neuroblastome) sind zur Aufnahme und Speicherung von Katecholaminen befähigt und lassen sich mit Radioiod-markiertem Metaiodobenzylguanidin (<sup>123</sup>I]MIBG) darstellen. In jüngster Zeit werden zudem radioaktiv markierte Vorläufer biogener Amine wie [<sup>11</sup>C]Hydroxytryptophan (HTP) oder [<sup>18</sup>F]Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) angewendet, um deren Aufnahme und Decarboxylierung durch die Aminosäuredecarboxylase zu evaluieren. Mit geeigneten Radiopharmaka ist somit eine Charakterisierung der biochemischen Merkmale des zu untersuchenden Tumorgewebes *in vivo* möglich, die nicht nur eine Lokalisation, sondern auch Aussagen zu molekularen Merkmalen und Behandlungsmöglichkeiten der neuroendo-

krinen Tumoren gestattet. Vorteile der nuklearmedizinischen Verfahren sind vor allem eine hohe Nachweisempfindlichkeit (Sensitivität), aber auch eine hohe Spezifität (Abgrenzung von unspezifischen/entzündlichen Veränderungen).

### Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS)

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) ermöglicht den spezifischen Nachweis SSTR-positiver NET sowie Metastasen mit hoher Sensitivität (80–> 95 %, je nach Verfahren und eingesetztem Radioligand). So lassen sich auch sehr kleine Primärtumoren und Metastasen, die mit CT, MRT und Sonographie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, bei hoher Rezeptorexpression insbesondere mithilfe der PET detektieren. Von den fünf bekannten SSTR-Subtypen ist der SSTR-Subtyp 2 die wesentliche Zielstruktur für die SRS, da dieser mehrheitlich von NET exprimiert wird. Es existiert eine Vielzahl von Peptiden – Somatostatinanaloga – die mit unterschiedlicher Affinität an die verschiedenen Rezeptorsubtypen binden. Liganden mit besonders hoher Affinität zum SSTR-Subtyp 2 sind vor allem das DOTA-TATE und das DOTA-NOC (letzteres weist zudem eine hohe Affinität für die SSTR-Subtypen 3 und 5 auf). Die Affinitäten zu den SSTR-Subtypen 1 und 4 sind bei den meisten aktuell verwendeten Liganden eher gering

[1, 2]. Die wichtigsten für die SRS eingesetzten SSTR-Liganden und ihre Affinitäten zu den SSTR-Subtypen 2, 3 und 5 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zu den Bindungsaffinitäten der <sup>99m</sup>Tc-markierten Liganden stehen derzeit keine Daten zur Verfügung.

Die wesentlichen Indikationen zur Durchführung einer SRS sind in Tabelle 2 aufgeführt. Obligatorisch ist die SRS insbesondere für die Indikationsstellung zur rezeptorvermittelten Radiopeptidtherapie mit <sup>177</sup>Lu- oder <sup>90</sup>Y-markierten SSTR-Liganden (siehe Kapitel Nuklearmedizinische Therapieverfahren) und zu deren Verlaufskontrolle.

### Patientenvorbereitung:

Für die SRS ist keine spezielle Patientenvorbereitung notwendig, die Auswirkung einer Pharmakotherapie mit „kalten“ Somatostatinanaloga auf die Sensitivität der Untersuchung wird kontrovers diskutiert. Da durch eine solche Therapie keine Sättigung der Rezeptorbindung erreicht wird, stehen für diagnostische (nicht therapeutische!) Zwecke vermutlich trotz Biotherapie genügend Rezeptoren auf den Tumoren/Metastasen zur Verfügung, um diese bildgebend darzustellen. Da eine verminderte Speicherung durch kompetitive Verdrängung aber denkbar ist, wird dennoch empfohlen, nach Möglichkeit

Tabelle 1. Affinitätsprofile (IC50: Mittelwerte angegeben in nmol/l) der wichtigsten diagnostisch eingesetzten Peptide und ihrer radioaktiv markierten Analoga [1, 2].

| Häufig eingesetzte Peptide   | SSTR 2 | SSTR 3 | SSTR 5 |
|--|--------|--------|--------|
| <i>DTPA-octreotide</i>   |        |        |        |
| DTPA-octreotide  | 12     | 376    | 299    |
| <sup>111</sup> In-DTPA-octreotide (OctreoScan®)                      | 22     | 182    | 237    |
| <i>DOTA-TOC</i>  |        |        |        |
| DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide (DOTA-TOC)                        | 14     | 880    | 393    |
| <sup>111</sup> In-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide (In-DOTA-TOC)   | 4,6    | 120    | 130    |
| <sup>68</sup> Ga-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide (Ga-DOTA-TOC)    | 2,5    | 613    | 73     |
| <i>DOTA-NOC</i>  |        |        |        |
| DOTA-[1-Nal <sup>3</sup> ]octreotide (DOTA-NOC)                      | n.v.*  | n.v.*  | n.v.*  |
| <sup>111</sup> In-DOTA-[1-Nal <sup>3</sup> ]octreotide (In-DOTA-NOC) | 2,9    | 8      | 11,2   |
| <sup>68</sup> Ga-DOTA-[1-Nal <sup>3</sup> ]octreotide (Ga-DOTA-NOC)  | 1,9    | 40     | 7,2    |
| <i>DOTA-TATE</i>   |        |        |        |
| DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate (DOTA-TATE)                       | 1,5    | 453    | 547    |
| <sup>68</sup> Ga-DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide (Ga-DOTA-TATE)   | 0,2    | 300    | 377    |

\* n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 2. Indikationen für die Somatostatinrezeptorzintigraphie.

|   |
|---|
| Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen (Staging)   |
| Verlaufskontrolle nach Operation und Rezidivdiagnostik bei Anstieg spezifischer Tumormarker   |
| Therapiekontrolle unter/nach Biotherapie, Radiopeptidtherapie oder Chemotherapie  |
| Differenzialdiagnose NET vs. Nicht-NET (wenn Biopsie nicht möglich)   |
| Indikationsstellung zur Therapie mit „kalten“ oder „heißen“ (radioaktiv markierten) Somatostatinanaloga (Intensität der Rezeptorexpression und prä-/intratherapeutische Dosimetrie) |

eine Behandlung mit hohen s.c. Sandostatin-Dosen zumindest am Untersuchungstag zu unterbrechen. Bei Anwendung von Depot-Präparaten sollte die Diagnostik möglichst am Ende des jeweiligen Behandlungsintervalls erfolgen.

### Verschiedene SRS Verfahren

#### Szintigraphie und SPECT mit

#### <sup>111</sup>Indium-markierten Peptiden

Seit etwa 15 Jahren ist die szintigraphische Diagnostik der Rezeptorexpression von NET mittels radioaktiv markierter Peptide möglich. Das mit <sup>111</sup>Indium markierte synthetische SMS Analogon [<sup>111</sup>In]DTPA-Octreotide (OctreoScan®) hat sich klinisch am weitesten etabliert. Es besitzt eine relativ hohe Affinität zum SSTR-Subtyp 2 und geringer auch zum Subtyp 5 (Tabelle 1). Szintigraphische Aufnahmen werden meist als Ganzkörperszintigramme 4–6 Stunden sowie 24 Stunden nach Injektion angefertigt. Planare Untersuchungen zeigen im Vergleich zur SPECT-Technik eine geringere Sensitivität und sollten deshalb immer mit einer SPECT-Untersuchung kombiniert werden [3]. Diese wird meist 6 und/oder 24 Stunden p.i. (weniger unspezifische Darmaktivität in den frühen Aufnahmen, besserer Tumor/Nichttumor-Kontrast in den Spätaufnahmen) durchgeführt, um eine überlagerungsfreie Darstellung zu ermöglichen. SPECT/CT führt gegenüber SPECT zu keiner weiteren Steigerung der Sensitivität, kann aber die räumliche Zuordnung der einzelnen Läsionen verbessern.

Die Sensitivität der [<sup>111</sup>In]Octreotide SRS für NET ist abhängig von der Intensität der Rezeptorexpression und nimmt mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad des NET ab; so zeigt die SRS in einer aktuellen Studie an 63 Patienten eine Sensitivität von 95 % für hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren, von 86 % für hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome und 60 %

für niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome [4]. Im Gegensatz zu allen anderen NET des gastroenteropankreatischen Systems (GEP NET) zeigt sich bei Insulinomen – vermutlich aufgrund der häufig fehlenden Expression der SSTR-Subtypen 2 oder 5 – eine deutlich geringe Sensitivität von lediglich 10–50 % (Tabelle 3).

Exokrine Pankreas-Adenokarzinome zeigen keine Expression von SMS-Rezeptoren und lassen sich somit mit der SRS nicht darstellen. Putride Infektionen, chronisch-granulomatöse Entzündungen (z.B. Sarkoidose), postoperative Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen sowie postradiogene Veränderungen (Strahlentherapie, Pleuritis) können allerdings auch zu einer vermehrten Somatostatinrezeptorexpression (meist auf aktivierten Granulozyten/Monozyten) und damit zu einer im klinischen Sinn falsch positiven szintigraphischen Speicherung führen. Die mäßig starke physiologische hepatische Aufnahme kann ebenso wie unspezifische Darmaktivität (geringe hepatobiliäre Ausscheidung der Substanz) zudem eine Maskierung von Metastasen in der Leber bzw. kleinerer abdomineller Tumoren oder Metastasen bedingen; die zusätzliche SPECT-Aufnahme ist daher zum Nachweis kleiner Metastasen unbedingt erforderlich [3].

Tabelle 3. Diagnostische Sensitivität der Somatostatinrezeptorzintigraphie mit [<sup>111</sup>In]DTPA-Octreotide (OctreoScan®) bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (nach Joseph et al. 1992 Dtsch Med Wochenschr 117: 1025–1028)

| Tumornachweisrate               | %      |
|---------------------------------|--------|
| Gastrinome                      | 91–100 |
| Karzinome                       | 73–97  |
| Insulinome                      | 50–62  |
| Glukagonome                     | 98–100 |
| funktionell nichtaktive Tumoren | 64–80  |

### Szintigraphie und SPECT mit

#### <sup>99m</sup>Tc-markierten Peptiden

Vor etwa 7 Jahren wurde ein Verfahren zur stabilen <sup>99m</sup>Tc-Markierung von Somatostatinanaloga (<sup>99m</sup>Tc]EDDA/HYNIC-TOC/-TATE/-NOC) entwickelt, um die Nachteile von <sup>111</sup>Indium, nämlich die ungünstigen physikalischen Eigenschaften, die schlechtere Verfügbarkeit (kein Generator-Nuklid) und die damit verbundenen hohen Kosten zu überwinden. Wesentlicher Vorteil der <sup>99m</sup>Tc-Markierung ist dabei die deutlich verbesserte Bildqualität (höhere Auflösung), besonders der Aufnahmen in SPECT-Technik, die im Vergleich zur [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie eine signifikant höhere Sensitivität auch in der Detektion kleinerer Läsionen mit sich bringt [5, 6]. Bei Patienten mit GEP NET zeigte sich im Mittel eine Sensitivität und Spezifität von 80 % bzw. 94 % bei einer diagnostischen Genauigkeit von 83 % [6]. Weitere Vorteile bieten die bessere Verfügbarkeit und wesentlich niedrigere Strahlenexposition von <sup>99m</sup>Tc als Radionuklid und die kürzere Untersuchungszeit, die im Gegensatz zu [<sup>111</sup>In]Octreotide ein Eintagesprotokoll erlaubt. Eine relativ hohe unspezifische Darmaktivität erfordert aber auch hier eine zweizeitige Untersuchung etwa 1 Stunde und 4 Stunden p.i., um falsch positive Ergebnisse zu minimieren. Ein Nachteil der <sup>99m</sup>Tc-markierten Liganden ist, dass diese derzeit nicht kommerziell erhältlich sind.

### Positronenemissionstomographie mit

#### <sup>68</sup>Gallium-markierten Peptiden

Die SRS mit <sup>68</sup>Ga-markierten SSTR-Liganden und PET ist derzeit aufgrund der sehr hohen Empfindlichkeit und des sehr hohen Tumorkontrastes das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis der Somatostatinrezeptor-Expression neuroendokriner Tumoren. Im Rahmen einer kombinierten PET/CT-Untersuchung lässt sich in einem Untersuchungsgang ein komplettes Staging mit deutlich verbesserter Sensitivität im Vergleich zur [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie und CT durchführen. Dieses Verfahren steht an Häusern der maximalen Versorgungsstufe zur Verfügung und hat dort mittlerweile einen festen Stellenwert in der Patientenversorgung erreicht bzw. ersetzt die [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie. Der Einsatz ist insbesondere zur Detektion klei-

ner funktionell aktiver Primärtumoren (z. B. Gastrinome) indiziert. Auch wenn derzeit noch wenig Daten zur PET bzw. PET/CT an größeren Patientenkollektiven vorliegen, steht fest, dass mit der PET die Detektion von Tumoren mit Durchmessern bis zu 0,5 cm möglich ist, während die konventionelle [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie für den Nachweis von Tumoren < 1,5 cm ungeeignet ist. Durch die höhere Sensitivität der Methode werden beim Staging von NET auch in deutlich höherem Prozentsatz Lymphknotenfiliae und ossäre Filiae detektiert [7, 8]. Dies ist insbesondere bei Patienten mit beabsichtigter R0-Resektion oder Lebertransplantation von klinischer Relevanz; auch kommt der frühzeitigen Detektion von Filiae nach R0-Resektion klinische Bedeutung bei, wenngleich ein Überlebensvorteil für die frühe Detektion bisher nicht durch klinische Studien gesichert ist.

Weitere Vorteile sind die Möglichkeit der Quantifizierung und die im Vergleich zur konventionellen [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie geringere Strahlenexposition, weshalb sich die PET-Verfahren besonders für die Verlaufskontrollen unter Therapie eignen. Die schnelle Pharmakokinetik und der rasche Tumor-Uptake der für die PET eingesetzten Radiopeptide erlauben einen Akquisitionsbeginn bereits 45–60 Minuten nach Injektion des Tracers, die Untersuchung ist damit für den Patienten wesentlich angenehmer als eine konventionelle [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie. Aufgrund der hohen Selektivität der verwendeten Radioliganden ist eine genaue anatomische Zuordnung von speichernden Läsionen allerdings häufig schwierig, weshalb PET/CT-Kombinationsgeräte, die zunehmend verfügbar sind, sich besonders für die SSTR-PET eignen [9, 10].

### Strahlenexposition des Patienten:

Die effektive Dosis der Octreotid-Szintigraphie mit [<sup>111</sup>In]Octreotide beträgt 0,054 mSv/MBq (Standardaktivität: 185 MBq), wobei die Milz mit 0,57 mGy/MBq, gefolgt von den Nieren (0,41) und der Harnblase (0,20) die höchsten Dosen erhalten. Bei Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-markierten SMS-Analoga ist die Strahlenexposition erheblich geringer (effektive Dosis für [<sup>99m</sup>Tc]EDDA-Hynic-TOC (aus González-Vázquez et al. Appl Radiat Isot 2006): 0,006 mSv/MBq bei einer Standardaktivität von 370 MBq), aber auch die Strah-

lenexposition durch die eingesetzten  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Liganden (z. B. DOTA-NOC (aus Pettinato et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007): 0,025 mSv/MBq bei einer Standardaktivität von 200 MBq) liegt unter derjenigen von  $^{111}\text{In}$ Octreotide.

#### Szintigraphie und SPECT mit $^{123}\text{I}$ Metaiodbenzylguanidin (MIBG)

MIBG ist ein Analogon des Katecholamins Noradrenalin und wird durch vesikuläre Monoaminotransporter in neuroendokrine Zellen aufgenommen. Für diagnostische Zwecke wird MIBG in der Regel mit  $^{123}\text{I}$ od markiert, auch ein therapeutischer Einsatz nach Markierung mit  $^{131}\text{I}$ od ist möglich. Die wichtigsten Indikationen für die MIBG-Szintigraphie stellt der Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms bzw. die weitere Charakterisierung zufällig entdeckter Nebennierentumoren und die Charakterisierung extraadrenal entlang des sympathischen Grenzstranges gelegener Tumoren (Paragangliome) dar [11]. Ebenfalls etabliert hat sich das Verfahren für die Darstellung von primären und metastatischen Herden von Neuroblastomen. Ähnlich der SRS für die Radiopeptidtherapie ist die  $^{123}\text{I}$ MIBG-Szintigraphie für die Indikationsstellung zur  $^{131}\text{I}$ MIBG-Therapie, die heute ihren Einsatz vorwiegend in der Therapie metastasierter Phäochromozytome, Paragangliome und Neuroblastome findet, und deren Verlaufskontrolle obligatorisch.

Auch andere NET zeigen häufig eine positive Anreicherung, wobei die Sensitivität in der Detektion von Karzinoiden mit durchschnittlich 70 % (40–85 %) im Vergleich zur SRS geringer ist. Auch bei malignen Phäochromozytomen scheint die SRS der MIBG-Szintigraphie leicht überlegen zu sein; hier, sowie bei Karzinoiden und medullären Schilddrüsenkarzinomen ergeben sich durch die MIBG-Szintigraphie mitunter komplementäre Befunde. Im Allgemeinen besitzt die SRS bei den letztgenannten Tumoren eine höhere Sensitivität, weshalb die MIBG-Szintigraphie nur bei negativer SRS indiziert ist.

#### Patientenvorbereitung:

Bei der  $^{123}\text{I}$ MIBG-Szintigraphie muss die Radioiodaufnahme der Schilddrüse blockiert werden (z. B. mit 60 Tropfen Irenat 1 Stunde vor Injektion und 3 × täglich 20 Tropfen bis 3 Tage nach Applikation). Bei der  $^{123}\text{I}$ MIBG-Szintigraphie wirken sich Reserpin (z. B. als Kombination in Briserin oder Darebon) und trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin und entsprechende Derivate) nachteilig auf die Speicherung aus und sollten abgesetzt werden; eine weniger ausgeprägte Uptake-Reduzierung wird durch Phenoxybenzamin (Dibenzylan) verursacht, dieses Medikament kann jedoch weiter eingenommen werden. Ferner wird eine verzögerte oder herabgesetzte  $^{123}\text{I}$ MIBG-Aufnahme auch bei Einnahme von Labetalol, Kalziumkanalblockern (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil), Sympathomimetika, Kokain und Phenothiazin beschrieben.

#### Strahlenexposition des Patienten:

Die effektive Dosis der  $^{123}\text{I}$ MIBG-Szintigraphie beträgt 0,014 mSv/MBq (Standardaktivität: 200 MBq).

#### Positronenemissionstomographie mit Vorläufern biogener Amine

Aufgrund ihrer biochemischen Fähigkeit, Aminosäuren in die Zelle aufzunehmen und in biogene Amine zu transformieren, werden die NET auch als APUDOME (amine precursor uptake and decarboxylation) bezeichnet. Diese molekulare Eigenschaft von NET kann mit  $^{11}\text{C}$ Hydroxytryptophan (HTP) oder  $^{18}\text{F}$ Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) bildlich dargestellt werden. Ein positiver Uptake wurde vor allem bei hochdifferenzierten (Proliferationsindex Ki-67 < 5 %), Serotonin-sezernierenden NET mit Karzinoidsyndrom (Sensitivität 90 %) wie auch bei Phäochromozytomen/Paragangliomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei erhöhten Kalzitinin-Werten) beobachtet [12, 13]. Einen wesentlichen Vorteil scheinen diese Tracer auch in der Diagnostik von Insulinomen (Sensitivität 90 %) zu besitzen [14], die häufig bei Diagnosestellung klein und in einer Vielzahl der Fälle SSTR-negativ sind. Hinsichtlich regionenbasierter Auswertungen zeigt

te die FDOPA PET im Vergleich zur SRS mit [<sup>111</sup>In]Octreotide eine höhere Sensitivität in der Detektion ossärer und mediastinaler Metastasen sowie im Pankreas gelegener Läsionen, bei gleich guter Sensitivität für Leber- und Lymphknotenfiliae und ähnlich eingeschränkter Sensitivität hinsichtlich einer Lungenbeteiligung [10]. Für andere neuroendokrine Tumoren, insbesondere funktionell nichtaktive, nicht Serotoninproduzierende neuroendokrine Tumoren besitzen diese Verfahren mit einer berichteten Sensitivität von nur 25 % wahrscheinlich keinen Stellenwert. Die exakten klinischen Einsatzgebiete in der Diagnostik von NET müssen in weiteren Studien evaluiert werden, bisher scheinen diese Verfahren vorwiegend bei GEP NET mit negativen oder unklaren Befunden in der morphologischen Bildgebung und SRS eine Rolle zu spielen [15].

Generell zeigt sich bei beiden Verfahren eine hohe Aktivitätsretention im Urogenitaltrakt, was zu deutlichen Rekonstruktionsartefakten und damit zu einer eingeschränkten Bildqualität führen kann. Aus diesem Grund wird eine Vorbehandlung mit Carbidopa (200 mg) empfohlen [16], welches die Aminosäuredecarboxylase-Aktivität blockieren und damit die Bildung uringängiger radioaktiv markierter Amine vermindern soll.

#### Patientenvorbereitung:

Die Patienten sollten etwa 6 Stunden vor Untersuchungsbeginn nüchtern bleiben, eine Vorbehandlung mit Carbidopa (200 mg) wird empfohlen.

#### Strahlenexposition des Patienten:

Die effektive Dosis der FDOPA PET beträgt 0,026 mSv/MBq (aus Mejia et al. J Radiat Res 1991, Standardaktivität 370 MBq)

#### Positronenemissionstomographie mit [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglukose (FDG PET)

Der Nachweis von malignen Tumoren mittels der FDG PET basiert auf der Aufnahme von FDG in die Zelle und der anschließenden Fixierung in der Zelle durch metabolisches Trapping. Die FDG PET ist nicht spezifisch für Tumorge-

webe, zeichnet sich aber durch eine hohe Sensitivität bei vielen Tumorentitäten aus. In der Diagnostik von hoch (G1) und mäßig (G2) differenzierten NET besitzt die FDG PET allerdings keinen Stellenwert; ausschließlich bei den seltenen gering (G3) differenzierten NET mit hoher Proliferationsaktivität weist diese Untersuchung eine gute Sensitivität auf [9, 10, 17].

Die FDG PET sollte daher der Diagnostik unterschiedlicher NET und der Beurteilung unterschiedlicher Differenzierungsgrade vorbehalten bleiben. Vorläufige Daten deuten außerdem auf eine erhöhte FDG-Speicherung in malignen (höher als in benignen) Phäochromozytomen und in medullären Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere mit erhöhten/ansteigenden CEA-Werten) hin [17].

#### Patientenvorbereitung:

Die Patienten sollten etwa 6 Stunden vor Untersuchungsbeginn nüchtern bleiben, ansonsten ist keine spezielle Patientenvorbereitung notwendig.

#### Strahlenexposition des Patienten:

Die effektive Dosis der FDG PET beträgt 0,024 mSv/MBq (aus Mejia et al. J Radiat Res 1991, Standardaktivität 370 MBq)

#### Knochenszintigraphie mit [<sup>99m</sup>Tc]DPD als ergänzendes Verfahren

Die Knochenszintigraphie mit [<sup>99m</sup>Tc]DPD gilt bei vielen Tumorentitäten als etabliertes Untersuchungsverfahren zum Nachweis einer ossären Metastasierung. Studien zur Detektion ossärer Metastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigten (bei zumeist kleinen Patientenkollektiven) eine vergleichbare [18] bis höhere [19] Sensitivität der Knochenszintigraphie im Vergleich zur [<sup>111</sup>In]Octreotide-Szintigraphie. Beide Methoden sind jedoch weniger sensitiv als die MRT, die im direkten Vergleich Sensitivitäten von 100 % aufwies [19]. Vergleichende Studien zur Detektion ossärer Filiae mit den neuen, oben genannten PET-Verfahren liegen derzeit noch nicht vor, es ist aber von einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität durch den Einsatz der PET-Liganden und der Hybrid-Bildgebung mit PET/CT zu erwarten.

## Literatur

- 1 Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H (2007) Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(7): 982–993
- 2 Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR (2000) Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 27(3): 273–282
- 3 Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN (2003) <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(12): BP140–147
- 4 Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L (2003) Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 14(7): 1135–1141
- 5 Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R (2000) <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new <sup>99m</sup>Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with <sup>111</sup>In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 27(9): 1318–1325
- 6 Gabriel M, Muehlechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kandler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I (2005) <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 49(3): 237–244
- 7 Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U (2007) Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(10): 1617–1626
- 8 Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ (2007) <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48(4): 508–518
- 9 Rufini V, Calcagni ML, Baum RP (2006) Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36(3): 228–247
- 10 Sundin A, Garske U, Orlefors H (2007) Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21(1): 69–85
- 11 Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA (2005) Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 4(1): 61–68
- 12 Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E (2001) Whole-body <sup>18</sup>F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 220(2): 373–380
- 13 Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsiewski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grange JD, Lotz JP, Talbot JN (2006) Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 47(9): 1455–1462
- 14 Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimaki M, Nuutila P (2007) Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (<sup>18</sup>F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4): 1237–1244
- 15 Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D, Campana D, Nanni C, Castellucci P, Farsad M, Montini G, Al-Nahhas A, Franchi R, Fanti S (2007) Role of <sup>18</sup>F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with <sup>111</sup>In-pentetreotide negative GEP tumours. *Nucl Med Commun* 28(6): 473–477
- 16 Orlefors H, Sundin A, Lu L, Oberg K, Langstrom B, Eriksson B, Bergstrom M (2006) Carbidopa pretreatment improves image interpretation and visualisation of carcinoid tumours with <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33(1): 60–65
- 17 Mottaghy FM, Reske SN (2006) Functional imaging of neuroendocrine tumours with PET. *Pituitary* 9(3): 237–242
- 18 Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M, Le Guludec D (1999) Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 40(10): 1602–1608
- 19 Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, van der Jagt EJ, Piers BA, Kema IP, de Vries EG, Willemse PH (2003) Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 44(2): 184–191

## Tumormarker und molekulare Diagnostik

*B. Göke, C. J. Auernhammer*

### Chromogranin A (CgA)

Chromogranin A (CgA) besitzt für alle NET des GEP eine Sensitivität von 50–90 % und eine Spezifität von 83–99 %. Die Höhe des CgA-Spiegels korreliert bei NET gut mit der Tumormasse. Hohe CgA-Spiegel sind bei Patienten mit Midgut-Karzinoiden ein unabhängiger Prädiktionsfaktor für die Mortalität. Die routinemäßige Bestimmung von Chromogranin A als dem derzeit besten Tumormarker bei allen NET des GEP wird hiermit empfohlen [1, 2]. Mäßige Erhöhungen des Serumspiegels von CgA können differenzialdiagnostisch auch durch folgende Erkrankungen bedingt sein: Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren, ECL-Hyperplasie des Magens bei Hypergastrinämie bei chronisch atrophischer Gastritis (NET des Magens Typ 1), primärer Hyperparathyreoidismus, Hypophysenadenome, Phäochromozytom, Neuroblastom, C-Zell-Hyperplasie der Schilddrüse, medulläres Schilddrüsenkarzinom, essenzieller arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder Leberversagen.

### Neuron-spezifische Enolase (NSE)

Die Neuron-spezifische Enolase (NSE) besitzt für NET des GEP lediglich eine Sensitivität von etwa 33 % bei allerdings hoher Spezifität von 100 %. Aufgrund ihrer geringen Sensitivität besitzt die NSE keinen Wert als routinemäßiger Tumormarker bei NET des GEP.

### 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Urin

Die 5-HIES im 24-Stunden-Urin besitzt ausschließlich für Midgut-Karzinoide mit Karzinoidsyndrom bei hoher Serotonin-Sekretion eine Sensitivität von 75 % bei 100 % Spezifität. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoidsyndroms stellt deshalb die Bestimmung von 5-HIES im 24-Stunden-Urin die Routinediagnostik dar. Die 5-HIES ist für das Follow-up von Midgut-Karzinoiden mit hoher Serotonin-Sekretion sehr gut geeignet. Für die Untergrup-

pe der Foregut- und Hindgut-Karzinoide weist die 5-HIES dagegen eine schlechte Sensitivität auf und ist im Allgemeinen nicht diagnostisch hilfreich. In Abhängigkeit von der verwendeten Labormethode kann die Bestimmung von 5-HIES im 24-Stunden-Urin durch eine Reihe von Nahrungsmitteln (Kaffee, schwarzer Tee, Schokolade, Avocado, Aubergine, Ananas, Banane, Johannisbeere, Kiwi, Melonen, Pflaumen, Stachelbeere, Tomaten, Walnüsse) falsch positiv beeinflusst werden; diese sollten bereits am Vortag der Urinsammelperiode und am Sammeltag gemieden werden [1, 2].

### Serotonin (5-HT) im Serum (alternativ im 24-Stunden-Urin)

Die Bestimmung von Serotonin im Serum (oder alternativ im 24-Stunden-Urin) ist eine sehr sensitive Methode, die bereits den Nachweis einer gering erhöhten Serotonin-Produktion ermöglicht. Vom Tumor in das Plasma abgegebenes Serotonin wird von Thrombozyten aktiv aufgenommen und anschließend gespeichert; beim Abzentrifugieren wird Serotonin aus den Thrombozytengranula freigesetzt und kann dann im Serum gemessen werden. Eine nur gering erhöhte Serotonin-Produktion ist häufig bei Foregut-Karzinoiden (Sekretion der Vorstufe 5-Hydroxytryptophan durch den Tumor, welche in den Thrombozyten und Tubuluszellen der Niere zu Serotonin umgewandelt wird; somit Serotonin erhöht, aber 5-HIES normwertig), Hindgut-Karzinoiden und Midgut-Karzinoiden mit kleinem Tumolvolumen, welche nicht mit einem Karzinoidsyndrom einhergehen, zu beobachten. In diesen Fällen ist die Bestimmung von Serotonin indiziert und der Bestimmung von 5-HIES hinsichtlich der Sensitivität deutlich überlegen.

### Molekulare Diagnostik

Bei Assoziation von NET des Pankreas mit bestimmten Leiterkrankungen besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines vererblichen Syndroms und eine entsprechende Gendiagnostik ist indiziert.

Zur multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) mit den mit unterschiedlicher Penetranz auftretenden klassischen Leiterkrankungen: pri-

märer Hyperparathyreoidismus, neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Hypophysendadenome siehe Kapitel Multiple endokrine Neoplasien. Da etwa 25 % aller Gastrinome und 8 % aller Insulinome auf dem Boden einer MEN1 entstehen, ist bei diesen beiden Tumorentitäten eine Gendiagnostik indiziert (siehe Kapitel Multiple endokrine Neoplasien).

Das von Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom geht mit den mit unterschiedlicher Penetranz auftretenden klassischen Leiterkrankungen Phäochromozytom, Hämangioblastom des ZNS, Hypernephrom und Retinaangiom einher. Neuere Studien zeigen, dass bei knapp 10 % aller Patienten mit VHL-Syndrom hormoninaktive NET des Pankreas auftreten, differenzialdiagnostisch müssen beim VHL-Syndrom die wesentlich häufiger auftretenden echten Zysten und serösen Zystadenome des Pankreas unterschieden werden.

## Literatur

- 1 ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors (2006) Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. In: de Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) Neuroendocrinology 84(3): 155–216
- 2 ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumors (2008) Part 2 – Midgut and Hindgut Tumors. In: de Herder W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B (eds) Neuroendocrinology 87(1): 1–63

## Intraoperative Diagnostik bei gastroenteropankreatischen Tumoren (GEP-Tumoren)

*J. Hoffmann*

Neuroendokrine Tumoren des Dünn- und Dickdarmes werden durch Standardresektionen behandelt und erfordern keine spezielle intraoperative Diagnostik. Im Gegensatz dazu wird bei Tumoren des Magens, des Duodenums und des Pankreas unter Umständen eine erweiterte intraoperative Diagnostik notwendig.

## Operative Exploration

Grundlage der Exploration von Duodenum und Pankreas ist die ausreichende intraoperative Mobilisierung und Freilegung. Dazu wird ein Kocher-Manöver nach Mobilisation der rechten Kolonflexur notwendig. Das Retroperitoneum wird rechts vom duodenalen C inzidiert und der Pankreaskopf auch von der Aorta mobilisiert, um eine bidigitale Palpation zu ermöglichen. Voraussetzung für die Exploration von Pankreaskorpus und -schwanz ist die zusätzliche Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum und die Mobilisation des Pankreas aus seiner retroperitonealen Lage. Zur adäquaten Exploration des Pankreasschwanzes muss manchmal die Milz aus ihren ligamentären Verbindungen mobilisiert werden. Nur ein adäquates Kocher-Manöver erlaubt die Beurteilung des häufig am kräftigsten ausgeprägten Pankreasparenchyms rechts neben der V. mesenterica inferior und im Bereich des Processus uncinatus. Es ist Voraussetzung für die intraoperative sonographische Untersuchung.

Die Durchführung des Kocher-Manövers ist auch Voraussetzung für die Längsduodenotomie, welche bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom ohne Nachweis eines endokrinen Pankreastumors durchgeführt werden muss (bei Patienten mit MEN1-Syndrom zum Nachweis der meist multiplen Duodenalwandgastrinome).

Die bimanuelle Palpation des erfahrenen endokrinen Chirurgen erreicht für endokrine Pankreastumoren eine Sensitivität von bis zu 95 % [8], welche zum Beispiel am Insulinom die intraoperative Ultraschalluntersuchung, das präoperative Venensampling, die Angiographie und die Computertomographie bei Weitem übertrifft. So zeigte eine Serie von 29 Patienten mit Insulinom eine Sensitivität der präoperativen Ultraschalluntersuchung, CT, MRI, selektiven Angiographie von 52 %, 44 %, 57 % und 82 %. Die bimanuelle Palpation erreichte hingegen eine Sensitivität von 96 %, welche in dieser Serie nur von der intraoperativen Ultraschalluntersuchung (100 %) übertroffen wurde [4].

