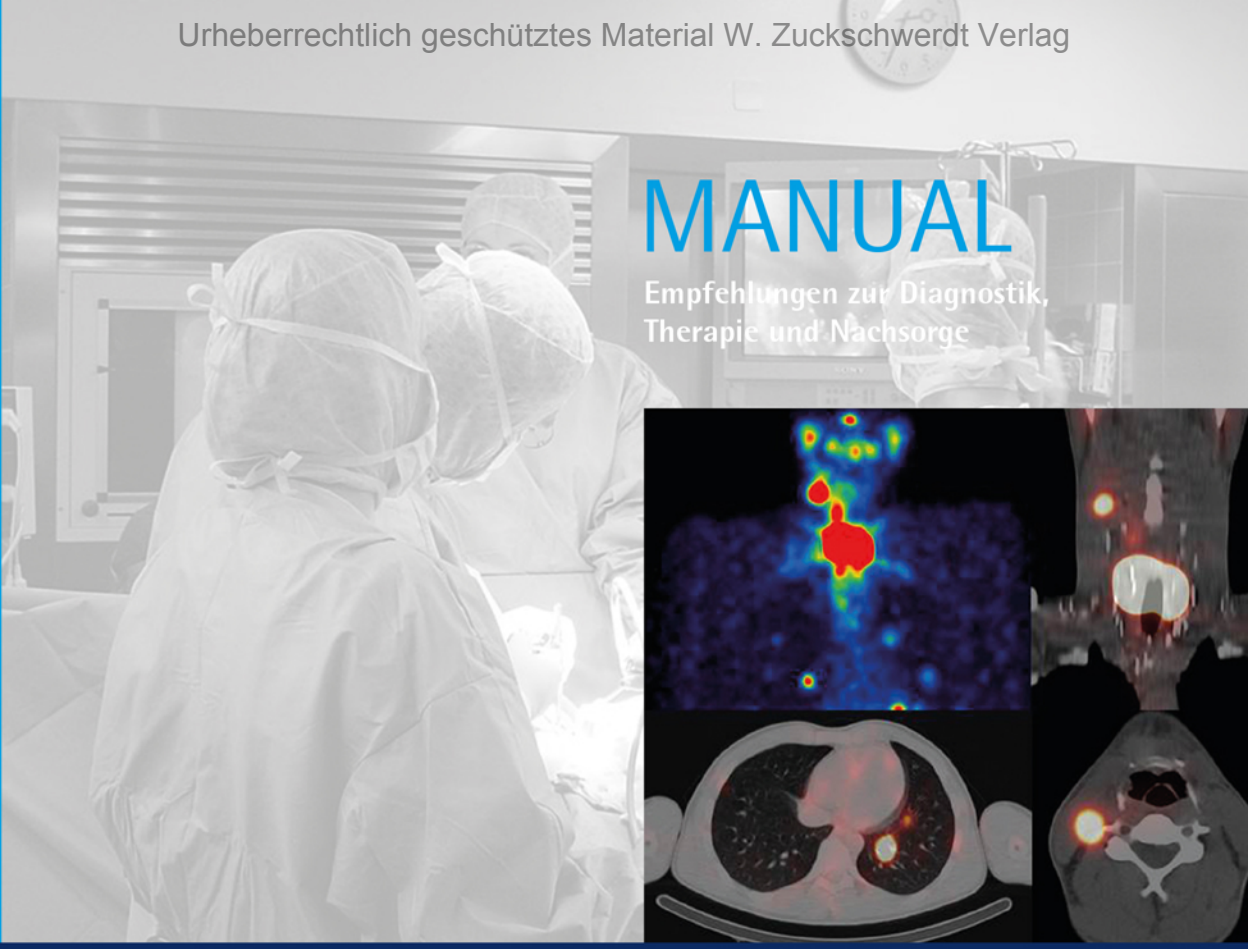
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag



MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Endokrine Tumoren

4. Auflage 2017

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

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

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

ZUCKSCHWERDT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Endokrine Tumoren

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Endokrine Tumoren

Bandherausgeber und Leiter der Projektgruppe:

Prof. Dr. med. H. Fürst
Chirurgische Klinik
Krankenhaus Martha-Maria
Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

Stellvertreter
Prof. Dr. med. C. J. Auernhammer
Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Prof. Dr. med. C. Spitzweg
PD Dr. med. H. Vogelsang

4. überarbeitete Auflage 2017

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

ZUCKSCHWERDT

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

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

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

Wichtiger Hinweis für den Benutzer:
Die an diesem Buch beteiligten Autoren und Herausgeber haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Patienten abzuwägen. Die Gabe von Medikamenten erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

Titelbild
Vordergrund: „Posttherapeutische Radioiod SPECT-CT Hals/Thorax“
(Quelle: Prof. Dr. P. Bartenstein, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München)
Hintergrund: „Minimal-invasive Schilddrüsenoperation“
(Quelle: Dr. Thomas Negele, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, KH Martha-Maria, München)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.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, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München
ISBN 978-3-86371-249-5

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Vorwort

Wir sind sehr froh und auch stolz, Ihnen die 4. Auflage des Manuals „Endokrine Tumoren" präsentieren zu können.

Der Fortschritt des medizinischen Wissens schreitet rasant voran, auch wissenschaftliche Erkenntnisse über endokrine Tumoren haben sich seit der letzten Ausgabe von 2013 auf breiter Front vermehrt. Das wiederum hat zu neuen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften geführt, wodurch Diagnostik und Therapie endokriner Tumoren vereinheitlicht und auch verbessert werden. Ziel dieses Manuals ist es, die Behandlung der Patienten mit endokrinen Tumoren nach dem aktuellsten wissenschaftlichen Stand klar strukturiert und verständlich darzustellen, um somit die breite Umsetzung der neuesten Erkenntnisse über diese Erkrankungen in der Praxis zu fördern.

Tumorerkrankungen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Nebenniere, der Hypophyse, des gastroenteropankreatischen Systems sowie die multiplen endokrinen Neoplasie-Syndrome wurden erneut in interdisziplinären Projektgruppen von spezialisierten Ärzten bearbeitet. Deren Empfehlungen spiegeln somit einerseits die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse, andererseits die persönliche, umfangreiche, klinische Erfahrung wider.

Erneut waren viel Engagement und Arbeit nötig, das von den Autorinnen und Autoren aus verschiedenen Krankenhäusern, Instituten und Universitätskliniken neben ihrer klinischen Tätigkeit aufgebracht werden musste. Die Interdisziplinarität in den einzelnen Projektgruppen führte zu sehr fruchtbaren Diskussionen als Grundlage für ein wissenschaftlich hochstehendes und aktuelles Manual. Dafür möchten wir uns bei allen Mitwirkenden ganz herzlich bedanken.

Alle Autorinnen und Autoren der früheren Auflagen sind im Abspann dieses Buches wieder jeweils gesondert genannt. Wir wollen damit auch denen danken, die das Manual „Endokrine Tumoren" letztlich mit auf den Weg gebracht haben und ohne deren Engagement dieses aktuelle Buch nicht möglich gewesen wäre.

Das Manual behandelt die Pathophysiologie, Epidemiologie, Pathologie, Diagnostik und Therapie endokriner Tumoren. Die vielfältigen, oft auf neuen technischen Entwicklungen beruhenden diagnostischen Möglichkeiten werden erläutert und deren Indikation und Wertigkeit von Kollegen der entsprechenden Fachdisziplinen praxisnah dargestellt. Therapeutische Algorithmen, vom kurativen Ansatz bis hin zur Palliation, werden ausführlich diskutiert.