### Intraoperative Diaphanie

Insbesondere bei sporadischen Gastrinomen und bei fehlendem Tumor im Pankreas kann zur Verbesserung der Tumordetektion nach ausreichendem Kocher-Manöver ein Gastroskop eingebracht werden, welches die Diaphanie im duodenalen C erlaubt. Insbesondere Tumoren, die kleiner als 0,5 cm im Durchmesser sind, können so detektiert werden. Ob durch Diaphanie die ansonsten empfohlene Längsduodenotomie vom Bulbus duodeni bis zum unteren Duodenalknie überflüssig wird, bleibt Gegenstand der Diskussion.

### Intraoperative Ultraschalluntersuchung

Durch die intraoperative Ultraschalluntersuchung ist insbesondere bei fehlendem intraoperativen Palpationsbefund eine relevante Steigerung der Detektionsrate von endokrinen Pankreastumoren möglich [9]. Besonders vorteilhaft erscheint bei dieser Methode die Lagebeurteilung zum Pankreasgang und damit die Entscheidungshilfe bei der Wahl des Resektionsverfahrens. Die Kombination von intraoperativem Ultraschall und bimanueller Palpation sollte beim Ersteingriff zu einer Sensitivität von mehr als 95 % führen [2]. Hierdurch wird die Notwendigkeit der früher durchgeführten blinden distalen Pankreatektomie auf nahezu Null reduziert.

Bei der Durchführung von laparoskopischen Pankreasresektionen ist die intraoperative laparoskopische Ultraschalluntersuchung obligatorisch [5, 11]. Nur hierdurch wird die Ultraschallgeführte Enukektion von Insulinomen sicher möglich [6].

### Endoskopische Ultraschalluntersuchung

Die endoskopische Ultraschalluntersuchung wurde in kleinen Serien zur präoperativen Diagnostik bei Verdacht auf ein Insulinom eingesetzt. Es kommen 7,5 MHz Sonden und gegebenenfalls die Dopplersonographie zur Unterscheidung des Tumors von Gefäßen zum Einsatz. Die Methode scheint Vorteile bei Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes zu bieten, wo diese schlecht tastbar sind. Insbesondere im Kopfbereich erlaubt die Methode eine exzellente Beurteilung der anatomi-

schischen Beziehung zum Pankreasgang [7]. Problematisch ist manchmal eine geringere Echogenität in der periampullären Zone, welche physiologisch ist. Hier kann es zu Fehldiagnosen kommen [10].

### Intraoperative Insulinbestimmung

Bisher wurde bei der Resektion von Insulinomen in der Regel intraoperativ der Blutzuckerserumspiegel nach der Tumorresektion bestimmt, welcher trotz fehlender Glukosezufuhr nach Entfernung des Insulin-produzierenden Tumors ansteigen sollte. Hier sind einige Probleme (z. B. Gefahr der Hypoglykämie bei fehlender Glukose-Infusion) beschrieben. Insgesamt war mit dieser Methode nur ein prädiktiver Wert zwischen 56 % und 81 % zur Bestimmung der kompletten Resektion in der Literatur zu finden [1]. Seit kurzem stehen in Analogie zu den Parathormonschnelltests bei der Parathyreoidektomie zur intraoperativen Bestimmung der Insulinkonzentration 8-Minuten-Immunochemilumineszenz-Insulin-Assays zur Verfügung [3]. Mit dem Schnelltest kann insbesondere bei Re-Eingriffen eine ausgedehnte abdominale Exploration vermieden werden. In Analogie zur Chirurgie des Hyperparathyreoidismus könnte die intraoperative Insulinbestimmung insbesondere bei der laparoskopischen Resektion von Insulinomen eine neue Rolle erlangen.

### Literatur

- 1 Amicura K, Nakamura R, Arai K, Kobari M, Mazuno S (2001) Role of intraoperative insulin monitoring in surgical management of insulinoma. *J Laparoendosc Advanc Surg Tech* 11: 193–199
- 2 Boettger TC, Junginger T (1993) Is preoperative radiographic localisation of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? *World J Surg* 17: 427
- 3 Carneiro DM, Levy JU, Irwin GL (2002) Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery* 32: 937–943
- 4 Falconi M, Molinari E, Carbognin G, Zamboni G, Bassi C, Pederzoli P (2002) *Chir Ital* 54: 597–604
- 5 Ihara M, Obara T (2002) Minimally invasive endocrine surgery: Laparoscopic resection of insulinomas. *Biomed Pharmacol Ther* 56 (Supplement 1): 227–230

- 6 Mahoon D, Allen E, Rhodes M (2002) Laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 16: 700–702
- 7 Nesje LB, Varhaug JG, Husebyeis, Odegaard S (2002): Endoscopic ultrasonography for preoperative diagnosis and localisation of insulinomas. *Scand J Gastroenterol* 37: 732–737
- 8 Richards ML, Gauger PG, Thompson NW, Kloos RG, Jorando TJ (2002) Pitfalls in the surgical management of insulinoma. *Surgery* 132: 1040–1049
- 9 Rothmund M, Angelini L, Brunt M et al (1990) Surgery of benign Insulinoma: An international review. *World J Surg* 14: 393 ff
- 10 Savides TJ, Gress FG, Zaidi SA, Ickenberry SO, Hawes RH (1996) Detection of embryologic ventral pancreatic parenchyma with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 43: 14–19
- 11 Tagaya N, Kasama K, Suzuki N, Taketsuka S, Hori K, Furihata M, Kobota K (2002) Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature. *Surg Endosc*

## Chirurgische Therapie

### NET des Magens

#### *H. Vogelsang*

Der überwiegende Anteil neuroendokriner Tumoren des Magens entsteht auf dem Hintergrund einer Hypergastrinämie. Die Hypergastrinämie ist in der großen Mehrzahl der Fälle Folge einer autoimmunen chronisch-atrophen Korpusgastritis mit Verlust der Hauptzellen, was zur Achlorhydrie des Magens führt. Nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle ist die Hypergastrinämie durch ein Zollinger-Ellison-Syndrom im Rahmen eines Gastrinoms als sporadische Tumorerkrankung oder auf dem Boden einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 bedingt. Die Hypergastrinämie führt zur Hyperplasie (linear, mikronodulär, adenomatoid) und gegebenenfalls zur Dysplasie. Beide Veränderungen werden als „tumor like lesion“ in der WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren geführt [1]. Zielstruktur des Hyperplasiereizes durch die Hypergastrinämie ist die enterochromaffinähnliche (ECL)-Zelle, wodurch es zur Ausbildung meistens kleiner, überwiegend weniger als 1 cm großen und häufig multiplen neuroendokrinen Tumoren in Korpus und Fundus kommt, die gemäß der älteren Nomenklatur als Karzinoide, bei multiplem Auftreten auch als Karzinoidose be-

zeichnet wurden (Abbildung 1). Da diese neuroendokrinen Tumoren selten eine Größe von über 1 cm erreichen, ist das Auftreten von Lymphknoten- oder hämatogenen Metastasen selten (Tabelle 1). Sie weisen alle Kriterien eines benignen Verhaltens auf und sollten daher allenfalls diagnostisch endoskopisch reseziert und einer entsprechenden Verlaufsbeobachtung zugeführt werden (Tabelle 2). Während im Rahmen der neuroendokrinen Tumoren auf dem Boden der chronisch-atrophen Gastritis (Typ 1 des Magen-NET) das Auftreten der inkompletten bzw. kompletten intestinalen Metaplasie mit erhöhtem Risiko für ein Adenokarzinom des Magens zu berücksichtigen ist, bedarf es im Rahmen der neuroendokrinen Tumoren bei sporadischen Gastrinomen (nur in 1–3 % sporadischer Gastrinome) bzw. bei MEN1-Erkrankung (23–29 % der MEN1-Erkrankungen) (Typ 2 des Magen-NET) einer Behandlung der Grunderkrankung. Da diese neuroendokrinen Tumoren auch Größen über 1–2 cm erreichen können, besteht hier eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung (Tabelle 1). Daher muss in Einzelfällen über eine

*Tabelle 1.* Metastasierung und Prognose der ECL-Zell-Karzinoide des Magens.

|       | Lymphknotenmetastasen | Hämatogene Metastasen | Letalität |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Typ 1 | 5 %                   | 2,5 %                 | selten    |
| Typ 2 | 30 %                  | 10 %                  | 10 %      |
| Typ 3 | 71 %                  | 69 %                  | 27 %      |

*Tabelle 2.* Besonderheiten bei NET Magen.

|  |
|--|
| – Selten funktionelle Aktivität (Histamin, selten Serotonin)                             |
| – Differenzialdiagnose der Hypergastrinämie  |
| – Adenokarzinomrisiko bei chronisch-atropher Gastritis (CAG) mit intestinaler Metaplasie |
| – Ausschluss MEN1  |
| – Endoskopische oder minimal-invasive Therapie unter Beachtung der Prognosefaktoren      |
| – Mikrokarzinoidose und Lebermetastase! (möglich aber selten)                            |
| – Mischtumoren/Kollisionstumoren (selten)  |
| – Stellenwert der Antrektomie allenfalls experimentell                                   |

diagnostische Sicherung durch endoskopische, kombiniert endoskopisch-laparoskopische oder offene lokale Resektion hinaus auch eine resektive Maßnahme des Magens mit Lymphadenektomie und z. B. Lebermetastasenresektion erfolgen (Tabelle 3) [2, 3, 4].

Auch ohne Hypergastrinämie und konsekutive Hyperplasie können sporadische neuroendokrine Tumoren aus ECL-Zellen entstehen, die in jeder Lokalisation des Magens und meistens solitär zu finden sind (Abbildung 1). Ihre Größe ist überwiegend über 2 cm. Sie weisen häufig Kriterien einer Malignität auf (Tabelle 4). Daher ist nur bei kleinen solitären ECL-Tumoren ohne Hypergastrinämie (Typ 3 des Magen-NET) eine endoskopische Resektion ausreichend, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bedarf es einer resektiven Maßnahme mit systematischer Lymphadenektomie im Sinne einer D2-Resektion (Tabelle 2). Bei entsprechender Größe und

Vorliegen maligner Kriterien ist mit einer hämatogenen Metastasierung zu rechnen, die, wenn möglich, einer chirurgischen Maßnahme zuzuführen ist. Die Mehrzahl dieser Typ 3-NET entspricht einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom des Magens. Nur ein kleiner Prozentsatz neuroendokriner Tumoren des Magens erreicht eine Größe typischer fortgeschrittener Adenokarzinome mit insgesamt häufiger lymphogener und hämatogener Metastasierung und außerordentlich schlechter Prognose. Diese werden als niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome bezeichnet und nach den onkologischen Regeln eines Adenokarzinoms des Magens behandelt [5]. Grundsätzlich ist die Endosonographie eine geeignete Methode zur Bestimmung der Infiltrationstiefe, insbesondere für Tumoren größer als 1 cm. Eine Infiltration jenseits der Submukosa sollte ein weiteres Staging einschließlich Schnittbilddiagnostik und Soma-

Tabelle 3. Therapie der ECL-Zell-Karzinome des Magens.

| < 1 cm und günstige Prognosefaktoren             | > 1 cm und < 2 cm und günstige Prognosefaktoren | > 2 cm oder ungünstige Prognosefaktoren         |
|--|---|---|
| Typ 1 Überwachung                                | EMR*/(EFTR/LER)                                 | Resektion mit LA                                |
| Typ 2 Überwachung (Therapie der Grunderkrankung) | EMR*/(EFTR/LER) (Therapie der Grunderkrankung)  | Resektion mit LA (Therapie der Grunderkrankung) |
| Typ 3 EMR/(EFTR) (LER)                           | LER/(offene Resektion)                          | Resektion mit LA                                |

EMR: endoskopische Mukosaresektion

EFTR: endoscopic full thickness resection

LER: laparoskopisch-endoskopische Resektion

Resektion: subtotale Magenresektion oder Gastrektomie

LA: systematische Lymphadenektomie

\* Endosonographie ohne Infiltration der Muscularis propria

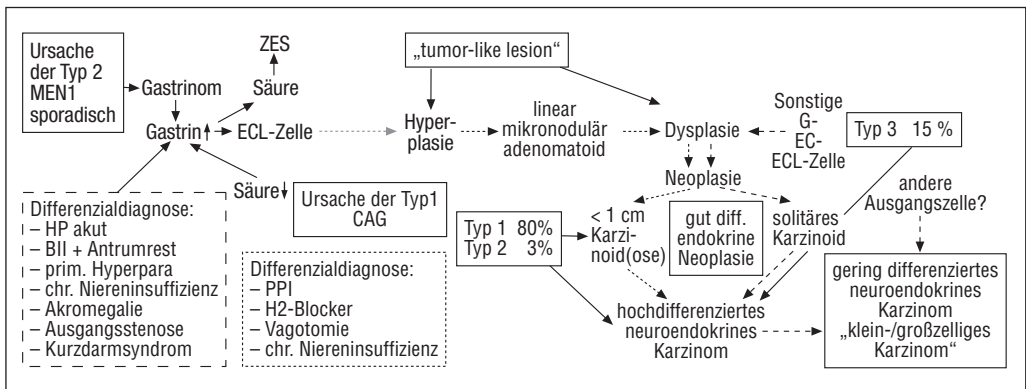


Abbildung 1. Pathophysiologie und Pathologie der Magen-NET

tostatinrezeptor-Darstellung induzieren. Im Rahmen einer pH-Metrie kann die Hypo- oder die Hyperazidität des Magens bei Typ1- bzw. Typ2-Tumoren nachgewiesen werden. Die vorliegende Autoimmunerkrankung bei Typ1-Tumoren bedarf gegebenenfalls der weiteren Abklärung. Eine Chromograninbestimmung im Serum kann zur Verlaufsbeurteilung insbesondere bei hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen eingesetzt werden. Eine Verlaufsbeobachtung benigner Befunde ist in jährlichen, maligner Befunde in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad und vom Tumorstadium in drei- bis sechsmonatigen Abständen angeraten [5].

Alle zuvor erwähnten neuroendokrinen Tumoren des Magens sind hormonell inaktiv. Nur wenige neuroendokrine Tumoren gehen von der Enterochromaffinzelle oder der Gastrinzelle aus und können dann entsprechend Serotonin oder Gastrin intrazellulär bilden bzw. sezernieren.

Während einerseits die endoskopische Resektion kleiner neuroendokriner Tumoren (bis maximal sechs) unter diagnostischen Gesichtspunkten unumstritten ist und andererseits für größere hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome bzw. niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome eine resektive Maßnahme bzw. eine Gastrektomie mit systematischer Lymphadenektomie die Standardtherapie darstellen, kann für Tumoren mittlerer Größe (1–2 cm) auch ein minimal-invasives Vorgehen im Sinne einer endoskopischen transmuralen Resektion bzw. eines laparoskopisch-endoskopisch kombinierten Vorgehens sinnvoll sein, um eine exakte histopathologische Diagnose (Infiltrationstiefe, Gefäßinvasion, Mitosenzahl, Proliferationsindex) mit Festlegung des biologischen Potenzials des Tumors vorneh-

men zu können. Hiervon abhängig erfolgt eine Verlaufsbeobachtung oder ergänzende resektive Maßnahme. Zukünftig könnte gegebenenfalls eine ergänzende Sentinel-Lymphknotenexstirpation über das Ausmaß der Lymphadenektomie entscheiden.

Werden mehr als sechs Tumoren vom Typ 1 nachgewiesen, kann eine Resektion in Kombination mit einer Antrektomie zur Beseitigung der Hypergastrinämie erwogen werden. Die Antrektomie ist zur Therapie der Hypergastrinämie im Rahmen einer chronisch-atrophen Gastritis mit Mikrokarzinoidose des Magens in zirka 80 % der Fälle effektiv, wird aber kaum durchgeführt [6, 7]. Die Besonderheiten neuroendokriner Tumoren des Magens sind zusammenfassend in der Tabelle 2 dargestellt.

### Zusammenfassung

Die überwiegende Anzahl neuroendokriner Tumoren des Magens sind funktionell inaktiv und entstehen auf dem Boden einer ECL-Hyperplasie als Folge einer Hypergastrinämie bei chronisch-atropher Gastritis. Hier bedarf es eines limitierten endoskopisch-diagnostischen Vorgehens sowie einer Verlaufsbeobachtung. Ist eine Hypergastrinämie als Ursache eines neuroendokrinen Tumors auszuschließen, handelt es sich meist um eine solitäre sporadische Manifestation eines neuroendokrinen Tumors, der je nach Größe und damit verbundenem biologischen Potenzial einem lokal limitierten Vorgehen bzw. einer onkologisch-resektiven Maßnahme mit Lymphadenektomie zugeführt wird. Endoskopische bzw. laparoskopische Vollwandresektionen können bei noch unklarem biologischen Verhalten und mittlerer Tumorgöße eine diagnostische Sicherheit erzielen. Niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome sind groß und selten, ihre chirurgische Therapie folgt den Regeln der onkologischen Magenchirurgie.

Tabelle 4. Gut differenzierte endokrine Neoplasie – ECL-Zell-Karzinome.

| Benignes Verhalten   |               | Malignes Verhalten |
|----------------------|---------------|--------------------|
| Mukosa/<br>Submukosa | Ausdehnung    | Muskularis         |
| nein                 | Angioinvasion | ja                 |
| nein/wenige          | Mitosen       | ja/viele           |
| < 1 cm               | Größe         | > 1 cm             |
| Typ 1/2              | ECL-Typus     | Typ 3              |

### Literatur

- 1 World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of endocrine organs (2004). IARC, Lyon
- 2 Rindi G, Azzoni C, La RS, Klersy C, Paolotti D, Rappal S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E

- (1999) ECL Cell Tumor and Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma of the Stomach: Prognostic Evaluation by Pathological Analysis. *Gastroenterology* 116: 532–542
- 3 Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT (2004) Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome: a Prospective Study of 107 Cases and Comparison With 1009 Cases From the Literature. *Medicine (Baltimore)* 83: 43–83
  - 4 Norton JA, Melcher ML, Gibril F, Jensen RT (2004) Gastric Carcinoid Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia-1 Patients With Zollinger-Ellison Syndrome Can Be Symptomatic, Demonstrate Aggressive Growth, and Require Surgical Treatment. *Surgery* 136: 1267–1274
  - 5 Ruszniewski P, Delle FG, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G (2006) Well-Differentiated Gastric Tumors/Carcinomas. *Neuroendocrinology* 84: 158–164
  - 6 Eckhauser FE, Lloyd RV, Thompson NW, Raper SE, Vinik AI (1988) Antrectomy for Multicentric, Argyrophil Gastric Carcinoids: a Preliminary Report. *Surgery* 104: 1046–1053
  - 7 Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW (1992) Rapid Regression of Enterochromaffinlike Cell Gastric Carcinoids in Pernicious Anemia After Antrectomy. *Gastroenterology* 102: 1409–1418

### **NET des Pankreas (Insulinom, Gastrinom, funktionell nichtaktive NET)**

*P. Berberat, J. Hoffmann*

Auch bei den neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist die operative Entfernung die einzige kurative Behandlungsmethode. Im Unterschied zu den häufigen dukталen Pankreas-karzinomen sind neuroendokrine Pankreastumoren oft auch benigne (z. B. Insulinom) oder zeigen auch in ihrer malignen Form einen wesentlich günstigeren Verlauf. Dies führte in den letzten Jahren zu spezifischen chirurgischen Therapieoptionen, welche von der limitierten lokalen Eukleation beim Insulinom bis zur zyto-reduktiven Resektion beim hepatisch metastasierten nichtfunktionellen Karzinom reichen.

#### **Operative Therapie des Insulinoms**

Die Insulinome, die häufigsten endokrinen Tumoren des Pankreas (25 %), sind meist klein und

gutartig. Stark vereinfacht gilt die 10 %-Regel: Etwa 10 % der Insulinome sind maligne (meistens korreliert mit einer Tumorgöße von mehr als 2 cm), zirka 10 % sind multipel und weitere 10 % kommen im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 vor (siehe Kapitel Multiple endokrine Neoplasien).

Grundsätzlich gilt beim Insulinom die parenchymsparende und lokale Resektion als Standard. Dies wird erst ermöglicht durch eine präzise prä- und/oder intraoperative Lokalisationsdiagnostik. EUS, Spiral-CT, MRT oder DOPA-PET/CT gehören heute zur Standarddiagnostik, wobei die EUS als Standard mit bis zu 90 % Sensitivität eine sehr wertvolle Methode darstellt. Intraoperativ ist immer das gesamte Pankreas freizulegen und bidigital zu palpieren (10 % multiple Tumoren). In Kombination mit der intraoperativen Sonographie (Herde bis 2–3 mm) können so annähernd 100 % der Insulinome erfolgreich lokalisiert werden.

Die meisten Insulinome können schließlich lokal enukleiert werden. Meist gelingt so eine tumor-nahe Entfernung aus dem Pankreasparenchym mit einem Randsaum gesunden Gewebes unter Schonung der Pankreasgänge, welche gegebenenfalls ligiert werden müssen. In manchen spezialisierten Zentren wird die Eukleation und auch die Pankreasschwanz-Resektion mit vergleichbaren Resultaten auch laparoskopisch durchgeführt [1]. In Zentren für Pankreaschirurgie können diese Verfahren mit einem entsprechend geringen Pankreasfistelrisiko durchgeführt werden. Bei größeren Tumoren (mehr als 2 cm) und/oder Malignitätsverdacht kommen auch klassische Resektionsarten, wie die Segmentresektion, die Pankreaslinksresektionen, die Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektionen oder auch die Whipple-Operation zur Anwendung. Die Diagnose der Malignität basiert bekanntlich auf dem Vorhandensein lokaler Invasion, Lymphknoten- und/oder Lebermetastasen.

Erhärtet sich der Malignitätsverdacht intraoperativ, ist eine radikale Resektion mit peripankreatischer Lymphadenektomie durchzuführen.

Aufgrund der vorteilhaften biologischen Charakteristika auch der malignen Insulinome kann eine multiviszzerale Resektion durchaus indiziert

sein, sofern es technisch und vom Allgemeinzustand des Patienten möglich ist. Auch bei nicht mehr R0-resektablen Tumoren kann zur Minderung der Hormonsekretion und der damit verbundenen Symptomatik ein palliatives Tumor-Debulking in Abwägung der zentrumseigenen eingriffsbezogenen Morbidität und Mortalität durchgeführt werden. Kürzlich konnte in einer Serie von 28 Patienten mit malignem Insulinom und synchronen Lebermetastasen gezeigt werden, dass eine simultane Resektion von Primärtumor und synchronen Lebermetastasen bei technischer Resektabilität sinnvoll ist. Es zeigte sich erstaunlicherweise, dass Patienten mit einer Debulking-Operation (R2-Resektion) mit einem 5-Jahres-Überleben von 67 % im Vergleich zur R0- und R1-Resektion mit einem 5-Jahres-Überleben von 76 % vergleichbar gute Ergebnisse bei guter Lebensqualität aufwiesen [2].

Sollte man bei der chirurgischen Exploration den Tumor nicht lokalisieren können, wird von einer blinden Resektion abgesehen und nach Beendigung der Operation der Patient einer erneuten intensiven Diagnostik zugeführt (Ausschluss Diabetes mellitus factitia und selektive arterielle Stimulationstests) [3].

Die Möglichkeit einer adulten Nesidioblastose wird bis heute kontrovers diskutiert. Bei vermutter diffuser Erkrankung des Inselzellorgans ist die subtotale Pankreasresektion unter Belassung eines Saums Pankreasgewebe im duodenalen C wohl als das Operationsverfahren der Wahl zu bezeichnen. Diese Indikation sollte jedoch nur ausschließlich an Zentren nach intensiver Diagnostik und Nutzen-Risiko-Abschätzung durchgeführt werden. Der damit einhergehende pankreoprive Diabetes ist allerdings gerade bei älteren Patienten mit einer hohen Morbidität vergesellschaftet.

### Operative Therapie beim Gastrinom

Die operative Entfernung ist auch beim Gastrinom das einzige therapeutische Verfahren mit kurativem Ansatz. Präoperativ muss geklärt werden, ob der Tumor sporadisch (70 %) oder hereditär (30 %, MEN1-assoziiert) ist, da sich die operative Taktik unterscheidet. Bei sporadischen Gastrinomen handelt es sich fast immer um solitäre Primärtumoren im Duodenum (60 %) oder im Pankreas (40 %), während bei MEN1-Patien-

ten überwiegend multiple Duodenalwandgastrinome (90 %) nachweisbar sind mit gelegentlich zusätzlichen endokrinen Tumoren im Pankreaskopf (wie Insulinome oder andere Peptidome).

Bei der Verdachtsdiagnose Gastrinom aufgrund der biochemischen Daten ist die Indikation zur chirurgischen Exploration mit oder ohne lokalisationsdiagnostischen Tumornachweis gegeben. Wie beim Insulinom wird intraoperativ das gesamte Pankreas mobilisiert, bidigital palpirt und sonographisch untersucht. Eine grundsätzliche Duodenotomie zum Ausschluss von kleinen submukösen Gastrinomen wird noch kontrovers diskutiert, sollte aber bei MEN1 und unauffälligem Pankreas durchgeführt werden.

Gastrinome müssen als potenziell bösartig betrachtet werden. Deshalb sollte eine radikale Resektion mit Lymphadenektomie angestrebt werden. Bei kleinen duodenalen Tumoren ( $\leq 5$  mm) kann lokal die Mukosa reseziert werden. Diese Tumoren zeigen eine äußerst gute Prognose mit 10-Jahres-Überlebensraten von ungefähr 90 %. Größere Tumoren verlangen eine Duodenektomie oder bei Invasion in den Pankreaskopf eine Whipple'sche Operation. Bei lokalisierten Lebermetastasen ist auch deren Resektion sinnvoll. Die pankreatischen Gastrinome metastasieren früher und zeigen dementsprechend nur 10-Jahres-Überlebensraten von 60 % [4].

Basierend auf signifikant besseren Überlebensraten nach Resektion gegenüber medikamentöser Therapie (15-Jahres-Überlebensrate: 98 % versus 74 %) sollte grundsätzlich die operative Lösung angestrebt werden [5].

Trotzdem ist auch hier die blinde Resektion bei Negativexploration obsolet, da auch bei sehr hohen Gastrinwerten durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern eine gute Lebensqualität mit vertretbarer Prognose erreichbar ist.

### Spezielles operatives Vorgehen beim MEN1-Syndrom

Bei MEN1-Patienten ist in 30–75 % das Pankreas involviert (Gastrinome 20–60 %, Insulinome 30 %, nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren 50 %). Diese Tumorerkrankungen sind für 50 % der Todesfälle bei MEN1-Patienten verantwortlich.

Bei Insulinomen bei MEN1 wird bis heute eine ausgedehnte Pankreaslinksresektion mit gegebenenfalls zusätzlicher Enukleation von Tumoren aus dem Pankreaskopf angestrebt [6]. Aufgrund der hohen Rezidivgefährdung erscheint nur die ausgedehnte Resektion ausreichende Sicherheit und Schutz vor einem Rezidiv zu bieten. Es gibt Stimmen, die aufgrund der Multifokalität und der damit verbundenen geringen Heilungschancen eine Operation immer noch kritisch sehen.

Beim Zollinger-Ellison-Syndrom wird oft zunächst der Hyperparathyreoidismus behandelt werden, da die Hyperkalzämie die Hypergastrinämie verstärkt. Diese Gastrinome sind häufig im Duodenum lokalisiert und neigen im Gegensatz zu pankreatischen Gastrinomen seltener zur hepatischen und/oder Lymphknotenmetastasierung. Im Vergleich zu den sporadischen Gastrinomen wird im Rahmen von MEN1 auch hier die Rolle der Chirurgie kontrovers diskutiert. Studien zeigten, dass nach Resektion nur wenige Patienten wirklich geheilt werden (5–20 %) [7]. Einige Zentren lehnen deshalb eine Operation in diesem Fall ab und verfolgen eine rein konservative Therapie. Bei Entschluss zur operativen Therapie sollte bei pankreatischen Gastrinomen als Standardoperation die Pankreaslinksresektion (milzerhaltend) bis rechts neben die Pfortader und die Tumor-Enukleation im Pankreaskopf wie beim Insulinom durchgeführt werden. Weiterhin sollte nach Durchführung eines Kocher-Manövers eine Längsduodenotomie durchgeführt werden, um multiple kleine Gastrinome zu sichten und zu exzidieren [8]. Die Alternative stellt die Whipple-Operation dar. Aufgrund der kompletten Entfernung des Duodenums bei der Whipple-OP wird gehofft, langfristig einen höheren Anteil an biochemischen Heilungen zu erreichen.

#### Operative Therapie bei nichtfunktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren

Durch verbesserte Diagnostik ist in den letzten Jahren die Inzidenz von nichtfunktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren signifikant gestiegen, sodass sie bis zu 50 % der endokrinen Pankreastumoren heute ausmachen. Hypervaskularisierte Läsionen in der CT, positives Octreotid-Scan und/oder erhöhtes Chromogranin A im Serum und pankreatisches Polypeptid führen

oft zur Verdachtsdiagnose. Auch wenn sich diese Tumoren im Allgemeinen durch eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu den duktalem Adenokarzinomen auszeichnen, ist ihr Verhalten äußerst variabel: Manche wachsen sehr langsam und metastasieren kaum, andere zeigen eine rasche Progression mit früher Metastasierung in Lymphknoten und Leber. Ein hoher Proliferationsindex (Ki67 > 5 %) scheint auf ein aggressives Verhalten hinzuweisen.

Eine radikale Resektion sollte immer angestrebt werden. Aufgrund der guten Prognose sollten nach individuellen Entscheidungen im interdisziplinären Team auch ausgedehnte Operationen mit Leberresektion und lokalem Gefäßersatz an chirurgischen Pankreaszentren erwogen werden. So können bei R0-Resektionen, unabhängig vom Ausmaß der Operation, 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 60 % erreicht werden, bei operativen Mortalitäten unter 5 % und annehmbarer Morbidität zwischen 20 % und 30 % [9, 10, 11]. Für reine Debulking-Operationen in palliativer Absicht gibt es bisher keine wirklich positiven Daten [12].

#### Literatur

- 1 Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G, van Eijk CH, de Herder WW, van Muiswinkel JM, Bruining HA, Bonjer HJ (2000) Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 128: 386–391
- 2 Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM (2002) Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery* 132: 976–982; discussion 982–973
- 3 de Herder WW, Niederle B, Scazecz JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D (2006) Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 84: 183–188
- 4 Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G (2006) Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84: 173–182
- 5 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, Jensen RT (2006) Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 244: 410–419

- 6 O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, Service FJ, Grant CS (1994) Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 18: 488-493; discussion 493-484
- 7 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT (1999) Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 341: 635-644
- 8 Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT (2004) Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 239: 617-625; discussion 626
- 9 Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O (2004) Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 28: 1248-1260
- 10 Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch DK, Zielke A, Ramaswamy A, Rothmund M (2006) An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 244: 845-851; discussion 852-843
- 11 Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, Yao JC, Perrier ND, Lee JE, Evans DB (2005) Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumors. *J Surg Oncol* 89: 170-185
- 12 Falconi M, Plockinger U, Kwakkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goetzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY (2006) Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 84: 196-211

## **NET des Dünndarm, Meckel, Appendix, Kolon, Rektum, Lebermetastasen**

*J. Hoffmann*

### Neuroendokrine Tumoren (NET) des Jejunum/Ileum

Oft handelt es sich bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarmes um gut differenzierte Serotoninproduzierende enterochromaffine (EC) Tumoren. Der relative Anteil an den neuroendokrinen Tumoren beträgt insgesamt zirka 25 %. Somit sind Dünndarm-NET etwa zehnmal häufiger als NET des Pankreas oder des Magens und neben der Appendix (zirka 40 % der GEP NET) die häufigste Lokalisation. Dies spiegelt sich auch in den kürzlich publizierten Daten der Connecticut Tumor Registry wieder, in der 1260 Dünndarmtu-

moren eingeschlossen wurden. Hier zeigt sich lokalisationsabhängig ein Anteil von Karzinoiden bei Tumoren im Ileum von 50 %, während im Duodenum 50 % Adenokarzinome nachweisbar waren [1]. Im Gegensatz zu GIST (gastrointestinale Stromatumoren), die klinisch häufig durch Blutungsepisoden auffallen oder Lymphomen des Dünndarm, welche oft zur Perforation führen, induzieren Dünndarmkarzinome oft das klinische Bild des Ileus [2]. So wird die Diagnose NET Dünndarm bei bis zu 50 % der Patienten anlässlich einer Laparotomie wegen Dünndarmileus gestellt. Durch die mesenteriale Lymphknotenmetastasierung und die typische desmoplastische Reaktion kommt es zur Raffung des Mesenteriums mit lokaler Obstruktion des Darmes. Ansonsten führt die desmoplastische Reaktion manchmal zu abdominellen Schmerzattacken, die häufig nicht richtig interpretiert werden und erst spät zum Zeitpunkt der Laparoskopie oder Laparotomie ätiologisch geklärt werden.

Bei Vorliegen einer Flush-Symptomatik ist in der Regel bereits eine Lebermetastasierung eingetreten. Das Karzinoid-Syndrom mit Flush, Diarrhö, Rechtsherzklappen-Fibrose und Bronchialobstruktion tritt bei etwa 20 % der Patienten auf [3].

### Operative Taktik

Generell gilt vorneweg, dass die Primärtumoresektion sowohl bei Lymphknotenmetastasierung als auch bei hepatischer Metastasierung immer indiziert und mit einer besseren Prognose vergesellschaftet ist [4]. Zu beachten ist, dass in einzelnen Serien bei Dünndarmkarzinoiden unter 1 cm Durchmesser bis zu 84 % Lymphknotenmetastasen beschrieben wurden [5]. Bei Tumoren über 2 cm Größe ist nahezu immer von Lymphknotenmetastasen auszugehen [6]. Daraus folgt, dass bei Vorliegen oder Verdacht auf einen neuroendokrinen Dünndarmtumor immer eine entsprechende Lymphknoten-dissektion durchzuführen ist (gegebenenfalls als Debulking unter Belassung der Äste bzw. des Hauptstamms der A. mesenterica superior) [7]. Generell kann als operative Taktik gelten, limitierte Darmresektionen zur Wiederherstellung der Passage durchzuführen sowie eine entsprechende Dissektion von Lymphknotenmetastasen [7]. Abgeraten wird von der Durchführung

von Bypass-Operationen oder inneren Umleitungen, da diese aufgrund der desmoplastischen Reaktion innerhalb eines kurzen Zeitintervalls mit dem erneuten Auftreten eines Ileus vergesellschaftet sind.

#### Indikation zur Nachresektion

Da Rezidive häufig von nicht im Rahmen der Erstoperation entfernten Lymphknoten ausgehen, sollte bei inadäquater Primärtherapie ohne zentrale Lymphadenektomie eine Nachresektion in einem Zentrum mit entsprechender Expertise erfolgen. Intraoperativ müssen NET-Zweitumoren (20–40 % der Fälle) durch sorgfältige Exploration ausgeschlossen werden. Routinemäßig sollte postoperativ zur Komplettierung des Staging und zum Ausschluss von Zweitmalignomen (Kolonkarzinomen) eine Koloskopie erfolgen. Generell wird im Rahmen der Tumorsektion die prophylaktische Cholezystektomie zur Vermeidung von Komplikationen nach TACE (Gallenblasennekrose) empfohlen [8].

#### Multilokulärer Tumorsitz

Auch bei multilokulärem Tumorsitz in CT, SRS oder bei der intraoperativen Palpation (bis 20 % der Patienten) ist eine chirurgische Resektion zur Vermeidung von lokalen Komplikationen sinnvoll [8].

#### Palliative Chirurgie

In einer großen Serie von Patienten mit Dünndarmkarzinoiden konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Resektion trotz des Vorliegens von mesenterialen Lymphknotenmetastasen, die nicht resektabel waren, ein etwa doppelt so hohes medianes Überleben im Vergleich zu Patienten, deren Primärtumor nicht reseziert wurde, herbeiführte (medianes Überleben 7,4 versus 4,0 Jahre,  $p < 0,01$ ). Wenn beim Primäreingriff eine erfolgreiche Exzision der mesenterialen Metastasen erreicht wurde, war das Überleben signifikant länger, als wenn dies nicht der Fall war. Dies kann auch durch einen Selektionsfehler bedingt sein (fehlende Resektabilität = weiter fortgeschrittener Tumor). Die Resektion des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen führte zu einer signifikanten Reduktion von tumorassoziierten Symptomen auch bei manifester Leber-

metastasierung [4]. Die aktuellen Leitlinien der ENETS formulieren wie folgt: Die palliative Chirurgie der NET des Jejunum/Ileum hat zum Ziel, dass die Lebermetastasen das einzige persistierende Problem bleiben. Geeignet sind die Patienten, die durch lokale Maßnahmen symptombezogen therapierbar sind.

Prä- und postoperativ wird die Bestimmung der Chromogranin A-Aktivität im Serum zur Verlaufsbeurteilung nach Resektion empfohlen. Der Anstieg der Chromogranin A-Aktivität nach Jahren kann hinweisend auf ein Tumorzidiv sein, wobei Daten zur Nachsorge und deren Einfluss auf die Prognose nicht vorliegen. Es sollte bei Patienten mit Karzinoidsyndrom immer präoperativ die Vorstellung beim Kardiologen mit der Fragestellung der Endokardfibrose erfolgen nach entsprechender transthorakaler Echokardiographie. Eine präoperative Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga ist bei funktionell aktiven NET zur Vermeidung einer Karzinoidkrise sinnvoll (siehe Abschnitt Besonderheit der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren).

#### Neuroendokrine Tumoren (NET) des Meckel-Divertikels

Es handelt sich um extrem seltene NET im Meckel-Divertikel. Auch kleine NET im Meckel-Divertikel können metastasieren. NET im Divertikel sind durch Dünndarmresektion und Lymphknotendisektion des zugehörigen Lymphabstromgebiets zu behandeln.

#### Neuroendokrine Tumoren der Appendix

NET der Appendix werden meist zufällig anlässlich einer laparoskopischen oder offenen Appendektomie anhand der Histologie diagnostiziert und repräsentieren die häufigsten NET überhaupt mit einer Gesamthäufigkeit von zirka 40 %. Die häufigere Diagnosestellung bei Frauen wird mit deren höherer Appendektomie-Rate korreliert. Die Tumoren finden sich bei zwei Drittel der Patienten an der Appendixspitze. Nur etwa 20 % sind in der Appendixmitte und nur etwa 10 % an der Appendixbasis lokalisiert. Diese anatomische Besonderheit bedingt, dass in der Regel die einfache Appendektomie ausreichend radikal zur Tumorbehandlung ist.

### Laparoskopische Appendektomie

In einigen Zentren wurde mittlerweile die offene Appendektomie durch die laparoskopisch durchgeführte Appendektomie ersetzt. Zur Frage, ob die laparoskopische Resektion bezüglich der lokalen Radikalität und des Outcome vergleichbare Ergebnisse liefert, liegen nur wenige Arbeiten vor. Autoren aus Gent verglichen retrospektiv ihre Ergebnisse zwischen 1991 und 2003 bei  $n = 39$  Patienten mit Appendixkarzinoid, die wegen des Verdachts auf eine akute Appendizitis offen ( $n = 18$ ) und laparoskopisch ( $n = 21$ ) operiert worden waren. Bei 64 % der Patienten lag zusätzlich zum neuroendokrinen Tumor eine Appendizitis vor. Die mittlere Tumorgröße betrug 1,1 cm in der Laparoskopie-Gruppe und 0,4 cm in der offenen Appendektomie-Gruppe. Es bestanden keine Unterschiede bei der Anzahl von R1-Resektionen oder Hemikolektomien ( $n = 5$  bei laparoskopischer Appendektomie,  $n = 4$  bei offener Appendektomie, davon zweimal intraoperative Diagnose eines Kolonkarzinoms) bei einer Konversionsrate auf die offene OP von weniger als 10 % in der Laparoskopie-Gruppe. Das kumulative Überleben unterschied sich bei einer Beobachtungszeit von 4–132 Monaten nicht zwischen den Gruppen, sodass ein NET der Appendix gemäß diesen Autoren keine Kontraindikation zur laparoskopischen Appendektomie darstellt.

### Tumorgröße und Metastasierung

Zwei Drittel der NET des Appendix sind bei Diagnosestellung kleiner als 1 cm und nur wenige (etwa 10 %) größer als 2 cm [6]. Nur bei Tumoren über 2 cm Durchmesser ist eine relevante Metastasierungsrate von etwa 30 % beschrieben, Tumoren unter 1 cm metastasieren quasi nie.

### Indikation zur Nachoperation

Die Kriterien zur Nachresektion bei inzidenteller Diagnose eines Karzinoids der Appendix sind gegenwärtig aufgrund der dünnen Datenlage weiterhin Gegenstand der Diskussion. Die Nachresektion im Sinne einer Hemikolektomie rechts sollte innerhalb von 3 Monaten nach Primärresektion erfolgen und kann mit vergleichbar gutem Ergebnis laparoskopisch durchgeführt werden. Während einige Gruppen in Einzelfällen sogar die Nachresektion der Mesoappendix bei Tumoren von 0,2–1 cm Durchmesser (MW 0,6 cm)

durchführten [9], wird generell bei Tumoren über 2 cm die Hemikolektomie rechts empfohlen. Der Hemikolektomie rechts ist der Vorzug gegenüber der Ileozökalresektion zu geben, da diese nicht zu einer angemessenen Entfernung des zugehörigen Lymphabflussgebietes führt. Neben der Tumorgröße sollte insbesondere im Grenzbereich zwischen 1 cm und 2 cm Tumorgröße die histologische Differenzierung, unter anderem klassifiziert nach *Capella*, berücksichtigt werden [10]. Hierbei wird unterschieden zwischen benignen, funktionell aktiven, hochdifferenzierten Tumoren kleiner als 2 cm ohne Ausbreitung in die Mesoappendix (Typ A) und funktionell inaktiven, hochdifferenzierten Tumoren größer als 2 cm mit Ausbreitung in die Mesoappendix (Typ B). Bei Typ C handelt es sich um funktionell inaktive, hochdifferenzierte Tumoren mit einer Größe über 3 cm mit tiefer Ausbreitung in die Mesoappendix, wohingegen Stadium D funktionell inaktive oder aktive, niedrig differenzierte Tumoren jeder Größe und Ausbreitung (klein- oder intermediärzelliges Karzinom und großzelliges Karzinom) zu verstehen sind. Es wird bei Stadien B–D eine Hemikolektomie rechts empfohlen. Bei Tumoren unter 2 cm genügt auch bei jüngeren Patienten im Stadium A nach *Capella* die Appendektomie [11]. Die Indikation zur Nachoperation im Sinne einer rechtsseitigen Hemikolektomie halten wir bei den folgenden Kriterien für gegeben:

- verbliebener Tumorrest (R1-Situation oder keine Aussage zu R0)
- gering differenzierte Tumoren (*Capella* D), unabhängig von der Größe oder Invasion der Mesoappendix
- Tumorgröße von mehr als 2 cm (Metastasierungsrate 30 %)

Diese Kriterien stimmen weitgehend mit den vor 4 Jahren publizierten Kriterien von *Goede* et al. überein, der zusätzlich die Invasion der Mesoappendix als Kriterium für die Hemikolektomie definierte [12]. Zu beachten ist bei diesen Therapieempfehlungen zum einen, dass die Hemikolektomie rechts eine gewisse Morbidität und Mortalität impliziert und zum anderen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Appendixkarzinoid mit 90–100 % sehr gut ist [13]. Postoperativ ist aufgrund der hohen Inzidenz (13–33 %) von kolorektalen Karzinomen zum

Ausschluss eines Zweitmalignoms routinemäßig eine totale Koloskopie durchzuführen.

„Globlet Cell“-Karzinoid der Appendix  
Bei „globlet cell“-Karzinoiden liegt eine Sonderform vor, die regelhaft einen deutlich aggressiven Verlauf zeigt. Aufgrund des aggressiven Wachstums wird bei histologischem Nachweis eine Hemikolektomie rechts mit Entfernung des rechten Eileiters und des Eierstocks empfohlen [8].

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Kolons

Bei neuroendokrinen Tumoren des Kolons liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist ein metastasiertes Tumorleiden vor. Die meisten NET des Kolons sind bei Diagnose über 5 cm groß und fallen durch intestinale Obstruktion und Gewichtsverlust auf. Insgesamt liegt eine höhere Neigung zur Entwicklung von Fernmetastasen vor. Die Therapie erfolgt bei Tumoren über 2 cm als onkologische Kolonresektion inklusive

Lymphadenektomie entsprechend des Tumorsitzes analog zum Kolonkarzinom. Bei Tumoren unter 2 cm kann die endoskopische Abtragung oder eine Segmentresektion erfolgen. Auch bei ausgedehntem Tumorbefall ist aufgrund des langsamen Tumorwachstums trotz fehlender R0-Resektabilität ein palliatives Debulking gerechtfertigt.

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Rektums (Abbildung 1)

Neuroendokrine Tumoren des Rektums werden relativ frühzeitig zufällig oder als Ursache perianaler Blutungen, Schmerzen bei der Defäkation oder Änderung der Stuhlgewohnheiten festgestellt. Bei Diagnosestellung sind zwei Drittel der Tumoren kleiner als 1 cm und 90 % davon kleiner als 2 cm. Es sind etwa 75 % der Tumoren innerhalb von 8 cm nach der anokutanen Linie lokalisiert. In der Rektoskopie zeigen sich kleine, runde, mobile submuköse Tumoren mit intakter Mukosa und einem typischen gelblichen Aussehen. Makroskopisch können hier zentrale Ulzerationen hinweisend auf eine Malignität sein.

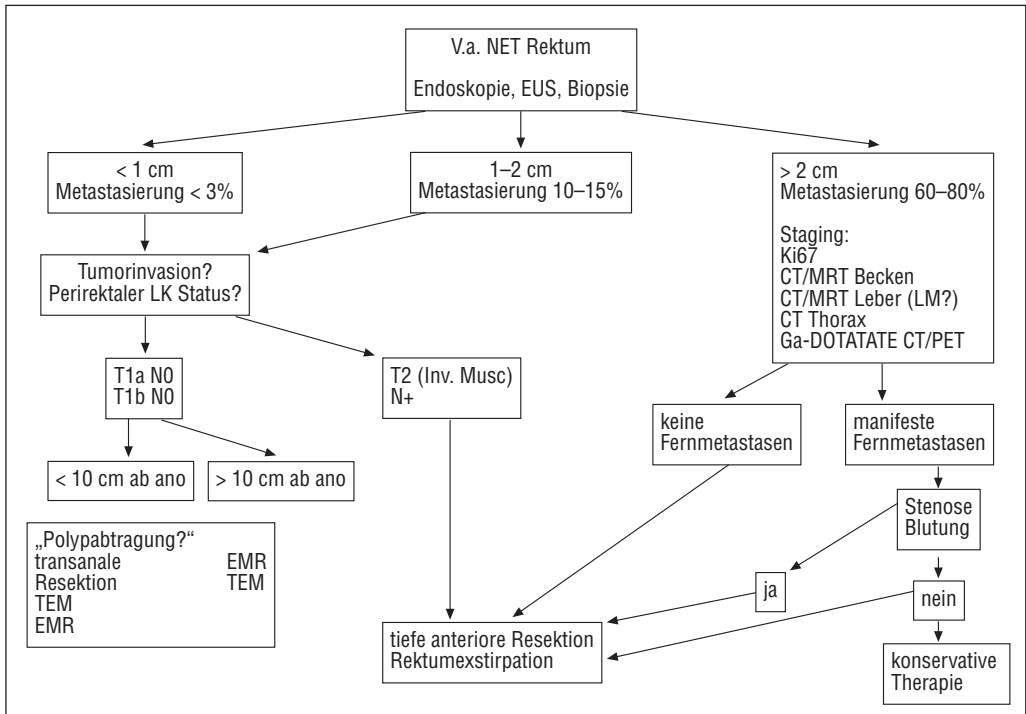


Abbildung 1: Stadienabhängige Therapie von NET des Rektums.

Biopsien sollten regelhaft erfolgen, wobei diese aufgrund des submukösen Tumorsitzes negativ ausfallen können. Deshalb wird unter anderem die endoskopisch-ultraschallgestützte Biopsie empfohlen (EUS-FNA) mit einer Treffsicherheit von 95 %. Beim Vorliegen von rektalen NET wird die Durchführung einer endoskopischen Ultraschalluntersuchung zur Abschätzung der Tumorgröße, der Tumordinvasionstiefe und zur Evaluation perirektaler Lymphknoten empfohlen. Hier konnten gute Ergebnisse mit 80–90 % Treffsicherheit bezüglich der Tumordinvasionstiefe und -lokalisation gezeigt werden. Zusätzlich wird an unserem Zentrum die Abklärung mittels MRT mit rektaler Füllung durchgeführt, welche Aussagen bezüglich der lokalen Invasionsstiefe und des perirektalen LK-Status erlaubt. Eine im EUS gezeigte Invasion der Muscularis propria kann als negativer prognostischer Parameter gewertet werden.

Tumoren unter 1 cm sind meist in der Submukosa lokalisiert und haben ein niedriges Metastasierungsrisiko. Diese Tumoren (T1A N0 M0) können lokal endoskopisch oder durch transanale Resektion entfernt werden. Bei G1-Tumoren und tumorfreien Rändern ist von einer Kuration auszugehen. Die Standard-Polypektomie mit der Schlinge kann aufgrund der submukösen Lokalisation und der daraus oft resultierenden inkompletten Abtragung nicht empfohlen werden. Alternativ kann die endoskopische Mukosa-Resektion bei Tumoren, welche für eine transanale Abtragung nicht infrage kommen (mehr als 10 cm ab ano) empfohlen werden, welche bis zu 20 cm ab ano an der Hinterwand möglich ist. Tumoren von 1–2 cm Durchmesser haben ein intermediäres Risiko für eine LK-Metastasierung. Wenn in der EUS oder im MRT kein Hinweis auf eine Invasion der Muscularis mucosae besteht, kann auch hier eine transanale Resektion oder eine EMR durchgeführt werden. Ist die endoskopische Entfernung möglich, werden auch Tumoren über 1 cm in Abhängigkeit vom Tumorsitz analog zum Vorgehen beim Adenokarzinom entfernt. Bei der Tumorgröße von 1–2 cm schwanken die Literaturangaben für die lymphogene Metastasierung zwischen 10 % und 15 %. Hier muss nach histologischen Kriterien für den Charakter der einzelnen Läsionen gesucht werden. Insbesondere die Tumordinvasion in die

Muscularis propria sowie die Ulzeration der Mukosa zeigen eine ungünstigere Prognose des Tumors an und sollten in eine onkologische Resektion münden. Bei Läsionen über 2 cm und Ausschluss einer Fernmetastasierung ist eine onkologische Rektumresektion durchzuführen.

#### Chirurgische Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren (Abbildung 2)

Bei Vorliegen von resektablen Metastasen ist als einzige Therapiemaßnahme mit kurativer Intention die chirurgische Resektion durchzuführen. Voraussetzungen für eine Lebermetastasen Resektion mit kurativer Intention sind [14]:

- Resektable, gut differenzierte Metastasen mit technischer Resektabilität und weniger als 5 % Mortalität
- Fehlen einer Rechtssherzinsuffizienz (transthorakale Echokardiographie)
- Fehlen von intraabdominellen Metastasen
- Fehlen einer diffusen Peritonealkarzinose

Bei Patienten mit langsamem Tumorwachstum sollten palliative Leberresektionen in Erwägung gezogen werden. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch Patienten mit metastasierten Dünndarmkarzinoiden von einem Tumor-Debulking in der Leber profitieren können. Unter palliativen Gesichtspunkten können Resektionen erfolgen, wenn bei solchen Debulking-Operationen mehr als 90 % der Tumormasse sicher exzidiert werden kann. Weitere lokal-ablative Maßnahmen können mit der Operation kombiniert oder auch alleine eingesetzt werden. Invasive Maßnahmen zur Palliation stellen die Radiothermoablation (RITA), die Radiofrequenzablation (RFA) und die Ablation mit dem CO<sub>2</sub>-Laser (LITT) dar (siehe Kapitel Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae). Prospektive randomisierte Studien für die Effektivität dieser Maßnahmen fehlen, sodass die Entscheidungen für diese Therapiemöglichkeiten individuell zu treffen sind. Bei Patienten mit nichtresektablen Lebermetastasen ist in ausgewählten Einzelfällen die Lebertransplantation bei selektionierten Patienten eine Option. Diese sollte insbesondere bei unter 50-jährigen Patienten mit niedriger Ki-67-Expression (Ki-67 < 2 %) durchgeführt werden.

erwogen werden. Hier war in einer Zusammenfassung von *Bechstein* bei über 30 Patienten mit verschiedenen neuroendokrinen Tumoren eine 1-Jahres-Überlebensrate von 52 % erzielbar [15]. Bei strenger Patientenselektion konnte in Hannover eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % erreicht werden [16]. Diese verbesserten Überlebensraten (1 Jahr: 80–95 %, 5 Jahre: 67–90 %) konnten auch in anderen neueren Untersuchungen bestätigt werden, wobei jedoch in über 75 % der Fälle mit einem Rezidiv der Tumorerkrankung innerhalb von 5 Jahren zu rechnen ist [17, 18, 19]. Voraussetzung für die Lebertransplantation bleibt der Ausschluss einer extrahepatischen Tumormanifestation. Aktuell ist aufgrund der massiven Organknappheit die Lebertransplantation sicher in wenigen Einzelfällen bei sehr jungen Patienten als Therapieoption zu diskutieren, wenn alle Standardtherapien versagt haben.

Besonderheit der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren

Für den Anästhesisten ist eine Vermeidung der Karzinoidkrise durch die adäquate Blockade der endokrinen Sekretion erforderlich. Es werden hohe Dosierungen von Octreotid perioperativ zur Vermeidung der Karzinoidkrise empfohlen [20]:

- vor der Intervention: 500–1000 µg Octreotid s.c. 1–2 Stunden vor OP
- während der Intervention: 500–1000 µg Octreotid i.v. alle 5 Minuten
- nach der Intervention: 50–200 µg pro Stunde Octreotid i.v. für 24 Stunden

Bei Histamin-produzierenden Tumoren kann die Vorbehandlung durch H1- und H2-Blocker sowie Kortison erfolgen.

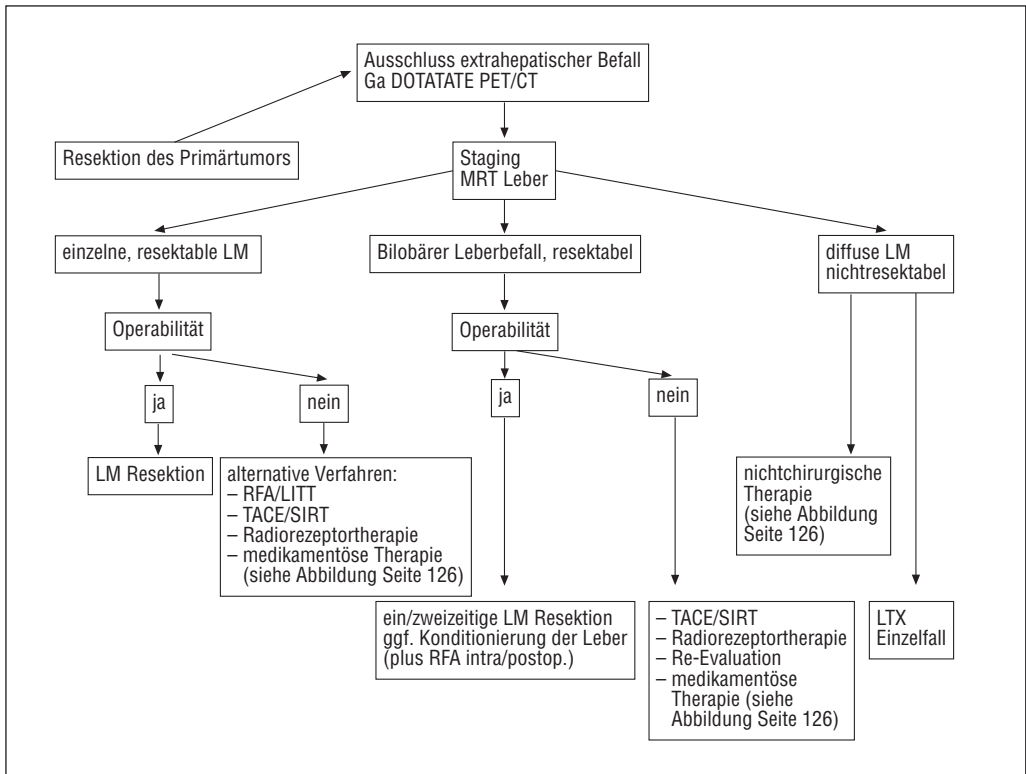


Abbildung 2: Chirurgische Therapie von Lebermetastasen bei NET.

**Literatur**

- 1 Hatzaras I, Paleesty A, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrich SJ, Longo WE (2007) Small bowel tumors: epidemiology and clinical characteristics of 1260 cases from the Connecticut tumor registry. *Arch Surg* 142: 229–235
- 2 Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Gagliardi S, di Saverio S, de Cataldis A, Taffurelli M (2005) Small bowel tumours in emergency surgery: specificity of clinical presentation. *ANZ J Surg* 75: 997–999
- 3 Akerstroem G, Hellmann P, Hessmann O et al (2005) Management of Midgut Carcinoids. *J Surg Oncol* 89: 161–169
- 4 Hellmann P, Lundstroem T, Öhrvall U et al (2002) Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 26: 991–997
- 5 Magridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J et al (1990) Surgical management of midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 14(3): 377–381
- 6 Memon MA, Nelson H (1997) Gastrointestinal carcinoid tumors: Current management strategies. *Dis Colon Rectum* 40: 1101–1118
- 7 Akerström G, Hellmann P, Hessmann O (2005) Midgut carcinoid tumours: Surgical treatment and prognosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 19 (5): 717–728
- 8 Eriksson et al (2008) Consensus Guidelines for the Management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal carcinoma. *Neuroendocrinology* 87: 8–19
- 9 Tchana-Sato V, Detry O, Polus M, Thiry A, Detroz B, Maweja S, Hamoir E, Defeereux T, Coimbra C, de Roover A, Meurisse M, Honore P (2006) Carcinoid tumour of the appendix: A consecutive series of 1237 appendectomies. *W Journal Gastroenterol* 12(41): 6699–6701
- 10 Capella C, Heitz P, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1995) Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 547–560
- 11 Kelm C, Pons LU, Weiner M, Henneking K (2002) Die Therapie neuroendokriner Tumoren der Appendix. *Viszeralchirurgie* 37: 356–359
- 12 Goede AC, Caplin ME, Winslet MC (2003) Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 90: 1317–1322
- 13 Schmidbauer S, Ladurner R, Jückstock H, Trupka AW, Mussack T, Hallfeld KJ (2001): Die operative adjuvante Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes und ihrer Metastasen. *Chirurg* 72: 945–952
- 14 Steinmüller et al (2008) Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from digestive neuroendocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary *Neuroendocrinology* 87: 47–62
- 15 Bechstein W, Neuhaus P (1994) Liver transplantation von hepatic metastases of neuroendocrine tumors. *Annals NY Acad Science* 733: 507
- 16 Lang H, Oldhava KJ, Weimann A et al (1992) Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 225: 347
- 17 Frilling et al (2006) Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single center experience with 15 patients. *Liver Transplant* 12: 1089–1096
- 18 Van Vilsteren et al (2006) Liver transplantation for gastropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transplant* 12: 448–456
- 19 Olausson M et al (2007) Orthotopic liver or multi-visceral transplantation as a treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transplant* 13: 327–333
- 20 Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B (2004) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 15(6): 966–973. Review

**NET der Lunge und des Mediastinums***H. Vogelsang***Lunge**

Mit einem Anteil von 1 % aller Lungentumoren sind die neuroendokrinen Tumoren überwiegend hochdifferenziert und zentral lokalisiert. Ihr obstruktives Wachstum führt zu Husten, Hämoptysen und poststenotischer Pneumonie. Bei nur geringer Serotonin-Produktion wird das sogenannte „Karzinoidsyndrom“ nur selten beobachtet, in 1 % oder weniger der Fälle kann eine Produktion von ACTH, MSH, ADH und anderen Hormonen gemessen werden. Während die hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (typisches Karzinoid) in nur 13 % der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 2 % Fernmetastasen aufweisen, werden für die hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinome (atypisches Karzinoid) in bis zu 50 % der Fälle Lymphknoten- und in 20 % Fernmetastasen nachgewiesen [3]. Die Diagnose wird bei ungefähr 75 % der Tumoren bronchoskopisch-biopsisch gestellt. Sie zeigen ein typisches makroskopisches Erscheinungsbild mit häufig intakter Tumoroberfläche und deutlicher Vaskularisation. Die Mehrzahl

der neuroendokrinen Tumoren exprimiert Somatostatinrezeptoren, sodass die Somatostatinrezeptorszintigraphie als Staging-Methode einsetzbar ist.

Histopathologisch werden neben den hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (typisches Karzinoid) mit in 80 % zentraler und 20 % peripherer, meistens unizentrischer Lokalisation mit geringer Mitoserate ( $< 2/10$  HPF) die hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinome (atypisches Karzinoid) unterschieden, die zehnmal seltener auftretend eine höhere Mitoserate zeigen und bei 50 % zentraler bzw. peripherer Lokalisation auch eine 50 %ige Lymphknotenmetastasierungsrate aufweisen. Von diesen hochdifferenzierten Tumoren müssen gering bis undifferenzierte neuroendokrine Karzinome mit teils großzelligem bzw. kleinzelligem Erscheinungsbild unterschieden werden [1].

Therapeutisch steht bei der Mehrzahl der Tumoren eine chirurgisch-radikale Therapie im Vordergrund. Hochdifferenzierte Tumoren oder Karzinome sollten lungenparenchymsparend, bei zentraler Lokalisation durch bronchoplastische Eingriffe, bei peripherer Lokalisation im Falle hochdifferenzierter neuroendokriner Tumoren durch Segmentresektion, jeweils kombiniert mit radikaler Lymphadenektomie, behandelt werden. Periphere hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome werden überwiegend durch Lobektomie behandelt. Bei prätherapeutischer obstruktiver Pneumonie sollte eine bronchoskopisch-endoluminale Tumorverkleinerung mit antibiotischer Therapie als präoperative Vorbehandlung erfolgen. Die Therapie gering differenzierter neuroendokriner Karzinome orientiert sich an den Therapiestandards beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, undifferenzierte Karzinome sollten in Analogie zu kleinzelligen Bronchialkarzinomen behandelt werden.

Insgesamt ist die Datenlage für eine Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren in adjuvanter oder additiver Intention gering. Je höher die biologische Aggressivität des Tumors, umso eher kann die Indikation zu einer additiven Strahlentherapie gestellt werden. Entsprechend wird eine Indikation zur Nachbestrahlung nach inkompletter Resektion hochdifferenzierter neuroendokriner Karzinome gesehen. Durchgehend

oder partiell kleinzellige neuroendokrine Karzinome werden entsprechend der Therapieempfehlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms strahlentherapeutisch mitbehandelt, was auch die Möglichkeit einer prophylaktischen Schädelbestrahlung einschließt. Eine palliative Bestrahlung bei lokalen Problemen (z. B. Knochenmetastasen) ist jederzeit individuell zu indizieren.

Der Einsatz der Chemotherapie bei hochdifferenzierten Tumoren oder Karzinomen zeigt nur geringe Ansprechraten und ist nur in Einzelfällen indiziert. Bei diesen Patienten sollte zunächst der individuelle Spontanverlauf dokumentiert werden. Neben Protokollen für nichtkleinzellige Bronchialkarzinome besteht bei Nachweis entsprechender Tumorzellaffinität auch die Möglichkeit einer Radionuklidtherapie (MIBG:  $^{131}\text{I}$ -Methyl-Meta-Benzylguanidin). Eine adjuvante Chemotherapie nach mediastinaler Lymphadenektomie und Metastasennachweis wird nur von wenigen Autoren empfohlen. Eine adjuvante Chemotherapie gering differenzierter neuroendokriner Karzinome hat erste Hinweise auf eine prognostische Verbesserung bei großzelligen Karzinomen in frühen Tumorstadien ergeben [4]. Undifferenzierte neuroendokrine Karzinome sollten in vollständiger Anlehnung an kleinzellige Bronchialkarzinome entsprechend der Behandlungsrichtlinien für „limited“ und „extensive disease“ behandelt werden.

Die Prognose hochdifferenzierter neuroendokriner Tumoren mit R0-Resektion ist auch bei limitiertem Lymphknotenbefall sehr gut und erreicht 5-Jahres-Überlebensraten von 95 % und mehr. Auch hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome mit Lymphknotenbefall zeigen deutlich bessere Überlebensraten als nichtkleinzellige Bronchialkarzinome [2, 7]. Die Prognose gering differenzierter bzw. undifferenzierter neuroendokriner Karzinome ist den nichtkleinzelligen bzw. kleinzelligen Bronchialkarzinomen vergleichbar.

#### Thymus

Neuroendokrine Tumoren des Thymus sind selten, zeigen aber eine besondere Assoziation zur multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (siehe entsprechendes Kapitel). Ihr klinischer Verlauf sowie das histopathologische Erscheinungsbild zeigen eine größere Aggressivität als andere

hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren. Ihre Therapie ist durch das klinische und histopathologische Tumorstadium vorgegeben. Die Operation ist die Therapie der Wahl bei lokaler Resektabilität, ein lokal fortgeschrittenes Wachstum kann auch im Rahmen einer individuellen Indikationsstellung Anlass einer neoadjuvanten oder definitiven Radio- bzw. Radiochemotherapie sein.

Eine ausführliche Darstellung der Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren der Lunge und des Mediastinums finden sich im Tumormanual Tumoren der Lunge und des Mediastinums des Tumorzentrum München im Kapitel Karzinoidtumoren der Lunge [5] und dem Kapitel Tumoren des Mediastinums [6].

## Literatur

- 1 Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y (2001) The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18(6): 1059–1068
- 2 Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, Kent M, Yim AP (2000) Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 18(2): 156–161
- 3 Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR (2001) Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 119(6): 1647–1651
- 4 Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, Ohwada H (2001) Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 92(5): 1108–1112
- 5 Passlick B, Bittmann I, Duell T, Häußling K, Zimmermann F (2003) Karzinoidtumoren der Lunge. In: Tumoren der Lunge und des Mediastinums, Manual des Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München: 128–131
- 6 Präuer HW, Schalhorn A, Zimmermann F (2003) Tumoren des Mediastinums. In: Tumoren der Lunge und des Mediastinums, Manual des Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München: 168–176
- 7 Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR (2001) Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 119(4): 1143–1150

## NET in seltener Lokalisation

*H. Vogelsang*

Grundsätzlich ist das Auftreten neuroendokriner Tumoren in allen Organen vorstellbar, in denen sich auch neuroendokrin differenzierte Zellen nachweisen lassen. Daher finden sich grundsätzlich zahlreiche Einzelberichte über neuroendokrine Tumoren in Organen, die außerordentlich selten betroffen sind (z. B. Larynx, Cervix uteri, Ovar, Gallenblase, Leber, Niere etc.). Die hierzu größte Übersicht einer Analyse von 8305 Fällen neuroendokriner Tumoren weisen diese seltenen Organlokalisationen als tatsächliche Einzelfälle aus [1]. Da in bestimmten Lokalisationen an die Möglichkeit des Auftretens neuroendokriner Tumoren nicht gedacht bzw. bei gering differenzierter Tumoren eine neuroendokrine Differenzierung immunhistochemisch nicht überprüft wird, ist von einer gewissen Dunkelziffer nicht diagnostizierter neuroendokriner Tumoren auszugehen.