Für jede chirurgische Therapie gilt grundsätzlich, dass die richtige Indikation entscheidend ist für den Erfolg, wobei die Indikation zur Operation gerade bei endokrinen Tumoren stets interdisziplinär gestellt werden sollte. Vor allem hier sind fachübergreifende Leitlinienempfehlungen unabdingbar, da sie das operative Vorgehen grundsätzlich vorgeben und eine Verunsicherung unserer Patienten aufgrund divergierender Empfehlungen verhindern können.

Bei lokal rezidivierenden oder metastasierten endokrinen Tumoren hat die systemische Behandlung in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gemacht. Somit besteht die berechtigte Hoffnung, dass gerade den Patienten, für die es bisher keine guten Behandlungsmöglichkeiten gab, mit neuen therapeutischen Ansätzen geholfen werden kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Wichtiger Teil eines vollständigen Behandlungskonzepts maligner Tumoren ist natürlich die Nachsorge, die überwiegend von niedergelassenen Kollegen geleistet wird. Hier kann dieses Manual ebenfalls wertvolle Hilfe leisten.

Die Therapie maligner Tumoren ist immer eine interdisziplinäre Aufgabe. Die konstruktive Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen ist geradezu eine unabdingbare Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg. Diese Interdisziplinarität spiegelt sich in besonderer Weise in diesem Manual wider, das die Kompetenz der unterschiedlichen Fachdisziplinen zusammenführt.

Wir hoffen, dass diese 4. Auflage ebenso erfolgreich sein wird wie die Vorgänger und dass sie Eingang in Praxis und Klinik finden wird.

Für die Projektgruppe „Endokrine Tumoren“

Leiter der Projektgruppe

Prof. Dr. med. H. Fürst

Stellvertreter

Prof. Dr. med. C. J. Auernhammer
Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Prof. Dr. med. C. Spitzweg
PD Dr. med. H. Vogelsang

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Inhalt

Maligne Tumoren der Schilddrüse
Epidemiologie
G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, J. Engel 1

Pathomorphologie und Tumorausbreitung
T. Knösel, G. Assmann 9

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa
R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg 16

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner, D. Krenz, H. Fürst 21

Postoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, K. Scheidhauer, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner 31

Postoperative Diagnostik und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome
A. Todica, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg 38

Operative Primärtherapie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PDTC)
A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner 41

Therapie fortgeschrittener, radioiodrefraktärer differenzierter Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner 43

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome
R. Ladurner, J. Rauch, T. Negele, D. Krenz, C. Spitzweg, J. Stemmler 48

Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms
T. Negele, H. Fürst, A. Trupka, C. Wicke, R. Ladurner, C. Spitzweg 56

Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms
C. Spitzweg, J. Rauch, A. Todica, R. Gärtner, H. Fürst 69

Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, A. Todica, L. Schaaf, R. Gärtner 75

Seltene primäre und sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse
T. Negele, C. Wicke, A. Trupka, J. Rauch, A. Todica, G. Assmann 78

Therapie von lokalen und regionalen Rezidiven
H. Vogelsang, T. Negele, K. Scheidhauer, J. Rauch, R. Ladurner, T. Mussack 88

Nebenschilddrüsenkarzinom
T. Mussack, T. Negele, R. Ladurner, R. Gärtner, A. Trupka, G. Assmann, H. Fürst 96
Epidemiologie 96

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Pathomorphologie 96
Molekularbiologie 96
Diagnostik 97
Therapie 97
Nachsorge 99

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen
G. K. Stalla, L. Schaaf, M. Theodoropoulou, W. Rachinger, J. Schopohl, C. J. Auernhammer, J. Lehmberg, S. Bechtold-Dalla Pozza, M. Reincke, O.-A. Müller 101
Epidemiologie 101
Klassifikation 101
Pathophysiologie und Klinik 102
Diagnostik 109
Therapie 116
Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter 127

Tumoren der Nebenniere
F. Beuschlein, N. Reisch, O.-A. Müller, K. Hallfeldt, R. Ladurner, M. Reincke 135
Nebennierenzufallstumor (Inzidentalom) 135
Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) 136
Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) 138
Androgen-/Östrogenüberschuss 139
Nebennierenkarzinom 139
Metastasen der Nebenniere 143
Phäochromozytom 144

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes
Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NET)
G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel 153
Pathologie: Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems
T. Knösel, B. Konukiewitz, A. M. Schlitter, G. Assmann, T. Kirchner, G. Klöppel 159
Pathologie: Neuroendokrine Neoplasien in seltenen Lokalisationen
T. Knösel, G. Assmann, H. Vogelsang 166
Diagnostik: Endokrine Diagnostik und Tumormarker
C. Spitzweg, C. J. Auernhammer, B. Neu, S. Nölting, A. von Werder 167
Diagnostik: Humangenetik von NEN des Pankreas und Dünndarms (PNET/GEP-NET)
Y. Mehraein, L. Schaaf 170
Diagnostik: Sonografie
A. Clevert, J. Rübenthaler 177
Diagnostik und Therapie von NEN des Magens, Duodenums, Rektums und Pankreas: Endoskopie und Endosonographie
J. Schirra, C. Schulz, B. Neu 179
Diagnostik: Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren
H. Kramer, C. Schmid-Tannwald 188
Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren
H. Ilhan, A. Todica, P. Bartenstein, K. Scheidhauer, M. Mustafa 194

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Endoskopische und operative Therapie: NET des Ösophagus und NET des Magens
H. Vogelsang, F. Bösch, C. Schulz, S. von Delius, B. Neu, H.-D. Allescher 199

Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille
R. Ladurner, A. Kleespies, A. Novotny, S. von Delius, M. K. Angele 203

Operative Therapie: NET des Pankreas
A. Kleespies, M. K. Angele, A. Novotny, R. Laduner, J. Werner 205

Operative Therapie: NET von Jejunum/Ileum, Appendix und Kolon
F. Bösch, K. Hofmann, H. Vogelsang, D. Krenz, R. Ladurner, M. K. Angele 211

Operative Therapie: NET des Rektums
R. Ladurner, H. Vogelsang, D. Krenz, F. Bösch, K. Hofmann, M. K. Angele 215

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie:
Lebertransplantation bei nichtresektablen Metastasen eines GEP-NET
M. Guba, M. K. Angele 216

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie:Lebermetastasenchirurgie und
Peritonealkarzinose
A. Novotny, M. Albertsmeier, M. Martignoni, M. Guba, M. K. Angele 221

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Interventionelle Radiologie – lokal ablative
und lokoregionäre Verfahren hepatischer Filiae bei NET
P. M. Paprottka, C. G. Trumm, K. Scheidhauer, A. R. Haug, M. Dobritz, T. K. Helmberger 230

Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie von
neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems 236

Biotherapie
C. Spitzweg, R. Arnold, C. J. Auernhammer, A. von Werder, S. Nölting 236

Systemische Chemotherapie
*C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle,
A. von Werder* 239

Antiproliferative molekular zielgerichtete Therapie
*C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle,
A. von Werder* 243

Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET
C. Spitzweg, R. Arnold, R. Schmidmaier, C. J. Auernhammer, A. von Werder 244

Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasen
C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, A. von Werder 246

Leitlinienorientierte individuelle Therapieplanung
C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, A. von Werder, R. Schmidmaier 247

Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren
H. Ilhan, K. Scheidhauer, A. Todica, P. Bartenstein 251

Strahlentherapie: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) von Lebermetastasen
S. Gerum, J. Rauch, C. Belka 257

NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, NET und syn- bzw.
metachrone Tumorerkrankungen
C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang 258

Tumornachsorge und Re-Staging bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN)
C. J. Auernhammer, H. Vogelsang, C. Spitzweg, J. Werner, A. von Werder 259