Die Therapieentscheidung bezüglich eines seltenen neuroendokrinen Tumors in ungewöhnlicher Organlokalisation richtet sich nach seiner biologischen Potenz (Mitosenreichtum, Infiltrationsverhalten, Differenzierungsgrad) sowie dem vorliegenden Tumorstadium sowie den Aspekten der speziellen Resektabilität und allgemeinen Operabilität des Patienten. Je lokalisierter und differenzierter ein neuroendokriner Tumor ist, umso eher ist eine operative Indikationsstellung mit gegebenenfalls limitierter Resektion im Gesunden und ergänzender regionaler Lymphadenektomie indiziert. Ausgedehnt metastasierende Tumoren mit aggressiver biologischer Potenz sollten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad in Anlehnung an hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome bzw. kleinzellige Karzinome behandelt werden.

Hinweis: Relativ große Fallserien zu verschiedenen seltenen Primärlökalisationen von neuroendokrinen Tumoren wurden jeweils von *Soga et al.* publiziert.

## Literatur

- 1 Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79(4): 813–829

## Lokoregionäre ablativ Verfahren hepatischer Filiae

*R. T. Hoffmann, T. K. Helmberger*

Die interventionelle Radiologie spielt im Verlauf der Erkrankung dann eine Rolle, sobald Lebermetastasen refraktär gegen Chemotherapie geworden sind, falls die Metastasen nicht mehr chirurgisch angegangen werden können oder wenn sich nach chirurgischem Vorgehen ein Metastasenrezidiv einstellt. Abhängig vom Ziel, das mit der Therapie erreicht werden soll (reine Palliation/Symptomreduktion versus Debulking, um ein operatives Vorgehen zu ermöglichen), dem Verhältnis von Tumor zu gesunder Leber, dem Vorliegen extrahepatischer Metastasen und nicht zuletzt dem Performance-Status des Patienten muss das Vorgehen individuell angepasst werden. Abhängig von diesen Faktoren kann die interventionelle Radiologie im Wesentlichen zwei unterschiedliche, aber leistungsfähige Verfahren anbieten. Dies sind zum einen transarterielle Verfahren (transarterielle (Chemo)Embolisation, Radioembolisation = selektive interne Strahlentherapie – SIRT) oder lokal ablativ Verfahren (Radiofrequenzablation, Laserablation, perkutane Alkoholinjektion, Kryotherapie).

### Transarterielle Embolisation/ Chemoembolisation

Die Hypervaskularisation der meisten Metastasen von NET sowie die Tatsache, dass die Leber über eine duale Gefäßversorgung über Pfortader und Arterie verfügt, stellt die pathoanatomische Grundlage für die transarterielle Chemo- bzw. alleinige Embolisation dar. Je nach Ausmaß der Metastasierung erfolgt die Embolisation eher zentral über die rechte oder linke A. hepatica (z. B. bei diffusem bzw. multifokalem Befall) oder selektiv bis superselektiv mit Sondierung einzelner, tumortragender peripherer A. hepatica-Äste. Allerdings sollte eine Embolisation beider Leberlappen während einer Behandlung unterbleiben, da ansonsten ein deutlich prolongiertes Postembolisationssyndrom zu erwarten ist und schlimmstenfalls sogar ein völliges Leberversagen droht. Durch die selektive bzw. superselektive Injektion des Embolisates über die A. hepati-

ca und deren periphere Gefäßäste werden dabei die Tumoren von ihrer Blutversorgung getrennt und somit eine Ischämie der Metastasen erreicht. Es existieren etliche Berichte und Studien, dass dieses Vorgehen nicht nur eine Tumormassenreduktion bewirkt, sondern auch die Hormonlevel und damit auch die den Patienten belastenden Symptome reduziert [1, 2, 3, 4].

Akzeptierte Indikationen zur Durchführung der TAE sind aufgrund der hormonellen Aktivität symptomatische Metastasen [1], Kapselschmerz aufgrund des Volumens der Metastasen [2] und schneller Progress der Lebermetastasen [3].

Auch wenn es inzwischen zahlreiche Studien gibt, die die Wirksamkeit sowohl der blanden transarteriellen Embolisation (TAE), aber auch der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) belegen, ist es nach wie vor unklar, ob die Chemoembolisation signifikante Vorteile gegenüber der alleinigen arteriellen Embolisation aufweist. In zwei kürzlich erschienenen Übersichtsarbeiten [1, 3], in denen mehrere Publikationen aufgearbeitet wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es keinerlei Unterschied hinsichtlich des Überlebens des Patienten oder der Reduktion der Symptome macht, ob mit oder ohne Chemotherapeutikum embolisiert wurde. Lediglich beim Vorliegen von Metastasen des Inselzellkarzinoms konnte mit TACE ein (nicht signifikanter) Trend zu längerem Überleben und längerer TTP nachgewiesen werden [2]. Auch der Zeitpunkt, zu dem die Embolisation durchgeführt werden soll, ist derzeit nicht abschließend geklärt, allerdings zeigen Studien, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens gibt, egal ob die TAE vor oder erst nach der medikamentösen Therapie zum Einsatz kam [2, 5]. Allerdings ist die Verwendung von (PVA-) Partikeln zur Embolisation der Gefäße von zentraler Bedeutung, da eine Embolisation mit Lipiodol allein als nicht ausreichend gesehen wird. Allgemein als Kontraindikation wird ein Befall der Leber deutlich über 50 % des Lebervolumens angesehen, da diese Patienten ein deutlich schlechteres Outcome haben und vor allem auch kein Erfolg hinsichtlich eines längeren Überlebens zu erwarten ist [3].

Der Erfolg (gemessen als medianes Überleben) der TAE variiert von Studie zu Studie erheblich und liegt zwischen 13 und 80 Monaten – allerdings sind die behandelten Patientenkohorten sehr heterogen [3]. Das Ansprechen der Symptome sowie der biochemischen Marker der Patienten auf die TAE wird allerdings mit bis zu 80 % angegeben [4].

#### Selektive interne Strahlentherapie – Radioembolisation

Im Gegensatz zur „klassischen“ transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation behruht die Wirkung der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) auf einer Kombination von interstitieller Strahlentherapie und einer arteriellen Mikroembolisation. Bei der Therapie selbst werden kleine biokompatible Mikrosphären, die den Beta-Strahler  $^{90}\text{Y}$ trium tragen, über einen transarteriellen Zugangsweg superselektiv in die Leberarterien injiziert. Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen in und um das Tumorgewebe. Die beim Zerfall des  $^{90}\text{Y}$ trium emittierten Beta-Strahlen haben aufgrund ihrer geringen Energie (0,935 MeV) eine Penetrations-tiefe von durchschnittlich nur 2,5 mm im Gewebe und entfalten ihre lokale, strahlentherapeutische Wirkung daher unter weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Leberparenchyms.

Da die Therapie potenziell auch gesundes Lebergewebe schädigen kann, ist eine gute Leberfunktion Voraussetzung. Derzeit werden ein Bilirubin von unter 2 mg/dl sowie eine maximale Erhöhung der Transaminasen auf das Fünffache der Norm als Grenzwert gesehen. Ausschlusskriterien für die SIRT sind eine vorangegangene perkutane Strahlentherapie der Leber aufgrund von nicht kalkulierbaren kumulativen Effekten. Von der SIRT sollte auch abgesehen werden, wenn manifeste extrahepatische Metastasen vorliegen, da diese Patienten nicht von der Durchführung der Therapie profitieren und mit nuklearmedizinischen Verfahren sehr gute Ergebnisse zu erwarten sind. Ähnlich der TACE sind auch bei der SIRT die Pfortaderthrombose sowie eine Lebenserwartung von weniger als 6 Wochen als Kontraindikation zu sehen.

Die SIRT wurde beim NET bislang nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten eingesetzt und die

Ergebnisse vor allem im Rahmen von Kongressen vorgestellt [3, 6]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass nach Injektion der radioaktiven Partikel Tumordosen von bis zu 1000 Gy erreicht werden können und eine stabile Erkrankung bei bis zu 67 % der Patienten und eine signifikante Reduktion der Symptome in bis zu 80 % der Fälle erreicht werden konnte, bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit der Therapie im Vergleich zu anderen embolisierenden Maßnahmen.

Die selektive interne Radiotherapie ist bei therapierefraktären NET-Metastasen eine weitere palliative Behandlungsoption mit offenbar guten Ergebnissen, wenn die Indikation kritisch gestellt wird. Die Indikationsstellung zur SIRT muss fächerübergreifend nach ausführlicher Evaluation mittels klinischer Untersuchung, Laborparametern, PET-CT, MRT und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Injektion erfolgen. Die SIRT sollte nur in enger Kooperation von in der minimal-invasiven Tumorthherapie erfahrenen interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt werden.

#### Lokal ablative Verfahren

Die perkutane Alkoholinstillation sowie die Kryoablation spielen in der Behandlung der Lebermetastasen der NET keine Rolle. Die Nachteile der Kryoablation sind vor allem die höhere Komplikationsrate, vor allem Nachblutungen aufgrund der deutlich größeren Sondendurchmesser sowie wegen der fehlenden Koagulation kleiner Gefäße, wie sie bei der RFA auftritt. Die perkutane Alkoholinstillation ist letztendlich selbst bei der Behandlung des HCC durch die RFA ersetzt worden und zeigte auch bei der Behandlung von Metastasen keine befriedigenden Ergebnisse.

Letztendlich kommen daher nur Radiofrequenzablation (RFA) oder Laserablation (LITT) für die Behandlung in Betracht. Den perkutan einsetzbaren Thermoablationsverfahren gemeinsam ist, dass Gewebe, welches über eingebrachte Energie auf 60–100 Grad erhitzt wird, irreversibel zerstört wird und sich eine Koagulationsnekrose ausbildet. Während der letzten Jahre hat sich die Radiofrequenzablation im Vergleich zu anderen thermoablativen Verfahren wie Laser- oder Kryotherapie durchgesetzt, was durch die

Zuverlässigkeit der gängigen Systeme sowie einem gut steuerbaren Ablationsvolumen bedingt ist. Die Methode basiert auf einer Wärmeinduktion durch hochfrequenten Wechselstrom, der eine Ionenbewegung im Bereich der Sonde auslöst und somit Reibungswärme verursacht. Über Konduktion breitet sich die Wärme auf umgebendes Gewebe aus, bis sich ein Gleichgewicht mit der „kühleren“ Umgebung einstellt. Durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Sonden können inzwischen Nekrosedurchmesser von 5–7 cm erreicht werden.

Die chirurgische Resektion einzelner Lebermetastasen ist derzeit Goldstandard mit potenziell kurativem Ansatz. Allerdings sind bei Diagnosestellung nur maximal 10–25 % der Patienten wegen der anatomischen Lage der Tumoren oder wegen z. B. kardiopulmonaler Risikofaktoren tatsächlich auch operabel. Bei den übrigen Patienten kann bei etwa 25 % die RFA erfolgreich eingesetzt werden. Von den Fachgesellschaften wird die Indikation zur Durchführung einer RFA dann für gegeben angesehen, wenn weniger als fünf Tumorherde mit einem maximalen Durchmesser von 4–5 cm nachweisbar sind, eine Resektion nicht möglich ist und der Patient ein hohes Risikoprofil hinsichtlich einer Vollnarkose hat. Kontraindikationen umfassen eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung (weniger als 6 Monate), eine aktive Infektion, eine therapierefraktäre Koagulopathie, ein ausgeprägter Azites, eine portale Hypertension und extrahepatische Tumormanifestationen, wobei bei Letzterem ein individuelles Vorgehen zu verantworten ist. Die Radiofrequenzablation wird üblicherweise perkutan in Analgosedierung und lokaler Anästhesie durchgeführt und die Nadelpositionierung erfolgt unter sonographischer, CT-fluoroskopischer (Durchleuchtung) oder MR Kontrolle (selten). Bei sehr stark hypervaskularisierten Metastasen kann es sinnvoll sein, die Embolisation mit der Thermoablation zu verbinden.

Trotz der zunehmenden Akzeptanz der RFA in der Behandlung des HCC oder von Lebermetastasen gibt es bislang nur wenige Daten zum Thema RFA bei NET. Eine der größeren Serien [7] umfasst lediglich 34 Patienten, bei denen allerdings 234 Tumoren ablatiert wurden. Hier wurden sechs der 34 Patienten in kurativer Intention, 28 in palliativer Intention behandelt. Eine

signifikante Verbesserung der Beschwerdesymptomatik der Patienten konnte bei 80 % erreicht werden und hielt über 10 Monate an. Das mittlere Überleben wurde mit 1,6 Jahren bestimmt. Major-Komplikationen traten keine auf. Aus derselben Arbeitsgruppe stammt eine weitere Publikation mit den Ergebnissen über 10 Jahre hinweg [8]. In dieser Studie wurden insgesamt 63 Patienten eingeschlossen. Auch hier lag die Anzahl der Patienten mit einem signifikanten Rückgang der Symptome bei knapp 80 % und dieser Effekt hielt durchschnittlich für 11 Monate an. Das mittlere Überleben nach Erstdiagnose lag bei 11 Jahren, nach Diagnose von Lebermetastasen bei 5,5 Jahren und nach der ersten RFA bei 3,9 Jahren.

## Literatur

- 1 Garrot C, Stuart K (2007) Liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 21(3): 545–560
- 2 Gupta S, Johnson MM, Murthy R et al (2005) Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 104(8): 1590–1602
- 3 Madoff DC, Gupta S, Ahrar K et al (2006) Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol* 17(8): 1235–1249; quiz 50
- 4 Strosberg JR, Choi J, Cantor AB et al (2006) Selective hepatic artery embolization for treatment of patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Control* 13(1): 72–78
- 5 Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM et al (1998) Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 83(11): 2293–2301
- 6 Murthy R, Kamat P, Nunez R et al (2008) Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 19(1): 145–151
- 7 Berber E, Flesher N, Siperstein AE (2002) Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 26(8): 985–990
- 8 Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M et al (2007) Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 142(1): 10–19

**Konservative/nichtoperative Therapieoptionen**

**Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems**

*C. Spitzweg, V. Heinemann, C. J. Auernhammer*

Die medikamentöse Therapie stellt bei nicht mehr operablen neuroendokrinen Tumoren eine wichtige Behandlungsoption dar (Abbildung 1 und Abbildung 2). Die medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren beinhaltet vier Module:

1. Biotherapie mit Somatostatinanaloga oder Interferon-alpha zur effizienten Symptomkontrolle beim Karzinoidsyndrom; sekundäres Ziel: Tumorstabilisierung bei hochdifferenzierten Tumoren mit niedrigem Proliferationsindex Ki-67

2. Chemotherapie zur antiproliferativen Therapie bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas
3. Antiproliferative „targeted therapy“ mit neuen Kinase-Inhibitoren im Rahmen von klinischen Studien (siehe Abschnitt Klinische Studien, Perspektiven und Kontroversen)
4. Bisphosphonattherapie bei Knochenmetastasierung

Neben den medikamentösen Therapieoptionen stehen als weitere Therapieoptionen bei hepatischer Metastasierung lokal-ablative Verfahren (Radiofrequenzablation = RFA, transarterielle Chemoembolisation mit Mikrobeads = TACE, selektive intraarterielle Radiotherapie = SIRT und als systemische Therapieoption bei Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren die peptidvermittelte Radiorezeptortherapie mit <sup>90</sup>Yttrium- oder <sup>177</sup>Lu-tetium-markierten Somatostatinanaloga zur Verfügung (Abbildung 1). Die jeweils individuell optimale Therapieoption bzw. Therapiesequenz

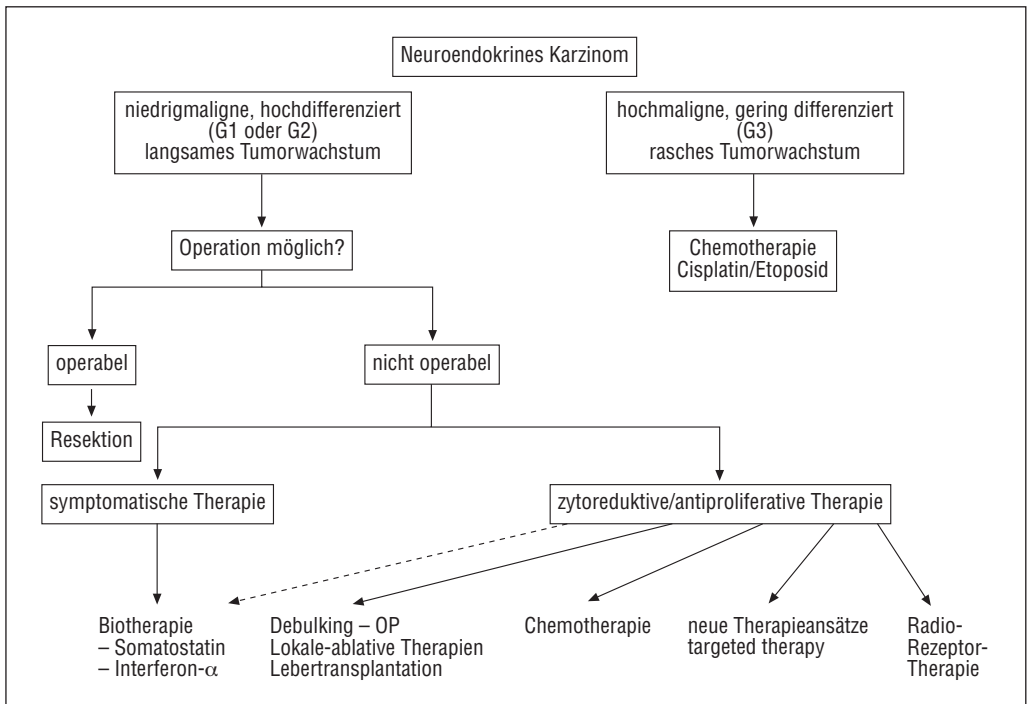


Abbildung 1. Übersicht der Therapieoptionen bei metastasierten neuroendokrinen Karzinomen.

sollte vorzugsweise in einem Interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.

### Antiproliferative Therapie

Vor dem Beginn einer antiproliferativen Therapie bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren muss das Grading des Tumors mittels immunhistochemischer Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 (MIB-1-Antikörper) vom Pathologen angegeben und das individuelle spontane Wachstumsverhalten abgeschätzt werden. Aggressive, antiproliferative Therapiemaßnahmen sind nur bei schnell wachsenden Tumoren indiziert und bei Patienten, deren beeinträchtigende klinische Symptomatik auf keine der gängigen, nebenwirkungsärmeren Behandlungsmöglichkeiten anspricht. Oberstes Ziel jeder Therapie muss die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein.

### Langwirksame Somatostatinanaloga

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (wenige Minuten) von Somatostatin wurden die länger wirksamen Analoga Octreotid und Lanreotid für therapeutische Zwecke entwickelt. Als Depotpräparationen stehen ein Long-acting Release (LAR)-Octreotid (Sandostatin-LAR®) und Lanreotid-Autogel (Somatuline-Autogel®) zur Verfügung; beide Präparationen weisen eine Wirkungsdauer von 28 Tagen auf. Für das Indikationsgebiet Symptombehandlung von endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind derzeit in Deutschland Octreotid (Sandostatin®) zur dreimal täglichen subkutanen Injektion von jeweils 50–200 µg, Octreotid LAR (Sandostatin LAR®) zur i.m. Injektion von jeweils 10–30 mg alle 28 Tage und Lanreotid-Autogel (Somatuline-Autogel®) zur tiefen s.c. Injektion von jeweils 60–120 mg alle 28 Tage zugelassen. Octreotid LAR und Lanreotid Autogel sind hierbei als äquieffektiv einzustufen [1]. Die Wirkung von Somatostatin wird übermittelt durch eine Familie von fünf Somatostatinrezeptoren (SSTR1–5), die gewebespezifisch exprimiert werden. Die Mehrzahl gastrointestinaler NET exprimieren überwiegend SSTR2, was für die Wirkung oben genannter langwirksamer Somatostatinanaloga von Bedeutung ist, da diese vor

allem an SSTR2 und SSTR5 binden. Im Rahmen der Therapie gastrointestinaler endokriner Tumoren wurden die langwirksamen Somatostatinanaloga zunächst eingesetzt, um die Hormonsekretion der Tumorzellen zu hemmen und dadurch die hormonvermittelten klinischen Symptome zu lindern [1].

### Somatostatinanaloga zur Symptomkontrolle:

Beim Karzinoidsyndrom (Diarrhöen, Flush) führen Somatostatinanaloga durch Hemmung der tumoralen Hormonfreisetzung bei etwa 70 % aller Patienten zu einer deutlichen Symptombesserung/-linderung und werden hier als First-line-Therapie empfohlen [1, 2].

Das kurzwirksame Octreotid ist Medikament der Wahl zur Therapieeinleitung/Verträglichkeitsprüfung von Somatostatinanaloga vor Umsetzen auf ein langwirksames Depotpräparat und zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise [3]. Zur Vermeidung einer Karzinoidkrise sollte vor, während und nach chirurgischen Resektionen bzw. anderen Tumormanipulationen Octreotid gegeben werden. Es werden folgende Dosierungen von Octreotid perioperativ zur Vermeidung/Therapie einer Karzinoidkrise empfohlen [3]:

- vor der Intervention: 500–1000 µg Octreotid s.c. 1–2 Stunden vor OP
- während der Intervention: 500–1000 µg Octreotid i.v. alle 5 Minuten
- nach der Intervention: 50–200 µg pro Stunde Octreotid i.v. für 24 Stunden

Nur bei Patienten, deren Karzinoidsymptomatik (Diarrhöen, Flush) durch Somatostatinanaloga alleine nicht ausreichend kontrolliert wird, sollten alternative Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Hier sind als Therapieversuch eine Add-on-Kombinationstherapie mit Interferon-alpha zur weiteren Hemmung der Hormonsekretion oder eine TACE zur Reduktion der hepatischen Tumormasse in Erwägung zu ziehen. Das neue Somatostatinanalogon Pasireotide (SOM-230) stellt derzeit im Rahmen von klinischen Studien (siehe Abschnitt Klinische Studien, Perspektiven und Kontroversen) eine weitere Option dar. Die sehr seltene Histamininduzierte Flush-Symptomatik bei gastralen

Karzinoiden lässt sich mit H1- und H2-Rezeptor-Antagonisten behandeln. Bei schwer zu behandelnden Diarrhöen können auch Serotonin-Antagonisten eingesetzt werden (beispielsweise Ondansetron 2×8 mg pro Tag oder Methysergid 2–4×2 mg pro Tag). Da der größte Teil des mit der Nahrung zugeführten Tryptophans im Tumor zu 5-Hydroxyindolessigsäure umgebaut wird, kann bei großen Tumoren ein Nikotinamid-Mangel auftreten, der zu Pellagra-ähnlichen Hautläsionen führt und eine Nikotinamid-Substitution nötig macht (Nicobion 3×200 mg) [1].

Somatostatinanaloga zur Tumorkontrolle:

*In-vitro*-Untersuchungen, tierexperimentelle Untersuchungen sowie die klinische Erfahrung aus retrospektiven Studien deuteten darauf hin, dass die langwirksamen Somatostatinanaloga auch antiproliferative Effekte bei der Therapie hochdifferenzierter neuroendokriner Tumoren aufweisen. In retrospektiven Studien bewirken Somatostatinanaloga bei etwa 30–50 % aller Patienten mit hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren eine Tumorstabilisierung, wobei Remissionen jedoch nicht zu erwarten sind [2]. Ob die langwirksamen Somatostatinanaloga eine lebensverlängernde Wirkung bei Patienten mit gastrointestinalen endokrinen Tumoren haben, können die bisher durchgeführten Untersuchungen nicht sicher beantworten. Da in allen bisher durchgeführten Studien die antiproliferative Wir-

kung von Somatostatinanaloga nicht gegen Placebo getestet wurde, sind placebokontrollierte Studien unbedingt erforderlich. Aktuell besteht keine Zulassung von Somatostatinanaloga zur rein antiproliferativen Therapie bei neuroendokrinen Karzinomen. Derzeit werden multizentrische placebokontrollierte prospektive randomisierte Studien zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid bzw. Lanreotid bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren durchgeführt (siehe Abschnitt Klinische Studien, Perspektiven und Kontroversen).

Somatostatinanaloga werden häufig zur Tumorkontrolle von hochdifferenzierten NET eingesetzt [1, 4] – hierbei sollten folgende Praxispunkte berücksichtigt werden:

Die Tumorkontrolle ist bei niedrigem Ki-67 besser als bei höherem Ki-67 [5], Tumoren mit einem Ki-67 < 2 % sind die ideale Zielgruppe; dagegen ist bei Tumoren mit einem Ki-67 > 10 % der Einsatz von Somatostatinanaloga zur Tumorkontrolle nicht sinnvoll.

Die Ansprechrate ist bei NET des Ileum/Jejunum besser als bei NET des Pankreas [6, 7]. Dennoch wird auch bei langsam wachsenden, hochdifferenzierten NET des Pankreas (insbesondere G1-Tumoren mit Ki-67 < 2 %) die Therapie mit Somatostatinanaloga als Primärtherapie diskutiert [4].

Tabelle 1. Chemotherapieprotokolle für hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome [13].

| Zytostatikum   | Dosierungsschema   |
|--|--|
| Streptozotocin<br>(Cave: Nephrotoxizität!<br>Nierenfunktion/Proteinuriediagnostik vor jedem neuen Zyklus!) | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. Infusion<br>(über 2 Stunden) Tag 1–5<br>Wiederholung: alle 6 Wochen         |
| Doxorubicin<br>(Cave: Kumulative Maximaldosis von 500 mg/m <sup>2</sup> beachten)                          | 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. Infusion<br>(über 20–30 Minuten) Tag 1 und 22<br>Wiederholung: alle 6 Wochen |
| Streptozotocin<br>(Cave: Nephrotoxizität!<br>Nierenfunktion/Proteinuriediagnostik vor jedem neuen Zyklus!) | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. Infusion<br>(über 2 Stunden) Tag 1–5<br>Wiederholung: alle 6 Wochen         |
| 5-Fluorouracil   | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. Infusion<br>(über 4 Stunden) Tag 1–5<br>Wiederholung: alle 6 Wochen         |
| Dacarbazin   | 850 mg/m <sup>2</sup> als Infusion<br>(über 60–90 Minuten) Tag 1<br>Wiederholung: alle 4 Wochen        |

Die Ansprechrate bei nichtfunktionellen und funktionellen NET scheint nach einigen retrospektiven Studienergebnissen idem zu sein [6, 7]. Der Einsatz bei nichtfunktionellen NET wird jedoch bisher kontrovers diskutiert [1, 4].

Die Kombinationstherapie von Somatostatinanaloga plus Interferon-alpha stellt nach den neueren Ergebnissen von zwei prospektiven Studien keinen Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle von NET dar (Evidenzklasse I, drei randomisierte prospektive Studien) [5, 6, 7] und sollte nicht primär durchgeführt werden. Im Einzelfall kann jedoch bei Tumorprogress unter Monotherapie mit Somatostatinanaloga ein Therapieversuch als Add-on-Kombinationstherapie mit Interferon-alpha in Erwägung gezogen werden [8, 9, 10].

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Somatostatinanaloga umfassen Flatulenz, Diarrhö, Steatorrhö, Hyperglykämie und Cholezystolithiasis, wobei die Inzidenz der Nebeneffekte gering ist und nur selten zum Therapieabbruch führt.

#### Alpha-Interferon

Seit Jahrzehnten ist die antivirale sowie antitumorale Aktivität von Interferonen bekannt, wobei die genauen Wirkmechanismen noch nicht gänzlich geklärt sind. Seit etwa 20 Jahren werden Alpha-Interferone auch bei der Therapie gastrointestinaler NET eingesetzt. Dabei führt Alpha-Interferon nicht nur zu einer Linderung der durch die Hormonfreisetzung bedingten klinischen Symptomatik, sondern weist insbesondere auch antiproliferative Eigenschaften auf. In zahlreichen Untersuchungen zum antiproliferativen Effekt von Alpha-Interferon bei Patienten mit pankreatischen und intestinalen neuroendokrinen Tumoren konnte bei 40–50 % der Patienten ein biochemischer Effekt nachgewiesen werden, mit über 50 %iger Abnahme der jeweiligen Hormonspiegel und gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Symptome. In etwa 60 % der Fälle kann eine Tumorstabilisierung und in etwa 15 % eine partielle Tumoremision beobachtet werden [2]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird Alpha-Interferon bei hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (G1 und G2) mit progredientem Tumorwachstum diskutiert und zur anti-

proliferativen Therapie in einer Dosierung von 3×3 bis zu 3×5 Mio IE pro Woche subkutan appliziert. Die Anwendung höherer Dosen hat zu keiner Wirkungsverstärkung geführt, lediglich die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöht, die ein weites Spektrum umfassen und nicht selten zum Therapieabbruch führen:

- Frühe Nebenwirkungen: grippeähnliche Symptome, Diarrhö, Anorexie, Übelkeit, Kopfschmerzen
- Langzeitnebenwirkungen: chronische Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Leberenzymerrhöhung, Gewichtsverlust, Diarrhö, Haarausfall, Panzytopenie, Abnahme der Libido, Dermatitis, Hypertriglyzeridämie, Autoimmunerkrankungen, Depressionen

Dass PEG-Interferone neben der bekannten klinisch besseren Verträglichkeit auch Äquipotenz hinsichtlich der Wirksamkeit bei neuroendokrinen Tumoren bieten, wurde bisher nur in einer kleinen Studie gezeigt [11]; es wird pegyliertes Interferon jedoch zunehmend eingesetzt, z. B.: Peg-Intron 1,0–1,5 µg/kg Körpergewicht einmal pro Woche s.c.

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums und der Überlegenheit der Therapie mit Somatostatinanaloga in der Beherrschung der klinischen Symptome beim metastasierten Karzinoid stellt Alpha-Interferon hier nur eine Second-line-Therapieoption dar [1].

#### Systemische Chemotherapie

Die meisten Untersuchungen systemischer Chemotherapien zur Behandlung gastroenteropankreatischer NET wurden an nur kleinen Fallzahlen durchgeführt, zogen unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des therapeutischen Effektes heran und differenzierten häufig nicht zwischen Karzinoiden und neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, die große Unterschiede bezüglich ihres Wachstumsverhaltens aufweisen. Daher muss die Bewertung bisher durchgeführter Studien vorsichtig vorgenommen werden. Aus praktischen Gründen wird im klinischen Alltag in der Regel nach der alten Nomenklatur zwischen den Midgut-Karzinoiden des Darms (neuroendokrinen Karzinomen des Ileum/Jejunum) und den neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas unterschieden, worauf auch viele

bisher durchgeführte Therapiestudien beruhen. Daher wird auch im Rahmen dieses Kapitels bei der Diskussion der verschiedenen Therapiemöglichkeiten entgegen der neuen WHO-Klassifikation an dieser Nomenklatur festgehalten.

Die nachfolgend genannten Therapieoptionen stellen lediglich die derzeitigen Standardtherapien nach den aktuellen ENETS-Leitlinien dar. Generell ist anzumerken, dass bei den neuroendokrinen Karzinomen viele Chemotherapieprotokolle neu evaluiert werden und die Chemotherapie gegebenenfalls der aktuellen Studienlage angepasst werden sollte.

Bei den Midgut-Karzinoiden des Darms (neuroendokrinen Karzinomen des Ileum/Jejunum) ist die systemische Chemotherapie nur wenig effektiv [1, 12]. Untersuchungen mit einzelnen Zytostatika, wie Streptozotocin, Doxorubicin, Fluorouracil, Dacarbazin, Aktinomycin und Cisplatin, sowie verschiedene Kombinationstherapien zeigten jeweils nur Ansprechraten von im Mittel weniger als 15 %; die Kombinationstherapien wiesen meist keine Überlegenheit gegenüber den Monotherapien auf. Die Chemotherapie mit den bisher verfügbaren klassischen Chemotherapeutika stellt deshalb bei diesen Tumorentitäten des Midgut allenfalls eine Reserveoption dar und wird nicht primär empfohlen. Nur falls alle anderweitigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, kann eine Monotherapie mit z. B. Capecitabine in Erwägung gezogen werden.

Bei den neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas stellen Chemotherapieprotokolle mit Streptozotocin/Doxorubicin oder alternativ Streptozotocin/5-Fluorouracil den derzeitigen Chemotherapiestandard dar [4, 12]. Die Chemotherapie ist nur bei nachgewiesener Tumorprogression nach Ausschöpfen lokoregionärer Maßnahmen indiziert. Insbesondere bei den hochdifferenzierten NET des Pankreas mit Ki-67 > 10 % ist diese Chemotherapie sinnvoll; bei niedrigem Ki-67 sollte dagegen zunächst ein Therapieversuch mit Somatostatinanaloga erfolgen. Die mittlere Ansprechrate der Streptozotocin-basierten Chemotherapieprotokolle liegt bei etwa 30–60 %, die mittlere Remissionsdauer bei 9–22 Monaten. In einer großen aktuellen Studie von *Kouvaraki et al.* an 80 Patienten mit NET des Pankreas konnte mit Kombinations-Chemotherapie

von Streptozotocin/5-FU/Doxorubicin eine Ansprechrate von 39 % und Tumorstabilisierung von 50 % bei einer mittleren Remissionsdauer von 9,3 Monaten gezeigt werden; das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 18 Monate, das 2-Jahre-progressionsfreie Überleben 41 %, das mittlere Gesamtüberleben 37 Monate und das 2-Jahre-Gesamtüberleben 74 % [13]. Diese Studie bestätigt die Effektivität von Streptozotocin-basierten Chemotherapieschemata bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas [13]. Voraussetzung für eine Chemotherapie mit einem Streptozotocin-haltigen Schema ist eine regelrechte Nierenfunktion; vor jedem Zyklus muss eine erneute Evaluation der Nierenfunktion und der Ausschluss einer Proteinurie erfolgen [14]. Alternative Chemotherapieprotokolle ohne signifikante Nephrotoxizität sind die Monotherapie mit Dacarbazin [14]. Eine neue weitere Therapieoption, die derzeit in Studien untersucht wird, stellt die orale Pro-Drug von Dacarbazin, das Chemotherapeutikum Temozolomid dar [15].