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2
L. Schaaf, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, R. Ladurner, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, T. Negele . 263
MEN1 263
MEN2 270

Autoren der vierten Auflage 275

Bandherausgeber, Projektgruppenleiter und Autoren der ersten, zweiten und dritten Auflage 279

Abkürzungsverzeichnis 285

Stichwortverzeichnis 290

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München 297

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Maligne Tumoren der Schilddrüse

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, J. Engel

Karzinome mit Follikelzellursprung

Klinisch relevante Schilddrüsenkarzinome sind mit einer jährlichen weltweiten Neuerkrankungsrate (altersstandardisierte Rate, Weltstandard – ASR(W)) von 1,9/100 000 bei Männern (0,9 % aller Tumoren) und 6,1/100 000 bei Frauen (3,5 % aller Tumoren) seltene Tumoren [1]. Trotz einer Zunahme der Inzidenz mit dem Alter bis zu einem Altersgipfel im Alter von 60–65 Jahren sind Schilddrüsenkarzinome jedoch im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen relativ häufig [2, 3]. Das Deutsche Kinderkrebsregister berichtet für die Jahre 2005–2014 von 142 Erkrankungsfällen < 15 Jahre, bei 55 Jungen und 87 Mädchen ein Geschlechtsverhältnis m/w von 0,6 [4]. Für das deutsche Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten des Jahres 2012 (Tabelle 1) liegt das Geschlechtsverhältnis m/w bei 0,4.

Schätzungen für Deutschland [5] gehen für die Jahre 2011/2012 von einer rohen Inzidenz von 4,7 bzw. 4,6/100 000 für Männer (absolut 1830 bzw. 1820 Patienten, 0,7 % aller Tumoren) und 11,1 bzw. 10,7/100 000 für Frauen (absolut 4540 bzw. 4390 Patientinnen, 1,9 % aller Tumoren) aus. Das Tumorregister München (TRM) weist steigende rohe Inzidenzen bis zu 8,1/100 000 für Männer im Jahr 2009 (Weltstandard 5,6/100 000) und bis zu 21,1/100 000 (Weltstandard 14,5/100 000) für Frauen im Jahr 2008 aus [3]. Mehrheitlich wird dieser Anstieg durch eine Zunahme der papillären Schilddrüsenkarzinome verursacht. Weitere epidemiologische Parameter für Deutschland, zusammengetragen aus verschiedenen Quellen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Beim Schilddrüsenkarzinom werden neben selteneren Formen fünf wichtige histopathologische Hauptgruppen unterschieden: das papilläre Karzinom (auch mit follikulären Herden), das follikuläre Karzinom (inkl. dem sog. Hürthle-Zell-Karzinom), das medulläre Karzinom, das gering differenzierte

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen zum Schilddrüsenkarzinom (ICD-10 C73, inkl. DCO-Fälle*).

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Geschätzte jährliche Neuerkrankungen in Deutschland[a] (absolut)	2012	1820	4390
Anteil an allen Krebsneuerkrankungen[a] (%)	2012	0,7	1,9
Rohe Inzidenz (Deutschland[a]) je 100 000/Jahr	2012	4,6	10,7
Inzidenz (Deutschland[a]) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3
Inzidenz (Deutschland[a]) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	3,8	9,3

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Fortsetzung.