Bei den gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (Grading G3, Proliferationsindex Ki-67 > 20 %) des gastroenteropankreatischen Systems stellen Chemotherapieprotokolle mit Cisplatin/Etoposid den Standard dar (Tabelle 2) [12, 16, 17]. Gering differenzierte neuroendokrine Karzinome treten sowohl als kleinzellige Variante als auch als großzellige Variante auf, wobei beide Varianten eine ähnlich schlechte Prognose aufweisen und mit den gleichen Chemotherapieprotokollen behandelt werden sollten. Gering differenzierte neuroendokrine Karzinome des gastroenteropankreatischen Systems sind relativ selten; bei vorliegenden Metastasen und fehlendem Hinweis auf den Primarius sollte deshalb zur Abgrenzung gegenüber dem kleinzelligen Bronchialkarzinom in der Histologie eine Immunhistochemie gegen Thyroid-Transcription-Factor-1 (TTF-1) durchgeführt werden

Tabelle 2. Chemotherapieprotokolle für gering differenzierte neuroendokrine Karzinome [13].

| Zytostatikum | Dosierungsschema   |
|--------------|--|
| Etoposid     | 130 mg/m <sup>2</sup> als Infusion Tag 1–3<br>Wiederholung: alle 4 Wochen    |
| Cisplatin    | 45 mg/m <sup>2</sup> als Infusion Tag 2 und 3<br>Wiederholung: alle 4 Wochen |

(TTF-1 positiv bei kleinzelligem Bronchialkarzinom in 85–100 %, dagegen bei kleinzelligen Karzinomen des GEP nur in 15–20 %).

Bei den gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (Grading G3, Proliferationsindex Ki-67 > 20 %) des gastroenteropankreatischen Systems ist das initiale Ansprechen auf die Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid mit 67 % hoch, jedoch bei einer mittleren Remissionsdauer von nur 6–9 Monaten. Das mittlere Überleben liegt bei 7–10 Monaten, die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 15 %. Aufgrund der Aggressivität dieser Karzinome ist eine zeitnahe Therapieeinleitung direkt nach Diagnosestellung – und nicht erst im Falle einer nachgewiesenen Tumorprogression – indiziert. Das Re-Staging sollte bereits nach zwei Zyklen erfolgen. Falls in seltenen Fällen eine R0-Resektion erfolgt ist, kann als jeweilige Einzelfallentscheidung eine adjuvante Chemotherapie (fehlende Studienlage!) diskutiert werden. Eine Debulking-Operation ist bei dieser Tumorentität nicht sinnvoll.

Das Protokoll Paclitaxel/Carboplatin/extended Etoposid nach *Hainswort & Grecco* kann als

äquieffektive Alternative zu Cisplatin/Etoposid in der First-line-Therapie angesehen werden; die Toxizität des Protokolls nach *Hainswort & Grecco* erscheint jedoch höher.

Aufgrund sehr präliminärer Studiendaten wird derzeit von einigen Arbeitsgruppen FOLFOX-6 bzw. CAPOX als Alternative mit geringerer Toxizität angesehen [12]; eine derzeit in Planung befindliche AIO-Studie soll den Stellenwert von CAPOX bei gering differenzierten G3-Tumoren in Zukunft evaluieren.

Eine etablierte Second-line-Therapie existiert nicht; bei kleinzelligen gering differenzierten NET sollte die Therapie in Zusammenarbeit mit der Onkologie entsprechend dem SCLC bzw. durch Einschluss in Studienprotokolle erfolgen.

Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET des Pankreas

Insulinome

Falls die chirurgische Therapie eines Insulinoms nicht möglich ist, kann versucht werden, durch regelmäßige Einnahme kohlehydrathaltiger Nah-

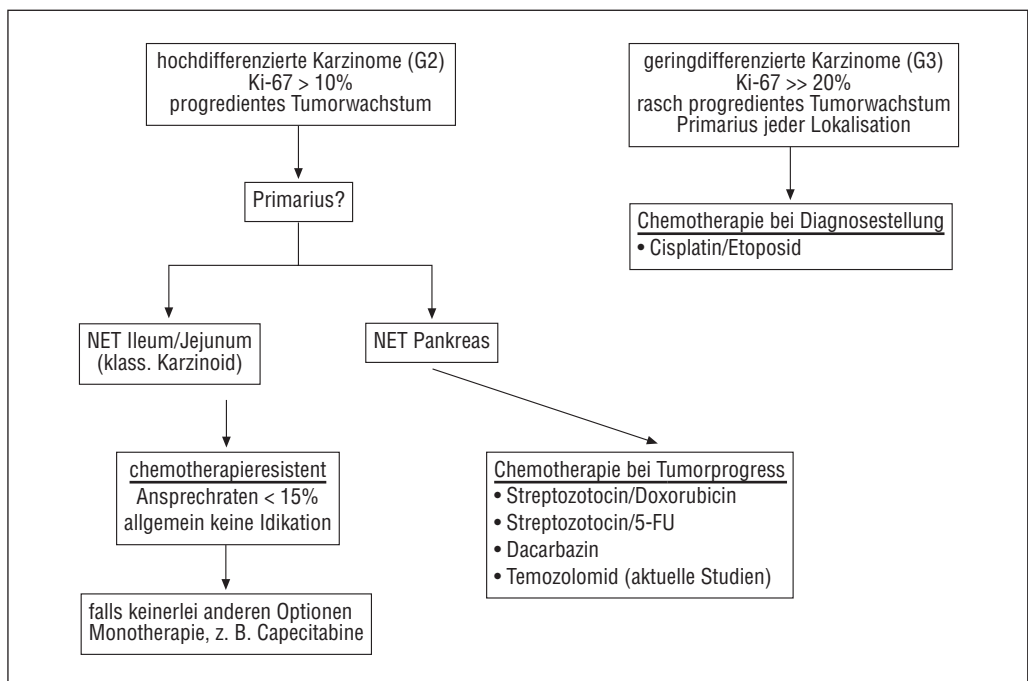


Abbildung 2. Flowchart zur Chemotherapie von neuroendokrinen Karzinomen.

rung, besonders in den späten Abendstunden und vor körperlichen Anstrengungen, schwere Hypoglykämiezustände zu vermeiden.

Häufig kommt Diazoxid, ein antihypertensiv wirkendes Benzothiadiazin-Derivat mit hyperglykämischer Wirkung, zum Einsatz. Es supprimiert die Insulinfreisetzung durch direkten Angriff an der Beta-Zelle der Langerhans-Inseln sowie durch extrapankreatische Stimulation der Glykogenolyse. In der üblichen Dosierung von 200–600 mg oral pro Tag kann bei etwa 50 % der Insulinompatienten eine zufriedenstellende Kontrolle der Hypoglykämien erzielt werden, wenn auch nicht selten wegen des erheblichen Nebenwirkungsspektrums (kardiale Arrhythmien, Kardiomyopathie, Knochenmarkdepression, Anorexie, Erbrechen, Natriumretention) die Therapie abgebrochen werden muss.

Es kann auch versucht werden, mit langwirksamen Somatostatinanaloga (50–600 µg Octreotid s.c. pro Tag) die schweren Hypoglykämien beim Insulinom zu kontrollieren. Die Wirkung von Somatostatinanaloga ist dabei abhängig von der Expression der Somatostatinrezeptor-Subtypen 2 und 5 (SSTR2, SSTR5). Da nur eine kleine Untergruppe der Insulinome SSTR2 exprimiert, ist die Therapie mit Somatostatinanaloga beim Insulinom in nur etwa 50 % der Fälle erfolgreich. Durch die gleichzeitige Somatostatin-induzierte Hemmung der Freisetzung des Insulin-gegenregulatorischen Hormons Glukagon aus den Alpha-Zellen der Langerhans-Inseln kann die Hypoglykämiesymptomatik sogar noch verstärkt werden. Die Wirkung der Somatostatinanaloga, aber auch von Diazoxid, setzt darüberhinaus das Vorhandensein typischer Beta-Granula in der Tumorzelle voraus, weshalb deren Wirksamkeit bei Insulinomen mit atypischen Beta-Granula oder agranulären Tumorzellen eingeschränkt ist.

### Gastrinome

Die Säurehypersekretion beim Gastrinom und ihre Folgeerscheinungen (peptische Ulzera, wässrige, sekretorische Diarrhöen) lassen sich zuverlässig mit Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) beherrschen, die daher früher übliche säurehemmende Therapiemaßnahmen wie die totale Gastrektomie, die Vagotomie und die medikamentöse Therapie mit

H<sub>2</sub>-Blocker ersetzt haben [16]. Die notwendige Dosis der Protonenpumpenhemmer muss dabei individuell ermittelt und so gewählt werden, dass die basale Säuresekretion, gemessen am Morgen vor der nächsten Einnahme des Protonenpumpenhemmers, unter 10 mmol pro Stunde liegt (alternativ eventuell pH-Metrie, Ziel-pH 4–5). Die hierfür notwendigen Dosierungen sind für Omeprazol 2×20 mg bis 3×40 mg pro Tag oral oder 2×40 mg bis 3×80 mg pro Tag parenteral, für Lansoprazol 2×30 mg bis 3×60 mg pro Tag oral, für Pantoprazol 2×40 mg bis 3×80 mg pro Tag oral oder parenteral [16]. Eine postoperative Beendigung der Therapie mit Protonenpumpenhemmern ist erst erlaubt, wenn die Serumgastrinspiegel deutlich abfallen und sich bei einem Auslassversuch des Protonenpumpenblockers normalisieren.

Obwohl langwirksame Somatostatinanaloga die gastrale Säuresekretion durch direkten Angriff an der Parietalzelle und durch Verminderung der tumoralen Gastrinfreisetzung hemmen, werden sie nicht primär zur Säuresekretionshemmung beim Gastrinom eingesetzt. Beim metastasierten inoperablen Gastrinom kommt den Somatostatinanaloga jedoch eine Rolle als anti-proliferative Substanz zu.

### Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)

Langwirksame Somatostatinanaloga sind die Therapie der Wahl, um bei den meisten Patienten die wässrigen Diarrhöen zu kontrollieren. Die Somatostatinanaloga hemmen nicht nur die Hormonfreisetzung aus dem Tumor, sondern inhibieren auch direkt die intestinale Wasser- und Elektrolytsekretion. Bei manchen Patienten tritt ein Wirksamkeitsverlust von Octreotid ein, wahrscheinlich durch Desensibilisierung oder Downregulation der Somatostatinrezeptoren. In diesen Fällen können Glukokortikoide, Indometacin, Lithium, Clonidin oder Kalziumblocker als alternative symptomatische Therapie versucht werden.

### Glukagonom

Beim Glukagonom können Somatostatinanaloga sehr effektiv zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden. Zur symptomatischen Therapie des Erythema necrolyticum migrans können

gegebenenfalls Aminosäure- und Fettsäure-Infusionen eingesetzt werden [17].

## Literatur

- 1 Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S, all other Frascati Consensus Conference participants (2008) Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma. *Neuroendocrinology* 87: 8–19
- 2 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD (2005) Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 128(6): 1717–1751
- 3 Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B (2004) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 15(6): 966–973
- 4 Falconi M, Plockinger U, Kwakkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goetzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 84(3): 196–121
- 5 Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN (2005) Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(8): 761–771
- 6 Faiss S, Pape U-F, Böhmig M, Dörfel Y, Mansmann U, Goldner W, Riecken EO, Wiedenmann B (2003) Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 21: 2689–2696
- 7 Fazio N, Oberg K (2004) Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 22(3): 573–574
- 8 Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, Milione M, Cattaruzza MS, Falconi M, David V, Ziparo V, Pederzoli P, Bordi C, Delle Fave G (2006) Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 17(3): 461–466
- 9 Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T (2006) Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 26(1): 8–13
- 10 Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K (2007) Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 18(1): 13–19
- 11 Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T (2006) Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 26(1): 8–13
- 12 Vilar E, Salazar R, Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Taberero J (2007) Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 14(2): 221–232
- 13 Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC (2004) Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22(23): 4762–4771
- 14 Arnold R, Rinke A, Schmidt Ch, Hofbauer L (2007) Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(4): 649–656
- 15 Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, Sevilla Garcia MI, Knapp WH, Kelefitimur F, Sauvanet A, Pauwels S, Kwakkeboom DJ, Caplin M (2006) Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84(3): 212
- 16 Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM, Ruszniewski P, Niederle B, Ricke J, Jensen R, Kos-Kudla B, Oberg K, O'Connor JM, Pavel ME, Vullierme MP, Frascati Consensus Conference participants (2008) Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 87(1): 40–46
- 17 Auernhammer CJ, Göke B (2007) Medical treatment of gastrinomas. Review. *Wien Klin Wochenschr* 119(19-20): 609–615
- 18 Alexander EK, Robison M, Staniec M, Dluhy RG (2002) Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol* 57: 827–831

## Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren

*K. Scheidhauer, P. Bartenstein, G. Pöppel*

Die rezeptorvermittelte Radiopeptidtherapie ist eine neue Therapieoption für Patienten mit inoperablen oder metastasierten neuroendokrinen Tumoren. Die Therapie basiert auf dem Einsatz spezifischer, gegen Somatostatinrezeptoren gerichteter Radiopeptide, wie sie erfolgreich für die nuklearmedizinische Bildgebung mit SPECT und PET entwickelt wurden. Die Somatostatinrezeptorszintigraphie mit SPECT und PET stellt ein gut etabliertes diagnostisches Verfahren zum Staging neuroendokriner Tumoren dar (siehe Kapitel Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren). Durch den Austausch der diagnostischen Gamma- bzw. Positronen-Strahler gegen therapeutisch wirksame Beta-Strahler ist eine selektive endogene Strahlentherapie von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren möglich. Diese Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) ist bei neuroendokrinen Tumoren sowohl mit hepatischen als auch sonstigen Metastasen sinnvoll, bei denen eine effektive Tumorsektion oder andere lokal ablativ Verfahren zur Behandlung der Lebermetastasen nicht möglich sind und bei denen aufgrund des langsamen Wachstums (niedriger Proliferationsindex, z. B. Ki-67 < 10 %) eine Chemotherapie nicht sinnvoll ist. Wenn eine hohe Rezeptorexpression szintigraphisch nachgewiesen ist, sind auch Patienten mit Progress unter Biotherapie und solche mit therapierefraktärer klinischer Symptomatik für die PRRT geeignet. Als Beta-Strahler finden  $^{90}\text{Y}$ trium und  $^{177}\text{Lu}$ tetium Verwendung, wobei  $^{90}\text{Y}$ trium aufgrund der höheren Energie (2,27 MeV) eine höhere Reichweite im Gewebe (bis zirka 10 mm/zirka 150 Zelldurchmesser) hat.  $^{177}\text{Lu}$ tetium hat eine niedrigere Beta-Energie (zirka 20 Zelldurchmesser). Durch den dadurch bedingt geringeren Cross-fire-Effekt kann möglicherweise die Schädigung renaler Glomeruli im Vergleich zu  $^{90}\text{Y}$ trium verringert werden, auch könnte die Behandlung von kleineren Tumoren und Mikrometastasen verbessert werden.  $^{177}\text{Lu}$ tetium hat zusätzlich einen Gamma-Strahlenanteil, der posttherapeutisch eine szintigraphische Erfassung der Biodistribution und damit eine intratherapeutische Dosimetrie ermöglicht. Der Einsatz

von  $^{111}\text{In}$ dium-Octreotide in hoher Dosierung unter Ausnutzung der Auger-Strahlung (sehr kurze Reichweite innerhalb der Zelle) hat im Vergleich zu den neueren Radiopeptiden nur geringe Ansprechraten gezeigt [4] und wurde daher aufgegeben.

Neben  $^{90}\text{Y}$ trium-markiertem Octreotide ([Y-90] DOTATOC) werden auch andere Radiopeptide therapeutisch eingesetzt: Lanreotide ( $^{90}\text{Y}$ trium-Markierung) und vor allem Octreotate ([Y-90] DOTATATE und [Lu-177]DOTATATE) [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Die Affinität der Radiopeptide zu den Somatostatinrezeptor-Subtypen (SSTR1–5) ist unterschiedlich, meist mit den höchsten Affinitäten zu SSTR2 und SSTR5 [7]. Dies ist entsprechend beim Vergleich verschiedener Radiopeptide und den damit erzielten Therapieergebnissen zu beachten.

### Klinische Anwendung, Risiken

Rationale und Grundvoraussetzung für die Indikationsstellung zur PRRT ist der Nachweis einer hohen Somatostatinrezeptor-Dichte auf den Tumoren. Dieser geschah bisher vorwiegend durch eine  $^{111}\text{In}$ dium-Octreotide-Szintigraphie (zugelassenes Diagnostikum zur Somatostatinrezeptorszintigraphie). Es konnte gezeigt werden, dass der Erfolg der Therapie gut mit der prätherapeutischen szintigraphischen Speicherung in den Tumoren im Vergleich zur Leberspeicherung korreliert [6]. Eine Verbesserung der prätherapeutischen Abschätzung der Somatostatinrezeptor-Expression ist von neueren  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (Szintigraphie/SPECT) und insbesondere  $^{68}\text{Ga}$ -markierten (PET) Somatostatinanaloga zu erwarten, die den heute vorwiegend für die PRRT eingesetzten Radiopeptiden biochemisch ähnlicher sind und zudem bessere bildgebende Eigenschaften (Tumor-/Nicht-Tumor-Kontrast, Auflösung) erlauben. Bisher wichtigstes Einschlusskriterium neben einer hohen Somatostatinrezeptor-Expression ist das Vorliegen eines progressiven Krankheitsverlaufs.

Die radioaktiven Somatostatinanaloga werden intravenös appliziert, dies muss in Deutschland immer in einem nuklearmedizinischen Kontrollbereich stationär erfolgen. Meist werden zwei bis vier Therapiezyklen im Abstand von 8–12 Wo-

chen durchgeführt, abhängig vom jeweiligen Therapieplan. Eine Therapie mit kalten Somatostatinanaloga muss entsprechend vorher abgesetzt werden, da eine verminderte Speicherung durch kompetitive Verdrängung vermieden werden sollte. Bei Anwendung von Depotpräparaten müssen diese mindestens 6 Wochen zuvor auf kurzwirksame s.c. Injektionen umgesetzt werden, die dann wiederum mindestens 1–2 Tage (je nach klinischer Möglichkeit) vor der Therapie abgesetzt werden sollten.

Da die Hormonanaloga vornehmlich renal eliminiert und zum Teil kumuliert werden (siehe Szintigraphie), wird parallel zur Therapie eine Aminosäurelösung (z. B. Lysin/Arginin) infundiert, um die Strahlenexposition der Nieren zu verringern bzw. eine höhere Tumordosis bei optimiertem Nierenschutz zu ermöglichen. Hierunter sind radiogene Nierenschädigungen seltener beobachtet worden. Im Intervall der Therapiezyklen sind entsprechend Kontrollen von Blutbild (Nadir typischerweise 4–6 Wochen posttherapeutisch) und Nierenfunktion (Kreatinin, Nierenclearance, Proteinurie) durchzuführen. Aufgrund der etwas geringeren Energie von  $^{177}\text{Lu}$  im Vergleich zu  $^{90}\text{Y}$  ist hier die radiogene Wirkung auf das blutbildende Knochenmark und das Nierenparenchym (kritische Organe) geringer. Eine höhergradige Nierenfunktionseinschränkung stellt eine Kontraindikation für die Therapie dar. Eine reversible hämatologische Toxizität bis WHO-Grad III (Leukozytopenie, Thrombozytopenie) wurde vor allem bei höheren Einzelfractionen beobachtet. Während der Applikation oder unmittelbar danach wurden vermehrte Müdigkeit, Übelkeit (30 %) und Erbrechen (50 %) beobachtet, wobei letztere primär auf die Aminosäure-Infusionen zurückzuführen sind. Des Weiteren wurde für [Lu-177]DOTATATE in bis zu 65 % der Fälle ein mäßiger (reversibler) Haarausfall beschrieben. In einzelnen Fällen wurde auch ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) beobachtet, bei dem ein Zusammenhang mit der Therapie nicht ausgeschlossen werden konnte [6].

### Klinische Ergebnisse der PRRT

Prospektive oder randomisierte Therapiestudien liegen aufgrund der Neuheit des Verfahrens und

der niedrigen Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren bisher für die PRRT nicht vor. Größere Behandlungszahlen wurden für [Y-90]DOTA-TOC und [Lu-177]DOTATATE publiziert [1, 3, 5, 6]. Hierbei wurden, verglichen mit anderen Therapieoptionen, relativ hohe Remissionsraten (CR und PR bei bis zu 37 % der Patienten) beobachtet. Unter Berücksichtigung der meist verwendeten Einschlusskriterien, nämlich dass vor der Therapie ein Erkrankungsprogress (PD) in der Bildgebung dokumentiert sein sollte, ist darüber hinaus hervorzuheben, dass weitere 34–70 % der Patienten durch die Therapie einen Wachstumsstillstand (SD) erreichen konnten. Langzeitverlaufsdaten wurden bisher nur in einer Studie zur [Lu-177]DOTATATE-Therapie von GEP NET berichtet [6], hier lag das mediane progressionsfreie Intervall bei 36 Monaten (bei einem medianen Follow-up von 16 Monaten). Damit liegen die Ergebnisse deutlich über denen der Biotherapie und Chemotherapie (siehe Kapitel Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren). Die Rate von Komplettremissionen (CR bis 3 %) ist allerdings bei allen bisher publizierten Studien sehr gering.

Ein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich der Auswahlkriterien (z. B. interdisziplinäre Leitlinien) wie auch der Definition von Parametern zur Bestimmung des Therapieerfolges einer PRRT ist bisher noch nicht etabliert, sodass eine Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse der einzelnen Behandlungsregime schwierig ist. Insgesamt legen die bisher verfügbaren Literaturdaten nahe, dass [Lu-177]DOTATATE das günstigste Radiopeptid für die PRRT bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ist. Höhere Remissionsraten wurden vor allem bei prätherapeutisch hohem Somatostatinrezeptor-Besatz (vor allem Gastrinome) und bei geringer Tumormasse in der Leber beobachtet, während ein niedriger Karnofsky-Index, ausgedehnte Tumormanifestationen sowie ein prätherapeutischer Gewichtsverlust Prädiktoren für ein schlechtes Ansprechen auf die PRRT waren [6]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die PRRT zukünftig möglicherweise frühzeitiger im Krankheitsverlauf, eventuell sogar bei Stable-disease zu Einsatz kommen sollte. Kontrollierte randomisierte Studien hierzu gibt es allerdings bisher nicht.

Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass Patienten mit funktionell aktiven NET bezüglich der Lebensqualität durch die PRRT regelhaft profitieren [8]. Dies ist ein Argument für die PRRT auch in solchen Situationen, wenn eine Therapie mit „kalten“ Somatostatinanaloga hinsichtlich der Symptomatik nicht mehr wirksam ist. In Hinblick auf mögliche Perspektiven wurde kürzlich eine erste prospektive, zweiarmige, randomisierte Studie zur PRRT mit und ohne Radiosensitizer (Capecitabine) begonnen [9]. In experimentellen Ansätzen wurde zudem gezeigt, dass möglicherweise eine Kombination von Radionukliden mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften, wie  $^{90}\text{Y}$ trium und  $^{177}\text{Lu}$ tetium, effektiver sein kann als der Einsatz nur einer einzelnen Substanz [10].

Für den derzeitigen Stellenwert der PRRT lässt sich zusammenfassend sagen, dass sie weniger als Monotherapie eingesetzt werden sollte, sondern vielmehr in Kombination oder Nachfolge der verschiedenen etablierten (Chirurgie, lokal ablativ Verfahren, Biotherapie) wie klinisch-experimentellen (Chemotherapie, targeted therapy) Therapieverfahren, wie dies auch in den Diagnose- und Therapieschemata zu den einzelnen Tumorentitäten dargestellt ist (siehe entsprechende Grafiken zu den Tumorentitäten). Daher wird auch grundsätzlich empfohlen, die PRRT in enger Absprache und Kooperation mit dem entsprechenden Therapiezentrum für neuroendokrine Tumoren durchzuführen.

## Literatur

- 1 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J (2001) The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 12(7): 941
- 2 Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciola M, Macke HR, Chinol M, Paganelli G (2003) Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 207–216
- 3 Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP (2006) Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0, Tyr3]octreotide in patients with advanced

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36: 147–156
- 4 Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P (2002) In- and Y-DOTA-Ianreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 32: 148–155
  - 5 Baum RP, Söldner J, Schmücking M, Niesen A (2004) Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. Klinische Indikationen und Erfahrung mit 90Ytrium-markierten Somatostatinanaloga. *Onkologie* 10(10): 1098–1110
  - 6 Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP (2005) Radiolabeled somatostatin analog ([177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 23: 2754–2762
  - 7 Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR (2000) Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 27(3): 273–282
  - 8 Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP (2004) Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol* 22: 2724–2729
  - 9 Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, van Aken MA, Kwekkeboom DJ (2008) Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 743–748
  - 10 De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP (2002) Somatostatin receptor targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 32: 133–140

## Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren des GEP-Rings

*St. U. Pigorsch, F. Zimmermann, A. L. Grosu*

### Allgemeine Überlegungen zum Einsatz der Radiotherapie

Da die Inzidenz dieser Tumoren gering ist und ihre Symptomatik und ihr Ausbreitungsmuster äußerst komplex sind, ist prinzipiell eine interdisziplinäre Diskussion des therapeutischen Vorgehens auch unter Einschluss eines Radioonkologen sinnvoll. Im Vordergrund steht bei neu-

Tabelle 1. Ergebnisse der Strahlentherapie fortgeschrittener und metastasierter Karzinoide [9].

| Autor                     | Jahr | n  | Lokalisation | GD       | PR + CR |
|---------------------------|------|----|--------------|----------|---------|
| <i>Gaitan-Gaitan</i> [3]  | 1972 | 10 | verschieden  | 20–25 Gy | 50 %    |
| <i>Keane</i> [8]          | 1981 | 28 | Abdomen      | 20–25 Gy | 39 %    |
| <i>Samlowski</i> [12]     | 1986 | 16 | verschieden  | 20–48 Gy | 25 %    |
| <i>Abrams</i> [1]         | 1987 | 13 | verschieden  | 20–50 Gy | 60 %    |
| <i>Schupak</i> [13]       | 1991 | 44 | verschieden  | 20–50 Gy | 80 %    |
| <i>Charakravarthy</i> [2] | 1994 | 18 | verschieden  | 18–45 Gy | 88 %    |

roendokrinen Tumoren des gastrointestinalen Traktes zumeist die lokale Symptomatik, die ebenso wie die systemischen, hormonbedingten Effekte nach einer radikalen chirurgischen Therapie rasch und oft ausreichend zurückgehen. Eine postoperative oder gar primäre Radiotherapie ist daher nur sehr selten indiziert und wird erst dann eingesetzt, wenn ein radikales lokales chirurgisches Verfahren aufgrund der lokalen Gegebenheiten (z. B. bei Nerven- oder Gefäßinfiltration im Bereich des Pankreas) nicht mehr möglich ist. Dabei stehen vor allem die vergleichsweise geringen Toleranzdosen der umliegenden Organe einer hochdosierten perkutanen Radiotherapie in vielen Fällen gastrointestinaler NET entgegen, sodass dauerhafte lokale Tumorkontrollen kaum erreicht werden können. Im metastasierten Stadium können gute palliative, auch lang andauernde Wirkungen erzielt werden, sodass neben systemisch wirksamen Therapien (Radionuklidtherapien oder Chemotherapien) eine lokale, perkutane Radiotherapie bei symptomatischen Filiae indiziert sein kann (Hirn, Knochen, Leber). Oberstes Ziel auch der Radiotherapie muss die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein. Daten zur radioonkologischen Therapie neuroendokriner Tumoren gibt es nur wenige, randomisierte Studien existieren keine. Die vorliegenden Daten und nachfolgenden Empfehlungen basieren auf Fallsammlungen weniger Institutionen (Tabelle 1).

#### Postoperative Strahlentherapie

In Literaturrecherchen finden sich nur wenige Daten zur postoperativen, in der Regel additiven Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren des GEP. *Gaitan-Gaitan* et al. [3] beschrieben 1972 drei Fälle, in denen eine komplette Remission nach Strahlenbehandlung des gesamten Abdo-

men erreicht wurde. Die Überlebenszeiten betrugen 18, 51 und 55 Monate. Bei weiteren fünf Patienten wurde 1981 von *Keane* et al. [8] in sogenannten High-risk-Konstellationen nach Operation das gesamte Abdomen bestrahlt. Die Auswertung aller Daten erfolgte getrennt nach Vorliegen eines Karzinoidsyndroms bzw. Syndromfreiheit. Die Gruppe ohne Karzinoidsyndrom zeigte in 50 % der Fälle eine partielle oder komplette Remission auf eine Strahlentherapie. Die Ergebnisse der anderen Gruppe waren deutlich schlechter. Die Gesamtdosis im Abdomen in beiden Studien betrug 25 Gy, in den meisten Fällen in Einzeldosen von 1,0 Gy. 1987 zeigten *Abrams* et al. [1] für drei Patienten in additiver Therapiesituation nach partieller Tumorsektion ein 100 %iges Ansprechen der Tumoren auf eine Bestrahlung des gesamten Abdomen mit einer Gesamtdosis von 30–40,5 Gy auf 25–33 Fraktionen verteilt. Bei kleineren Bestrahlungsfeldern oder geringeren Gesamtdosen (bis 21 Gy) konnte eine Remission nur in deutlich geringerem Prozentsatz erzielt werden. Der Vergleich der Gesamtdosen lässt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für neuroendokrine Tumoren vermuten. *Abrams* und Ko-Autoren empfahlen, die Gesamtdosis nicht unter 30 Gy zu wählen. Auch die sorgfältige Wahl des Zielvolumens in Abstimmung mit dem chirurgischen Vorgehen scheint für den Erfolg entscheidend.

#### Strahlentherapie bei nichtresektablen Tumoren

Die Ziele der primären Strahlentherapie bei nichtresektablen Tumoren sind die Rückbildung bestehender Schmerzen, eine Verhinderung einer intestinalen Obstruktion zur Ileusprophylaxe und die Verringerung der Hormonausschüttung bei Patienten mit hormonaktiven Tumoren, die z. B. zum Karzinoidsyndrom führen. *Gaitan-Gaitan* et al. [3] berichteten in ihrer Publikation

**Tabelle 2.** Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Metastasen neuroendokriner Tumoren, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York [13].

| Lokalisation | Applizierte Gesamtdosis | Ansprechrate | Lokale Kontrolle |
|--------------|-------------------------|--------------|------------------|
| ZNS          | 15–50 Gy                | 63 %         | 100 %            |
| Leber        | 7–42 Gy                 | 72 %         | 62 %             |
| Knochen      | 20–46 Gy                | 88 %         | 78 %             |

1972 über das Erreichen einer kompletten Remission bei zwei inoperablen Tumoren nach Bestrahlung des ganzen Abdomens. Beide Patienten wurden mit <sup>60</sup>Kobalt bestrahlt und erreichten Überlebenszeiten zwischen 33 Monaten und 11 Jahren. *Samlowski et al.* [12] beschrieben 1986 die schlechtesten Ansprechraten auf Strahlenbehandlungen des gesamten Abdomens: Acht Patienten erhielten diese Therapie mit Gesamtdosen von 12,5–25,3 Gy. Die schlechte Ansprechrate kann durch die zu geringe Gesamtdosis bei großen intraabdominellen Tumoren erklärt werden. Für neuroendokrine Tumoren gibt es offensichtlich ebenfalls eine Tumolvolumen-Strahldosis-Korrelation. Die Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erreichten eine Überlebenszeit von 46 Monaten, verglichen mit 10 Monaten bei den Non-Respondern. Ein palliativer, analgetischer Effekt konnte dennoch bei vier von neun Patienten erzielt werden (ein Patient erhielt eine Beckenbestrahlung).

#### Strahlentherapie bei metastasierter Erkrankung

In der metastasierten Situation müssen in die Therapieentscheidung der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) und die verbleibende Lebenszeit einbezogen werden. Die häufigsten Metastasen finden sich in Leber, Knochen und ZNS [5, 7, 10]. Mit der perkutanen Strahlentherapie kann in hohem Maße ein palliativer, mitunter sogar lokal kurativer Effekt erzielt werden. In der größten vorliegenden Studie von *Schupak et al.* 1991 [13] mit insgesamt 44 Patienten betrug das Gesamtansprechen 80 % (Tabelle 2).

*Chakravarthy et al.* [2] veröffentlichten 1994 die Auswertung der Bestrahlung von Hirn-, Knochen- und Lebermetastasen bei 18 Patienten mit Karzinoiden (Tabelle 3). Die Therapieempfehlungen dieser Arbeitsgruppe lauten: Gesamt-

**Tabelle 3.** Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Metastasen neuroendokriner Tumoren, The John Hopkins Oncology Center, Baltimore, Maryland [2].

| Lokalisation | Applizierte Gesamtdosis | Ansprechrate | Lokale Kontrolle |
|--------------|-------------------------|--------------|------------------|
| ZNS          | 30–45 Gy                | 80 %         | 50 %             |
| Leber        | 18–24 Gy                | 84 %         | 66 %             |
| Knochen      | 20–30 Gy                | 100 %        | 75 %             |

dosis auf die gesamte Leber maximal 21 Gy, Leberteilbestrahlung 24 Gy in 3-Gy-Einzeldosen, Knochenmetastasen Gesamtdosis 30 Gy in zehn Fraktionen. Eine Hypofraktionierung mit hohen Einzeldosen erscheint bei kurzer Lebenserwartung gerechtfertigt.

Vor allem in der Behandlung der Hirnfiliae führte die Kombination eines operativen Vorgehens mit anschließender Radiotherapie zu einer lang anhaltenden Tumorkontrolle, die sich signifikant von der anderer Vorgehensweisen unterschied und Überlebensraten von zirka 3 Jahren erreichen ließ [6]. Es kann eine hypofraktionierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 30 Gy empfohlen werden (10×3,0 Gy). Aufgrund der Datenlage zur stereotaktischen Radiotherapie und Radiochirurgie scheint es vertretbar, anstelle des operativen Verfahrens auch eine gezielte stereotaktische Strahlenbehandlung oder Radiochirurgie in Ergänzung zu einer Strahlenbehandlung des Ganzschädels einzusetzen.

#### Gastrinome

In den wenigen Publikationen zur Radiotherapie des Gastrinoms wurden histologisch unterschiedliche endokrine pankreatische Tumoren eingeschlossen, sodass zuverlässige Rückschlüsse schwer zu ziehen sind. Dennoch erlauben die Daten den Einsatz einer palliativen Strahlentherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen, symptomatischen Leberfiliae (zumal mit der Technik der stereotaktischen, hypofraktionierten Radiotherapie ein modernes und höchst präzises Instrument zur Verfügung steht) und lokal fortgeschrittenen, nicht weiter operativ therapierbaren Pankreastumoren. Diese Tumoren scheinen von vergleichbarer Radiosensitivität wie andere neuroendokrine Tumoren und reagieren in der Regel mit einer partiellen Remission und einer

zuverlässigen Linderung der lokalen Symptomatik [4, 14]. Empfohlen werden Strahlendosen, die sich eher an den Toleranzdosen der umliegenden Normalgewebe orientieren (bei der Therapie der Pankreasloge:  $20 \times 2,0$  Gy GD; bei Knochenfiliae:  $10 \times 3,0$  Gy).

#### Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Akute Reaktionen während oder kurze Zeit nach einer Strahlenbehandlung im Bereich des Abdomens sind Diarrhö, Nausea und Meteorismus sowie zystitische Beschwerden. Veränderungen aller Reihen des Blutbildes – ganz im Vordergrund allerdings die Leuko- und Thrombozytopenie – sind bei einer Strahlenbehandlung des gesamten Abdomens zu erwarten. Daher sind sie regelmäßig, ab der zweiten Therapiewoche mindestens zweimal pro Woche, vorzunehmen; gegebenenfalls sind Modifikationen des Zielvolumens oder der Fraktionierung erforderlich. Die Ganzschädelbestrahlung kann manchmal zu Hirnödemen und Kopfschmerzen führen, sodass der Einsatz von Steroiden nötig wird. Eine vorübergehende Verstärkung der Schmerzen tritt gelegentlich während einer Strahlentherapie ossärer Metastasen auf, bildet sich jedoch fast immer innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen rasch wieder spontan zurück.

Als Folge der stereotaktischen Strahlentherapie-techniken kranieller wie auch extrakranieller Metastasen [4] können selten Radionekrosen und Umgebungödeme auftreten, die entweder konservativ oder operativ behandelt werden können.

#### Aktuelle Empfehlung

Anhand der geringen Datenlage zur Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems erweist es sich schwierig, konkrete Therapieempfehlungen zu geben. Aus heutiger Sicht erscheint der Einsatz der Strahlentherapie in der Behandlung neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems erst nach Versagen der Standardtherapien (Operation, Somatostatinanaloge, Radionuklidtherapie und Zytostatika) gerechtfertigt. Strahlenbehandlungen des gesamten Abdomens sind aufgrund der Wirksamkeit der internistischen und nuklearmedizinischen Thera-

pien und der Nebenwirkungsrate nahezu obsolet.

In der adjuvanten Situation ist der Einsatz der lokal begrenzten Strahlentherapie unter 3D-Planungsbedingungen bei verbliebenen größeren Tumormassen zu erwägen. Dann sollte eine Gesamtdosis zwischen 30 Gy und 40 Gy gewählt werden.

Dagegen stellt die Strahlentherapie von Metastasen einen festen Bestandteil wie auch bei anderen Tumorentitäten dar. Ossäre Metastasen können mit den bekannten konventionellen Bestrahlungsverfahren behandelt werden. Bei Hirn-, Leber- oder Lungenmetastasen kann in Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Metastasen zwischen einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie und einer Radiochirurgie bzw. fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie oder der Kombination beider Verfahren gewählt werden [11].

#### Literatur

- 1 Abrams RA, King D, Wilson JF (1987) Objective response of malignant carcinoid to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(6): 869–873
- 2 Chakravarthy A, Abrams RA (1994) Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 75(6): 1386–1390
- 3 Gaitan-Gaitan A, Rider WD, Bush RS (1972) Carcinoid tumor-cure by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1(1-2): 9–13
- 4 Gery B, Roussel A, Valla A (1993) Usefulness of radiotherapy in the treatment of advanced gastrinomas. *Radiother Oncol* 27: 259–260
- 5 Herfarth KK, Debus J, Lohr F (2001) Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 19: 164–170
- 6 Hlatky R, Suki D, Sawaya R (2004) Carcinoid Metastasis of the Brain. *Cancer* 101: 2605–2613
- 7 Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, Yarnold JR (1992) A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 23: 74–78
- 8 Keane TJ, Rider WD, Harwood AR, Thomas GM, Cummings BJ (1981) Whole abdominal radiation in the management of metastatic gastrointestinal carcinoid tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7(11): 1519–1521
- 9 Kimmig BN (1994) Radiotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 733: 488–495

- 10 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases of the brain. *N Engl J Med* 322: 494–500
- 11 Pigorsch SU, Molls M, Grosu AL (2004) Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 10: 1092–1097
- 12 Samlowski WE, Eyre HJ, Sause WT (1986) Evaluation of the response of unresectable carcinoid tumors to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(3): 301–305
- 13 Schupak KD, Wallner KE (1991) The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(3): 489–495
- 14 Tennvall J, Ljungberg O, Ahren B, Gustavsson A, Nillson LO (1992) Radiotherapy for unresectable endocrine pancreatic carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 18: 73–76

**NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen sowie Tumorfriherkennung und Tumornachsorge**

*C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang*

**NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**

NET des Darmes werden zeitgleich mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Adenokarzinomen beobachtet. Sie treten in entzündlich-erkrankter und gesunder Schleimhaut auf und finden sich in Assoziation zu hyper- und dysplastischer Mukosa. Die überwiegende Anzahl der NET sind Zufallsbefunde im Rahmen anderweitig indizierter chirurgischer Maßnahmen zur Behandlung der CED. Die bisherige Datenlage ergibt eine Rate neuroendokriner Tumoren bei Patienten mit CED, die gegenüber Patienten ohne CED nicht erhöht ist [1, 2].

**NET und syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen**

In einer Autopsiestudie von *Berge* und *Linell* betrug die Rate von NET und weiteren vorangehenden oder zeitgleichen Tumorerkrankungen generell 40,7 % mit ungefähr einem Drittel Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt. Grundsätzlich aber waren Tumorerkrankungen in dieser Autopsiestudie mit 44,5 % beobachtet

worden mit ungefähr einem Drittel Tumorerkrankungen im Gastrointestinaltrakt, sodass schlussfolgernd die neuroendokrinen Tumoren als inzidentelle Tumorerkrankungen gedeutet wurden [3]. Große US-amerikanische Datenbanken weisen einen Anteil von 13 % assoziierter Tumorerkrankungen auf, die führend Kolon, Rektum, Dünndarm, Lunge, Ovarien und Zervix betreffen [4]. In kleineren Sammelstatistiken reichen dazu die Angaben von 3–25 % assoziierter Tumorerkrankungen generell [5, 6, 7, 8, 9, 10] sowie bis zu 14 % assoziierter kolorektaler Tumoren bzw. 15 % Adenomen [11]. Diese diskrepanten Zahlen zeigen eine entweder ungenaue Erfassung, fehlende langfristige Nachbeobachtung bzw. Selektionsbias auf. *Brune* et al. detektierten alle weiteren Primärtumorerkrankungen (24 % der NET) zeitgleich mit dem neuroendokrinen Tumor und nicht während der Nachsorge, nahezu alle NET wurden anlässlich der Laparotomie der anderen Primärtumorerkrankung diagnostiziert [10]. *Prommegger* et al. berichten über insgesamt 14,6 % Patienten mit einem NET und weiterer Primärtumorerkrankung, hiervon zirka 5 % synchron und knapp 10 % metachron, mit Tumorerkrankungen der typischerweise nach Häufigkeitskriterien beteiligten Organe. Dabei bestimmt häufig nicht der NET selbst, sondern die den NET begleitende anderweitige Tumorerkrankung die Symptome des Patienten [9]. Die Rate begleitender Tumorerkrankungen erscheint bei fernmetastasiertem neuroendokrinen Tumor größer, möglicherweise durch sezernierte Wachstumsfaktoren begünstigt [4].

13 % der Kolon-NET weisen weitere syn- oder metachrone Tumorerkrankungen auf [4]. Bei NET des Rektums werden begleitende syn- oder metachrone Tumorerkrankungen jedweder Lokalisation in 7–13,1 %, gastrointestinal in 4,2 % der Fälle beschrieben [4, 5, 12, 13]. Dabei ist die Rate syn- oder metachroner gastrointestinaler Karzinome, insbesondere Kolon- und Rektumkarzinome, bei neuroendokrinen Tumoren des Rektums aus den großen US-amerikanischen Sammelstatistiken nur bedingt ablesbar. In diesen wird häufig nicht zwingend zwischen Kolon und Rektum unterschieden (der Begriff „colorectal“ wird pauschal gebraucht), eine Angabe syn- bzw. metachroner Tumoren wird nicht differenziert. Diese Angabe ist wesentlich, da die

neuroendokrinen Tumoren häufig nur inzidentell im Rahmen der Symptome und Diagnostik wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms diagnostiziert werden. Natürlich muss auch das alterskorrelierte Risiko für eine zufällige kolorektale Tumorerkrankung mit berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist unklar, ob tatsächlich auch alle kleinen neuroendokrinen Tumoren des Rektums in den Registern erfasst werden, da diese häufig im Rahmen einer ambulanten therapeutischen Maßnahme abgetragen werden. Es bleibt somit unklar, ob eine erhöhte begleitende syn- oder metachrone Tumorraten für NET des Rektums vorliegt, einzelne Arbeiten gehen von keiner erhöhten Tumorraten aus [14, 15]. Sicherheitshalber sollten im Rahmen der Erstdiagnostik von neuroendokrinen Tumoren des Rektums eine Ösophagogastroskopie und Koloskopie erfolgen.

#### NET und Tumornachsorge

Die Ausrichtung der Tumornachsorge ist abhängig von dem erwarteten klinischen Verlauf und den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten auf dem Hintergrund der Gesamttumorsituation, der Entität und des Differenzierungsgrades, des biologischen Patientenalters und der Begleiterkrankungen. Von dem Begriff der Tumornachsorge abzugrenzen ist eine in Durchführung befindliche additive oder palliative Therapie mit oder ohne vorausgegangene operative Maßnahme und therapiebedingten Kontrolluntersuchungen. Grundsätzlich ist eine Anbindung der Patienten an eine regelmäßige Ambulanz allein schon unter psychologischen Aspekten sinnvoll. Insbesondere der im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen häufig mittel- bis langfristige Verlauf neuroendokriner Tumorerkrankungen, die mögliche hormonell-systemische Symptomatik und die große Bandbreite diagnostischer und therapeutischer Optionen rechtfertigen ein Nachbetreuungsangebot. Dennoch gilt grundsätzlich auch für neuroendokrine Tumoren, dass eine regelmäßige Nachsorge gegenüber einer symptomorientierten Nachsorge keinen evidenzbasierten Überlebensvorteil bietet.

Könnte bei einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor eine limitierte resektive Therapie durchgeführt werden, stellen hormonelle

Verlaufsparameter und eine lokale endoskopische oder bildgebende Verlaufskontrolle in sechsmonatigen Abständen ausreichende Maßnahmen dar. Eine Einstellung dieser Überwachung ist von der Nachbeobachtungszeit und dem Wiederholungsrisiko abhängig. Nach R0-Resektion hochdifferenzierter neuroendokriner Karzinome sind Chromogranin als Tumormarker, spezifische szintigraphische oder PET-Untersuchungen sowie z. B. kontrastmittelverstärkte Sonographie oder Schnittbilduntersuchungen in überwiegend sechsmonatigen Abständen indiziert. Bei initial metastasierter Grunderkrankung ist eine erste postoperative spezifische Bildgebung (Octretid-Szintigraphie/PET) indiziert, ihr weiterer Einsatz aber dann vom Tumormarkerverlauf, der Klinik bzw. erhobenen Befunden (Sonographie/Schnittbilddiagnostik) abhängig.

Bei gering differenzierten Tumoren ist aufgrund des raschen Wachstumsverhaltens initial postoperativ eine engmaschige Diagnostik nach 2–3 Monaten indiziert; allerdings sind die therapeutischen Optionen limitiert und bei Progress trotz Chemotherapie die Prognose sehr schlecht, eine symptomorientierte Nachsorge ist daher dann angebracht.

Eine synchrone Fernmetastasierung hochdifferenzierter neuroendokriner Karzinome mit lokal R0-reseziertem Primärtumor, die keiner chirurgischen Behandlung zugeführt werden kann, kann bei geringer Tumormasse zunächst in dreimonatigen Abständen hinsichtlich ihrer Wachstumsprogredienz bewertet und sollte bei messbarer Progredienz therapiert werden; bei höherer Tumormasse ist auch eine initiale Therapie anzustreben.

Die obigen Zahlen zur Häufigkeit syn- oder metachroner begleitender Tumorerkrankungen, die keine eindeutige Evidenz für eine wiederholte endoluminale Kontrolldiagnostik erkennen lassen, rechtfertigen zumindest eine initial vollständige endoluminale Diagnostik des Magen-Darm-Traktes. Könnte diese perioperativ nicht durchgeführt werden, sollte sie Teil der ersten postoperativen Nachsorge sein. Die Häufigkeit einer dann wiederholten endoskopisch-endoluminalen Diagnostik ist vom Lokalrezidivrisiko, aber auch von der Polypen- und Familienanam-

nese abhängig. Beim Kolon-NET ist von einem etwas erhöhten Risiko metachroner Zweitkarzinome in Form von Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes auszugehen. Kontrollkoloskopien in ungefähr drei- bis fünfjährigen Abständen erscheinen ausreichend, wenn mit der Erstdiagnostik eine totale Koloskopie erfolgte. Die möglicherweise erhöhte Rate syn- und metachroner Zweittumoren generell lässt eine bewusste symptomorientierte Tumorfürherkennung im Rahmen der hausärztlichen Betreuung oder der tumorspezifischen Nachsorgeambulanz sinnvoll erscheinen.

Die neuroendokrinen Tumoren des Rektums gehen mit keinem erhöhten Zweitkarzinomrisiko einher. Tumurvorsorge richtet sich hier ausschließlich nach den etablierten Kriterien für die gastrointestinale Tumorfürherkennung. Die hohe Rate ausschließlich lokal abgetragener NET macht eine lokale Befundkontrolle nach Rezidiv-ausschluss in zunächst drei- bis sechsmonatigen und dann zunehmenden Zeitabständen notwendig.

Flowcharts für optimierte/maximierte Nachsorgepläne bei Patienten mit NET (in Anlehnung an das Vorgehen an das NET-Zentrum der Charité Berlin) sind auf der Homepage des Deutschen NET-Registers für registrierte Mitglieder einsehbar bzw. können auf Anfrage bei den lokalen NET-Zentren dann gerne auch zur Verfügung gestellt werden.

## Literatur

- 1 Sigel JE, Goldblum JR (1998) Neuroendocrine Neoplasms Arising in Inflammatory Bowel Disease: a Report of 14 Cases. *Mod Pathol* 11: 537–542
- 2 Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB (1997) Carcinoid Tumor and Inflammatory Bowel Disease: a Study of Eleven Cases and Review of the Literature. *Am J Gastroenterol* 92: 682–685
- 3 Berge T, Linell F (1976) Carcinoid Tumours. Frequency in a Defined Population During a 12-Year Period. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 84: 322–330
- 4 Modlin IM, Sandor A (1997) An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors. *Cancer* 79: 813–829
- 5 Godwin JD (1975) Carcinoid Tumors. An Analysis of 2,837 Cases. *Cancer* 36: 560–569
- 6 Marshall JB, Bodnarchuk G (1993) Carcinoid Tumors of the Gut. Our Experience Over Three Decades and Review of the Literature. *J Clin Gastroenterol* 16: 123–129
- 7 Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K (1989) Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract: a 44-Year Experience. *South Med J* 82:1501–1505
- 8 Olney JR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Shirazi SS (1985) Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Am Surg* 51: 37–41
- 9 Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter R (2004) Neuroendocrine Tumors and Second Primary Malignancy – a Relationship With Clinical Impact? *Anticancer Res* 24: 1049–1051
- 10 Brune M, Gerdes B, Koller M, Rothmund M (2003) Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract (NETGI) and Second Primary Malignancies – Which Is Dominant? *Dtsch Med Wochenschr* 128: 2413–2417
- 11 Rosenberg JM, Welch JP (1985) Carcinoid Tumors of the Colon. A Study of 72 Patients. *Am J Surg* 149: 775–779
- 12 Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE (1992) Rectal Carcinoids: the Most Frequent Carcinoid Tumor. *Dis Colon Rectum* 35: 717–725
- 13 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. *Cancer* 97: 934–959
- 14 Caldarola V, Jackman RJ, Moertel CG, Dockerty MB (1964) Carcinoid Tumors of the Rectum. *Am J Surg* 107: 844–849
- 15 Orloff MJ (1971) Carcinoid Tumors of the Rectum. *Cancer* 28: 175–180

## Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems: neue Therapieansätze und aktuelle Kontroversen in der Therapie

*C. J. Auernhammer, H. Vogelsang*

### Neue Therapieansätze

Bei Patienten mit metastasierten NET stellen verschiedene Konzepte einer „(multi)targeted therapy“ mit Tyrosinkinase-Inhibitoren und/oder Angiogenese-Inhibitoren einen neuen vielversprechenden Therapieansatz dar [1], worunter in den meisten Fällen zumindest eine Tumorstabilisierung zu erwarten ist. Folgende Substanzen werden derzeit in klinischen Phase-III-Studien bei NET-Patienten weitergehend evaluiert:

Der orale mTOR Inhibitor RAD001 (Everolimus) zeigte in einer Phase-II-Studie bei 60 NET des Midgut bzw. des Pankreas in 75 % eine Tumorstabilisierung und in 17 % eine partielle Remission; das mittlere progressionsfreie Überleben lag im Mittel bei 59 Wochen [2, 3]. RAD001 wird derzeit in multizentrischen klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit Karzinoidsyndrom, bei Patienten mit NET des Pankreas und bei allen funktionell nichtaktiven NET weiter evaluiert. Ein Studieneinschluss kann entsprechenden Patienten in der Neuroendokrinen Tumorsprechstunde der Medizinischen Klinik II Großhadern des Klinikums der LMU München angeboten werden.

Der orale Kinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) mit Multitarget-Aktivität gegen VEGFR, PDGFR, c-kit und FLT-3 zeigte in einer Phase-II-Studie bei 106 NET des Midgut bzw. des Pankreas in 77–92 % der Fälle eine Tumorstabilisierung und in 5–13 % eine partielle Response [4, 5]. Sunitinib wird derzeit in einer multizentrischen klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit NET des Pankreas weiter evaluiert.

Der monoklonale VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) zeigte in einer Phase-II-Studie bei 44 Patienten mit NET und Karzinoidsyndrom nach 18 Wochen Beobachtungszeit in 95 % der Fälle ein progressionsfreies Überleben; in der mit Interferon behandelten Kontrollgruppe lag das progressionsfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt nur bei 67 % [6].

Die bisher verfügbaren Somatostatinanaloga Octreotid und Lanreotid weisen eine hohe Bindungsaffinität zu den Somatostatinrezeptor-Subtypen SST2 und SST5 auf. Pasireotid (SOM230) ist ein neu entwickeltes Somatostatinanalogon mit hoher Bindungsaffinität zu den Somatostatinrezeptor-Subtypen 1, 2, 3 und 5. Von der höheren Bindungsaffinität an die Rezeptoren SST1 und SST3 erwartet man eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit. In einer bisherigen Phase-II-Studie bei Patienten mit gegenüber Octreotid LAR refraktärem Karzinoidsyndrom zeigte sich eine erneute partielle/komplette Symptomkontrolle in 25 % der Fälle [7]. Die Effektivität von Pasireotid wird derzeit bei NET-Patienten mit Karzinoidsyndrom sowie bei Hypophysenpatienten mit Akromegalie oder Mor-

bis Cushing in klinischen Studien weiter evaluiert.

Der Stellenwert der Peptid-vermittelten Radiorezeptortherapie (PRRT) mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga – z. B. [<sup>90</sup>Y]DOTA-TATE bzw. [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE – ist derzeit in der Second-line- oder Third-line-Therapie von metastasierten NET relativ gut belegt und hat als palliative Therapieform in den letzten Jahren eine hohe Akzeptanz und Verbreitung gefunden. Der optimale Zeitpunkt für den Einsatz der PRRT im Krankheitsverlauf ist nicht bekannt; inwieweit ein frühzeitiger Einsatz der PRRT bei noch relativ geringer Tumorlast von Vorteil sein könnte, ist nicht bekannt und muss unter Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüber den möglichen Nebenwirkungen der PRRT abgewogen werden. In einer randomisierten, multizentrischen Studie soll voraussichtlich ab Jahresbeginn 2009 die Evaluation der Tumorresponse und der Lebensqualität der Patienten nach First-line-Therapie PRRT mit [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE bei Patienten mit inoperablen, metastasierten, gut differenzierten NET erfolgen. Ein Studieneinschluss kann entsprechenden Patienten in der Nuklearmedizinischen Klinik bzw. über die Neuroendokrine Tumorsprechstunde der Medizinischen Klinik II Großhadern des Klinikums der LMU München angeboten werden.

#### Aktuelle Kontroversen

##### *Resektion des Primarius im Jejunum/Ileum bei inoperablen Lebermetastasen?*

In den ENETS Leitlinien 2008 wird die Resektion des asymptomatischen Primarius auch bei inoperablen Lebermetastasen empfohlen, um Ileus und Darmischämie als Komplikationen der desmoplastischen Reaktion des Primarius zu vermeiden [8]. Inwieweit dieses Vorgehen das Überleben günstig beeinflusst, ist nicht eindeutig nachgewiesen. Bei gutem Allgemeinzustand des Patienten schließen wir uns dieser Empfehlung an.

##### *Radiorezeptortherapie (PRRT) als First-line-Therapie bei im Octreoscan positiven NET?*

Da die PRRT mit seltenen aber schwerwiegenden Nebenwirkungen (Niereninsuffizienz, Myelodysplastisches Syndrom) vergesellschaftet sein kann, ist bei gut differenzierten Tumoren die

PRRT als First-line-Therapie im Normalfall nicht indiziert. Der Stellenwert der PRRT in der First-line-Therapie sollte primär im Rahmen von klinischen Studien (siehe oben) evaluiert werden. Aktuell wird die PRRT vor allem in der Second-line- und Third-line-Therapie eingesetzt.

#### *Biotherapie mit Somatostatinanaloga zur Proliferationshemmung?*

Somatostatinanaloga sind aufgrund ihrer sehr effektiven Sekretionshemmung bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren derzeit ausschließlich zur Symptomkontrolle zugelassen. Es gibt keine prospektiven, placebokontrollierten Daten, die einen antiproliferativen Effekt der Somatostatinanaloga belegen; Somatostatinanaloga sind nicht zur Hemmung des Tumorwachstums zugelassen. In retrospektiven, unkontrollierten Studien war unter Somatostatinanaloga bei gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren mit niedrigem Proliferationsindex Ki-67 (Ki-67 optimal < 5 %) in bis zu 50 % der Fälle eine Tumorstabilisierung zu beobachten; eine partielle Remission ist hierunter dagegen nur extrem selten (< 10 %) zu beobachten. Bei inoperablen, funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren mit Karzinoidsyndrom stellen Somatostatinanaloga wegen der effektiven Symptomkontrolle die Therapie der ersten Wahl dar. Inwieweit Somatostatinanaloga auch bei funktionell nichtaktiven NET des Jejunum/Ileum bzw. des Pankreas zur Tumorkontrolle eingesetzt werden können, ist nicht durch prospektive Studien belegt. Aufgrund des geringen Nebenwirkungsspektrums und damit guten Nutzen-Risiko-Profiles setzen einige Zentren bei Octreoscan-positiven, gut differenzierten Tumoren mit niedrigem Proliferationsindex Ki-67 (Ki-67 optimal < 5 %) Somatostatinanaloga im Off-label-use zur Tumorkontrolle ein; die aktuellen ENETS Leitlinien diskutieren dieses Vorgehen ebenfalls [8, 9]. Bei neuroendokrinen Tumoren mit hohem Proliferationsindex Ki-67 > 10 % erscheint eine Biotherapie zur Tumorkontrolle dagegen nicht indiziert.

#### **Literatur**

1 Zitzmann K, Vlotides G, Göke B, Auernhammer CJ (2008) The PI3K-Akt-mTOR pathway as potential therapeutic target in neuroendocrine tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 3: 207–222

- 2 Yao JC et al (2006) *Gastrintestinal Cancer Symposium 2006*. Abstract 178
- 3 Yao JC et al (2007) *ASCO Abstract* 4503
- 4 Kulke M et al (2005) *ASCO Abstract*
- 5 Bello C et al. *ASCO 2006 Abstract*
- 6 Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA (2008) Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 26: 1316–1323.
- 7 Kvols L et al (2006, 2007) *ASCO GI Cancer Symposium*
- 8 Eriksson B et al (2008) Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87: 8–19
- 9 Falconi M et al (2006) Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 84: 196–211

#### **Anhang**

##### *Patientenselbsthilfegruppen*

Bundesweit:

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e.V.  
[www.neuroendokriner-tumor.de](http://www.neuroendokriner-tumor.de)

Bundesorganisation Selbsthilfe  
 NeuroEndokrine Tumoren e.V.  
[www.net-shg.de](http://www.net-shg.de)

Regional:

Selbsthilfegruppe Neuroendokrine Tumoren  
 München

(<http://med2.klinikum.uni-muenchen.de/index.html> – zu den Patienteninformationen gehen)

##### *Wissenschaftliche Projektgruppen*

European Neuroendocrine Tumor Society  
 (ENETS)

[www.neuroendocrine.net](http://www.neuroendocrine.net)

Deutsches NET-Register

[www.net-register.org](http://www.net-register.org)

Deutsches MEN1-Register

[www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm](http://www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm)

## Multiple endokrine Neoplasien

L. Schaaf, C. J. Auernhammer, K. Hallfeldt, A. Perren, O.-A. Müller, H.-P. Mühlig

### MEN1

#### Genetik

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch isolierte oder kombinierte Neoplasien der Nebenschilddrüse, der neuroendokrinen Zellen von Pankreas und Duodenum sowie der Hypophyse charakterisiert wird. Häufig treten auch Karzinoide und eine hormonell inaktive Hyperplasie der Nebennierenrinde auf [4].

Die Klinik der Erkrankung wird einerseits bestimmt durch Tumorbildung der betroffenen Organe, andererseits durch Hypersekretion oder

Ausfall der entsprechenden Hormone. Hyperkalzämie als Folge der übermäßigen Parathormonsekretion ist eine der häufigsten biochemischen Anomalien bei der MEN1. Die Hypersekretion von pankreatischen Peptidhormonen, wie z. B. Gastrin oder Insulin, führt zu definierten Syndromen (Zollinger-Ellison-Syndrom mit Gastrin-Hypersekretion; Hypoglykämie mit Insulin-Hypersekretion). Die Hypophysenüberfunktion manifestiert sich am häufigsten als Hyperprolaktinämie mit spezifischen klinischen Symptomen. Seltener kommen Akromegalie (Wachstumshormon-Hypersekretion), Hyperthyreose (TSH-Hypersekretion) oder Cushing-Syndrom (ACTH-Hypersekretion) vor (Tabelle 1).

Tabelle 1. Neuroendokrine Tumorsyndrome: klinische und genetische Charakteristika.

| Syndrom                                     | Gen           | Neuroendokrine Tumoren   | Andere Tumoren                              | Spezifische Prävalenz* |
|---|---------------|--|---|------------------------|
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)   | MEN1          | Pankreas, Nebenschilddrüse<br>Hypophyse, Nebenniere,<br>andere Tumoren der Schilddrüse (MTC) | u. a. Haut<br>(Angiofibrome)                | bis 30 %               |
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)   | RET           | Schilddrüse (MTC), Nebenniere,<br>(Phäochromozytom),<br>Nebenschilddrüse                     | bei MEN2b:<br>Neurome                       | bis 30 %               |
| von Hippel-Lindau-Syndrom<br>Carney-Komplex | VHL<br>(17q2) | Nebenniere (Phäochromozytom)<br>Nebenniere, Hoden, Hypophyse                                 | ZNS, Niere<br>Haut, Brust, Herz<br>(Myxome) | < 1 %<br>< 1 %         |
| Cowden-Syndrom<br>Neurofibromatose Typ 1    | PTEN<br>NF1   | Schilddrüse (Non-MTC)<br>Nebenniere (Phäochromozytom)  | Mamma, Niere<br>Haut, ZNS                   | < 1 %<br>< 1 %         |

\* Prävalenz des spezifischen Syndroms bei Vorliegen einer der aufgeführten neuroendokrinen Tumoren  
MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

Die Inzidenz der MEN1 wird mit 1:65 000 bis 1:100 000 geschätzt. Es gibt keine Präferenz zwischen den Geschlechtern, ethnischen Gruppen oder geographischen Regionen.

Der prädisponierende genetische Defekt, der für die Erkrankung verantwortlich ist, wurde 1988 auf dem langen Arm des Chromosoms 11 (11q13) lokalisiert und das identifizierte Gen als Menin-Gen bezeichnet. Dieses hat eine Größe von 9181 Basenpaaren und enthält zehn Exons. Die mRNA, die von dem Gen gebildet wird, besteht aus 2772 Basen und kodiert ein Protein mit 619 Aminosäuren. Das Gen weist keine Homologien zu bisher bekannten Sequenzen auf. Das von ihm kodierte Protein konnte noch nicht vollständig charakterisiert werden. Bekannt ist, dass es sich um ein Zellkernprotein handelt und dieses eine Tumorsuppressorfunktion besitzt. Vermutlich spielt es eine Rolle bei der Regulation des Zellzyklus und ein Ausfall dieser Funktion führt zur unkontrollierten Proliferation der betroffenen Zellen. Das Menin-Gen gehört somit zu den Tumorsuppressorgen. Dafür spricht, dass in MEN1-assoziierten Tumoren häufig zusätzlich zur vererbten Keimbahnmutation im Bereich des MEN1-Lokus größere somatische Deletionen (loss of heterozygosity, LOH) vorhanden sind. Diese Deletionen betreffen MEN1-Loki des Chromosoms 11, welche nicht vom erkrankten Elternteil stammen. Die Zellen, in denen ein solcher LOH vorkommt, verfügen dann nur noch über die defekte Kopie des MEN1-Gens, was einen kompletten Funktionsverlust zur Folge hat.

Bei Verdacht auf eine MEN1 kann man mithilfe von biochemischen Untersuchungen die Diagnose mehrere Jahre vor der ersten klinischen Manifestation stellen. Das z. T. umfangreiche biochemische Screening hat erheblich an Bedeutung verloren, da durch den Nachweis der Mutationen im Menin-Gen die Genträgerschaft früh zu ermitteln ist. Nicht-Genträger können aus der weiteren klinischen Überwachung entlassen werden, während bei den genetisch betroffenen Familienmitgliedern eine intensive biochemisch/klinische Überwachung erfolgen muss. Für MEN1-Familien wurden in der Literatur bereits zirka 400 verschiedene heterozygote Mutationen in den Exons 2–10 des Gens beschrieben, die den kodierenden Abschnitt des Gens darstellen. Dabei sind

Missense-Mutationen (Aminosäureaustausch), Frameshift-Mutationen (Verschiebung des Leserahmens), Nonsense-Mutationen (Stopcodons, die zum Abbruch der Proteinsynthese führen), Insertionen und Deletionen vertreten [11]. Aber auch Übergänge zwischen den Introns und Exons sind betroffen, bei denen Mutationen zur fehlerhaften Synthese der mRNA führen.

Der Nachweis der Mutationen im Menin-Gen erfolgt aus genomischer DNA, die aus Leukozyten gewonnen werden kann. Die Exons sowie die flankierenden Sequenzen der Introns werden durch die Polymerase-Kettenreaktion selektiv amplifiziert, durch direkte Sequenzierung die Basensequenz ermittelt und mit der publizierten Sequenz verglichen. Da die Mutationen in allen Bereichen der kodierten Region des Gens auftreten können, ist die komplette Sequenzierung notwendig. In der Regel wird in jeder MEN1-Familie eine unterschiedliche Mutation nachgewiesen. Sogenannte Hot-spots für Mutationen, wie sie z. B. im RET-Protoonkogen bei MEN2-Patienten vorliegen, gibt es nicht. Der Nachweis einer Mutation bei einem Index-Patienten einer MEN1-Familie ermöglicht eine effiziente Untersuchung der übrigen Familienmitglieder, da diese nur noch auf das Vorliegen dieser Mutation überprüft werden müssen [13].

Häufigste Indikation für eine MEN1-Diagnostik ist der Verdacht auf einen erblichen primären Hyperparathyreoidismus. Die MEN1 ist die häufigste genetische Ursache und in einigen Familien manifestiert sich MEN1 als isolierter familiärer pHPT. In letzter Zeit hat sich herausgestellt, dass erbliche Formen des pHPT auch durch Defekte

Tabelle 2. Differenzialindikation zur Gendiagnostik am Beispiel der MEN1.

| Gesicherte MEN1-typische Neoplasie plus klinisches Zusatzkriterium |
|--|
| – Alter < 40 Jahre   |
| – multifokaler Tumor   |
| – typische Zweiterkrankung   |
| – positive Familienanamnese  |
| – rekurrenter Tumor  |
| Erstgradig Verwandte von   |
| – MEN1-Patienten   |
| – MEN1-Mutationsträgern  |

im Kalzium-Sensing-Rezeptor, im Parathormon-Rezeptor und im Parafibromin-Gen hervorgerufen werden können. Da der klinische Verlauf und damit die Notwendigkeit zur Überwachung und therapeutischen Intervention entsprechend von den verschiedenen Ursachen abhängig ist, ist eine molekulargenetische Differenzialdiagnose indiziert (Tabelle 2).

### Hypophysenadenome

#### Häufigkeit

Hypophysenadenome treten bei 42–45 % aller Patienten mit MEN1 auf. Von den Hypophysenadenomen bei Patienten mit MEN1 sind etwa:

- 55 % Prolaktinome
- 15 % somatotrophe Adenome (Akromegalie) und
- 15 % hormoninaktive Adenome
- Die restlichen 15 % aller Hypophysenadenome werden durch verschiedene Tumorentitäten, wie kortikotrophes Adenom (Morbus Cushing), somatomammotrophes Adenom (gleichzeitige Sekretion von Wachstumshormon und Prolaktin) oder TSH-sezernierendes Adenom, ausgemacht.

Bei der MEN1 treten somit Prolaktinome bei 21–26 % aller Patienten, Wachstumshormon-produzierende Adenome bei 3–8 % aller Patienten und hormoninaktive Adenome bei 6–8 % aller Patienten auf.

#### Manifestationsalter und Penetranz

Das Manifestationsalter der Hypophysenadenome bei Patienten mit MEN1 liegt im Mittel in der 4. Lebensdekade und unterscheidet sich damit nicht von sporadisch auftretenden Tumoren. Zu beachten ist jedoch, dass sich die Hypophysenadenome bei MEN1 in jeder Lebensdekade manifestieren können. So treten etwa 20 % aller Hypophysenadenome bereits vor dem 25. Lebensjahr auf; der jüngste publizierte Patient mit MEN1 und Makroadenom der Hypophyse ist ein Kind im Alter von 5 Jahren. Weitere 20 % aller Hypophysenadenome treten dagegen erst in der 6.–9. Lebensdekade auf. Hypophysenadenome als

Erstmanifestation einer MEN1 sind in 15–20 % aller Fälle zu beobachten. Basierend auf den unterschiedlichen Prävalenzen der MEN1 und der verschiedenen Hypophysenadenome wird jedoch die *A-priori*-Wahrscheinlichkeit einer MEN1 bei sporadischem Auftreten eines Hypophysenadenoms (keine Familienanamnese, kein Zweitumor) auf etwa 1 % geschätzt und stellt keine Indikation für eine molekulargenetische Untersuchung des MEN1-Gens dar. Ein jüngeres Manifestationsalter eines Hypophysenadenoms erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer MEN1. Beim seltenen familiären Auftreten von Hypophysenadenomen müssen neben der MEN1 (Menin-Gen) aber auch andere Ursachen wie „Familialy Isolated Pituitary Adenomas (FIPA)“ (AIP-Gen) und Carney-Complex (PRKAR1A) differenzialdiagnostisch bedacht werden und sollten durch eine Vorstellung beim Spezialisten abgeklärt werden [1, 3, 14].

#### Tumorverhalten

Die Datenlage zum Tumorverhalten von Hypophysenadenomen bei MEN1 ist kontrovers [18]. Ältere Studien zu Hypophysenadenomen bei MEN1 zeigen etwa zwei Drittel Mikroadenome (< 1 cm) und ein Drittel Makroadenome (> 1 cm). In einer Studie von Verges et al. wurde bei einem großen Kollektiv von 324 Patienten mit MEN1 in 136 Fällen ein Hypophysenadenom beobachtet [22]. Die Hypophysenadenome bei Patienten mit MEN1 zeigten im Vergleich zu sporadisch auftretenden Hypophysenadenomen ein aggressiveres Tumorwachstum (85 % versus 42 % Makroadenome) und seltener eine Normalisierung des Hormonexzesses durch die Therapie (42 % versus 90 %). Die Studie von Verges et al. bestätigende Daten liegen bisher jedoch nicht vor. Maligne Hypophysentumoren sind eine absolute Rarität (bisher insgesamt 120 publizierte Fälle in der Literatur); ein Auftreten maligner Hypophysentumoren bei MEN1 ist nicht beschrieben.

Screening bei asymptomatischen MEN1-Mutationsträgern bzw. MEN1-Patienten [12]

Zum Screening (Prolaktinom, Wachstumshormon-produzierendes Adenom, hormoninaktives Adenom) wird empfohlen, folgende Untersu-

chungen ab dem 10. Lebensjahr einzuleiten und lebenslang fortzuführen:

- Blutentnahme zur Bestimmung von Prolaktin und IGF-1 in jährlichen Abständen
- MRT der Sellaregion alle 3 Jahre

Untersuchung bei Symptomen von MEN1-Mutationsträgern bzw. MEN1-Patienten

Bei neu auftretenden Symptomen, wie Zyklusstörungen, Libidominderung, erektiler Dysfunktion, klinischem Verdacht auf Hyperkortisolismus, klinischem Verdacht auf Akromegalie oder Sehstörungen bzw. Gesichtsfeldeinengungen, muss jeweils eine entsprechende endokrinologische Abklärung (siehe Kapitel Hypophysenadenome), gegebenenfalls ergänzt durch Perimetrie und MRT der Sellaregion, durchgeführt werden.

Therapie von Hypophysenadenomen bei MEN1-Patienten

Die Therapie der Hypophysenadenome bei MEN1-Patienten erfolgt entsprechend der allgemeinen Therapieempfehlungen (siehe Kapitel Hypophysenadenome) und unterscheidet sich nicht von der jeweiligen Therapie für sporadisch auftretende Hypophysenadenome.

### *Endokrines Pankreas und Duodenum*

30–80 % aller MEN1-Patienten weisen eine Mitbeteiligung des endokrinen Pankreas auf. Die endokrinen Pankreastumoren sind multipel, produzieren meist Glukagon und PP und führen meist nicht zu einem hormonellen Syndrom [2]. Die häufigsten hormonell aktiven Tumoren sind Gastrinome, gefolgt von Insulinomen. Sehr viel seltener sind VIPome, Glukagonome und Somatostatine. Gastrinome finden sich bei 40 % aller Patienten mit MEN1, 25 % aller Gastrinome entstehen im Rahmen einer MEN1. MEN1-Gastrinome sind meist im Duodenum gelegene multiple, sehr kleine Tumoren [1] und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert. Bei einem Drittel der Patienten mit MEN1-assoziiertem Zollinger-Ellison-Syndrom stellt diese Erkrankung die Todesursache dar. Prognostisch ungünstig sind Metastasen (Lymphknoten, Le-

ber, Knochen), die Höhe des Gastrinspiegels und der Sitz des Primärtumors im Pankreas. Das Insulinom stellt den zweithäufigsten funktionell aktiven, endokrinen duodenopankreatischen Tumor im Rahmen der MEN1 dar. Nur 5 % aller Insulinome sind MEN1-assoziiert. Insulinome im Rahmen einer MEN1 können synchron oder metachron multipel auftreten, Malignität wird jedoch ausgesprochen selten beobachtet. VIPome, Glukagonome und Somatostatine sind extrem seltene und in der Regel maligne Tumoren [5].

### Spezielle Diagnostik

Grundsätzlich unterscheidet sich die Diagnostik nicht von der bei sporadisch auftretenden endokrinen Tumoren des Pankreas (siehe Kapitel Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes). Bei gleichzeitig bestehendem primärem Hyperparathyreoidismus kann die Diagnose eines Gastrinoms erschwert sein, da auch eine Hyperkalzämie zu einer Hypergastrinämie führen kann. MEN1-assoziierte Gastrinome und Insulinome treten sehr häufig multipel auf. 70 % der Gastrinome liegen im Duodenum und 30 % intrapankreatisch. Bei den früher beschriebenen extraduodenalen/extrapankreatischen Gastrinomen handelt es sich wahrscheinlich um Metastasen von sehr kleinen, klinisch nicht detektierten duodenalen Gastrinomen. 50 % aller MEN1-assoziierten Gastrinome sind maligne. Häufig bestehen hier schon Lymphknoten- und Lebermetastasen. Insulinome sind fast ausschließlich intrapankreatisch lokalisiert.

### Chirurgische Aspekte

Die Operationsindikation beim MEN1-assoziierten Gastrinom ist umstritten. Gegner einer operativen Vorgehensweise führen an, dass in vielen Fällen der Verlauf mit einer nur geringen Symptomatik verbunden ist und dass Patienten mit kleinen Tumoren, auch wenn bereits Metastasen bestehen, eine lange Lebenserwartung besitzen [6]. Auch bei korrekt und radikal durchgeführter Operation kommt es nur in 0–25 % [20] der Fälle zu einer dauerhaften Normalisierung der Serumgastrinspiegel. Andererseits konnte gezeigt werden, dass bei biochemisch nachgewiesenem Gastrinom und noch negativer Lokalisationsdiagnostik Patienten häufiger in einem nicht me-

tastierten Stadium und damit mit einem kurativen Ziel operiert werden konnten. Da bei MEN1-Patienten meist multiple endokrine Pankreastumoren vorliegen, ist die präoperative (und intraoperative) biochemische Lokalisationsdiagnostik des Gastrinoms (arterial stimulation and venous sampling, ASVS) wichtig. Als Standardeingriff in der operativen Behandlung des Gastrinoms wird die Längsduodenotomie mit Exzision palpabler Gastrinome und die regionale Lymphadenektomie und die Enukektion palpabler oder sonographisch festgestellter Tumoren im Pankreasbereich angesehen. Bei umschriebener Lebermetastasierung ist eine entsprechende Resektion indiziert. MEN1-assoziierte Insulinome sollten wegen der häufigen Multiplizität in Form einer milzerhaltenden Pankreaslinksresektion mit zusätzlicher Enukektion palpabler oder sonographisch festgestellter Tumoren im Pankreaskopfbereich operativ behandelt werden.

#### Nachsorge

Nach operativer Behandlung eines Gastrinoms oder Insulinoms sollte bei asymptomatischen Patienten eine jährliche Kontrolle des Gastrins respektive des Nüchternblutzuckers erfolgen.

#### *Neuroendokrine Tumoren im übrigen Gastrointestinaltrakt*

Im Zusammenhang mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom können bei MEN1-Patienten multiple neuroendokrine Tumoren im Magen auftreten (ECL-Zell Karzinoide Typ 1) [21]. Diese Tumoren sind im Gegensatz zu sporadischen endokrinen Tumoren des Magens meist benigne und können endoskopisch abgetragen werden. Selten können im Rahmen einer MEN1 neuroendokrine Tumoren des Magendarmtraktes auftreten. Diagnostik, operative Behandlung und Nachsorge entsprechen der der sporadischen Tumoren.

#### *Thymus*

Neuroendokrine Tumoren des Thymus sind häufig MEN1-assoziiert. Sie können hormonell inaktiv sein oder eine typische Karzinoidsymptomatik erzeugen. 40 % aller Tumoren produzieren ACTH. Das männliche Geschlecht ist prädomi-

nant. Auffällig werden diese Tumoren entweder durch eine neuroendokrine Symptomatik oder durch lokale Komplikationen, wie Rekurrensparese oder Thrombose der V. subclavia. Ziel einer Operation ist die radikale Resektion des Thymus. Im Rahmen der Nachsorge sollten zunächst jährlich Röntgen-Thorax-Kontrollen durchgeführt werden.

#### *Primärer Hyperparathyreoidismus*

Etwa 90 % der Patienten mit MEN1-Syndrom erkranken an einem symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus (pHPT). Morphologisches Substrat des MEN1-assoziierten pHPT ist in der Regel eine Nebenschilddrüsenhyperplasie, überwiegend zudem asymmetrisch ausgebildet. Relativ häufig finden sich auch überzählige Epithelkörper, z. B. im Thymus. Falls das MEN1-Syndrom als Zufall bei der Operation eines primären Hyperparathyreoidismus entdeckt wird, ist die asymmetrische Hyperplasie bei unerfahrenen Chirurgen oft Grund für eine inadäquate Erstoperation, indem z. B. nur eine vergrößerte Drüse entfernt wird als vermeintliches Adenom.

Die Indikation zur Operation ist immer gegeben bei Hyperkalzämie (zirka  $> 2,6$  mmol/l) und inadäquat hohem Parathormon. Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik erübrigt sich, da alle Epithelkörper revidiert werden müssen. Die Operation sollte aber den erfahrenen endokrinen Chirurgen vorbehalten sein und nur in Zentren durchgeführt werden, die auch über eine Möglichkeit der Kryokonservierung von Epithelkörpergewebe verfügen.

Als Operationsverfahren stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Die totale Parathyreoidektomie mit transzervikaler Thymektomie und Autotransplantation von Epithelkörpergewebe auf den nichtdominanten Unterarm sowie Kryokonservierung von Epithelkörpergewebe.
2. Die subtotale Parathyreoidektomie mit Belassen eines normal großen Restes von Epithelkörpergewebe mit Clip-Markierung desselben und mit oder ohne transzervikaler Thymektomie. Kryokonservierung des entnommenen Epithelkörpergewebes.

Die selektive Entfernung nur vergrößert erscheinender Nebenschilddrüsen führt in der Regel zu hohen Rezidivraten. Diese Methode ist sicher keine adäquate Operation bei einem MEN1-assoziierten primären Hyperparathyreoidismus. Prospektive Untersuchungen zu den verschiedenen Operationsmethoden liegen noch nicht vor. Einig ist man sich jedoch darin, dass der MEN1-assoziierte Hyperparathyreoidismus radikal operiert werden muss, da sonst die Rezidivrate sehr hoch ist. In der eigenen Klinik werden beide Verfahren durchgeführt, in den letzten Jahren vermehrt die subtotale Parathyreoidektomie, da hier der postoperative Verlauf milder ist bezüglich der passageren postoperativen Hypokalzämie. Vor einer Rezidivoperation sollte eine Lokalisationsdiagnostik durchgeführt werden. Wichtiger ist aber, den Operationsbericht der ersten Operation sowie die histologische Befundung zu studieren. Die Lokalisationsdiagnostik beinhaltet die Ultraschalluntersuchung, die Sestambi-Szintigraphie und gegebenenfalls MRT von Hals und Mediastinum. Die präoperative Stufenkatheteruntersuchung mit venöser PTH-Messung hat sich als ungenau erwiesen. Diese Methode lässt sich aber abgewandelt intraoperativ mit zusätzlicher Quick-PTH-Messung zur Seitenlokalisierung gut verwenden.

Bei der Re-Operation sollte dann auf jeden Fall radikal operiert werden, d. h. wenn vorher nur eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt wurde, sollte dann auf jeden Fall eine totale Parathyreoidektomie plus transzervikale Thymektomie plus Autotransplantation durchgeführt werden. Wurde bei der Erstoperation bereits eine Autotransplantation am Unterarm durchgeführt, ist vor der Re-Operation zu klären, ob das Rezidiv Folge eines Transplantat-Hyperparathyreoidismus ist oder Folge von verbliebenen überzähligen Epithelkörpern im Halsbereich oder Mediastinum.

## **MEN2**

### *Genetik*

25 % der medullären Schilddrüsenkarzinome treten familiär gehäuft auf. Diese hereditäre Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms

findet sich häufig in Kombination mit anderen neuroendokrinen Tumoren und neuroektodermalen Missbildungen. Charakteristisch für die MEN2a ist die Kombination von medullären Schilddrüsenkarzinomen (in nahezu 100 % aller Fälle), Phäochromozytomen (zirka 50 %) und primärem Hyperparathyreoidismus (zirka 20 %). Eine Subform der MEN2 ist das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC), bei dem weder Phäochromozytome noch ein primärer Hyperparathyreoidismus auftreten. Die Variante MEN2b zeigt zusätzlich neuroektodermale Missbildungen. Das C-Zell-Karzinom dieses MEN2-Subtyps stellt die aggressivste Form mit schlechter Prognose dar. Es entwickelt sich oft schon in früher Kindheit.

Die MEN2a wird autosomal dominant vererbt. Genträger entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit (über 70 % bis zum 60. Lebensjahr) ein klinisch manifestes medulläres Schilddrüsenkarzinom. Die Erkrankung bricht in den meisten Fällen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr aus, kann aber in Einzelfällen bereits im frühen Kindesalter auftreten. Für die erkrankten Patienten ist vor allem die Metastasierung der medullären Schilddrüsenkarzinomzellen lebensbedrohend. Heute werden zunehmend Familien mit medullären Schilddrüsenkarzinomen bekannt, bei denen nicht alle Mutationsträger erkranken und die, die erkranken, zeigen meist einen milden Verlauf.

### Das RET-Protoonkogen

Das RET-Protoonkogen ist auf Chromosom 10q11.2 lokalisiert und enthält 21 Exons. Es kodiert für einen Tyrosinkinase-Rezeptor, der nach Bindung eines Liganden eine intrazelluläre Signalkette auslöst. Für das RET-Gen sind einige Mutationen beschrieben, die mit der Entwicklung der MEN2 assoziiert sind. Alle drei Subtypen der MEN2 entstehen durch aktivierende Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen. Die klassischen MEN2a-auslösenden Mutationen werden in einem von fünf Cystein-Resten in der extrazellulären, Cystein-reichen Domäne des Rezeptors nachgewiesen.

Die Umwandlung des Cystein-Codons 609, 611, 618 oder 620 (Exon 10) lassen eher den FMTC-Phänotyp erwarten. Mutationen, die kein Cy-

stein-Codon betreffen, werden meist im intrazellulären Teil des RET-Proteins gefunden und sind eher mit dem FMTC-Phänotyp verknüpft. Nicht-Cystein-Mutationen betreffen am häufigsten die Codons 768, 790 und 791 (Exon 13) sowie Codon 804 (Exon 14). Die MEN2b-Erkrankung ist in 95 % der Fälle auf die Mutation Methionin nach Threonin in Codon 918 zurückzuführen. 5 % der Fälle weisen eine Mutation in Codon 883 oder 922 auf. In einzelnen Familien treten auch Mutationen an anderen Positionen auf (z. B. Exon 8, Codon 532).

Bei jedem Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (bei den sporadischen Fällen genauso wie bei den familiären Fällen) sollte eine RET-Protoonkogen-Diagnostik durchgeführt werden. Etwa 7–8 % aller als sporadisch eingestuften medullären Schilddrüsenkarzinome zeigen in der RET-Protoonkogen-Diagnostik Mutationen vereinbar mit FMTC bzw. MEN2 und den sich hieraus ergebenden Konsequenzen! Umgekehrt werden bis zu 75 % aller FMTC-Mutationen bei Patienten mit sporadischen Fällen von medullärem Schilddrüsenkarzinom detektiert [7].

Umfasst die RET-Protoonkogen-Diagnostik die Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16, so wird noch bei 1,4 % aller Patienten mit MEN2-Syndrom keine RET-Mutation detektierbar. Es besteht somit trotz unauffälliger Gendiagnostik bei Fällen mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom doch ein geringes Restrisiko, dass eine vererbte Form vorliegt [7]. Inwieweit deshalb bei sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom und negativer RET-Protoonkogen-Diagnostik des Indexpatienten trotzdem bei Verwandten 1. Grades einmalig ein Pentagastrintest mit Kalzitininbestimmung und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung indiziert sind, ist in der Diskussion. Letzteres Vorgehen erscheint jedoch angesichts des minimalen Restrisikos (vorausgesetzt, die RET-Protoonkogen-Diagnostik umfasst mindestens die Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16) nicht regelhaft erforderlich.

Die Genträger erkranken mit einer hohen Wahrscheinlichkeit an den Symptomen der MEN2. Die präsymptomatische Ermittlung des Genträgerstatus ermöglicht als präventive Maßnahme eine prophylaktische Thyreoidektomie, die im

Alter von 5–6 Jahren empfohlen wird, bei der MEN2b im Säuglingsalter.

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass die zunächst als selten eingestuften Mutationen in den Exons 13, 14 und 15 doch so häufig vorkommen, dass sie bei der molekularen Diagnostik berücksichtigt werden müssen. Diese Mutationen weisen eine geringere Penetranz auf. Das bedeutet, dass Träger dieser Mutationen häufiger mit geringerer Wahrscheinlichkeit erkranken, als das bei den Mutationen in Exon 11 der Fall ist. Auch führen diese Mutationen eher im höheren Lebensalter zur Manifestation der medullären Schilddrüsenkarzinome und zu milderen Krankheitsverläufen.

Zum kompletten molekularen Diagnostikprogramm der MEN2-Familien gehört auch die Möglichkeit, verwandte hereditäre Tumorerkrankungen mit überlappender Symptomatik, wie z. B. von Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose 1, familiäre Phäochromozytome, analysieren zu können, deren Gene bekannt sind.

Wichtig ist die differenzialdiagnostische Abklärung von Phäochromozytomen und Paragangliomen, die als Manifestation verschiedener Syndrome auftreten können. So ist in den letzten Jahren in der molekularen Diagnostik der Gene der Subunits für die Succinat-Dehydrogenase auch hier eine weiterführende Aufklärung der genetischen Ursachen möglich.

### *Medulläres Schilddrüsenkarzinom*

90 % der MEN2-Genträger entwickeln ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Es liegt also eine hohe Penetranz für dieses Krankheitsbild vor, mehr als 75 % dieser Patienten haben eine MEN2a. Hierbei werden auch weitere Veränderungen beobachtet (kutane Lichen amyloidosus, Morbus Hirschsprung) [16].

Die Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms entspricht der des sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (siehe Kapitel Maligne Tumoren der Schilddrüse). Durch die genetische Diagnostik können betroffene Familienmitglieder so frühzeitig erfasst werden, dass eine prophylaktische Thyreoidektomie erfolgen kann. Der empfohlene Zeitpunkt der Thyreoid-

ektomie ist von der jeweiligen Mutation abhängig [8]. Histologisch ist eine C-Zell-Hyperplasie typisch, die bei der sporadischen Form praktisch nie gefunden wird. Eine gesicherte C-Zell-Hyperplasie sollte also die Suche nach weiteren betroffenen Familienmitgliedern stimulieren. Für die möglichst frühzeitige Erkennung des Ausbruchs der Krankheit steht ein biochemisches Screeningverfahren zur Verfügung [15]. Es basiert auf der erhöhten Pentagastrin-induzierten Stimulation von Kalzitinin beim Vorliegen von C-Zell-Hyperplasien und/oder medullären Schilddrüsenkarzinomen. Diesem Test müssen sich alle Mitglieder von MEN2a-Familien in etwa sechs- bis zwölfmonatigen Abständen unterziehen.

Im Einzelfall kann das medulläre Schilddrüsenkarzinom paraneoplastisch Peptidhormone produzieren (ACTH, beta-Endorphine, Somatostatin, vasoaktives intestinales Polypeptid = VIP).

Außerdem wird das karzinoembryonale Antigen (CEA) produziert und sezerniert.

Im Übrigen tritt das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Gruppe der MEN2b-Patienten zeitlich früher auf als bei MEN2a und ist prognostisch ungünstiger. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist bei etwa 20–30 % der MEN2a-Patienten zu beobachten. Die Diagnostik und Therapie unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den sporadischen Formen (siehe Kapitel Nebenschilddrüsenkarzinom).

### Phäochromozytom

Das Phäochromozytom manifestiert sich in etwa 50 % der Fälle einer MEN2 und ist in der Regel mit der Manifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms verbunden bzw. zumindest mit einem pathologischen Pentagastrintest (siehe Ka-

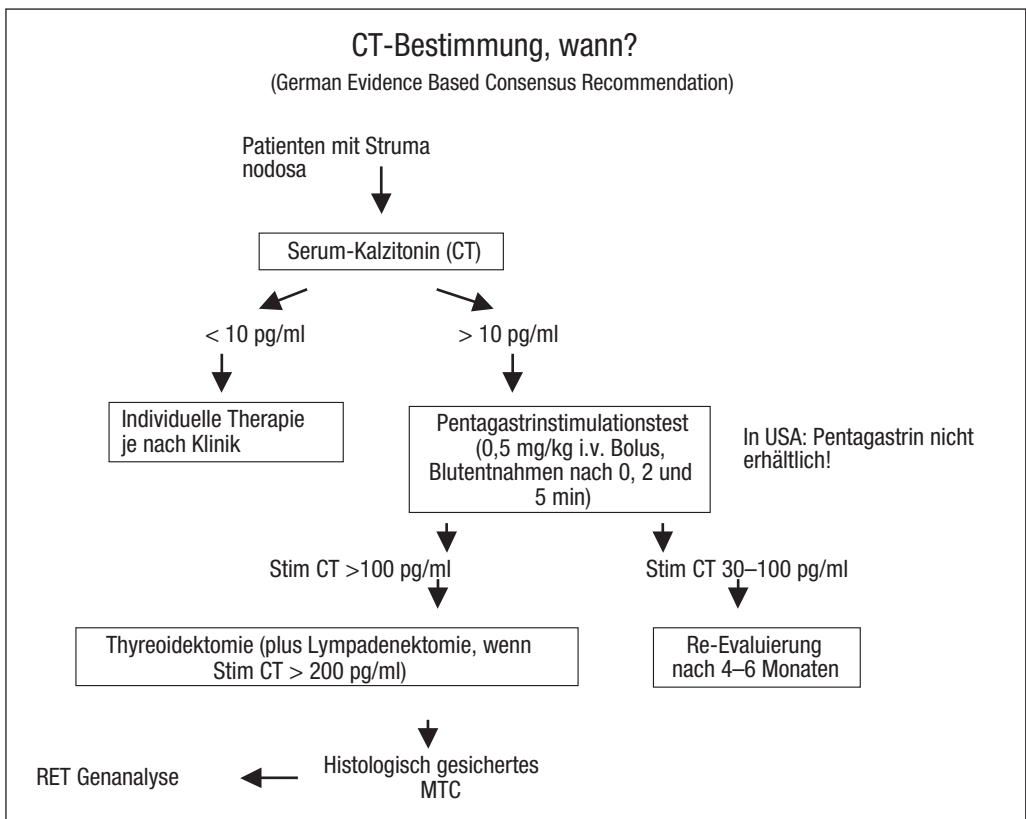


Abbildung 1. Kalzitinin-Bestimmung bei Struma nodosa [15].

pitel Tumoren der Nebenniere) (Abbildung 1). Ein isoliertes Auftreten eines Phäochromozytoms im Rahmen einer MEN2 ohne Beteiligung der C-Zellen der Schilddrüse ist extrem selten. Das Phäochromozytom ist nicht selten bilateral, aber praktisch nie maligne. Bezüglich der Diagnostik und der wichtigen präoperativen Vorbehandlung beim Phäochromozytom wird auf das Kapitel Tumoren der Nebenniere verwiesen. Die Operationstechnik eines Phäochromozytom bei MEN2 sollte – wenn möglich – in einer die Nebenniere/Nebennieren erhaltenden Teilresektion bestehen.

Etwa 25 % aller Phäochromozytome sind familiär bedingt und durch Mutationen im VHL-Gen, SDHB-Gen, SDHD-Gen, RET-Gen oder NF-1-Gen bedingt [19]. Die genetische Diagnostik beim Phäochromozytom/funktionellen Paragangliom sollte entsprechend aktuellen ENS@T-Leitlinien deshalb jeweils folgende Gene in der in Tabelle 3 aufgeführten Reihenfolge umfassen [9].

### Primärer Hyperparathyreoidismus

Bei Patienten mit MEN2a-Syndrom weisen etwa 20–30 % einen primären Hyperparathyreoidismus auf. Charakteristisch ist die eher milde Verlaufsform der Erkrankung, viele Patienten sind asymptomatisch und der primäre Hyperparathyreoidismus wird oft erst bei der Behandlung des C-Zell-Karzinoms entdeckt [17]. Morphologisch zeigt sich meistens auch hier eine asymmetrische Hyperplasie aller vier Drüsen, nur in Ausnahmefällen treten Adenome auf. Aufgrund der milden Verlaufsform ist bei MEN2a-Patienten eher ein

zurückhaltendes operatives Vorgehen zu wählen, da bei radikalem Vorgehen die Hypokalziämierate sehr hoch ist [10]. Wichtig ist, intraoperativ alle Epithelkörper darzustellen, um das Ausmaß der Erkrankung der einzelnen Epithelkörper beurteilen zu können.

Prospektive Untersuchungen zur geeigneten Operationsmethode liegen auch hier nicht vor. Einig ist man sich jedoch, dass bei hyperkalziämischen Patienten eine subtotale Parathyreoidektomie mit oder ohne Thymektomie ausreicht. Bei normokalziämischen Patienten wird sogar die selektive Nebenschilddrüsenentfernung diskutiert. Ein Teil des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes sollte kryokonserviert werden, um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus gegebenenfalls behandeln zu können.

Aufgrund eigener Erfahrungen hat sich folgendes Verfahren bewährt:

Wenn morphologisch vertretbar, sollte man zwei Epithelkörper auf einer Halsseite entfernen und das Gewebe kryokonservieren. Auf der anderen Halsseite sollten die beiden Epithelkörper clipmarkiert werden und, wenn nötig, auch reduziert werden. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass bei Wiederholungseingriffen der Stimmbandnerv nur auf einer Seite gefährdet ist. Die Durchführung einer routinemäßigen transzervikalen Thymektomie zum Ausschluss überzähliger Epithelkörper wird unterschiedlich diskutiert. Auf jeden Fall sollte ausreichend Nebenschilddrüsen-gewebe *in situ* verbleiben, um einer postoperativen Hypokalziämie vorzubeugen.

Tabelle 3. Reihenfolge der genetischen Diagnostik beim Phäochromozytom/funktionellen Paragangliom.

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| bei familiären Phäochromozytom-Erkrankungen | RET, VHL und SDHB/SDHD        |
| bei entsprechendem klinischen Syndrom       | RET, VHL, SDHB/SDHD oder NF-1 |
| bei Alter < 35 Jahre                        | VHL und RET                   |
| bei bilateralen Tumoren                     | VHL und RET                   |
| bei extraadrenalen oder multiplen Tumoren   | SDHB/SDHD und VHL             |
| bei malignen Tumoren                        | SDHB                          |
| bei sporadischen Tumoren                    | VHL und SDHB/SDHD             |

**Literatur**

- 1 Anlauf MA, Perren et al (2005) Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 128(5): 1187–1198
- 2 Anlauf MR, Schlenger et al (2006) Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 30(5): 560–574
- 3 Beckers A, Daly AF (2007) The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Review Eur J Endocrinol* 157(4): 371–382
- 4 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Review. J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658–5671 (Evidenzklasse Ia)
- 5 Dotzenrath C, Goretzki P (2000) MEN1-Syndrom. In: Siewert JR, Rothmund M (eds) *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Springer, Berlin
- 6 Dralle H (2002) The MEN1 syndrome: the actual role of genetic testing on the timing and extent of surgery. *Langenbecks Arch Surg* 386: 545–546
- 7 Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, Sculli M, Miccoli P, Basolo F, Grasso L, Pacini F, Pinchera A (2007) RET Genetic Screening in Patients with Medullary Thyroid Cancer and Their Relatives: Experience with 807 Individuals at One Center. *J Clin Endocrinol Metab* 92(12): 4725–4729
- 8 Frilling A, Dralle H (2000) MEN2-Syndrom. In: Siewert JR, Rothmund M (eds) *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Springer, Berlin
- 9 Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, Plouin PF (2006) European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(6): 699–705
- 10 Hubbard JGH, Sebag F, Maweja S, Henry J-F (2002) Primary hyperparathyroidism in MEN1 – how radical should surgery be? *Langenbecks Arch Surg* 386: 547–552
- 11 Karges W, Adler G (2003) Klinische Genetik neuroendokriner Tumoren. *Med Klin* 98: 712–716
- 12 Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO (2000) Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Review. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: 334–340 (Evidenzklasse IIa)
- 13 Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO (2002) Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Langenbecks Arch Surg* 386: 547–552. Epub Jan 24. *Review (Evidenzklasse IIa)*
- 14 Karhu A, Aaltonen LA (2007) Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. *Hum Mol Genet* 15; 16 Spec No 1: R73–79 *Review*
- 15 Kopp R et al (2004) Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112: 52–58
- 16 Lehnert H (2003) Rationelle Diagnostik und Therapie. In: *Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart: 161ff (Evidenzklasse Ia)
- 17 Mallette LE (1994) Management of hyperparathyroidism in the multiple endocrine neoplasia syndromes and other familial endocrinopathies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23: 19–36
- 18 Marx SJ, Nieman LK (2002) Aggressive pituitary tumors in MEN1: do they refute the two-hit model of tumorigenesis? *J Clin Endocrinol Metab* 87: 457–465 (Evidenzklasse IIb)
- 19 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459–1466 (Evidenzklasse Ia)
- 20 Norton JA, Jensen RT (2004) Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 240(5): 757–773
- 21 Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E (1999) ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 116(3): 532–542
- 22 Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A (2002) Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 457–465 (Evidenzklasse Ia)

## **Anhang**

### *Patientenselbsthilfegruppen*

Bundesweit:

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren  
[www.karzinoid.net](http://www.karzinoid.net)

NeuroEndokrine Tumoren e.V. Berlin  
[www.net-shg.de](http://www.net-shg.de)

Selbsthilfegruppe für Patienten mit MEN1  
Fr. H. Schmelzer  
Schlehenweg 2  
91126 Schwabach-Wolkersdorf  
Tel./Fax: 0911 6327400  
(telefonisch ab 18:00 Uhr)

Selbsthilfegruppe Neuroendokrine Tumoren  
München

[http://med2.klinikum.uni-muenchen.de/  
index.html](http://med2.klinikum.uni-muenchen.de/index.html) – zu den Patienteninformationen  
gehen

### *Projektgruppen*

European Neuroendocrine Tumor Network  
(ENET)

[www.charite.de/rv/str/digrad/digrad-eu-enet.html](http://www.charite.de/rv/str/digrad/digrad-eu-enet.html)

Deutsches MEN1-Register

Prof. Dr. med. L. Schaaf/Fr. Dr. med. J. Pickel

Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Endokrinologie und Klinische Chemie  
Kraepelinstraße 10

80804 München

Tel./Fax: 089 30622-454

E-Mail: [schaaf@mpipsykl.mpg.de](mailto:schaaf@mpipsykl.mpg.de)

[www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm](http://www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm)

## Autorenverzeichnis

Dr. med. G. Assmann  
Pathologisches Institut der Universität München  
Thalkirchner Straße 36, 80337 München  
gerald.assmann@lmu.de

PD Dr. med. C. J. Auernhammer  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. P. Bartenstein  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
peter.bartenstein@med.uni-muenchen.de

Dr. med. K. Becker  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
karen.becker@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. med. P. Berberat  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
berberat@chir.med.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. F. Beuschlein  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
felix.beuschlein@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. J. Engel  
Tumorregister  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
jutta.engel@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. H. Fürst  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfpratshäuser Straße 109, 81479 München  
h.fuerst@martha-maria.de

Prof. Dr. med. R. Gärtner  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. B. Göke  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
burkhard.goeke@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. M. Gross  
Internistische Klinik Dr. Müller  
Am Isarkanal 36, 81379 München  
gross@muellerklinik.de

Prof. Dr. med. K. Hallfeldt  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
klaus.hallfeldt@med.uni-muenchen.de

Dr. med. B. Halve  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Garmisch Partenkirchen  
bert.halve@klinikum-gap.de

Prof. Dr. med. V. Heinemann  
Medizinische Klinik III  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
volker.heinemann@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. T. Helmberger  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
und Nuklearmedizin  
Klinikum Bogenhausen  
Engelschalkinger Straße 77, 81925 München  
thomas.helmberger@kh-bogenhausen.de

PD Dr. med. K. Herrmann  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
karin.herrmann@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. H. Höfler  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
hoefler@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. med. J. Hoffmann  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
johannes.hoffmann@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R.-T. Hoffmann  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
ralf-thorsten.hoffmann@med.uni-muenchen.de

Dr. med. P. Knesewitsch  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
peter.knesewitsch@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R. Kopp  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
reinhard.kopp@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R. Ladurner  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
roland.ladurner@med.uni-muenchen.de

Dr. med. H.-P. Mühlig  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshauer Straße 109, 81479 München  
hpmuehlig@gmx.de

Prof. Dr. med. O.-A. Müller  
II. Medizinische Abteilung  
Rotkreuz-Krankenhaus  
Nymphenburger Straße 163, 80634 München  
oa.mueller@swmbrk.de

PD Dr. med. T. Mussack  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
thomas.mussack@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. W. Nathrath  
Institut für Pathologie  
Krankenhaus München-Harlaching  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München  
pathologie@khhm.de

Dr. med. T. Negele  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshauer Straße 109, 81479 München  
t.negele@martha-maria.de

Prof. Dr. med. A. Perren  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
aurel.perren@lrz.tu-muenchen.de

Dr. med. St. U. Pigorsch  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Str. 22, 81675 München  
steffi.pigorsch@lrz.tum.de

Dr. med. B. Pöllinger  
Klinik für Strahlentherapie  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
barbara.poellinger@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. G. Pöpperl  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
gabriele.poepperl@med.uni-muenchen.de

Dr. med. W. Rachinger  
Klinik für Neurochirurgie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
walter.rachinger@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. M. Reincke  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
martin.reincke@med.uni-muenchen.de

Dr. med. N. Reisch  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
nicole.reisch@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. R. Rosenberg  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
rosenberg@chir.med.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. L. Schaaf  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München  
schaaf@mpipsykl.mpg.de

Dr. med. P. Schaffner  
Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
pamela.schaffner@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. K. Scheidhauer  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
k.scheidhauer@lrz.tum.de

Dr. med. A. Schlamp  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
angelika.schlamp@med.uni-muenchen.de

Dr. B. Schneider  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshausener Straße 109, 81479 München  
b.schneider@martha-maria.de

PD Dr. med. J. Schopohl  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de

Dr. rer. biol. hum. G. Schubert-Fritschle  
Tumorregister  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
gabriele.schubert-fritschle@med.uni-muenchen.de

Dr. med. F. W. Spelsberg  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
fritz.spelsberg@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. C. Spitzweg  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
christine.spitzweg@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. G. K. Stalla  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München  
stalla@mpipsykl.mpg.de

Prof. Dr. med. A. Trupka  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Starnberg  
Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg  
arnold.trupka@klinikum-starnberg.de

Dr. med. Ch. Voeth  
Gemeinschaftspraxis Pathologie  
Am Fuchsengraben 3, 82319 Starnberg  
ch.voeth@pathologie-starnberg.de

PD Dr. med. H. Vogelsang  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Garmisch Partenkirchen  
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen  
holger.vogelsang@klinikum-gap.de

Prof. Dr. med. H. Waldner  
Chirurgische Klinik, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München  
helmut.waldner@gmx.de

Dr. med. H. Winter  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
hauke.winter@med.uni-muenchen.de

## Mitglieder der Projektgruppe

(einschließlich ehemalige Mitglieder/Autoren der 1. Auflage)

Dr. med. G. Assmann  
Pathologisches Institut der Universität München  
Thalkirchner Straße 36, 80337 München  
gerald.assmann@lmu.de

Dr. med. I. Assmann  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
ilka.assmann@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. C. J. Auernhammer  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. P. Bartenstein  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
peter.bartenstein@med.uni-muenchen.de

Dr. med. K. Becker  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
karen.becker@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. med. P. Berberat  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
berberat@chir.med.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. F. Beuschlein  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
felix.beuschlein@med.uni-muenchen.de

Dr. med. T. Brückner  
Chirurgische Abteilung  
Klinikum Bogenhausen  
Englschalkinger Straße 77, 81925 München  
torsten\_brueckner@yahoo.com

PD Dr. med. J. Engel  
Tumorregister  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
jutta.engel@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. H. Fürst  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshauer Straße 109, 81479 München  
h.fuerst@martha-maria.de

Prof. Dr. med. R. Gärtner  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
roland.gaertner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. B. Göke  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
burkhard.goeke@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. M. Gross  
Internistische Klinik Dr. Müller  
Am Isarkanal 36, 81379 München  
gross@muellerklinik.de

Prof. Dr. med. A. L. Grosu  
Klinik für Strahlentherapie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg  
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. K. Hallfeldt  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
klaus.hallfeldt@med.uni-muenchen.de

Dr. med. B. Halve  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Garmisch Partenkirchen  
bert.halve@klinikum-gap.de

Prof. Dr. med. V. Heinemann  
Medizinische Klinik III  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
volker.heinemann@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. T. Helmberger  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
und Nuklearmedizin  
Klinikum Bogenhausen  
Engelschalkinger Straße 77, 81925 München  
thomas.helmberger@kh-bogenhausen.de

PD Dr. med K. Herrmann  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
karin.herrmann@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. H. Höfler  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
hoefler@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. D. Hölzel  
Tumoregister  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. J. Hoffmann  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
johannes.hoffmann@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R.-T. Hoffmann  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
ralf-thorsten.hoffmann@med.uni-muenchen.de

Dr. med. P. Knesewitsch  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
peter.knesewitsch@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R. Kopp  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
reinhard.kopp@med.uni-muenchen.de

Dr. med. R. Ladurner  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
roland.ladurner@med.uni-muenchen.de

Dr. med. H.-P. Mühlig  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshausener Straße 109, 81479 München  
hpmuehlig@gmx.de

Prof. Dr. med. O.-A. Müller  
II. Medizinische Abteilung  
Rotkreuz-Krankenhaus  
Nymphenburger Straße 163, 80634 München  
oa.mueller@swmbrk.de

PD Dr. med. T. Mussack  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
thomas.mussack@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. W. Nathrath  
Institut für Pathologie  
Krankenhaus München-Harlaching  
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München  
pathologie@khmh.de

Dr. med. T. Negele  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshausener Straße 109, 81479 München  
t.negele@martha-maria.de

Prof. Dr. med. K.-D. Palitzsch  
3. Medizinische Abteilung  
Krankenhaus München-Neuperlach  
Oskar-Maria-Graf Ring 51, 81737 München  
palitzsch@extern.lrz-muenchen.de

Prof. Dr. med. A. Perren  
Institut für Pathologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
aurel.perren@lrz.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. P. Petrides  
Hematology Onkology Center  
Zweibrückenstraße 2, 80331 München  
petro.petrides@onkologiemuenchen.de

Dr. med. St. U. Pigorsch  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und  
Radiologische Onkologie  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Str. 22, 81675 München  
steffi.pigorsch@lrz.tum.de

Dr. med. B. Pöllinger  
Klinik für Strahlentherapie  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
barbara.poellinger@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. G. Pöpperl  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
gabriele.poepperl@med.uni-muenchen.de

Dr. med. W. Rachinger  
Klinik für Neurochirurgie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
walter.rachinger@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. M. Reincke  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
martin.reincke@med.uni-muenchen.de

Dr. med. N. Reisch  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
nicole.reisch@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. R. Rosenberg  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
rosenberg@chir.med.tu-muenchen.de

Prof. Dr. med. L. Schaaf  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München  
schaaf@mpipsykl.mpg.de

Dr. med. P. Schaffer  
Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
pamela.schaffer@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. K. Scheidhauer  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
k.scheidhauer@lrz.tum.de

Dr. med. A. Schlamp  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
angelika.schlamp@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. R. Schmid  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
roland.schmid@lrz.tu-muenchen.de

Dr. med. S. Schmidbauer  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Nußbaumstraße 20, 80336 München  
stefan.schmidbauer@med.uni-muenchen.de

Dr. B. Schneider  
Chirurgische Klinik  
Krankenhaus Martha-Maria  
Wolfratshauer Straße 109, 81479 München  
b.schneider@martha-maria.de

PD Dr. med. S. Schönberg  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
stefan.schoenberg@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. J. Schopohl  
Medizinische Klinik  
Klinikum der Universität München – Innenstadt  
Ziemssenstraße 1, 80336 München  
jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de

Dr. rer. biol. hum. G. Schubert-Fritschle  
Tumregister  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
gabriele.schubert-fritschle@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger  
3. Medizinische Abteilung  
Klinikum Bogenhausen  
Engelschalkinger Straße 77, 81925 München  
petra-maria.schumm-draeger@kh-bogenhausen.de

Prof. Dr. med. M. Schwaiger  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
m.schwaiger@lrz.tum.de

Dr. med. F. W. Spelsberg  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
fritz.spelsberg@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. C. Spitzweg  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
christine.spitzweg@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. G. K. Stalla  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Kraepelinstraße 2–10, 80804 München  
stalla@mpipsykl.mpg.de

Prof. Dr. med. A. Trupka  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Starnberg  
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg  
arnold.trupka@klinikum-starnberg.de

Dr. med. Ch. Voeth  
Gemeinschaftspraxis Pathologie  
Am Fuchsengraben 3, 82319 Starnberg  
ch.voeth@pathologie-starnberg.de

PD Dr. med. H. Vogelsang  
Chirurgische Klinik  
Klinikum Garmisch Partenkirchen  
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen  
holger.vogelsang@klinikum-gap.de

Prof. Dr. med. H. Waldner  
Chirurgische Klinik, Klinikum Schwabing  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Kölner Platz 1, 80804 München  
helmut.waldner@gmx.de

Dr. med. W. Weiß  
Institut für Röntgendiagnostik  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22, 81675 München  
wweiss@roe.med.tu-muenchen.de

Dr. med. H. Winter  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
hauke.winter@med.uni-muenchen.de

Dr. med C. Zech  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
christoph.zech@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. F. Zimmermann  
Klinik für Radiologische Onkologie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, CH-4031 Basel  
FZimmermann@uhbs.ch

## Stichwortverzeichnis

### Maligne Tumoren der Schilddrüse

|   |          |  |               |
|---|----------|--|---------------|
| <sup>123</sup> Iod-Szintigraphie                    | 13       | Kalte Knoten   | 13            |
| 5-Jahres-Überlebensrate                             | 6        | Kalzitinin   | 8             |
| <sup>99m</sup> Tc-Perthechnetat                     | 13       | Kalzitinin-Bestimmung                                    | 16            |
| Ablation  | 60       | Karzinome der Low- und High-risk-Gruppe                  | 28            |
| Akute Nachblutung                                   | 26       | Knotenstruma   | 13            |
| Altersverteilung                                    | 3        | Komplettierungsoperation                                 | 24            |
| Anaplastisches Karzinom                             | 3, 7, 45 | Kribriformes Karzinom                                    | 5             |
| Angiosarkom   | 50       | L-Thyroxin   | 32            |
| Ausdehnung  | 58       | Lobektomie   | 23            |
| Axitinib  | 54       | Lokoregionäre Lymphknoten                                | 19            |
| BRAF-Mutation                                       | 6        | – kompartimentorientierte Einteilung                     | 19            |
| C-Zellen  | 8        | – LK des oberen Mediastinums                             | 20            |
| Chemotherapie                                       | 43       | – zervikolaterale LK                                     | 20            |
| Doxorubicin   | 43, 54   | – zervikozentrale LK                                     | 19            |
| Duplexsonographie                                   | 13       | Lymphadenektomie, systematisch                           | 57            |
| En-bloc-Nachresektion                               | 57       | Lymphknotendissektion (LKD)                              | 21            |
| En-bloc-Resektion                                   | 24, 58   | – kompartimentorientiert                                 | 21            |
| Externe Strahlentherapie                            | 30       | – lateral  | 26            |
| Familiäre Polyposis coli                            | 5        | – mediastinal  | 26            |
| Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)                  | 14       | – systematisch   | 21, 22        |
| Follikuläres Karzinom (FTC)                         | 3, 22    | – zentral  | 24            |
| – hellzellige Variante                              | 7        | Lymphom  | 50            |
| – oxyphile Variante                                 | 7        | Maligne Lymphome   | 10            |
| Gardner-Syndrom                                     | 5        | Medulläres Karzinom (MTC)                                | 3, 8, 36      |
| Gering differenziertes Karzinom<br>(Inselzelltumor) | 6, 7, 49 | – familiär   | 8, 16, 36, 39 |
| Grob invasives Karzinom                             | 7        | – sporadisch   | 8             |
| Hämangioendotheliom                                 | 50       | Metastasen in der Schilddrüse                            | 51            |
| Hemithyreoidektomie                                 | 23       | Minimal invasives Karzinom                               | 6             |
| Hürthle-Zell-Tumor                                  | 49       | Motesanib  | 54            |
| Hypofunktionelle Knoten                             | 13       | Mukoepidermoidkarzinom                                   | 49            |
| Hypoparathyreoidismus                               | 27       | Multikinase-Inhibitoren                                  | 44, 54        |
| Intraoperative Schnellschnittuntersuchung           | 10       | Multimodale Therapie                                     | 45            |
| Inzidenz  | 1        | Multiple endokrine Neoplasie (MEN)                       | 39            |
|   |          | Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2),<br>Diagnostik | 16            |
|   |          | Onkozytäres Karzinom                                     | 49            |
|   |          | Paclitaxel   | 47            |
|   |          | Papilläres Karzinom (PTC)                                | 3, 5, 20      |
|   |          | – multifokal   | 20            |
|   |          | – unifokal   | 20            |
|   |          | – Varianten  | 5             |

|   |            |   |    |
|---|------------|---|----|
| Papilläres Mikrokarzinom                                    | 17, 20, 62 | <b>Nebenschilddrüsenkarzinom</b>                                |    |
| Paraffinschnitt   | 24         | Nebenschilddrüsenkarzinom                                       | 65 |
| Parese des N. laryngeus                                     | 26         | Operative Therapie  | 66 |
| Perkutane Radiotherapie                                     | 29         | En-bloc-Resektion   | 66 |
| Posttherapie-Scan   | 29         | Intraoperativer Parathormon(iPTH)-Schnelltest                   | 66 |
| PPAR-Rearrangement  | 7          | Medikamentöse Therapie  | 68 |
| – Pax8-PPAR $\gamma$ -Rearrangement                         | 7          | Cinacalcet  | 68 |
| Radiochemotherapie  | 47         | Calcimimetikum  | 68 |
| Radiogene Sialadenitis                                      | 29         | Strahlendosis   | 68 |
| Radioiodtest  | 29         | Palliative Therapie   | 69 |
| Radioiodtherapie (RIT)                                      | 18, 28     |   |    |
| RAS-Mutation  | 6, 7       | <b>Hypophysentumoren und andere selläre<br/>Raumforderungen</b> |    |
| Redifferenzierungstherapie mit PPAR $\gamma$ -<br>Agonisten | 33         | ACTH-sezernierender Tumor                                       | 74 |
| Redifferenzierungstherapie mit Retinoiden                   | 33         | Akromegalie   | 73 |
| Rekombinantes, humanes TSH (rhTSH)                          | 18, 28, 60 | Androgenmangel  | 87 |
| Relatives Überleben   | 3          | Bromocriptin  | 81 |
| Resektion   | 23         | Cabergolin  | 81 |
| RET-Mutation  | 36         | CRH-Test  | 77 |
| RET-Protoonkogen  | 36         | Cushing-Syndrom   | 74 |
| RET-Protoonkogen-Analyse                                    | 16         | Desmopression   | 90 |
| RET-Rearrangierung  | 6          | Dexamethason-Hemmtest   | 77 |
| RET-Tyrosinkinase-Inhibitoren                               | 44         | Diabetes insipidus  | 78 |
| Retinoide   | 33         | Diabetes insipidus centralis                                    | 90 |
| Sarkom  | 9, 50      | Dopaminagonisten  | 81 |
| Schilddrüsenkarzinom  | 1          | Durstversuch  | 78 |
| Schilddrüsenpunktionszytologie                              | 11, 14     | GammaKniife/Linac/Cyberkniife                                   | 83 |
| Schnellschnitt  | 23         | Gesichtsfelderperimetrie  | 80 |
| Sekundäre Struma maligna                                    | 51         | GH-Suppression  | 82 |
| Semaxinib   | 54         | Glukokortikoidexzess  | 74 |
| Serumkalzitinin   | 38         | Glukosetoleranztest   | 76 |
| Strahlenthyreoiditis  | 29         | Gonadotropintherapie  | 87 |
| Struma nodosa   | 12         | Hormonsubstitutionstherapie                                     | 86 |
| Stunning  | 29         | Hyperprolaktinämie  | 74 |
| Szintigraphie   | 13         | Hypophysenadenom  | 70 |
| Teratom   | 50         | – Inzidenz  | 70 |
| Thalidomid  | 54         | Hypophyseninsuffizienz  | 72 |
| Thyreoglobulin (hTG)  | 28         | Hypophysentumor   | 70 |
| Thyreoidektomie   | 23         | IGF-1   | 76 |
| – fast totale   | 23         | Kortisol, freies im 24-Stunden-Urin                             | 77 |
| – prophylaktische   | 39, 40     | Kortisol, im Speichel um 23 Uhr                                 | 77 |
| TNM-Klassifikation  | 8          | Kortisolproduktion  | 86 |
| TRK-Rearrangement   | 6          | Kraniopharyngeom  | 70 |
| TSH im unteren Normbereich                                  | 33         | L-Thyroxin  | 87 |
| TSH-Stimulation   | 28         | Lanreotid Autogel   | 83 |
| – endogene  | 60         | Lisurid   | 81 |
| TSH-Suppression   | 31         |   |    |
| Tumorregister München (TRM)                                 | 2, 4       |   |    |
| Tyrosin-Inhibitoren   | 54         |   |    |
| Undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom                 | 3, 45      |   |    |
| Zentrale Halsdissektion                                     | 23         |   |    |

|  |          |   |          |
|--|----------|---|----------|
| Magnetresonanztomographie (MRT)              | 79       | Feminisierung                             | 99       |
| Makroadenom                                  | 70       | Firm-act                                  | 103      |
| Makroprolaktinämie                           | 76       | Gossypol                                  | 102      |
| Metergolin                                   | 81       | Hyperkortisolismus                        | 97       |
| Mikroprolaktinom                             | 76       | Hypertonie                                | 106      |
| Mitotane                                     | 83       | Inzidentalom                              | 95       |
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)    | 70       | – endokrin aktiv                          | 96       |
|  |          | – endokrin inaktiv                        | 95, 96   |
| NNR-Insuffizienz, sekundäre                  | 86       | Katecholamin im 24-Stunden-Urin           | 104, 106 |
| Octreotid                                    | 82       | Ketoconazol                               | 97       |
| Pasireotide (SOM230)                         | 83       | Magnetresonanztomographie                 | 100      |
| Pegvisomant                                  | 83       | Malignitätskriterien nach Weiß            | 101      |
| Prolaktinom                                  | 73       | Metanephrin im 24-Stunden-Urin            | 104      |
| Quinagolid                                   | 81       | Metyrapon                                 | 97       |
| Sinus-petrosus-Katheter                      | 77       | Mifepriston                               | 97       |
| Stressdosis                                  | 87       | Mitotane                                  | 97, 102  |
| Testosteronproduktion                        | 87       | – adjuvante Gabe                          | 102      |
| Testosteronsubstitution                      | 87       | Mitotanespiegel                           | 103      |
| Wachstumshormon                              | 76       | Multicenter-Studie                        | 103      |
| Wachstumshormonmangel                        | 90       | Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) | 105, 109 |
|  |          | Nachsorgeuntersuchung                     | 103      |
| <b>Tumoren der Nebenniere</b>                |          | NaCl-Belastungstest                       | 98       |
| <sup>123</sup> Iod-MIBG-Szintigraphie        | 104, 109 | Nebennierenkarzinom                       | 99       |
| <sup>131</sup> Iod-MIBG                      | 111      | Nebennierenkarzinom-Register              | 102      |
| <sup>18</sup> Fluorodopa (oder -dopamin)-PET | 109      | Nebennierenmark                           | 104      |
| Adrenalektomie                               | 110      | Nebennierentumoren                        | 95       |
| Aldosteron                                   | 98       | Nebennierenvenen                          | 98       |
| Aldosteron-Antagonisten                      | 98       | Neurofibromatose-1 (NF-1)                 | 105, 109 |
| Aldosteron-Renin-Quotient                    | 98       | NF-1-Gen                                  | 105      |
| Alpha-Blocker                                | 110      | Orthostasetest                            | 98       |
| Alpha-Methyl-Paratyrosin                     | 112      | Paragangliom (PGL)                        | 104, 105 |
| Aminogluthetimide                            | 97       | – familiär                                | 105      |
| Averbuch                                     | 112      | – sporadisch                              | 105      |
| Bilaterale Hyperplasie                       | 97       | Phäochromozytom                           | 95, 104  |
| Chemotherapie                                | 111      | – Labordiagnostik                         | 107      |
| – Schemata                                   | 102      | Phenoxybenzamin                           | 110      |
| Cholesterolmarker NP-59                      | 100      | Plasmametanephrin                         | 107      |
| Chromaffiner Tumor                           | 104      | Prazosin                                  | 110      |
| Clonidinsuppressionstest                     | 106      | Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)       | 98       |
| Computertomographie                          | 100      | RET-Protoonkogen                          | 105      |
| Conn-Syndrom                                 | 95, 98   | SDHB-Gen                                  | 105      |
| Cushing-Syndrom                              | 95       | SDHB-Mutation                             | 109      |
| – subklinisches                              | 97       | SDHC-Gen                                  | 105      |
| DOPA-PET                                     | 104      | SDHD-Gen                                  | 105      |
| Doxazosin                                    | 110      | SDHD-Mutation                             | 109      |
|  |          | Spirolacton                               | 99       |
|  |          | Stadieneinteilung                         | 99       |
|  |          | Suramin                                   | 102      |

|   |          |  |               |
|---|----------|--|---------------|
| Sympathischer Grenzstrang                                 | 104      | Chromogranin-A (CgA)   | 117, 124, 150 |
| The Pheochromocytoma RESearch Support                     |          | Chronisch-atrophe Gastritis                                  | 155           |
| ORganization (PRESSOR)                                    | 112      | Chronisch-atrophe Korpusgastritis                            | 153           |
| Tumorbettbestrahlung                                      | 102      | Cisplatin/Etoposid   | 175           |
|   |          | Computertomographie (CT)                                     | 136, 137, 141 |
| Unilaterales Adenom                                       | 97       | – Enteroklysm  | 133, 138      |
|   |          | Dacarbazin   | 173, 175      |
| Virilisierung   | 99       | Debulking  | 159           |
| Von-Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom                           | 105, 109 | Debulking-Operation  | 163           |
| – Tumorsuppressorgen                                      | 105      | Deutsches NET-Register                                       | 185           |
|   |          | Diarrhö  | 126           |
| Zuckerandl'sches Organ                                    | 104      | – chronische   | 127           |
|   |          | – chronische, Stufendiagnostik                               | 126           |
|   |          | Diazoxid   | 177           |
|   |          | Doppelballon-Endoskopie                                      | 134           |
|   |          | DOTA-[ <sup>1</sup> -NaI <sup>3</sup> ]octreotide (DOTA-NOC) | 144           |
|   |          | DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotate (DOTA-TATE)               | 144           |
|   |          | DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]octreotide (DOTA-TOC)                | 144           |
|   |          | Doxorubicin  | 173           |
|   |          | DTPA-Octreotide  | 144           |
|   |          | – [ <sup>111</sup> In]DTPA-Octreotide                        | 145           |
|   |          | Endoscopic full thickness resection (EFTR)                   | 154           |
|   |          | Endoskopische Mukosaresektion (EMR)                          | 154           |
|   |          | Endosonographie (EUS)  | 133, 137      |
|   |          | ENETS-Leitlinien   | 175           |
|   |          | Enterchromaffin-like Zell-Karzinoid (ECL)                    | 118           |
|   |          | Enterochromaffinähnliche (ECL-)Zelle                         | 153           |
|   |          | Enukleation  | 156           |
|   |          | Erythema necrolyticum migrans                                | 132, 177      |
|   |          | European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)                | 115           |
|   |          | Everolimus   | 188           |
|   |          | FDOPA-PET  | 148           |
|   |          | – <sup>18</sup> F-DOPA-PET                                   | 134           |
|   |          | [ <sup>18</sup> F]Fluorodeoxyglukose (FDG-PET)               | 134, 148      |
|   |          | Flush  | 125, 126, 127 |
|   |          | FOLFOX-6   | 176           |
|   |          | Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (GK-MRT)                | 142           |
|   |          | Gastrinom  | 122, 127, 157 |
|   |          | – Pankreas   | 131           |
|   |          | – Diagnostik   | 132           |
|   |          | – Duodenum   | 131           |
|   |          | – V. a.  | 130           |
|   |          | Gastrinomdreieck   | 131           |
|   |          | Gastroenteropankreatischer Bereich (GEP)                     | 116           |
|   |          | Globlet-Cell-Karzinoid der Appendix                          | 162           |
|   |          | Glukagon   | 133           |
|   |          | Glukagonom   | 127           |
|   |          | Gradierungssystem  | 118           |
|   |          | Grading-System   | 115           |
|   |          | Hemikolektomie   | 161           |
|   |          | HTP-PET  | 134           |
|   |          | Hungerversuch  | 129           |
| <b>Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes</b> |          |  |               |
| <sup>11</sup> C-Hydroxytryptophan (HTP)                   | 143      |  |               |
| <sup>111</sup> In-Pentetreotid                            | 124      |  |               |
| <sup>111</sup> In-DTPA-Octreotide                         | 145      |  |               |
| <sup>123</sup> I-MIBG-Szintigraphie                       | 147      |  |               |
| <sup>131</sup> I-MIBG-Therapie                            | 147      |  |               |
| <sup>177</sup> Lutetium                                   | 179      |  |               |
| <sup>18</sup> F-DOPA-PET                                  | 134      |  |               |
| <sup>18</sup> F-DOPA-PET/CT                               | 129      |  |               |
| <sup>18</sup> F-Dihydroxyphenylalanin (F-DOPA)            | 143      |  |               |
| <sup>18</sup> F-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET)              | 134, 148 |  |               |
| 5-Fluorouracil  | 173      |  |               |
| 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)                         | 124, 150 |  |               |
| <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET                             | 134      |  |               |
| <sup>68</sup> Ga-DOTATATE-PET/CT                          | 124      |  |               |
| <sup>90</sup> Yttrium                                     | 169, 179 |  |               |
| <sup>99m</sup> Tc-EDDA7HYNIC-TOC/-TATE/-NOC               | 146      |  |               |
| Achlorhydrie  | 126      |  |               |
| – des Magens  | 153      |  |               |
| Adenokarzinom des Pankreas                                | 133      |  |               |
| Adjuvante Chemotherapie                                   | 176      |  |               |
| Adulte Nesidioblastose                                    | 129, 157 |  |               |
| Anästhesie  | 164      |  |               |
| Angiogenese-Inhibitoren                                   | 187      |  |               |
| Antrektomie   | 155      |  |               |
| Appendektomie   | 161      |  |               |
| APUDOMe (amine precursor uptake and decarboxylation)      | 147      |  |               |
| Arterieller Hypertonus                                    | 127      |  |               |
| ASVS (arterial stimulation venous sampling)               | 134      |  |               |
| ASVS-Test   | 129      |  |               |
| Bevacizumab   | 188      |  |               |
| Bidigitale Palpation                                      | 151      |  |               |
| Bimanuelle Palpation                                      | 151      |  |               |
| Biotherapie   | 171      |  |               |
| Bisphosphonattherapie                                     | 171      |  |               |
| C-Peptid  | 129      |  |               |
| CAPOX   | 176      |  |               |
| Chemotherapie   | 171      |  |               |

|  |          |  |                    |
|--|----------|--|--------------------|
| Hypergastrinämie   | 155      | – der Appendix   | 121, 160           |
| Hyperinsulinämie   | 128, 129 | – der Appendix, TNM-Klassifikation                                     | 121                |
| Hypoglykämie   | 127      | – der Lunge  | 165                |
| – Nüchtern-  | 128      | – des distalen Jejunums und Ileums                                     | 120                |
| – postprandiale  | 129      | – des distalen Jejunums und Ileums,<br>TNM-Klassifikation              | 120                |
| – Pseudo-  | 129      | – des Dünndarms  | 159                |
| Hypokaliämie   | 126      | – des Duodenums und proximalen Jejunums                                | 119                |
| Insulin  | 129      | – des Duodenums und proximalen Jejunums,<br>TNM-Klassifikation         | 120                |
| Insulinom  | 122, 156 | – des Jejunum/Ileum  | 159                |
| – Diagnostik   | 130      | – des Kolons   | 162                |
| – V. a.  | 127      | – des Kolons und Rektums   | 121                |
| Interferon-alpha   | 171, 174 | – des Kolons und Rektums, TNM-Klassifikation                           | 121                |
| Intraoperative Diaphanie   | 152      | – des Magens   | 118                |
| Kapselendoskopie   | 134      | – des Magens, TNM-Klassifikation                                       | 119                |
| Karzinoidkrise   | 164, 172 | – – Typ 1  | 119, 153           |
| Karzinoidsyndrom   | 127, 172 | – – Typ 2  | 119, 153           |
| – Diagnostik   | 128      | – – Typ 3  | 119, 154           |
| Karzinoidsyndrom bei hormonaktivem<br>neuroendokrinen Tumor, V. a. | 124      | – des Meckel-Divertikels   | 160                |
| Kinase-Inhibitoren   | 171      | – des Pankreas   | 122, 133           |
| Knochenszintigraphie mit [ <sup>99m</sup> Tc]DPD                   | 148      | – des Pankreas, TNM-Klassifikation                                     | 122                |
| Kocher-Manöver   | 151, 158 | – des Rektums  | 162                |
| Konservative Therapie  | 158      | – des Thymus   | 166                |
| Kontrastmittelsonographie  | 133      | – nicht hormonaktiver neuroendokriner Tumor,<br>V. a.                  | 124                |
| Längsduodenotomie  | 158      | Neuroendokrines Karzinom (NEK)   | 117                |
| Lanreotid  | 173      | Neuron-spezifische Enolase (NSE)                                       | 150                |
| Lanreotid Autogel  | 172      | Nikotinamid-Mangel   | 173                |
| Laparoskopisch-endoskopische Resektion (LER)                       | 154      | NIPHS-Syndrom (noninsulinoma<br>pancreatogenous hypoglycemia syndrome) | 129                |
| Laserablation (LITT)   | 169      | Nüchternglukosespiegel   | 129                |
| Leberfiliae eines neuroendokrinen Karzinoms,<br>Diagnostik         | 125      | Octreotid  | 164, 173           |
| Lebermetastasen, chirurgische Therapie                             | 163      | Octreotid (Long-acting release) LAR                                    | 172                |
| Lebertransplantation   | 163      | Operative Exploration  | 151                |
| Leitlinien   | 115      | Paclitaxel/Carboplatin/extended Etoposid                               | 176                |
| Leitsymptom/-befund  | 124      | Pankreasschwanz-Resektion  | 156                |
| [Lu-177]DOTATATE   | 180      | Pankreatische Cholera  | 126                |
| Magnetresonanztomographie (MRT)                                    | 136, 137 | Pasireotide (SOM230)   | 172, 188           |
| – der Leber  | 128      | Patientenselbsthilfegruppen  | 189                |
| – Enteroklysmas  | 133      | Patientenvorbereitung  | 147, 148           |
| Makulo-papulöse Hauteffloreszenz                                   | 127      | Peg-Intron   | 174                |
| Medikamentöse Therapie   | 171      | Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)                                  | 179                |
| Metachrone Tumorerkrankungen                                       | 185      | Positronenemissionstomographie<br>(PET)                                | 136, 137, 143, 146 |
| Metaiodobenzylguanidin [ <sup>123</sup> I]MIBG                     | 143      | – HTP-PET  | 134                |
| MIB-1/Ki-67-Proliferationsindex                                    | 118      | Proinsulin   | 129                |
| [ <sup>123</sup> I]MIBG-Szintigraphie                              | 147      | Proliferationsmarker Ki-67   | 172                |
| [ <sup>131</sup> I]MIBG-Therapie                                   | 147      | Prophylaktische Cholezystektomie                                       | 160                |
| Mikrosphären   | 169      | Protonenpumpenhemmer   | 177                |
| MR-Enteroklysmas   | 138, 139 | RAD001   | 188                |
| Multi-Detektor-Computertomographie (MDCT)                          | 136      | Radiofrequenzablation (RFA)  | 169                |
| Multi-Slice-CT (MSCT)  | 136      | Radiopeptidtherapie  | 179                |
| (Multi)targeted therapy  | 187      | SASI (selective arterial secretagogue test)                            | 134                |
| Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)                          | 150, 153 | Sekretinstimulationstest   | 131                |
| Nachsorge  | 185      |  |                    |
| Neuroendokrine Tumoren (NET)                                       | 115, 117 |  |                    |