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Rohe Inzidenz (TRM[b]) je 100 000/Jahr	2012	6,3	12,5
Inzidenz (TRM[b]) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	3,7	10,1
Inzidenz (TRM[b]) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	4,6	14,3
Alter (C73 ohne DCO)			
Medianes Erkrankungsalter (Deutschland[a]) (Jahre)	2012	56	51
Mittleres Erkrankungsalter (TRM[b]) (Jahre)	2012	57	51
Erkrankungsalter (TRM[b]) (10 %-/90 %-Perzentil***) (Jahre)	2012	37/74	30/70
Medianes Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen (TRM[b]) (Jahre)	2012	75	79
Überleben			
5-Jahres-Überlebensrate (Deutschland[a]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	2011/2012	93,7/93,3	97,0/96,5
5-Jahres-Überlebensrate (TRM[b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	87,7/93,2	93,6/96,7
10-Jahres-Überlebensrate (TRM[b]) (Gesamtüberleben/relatives Überleben) (%)	1998–2016	80,3/91,9	88,1/94,8
Sterbefälle			
Jährliche Sterbefälle in Deutschland[a] (absolut)	2012	330	419
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland[a] (%)	2012	0,3	0,4
Rohe Mortalität (Deutschland[a]) je 100 000/Jahr	2009	0,8	1,0
Mortalitätsrate (Deutschland[a]) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	0,6	0,5
Mortalitätsrate (Deutschland[a]) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,3
Rohe Mortalität (TRM[b]) je 100 000/Jahr	2012	0,4	0,6
Mortalitätsrate (TRM[b]) (ASR** Europastandard) je 100 000/Jahr	2012	1,1	0,9
Mortalitätsrate (TRM[b]) (ASR** Weltstandard) je 100 000/Jahr	2012	0,7	0,6

* DCO: death certificate only – Informationen stammen nur von der Todesbescheinigung

** ASR: age-standardised rate

*** Perzentile teilen die Verteilung in Prozent-Segmente auf: 10 % der Erkrankten sind jünger als x Jahre, 10 % sind älter als y Jahre.

[a] Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012 [5]

[b] Tumorregister München (TRM) [3]

Die rohe Inzidenz gibt die Anzahl von Neuerkrankungen an, die in einem Jahr pro 100 000 Einwohner auftreten.

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (Relative Survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Karzinom und das undifferenzierte (anaplastische) Karzinom [6]. Die Beurteilung der Stadien (p)T1 und (p)T2 im zeitlichen Trend wird erschwert durch die Änderung der Klassifikation im Jahr 2002 (TNM-Klassifikation, 6. Aufl.), mit der die Kategorie (p)T1 von „Tumoren ≤ 1 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ erweitert wurde auf „Tumoren ≤ 2 cm (begrenzt auf die Schilddrüse)“ – ehemals (p)T2.

Die häufigsten malignen Schilddrüsentumoren sind die papillären Schilddrüsenkarzinome (50–80 %). Sie treten auch in Nichtiodmangelgebieten häufig auf und überwiegen bei Frauen (2 : 1 bis 3 : 1) [7]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 53 Jahren für Männer bzw. bei 50 Jahren für Frauen; 10 % der Männer sind jünger als 34 Jahre (10 % der Frauen jünger als 31 Jahre), papilläre Schilddrüsenkarzinome können jedoch in jedem Lebensalter auftreten [8]. Im Kindesalter machen sie 90 % aller Schilddrüsenkarzinome aus [2].

Die follikulären Karzinome stellen in Iodmangelgebieten circa 30–40 % und in Nichtiodmangelgebieten ca. 5–15 % aller malignen Schilddrüsentumoren (im TRM liegt der Anteil bei ca. 13 % [9]). Sie treten häufiger bei Frauen als bei Männern und durchschnittlich zehn Jahre später als papilläre Schilddrüsenkarzinome auf [10].

Gering differenzierte (inklusive insulärer) Schilddrüsenkarzinome werden in geografisch unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (0–4 %). Auch dieser Karzinomtyp wird etwas häufiger bei Frauen als bei Männern und vorwiegend im mittleren Lebensalter beobachtet [11].

Die undifferenzierten (anaplastischen) Schilddrüsenkarzinome finden sich besonders bei älteren Patienten (Median 73 J.), 25 % der Patienten sind jünger als 64 Jahre, dabei erkranken Frauen doppelt so häufig wie Männer [3].

Medulläre Schilddrüsenkarzinome machen circa 10 % aller malignen Schilddrüsentumoren aus (im TRM ca. 5 % [3]). Sie können sporadisch (bis 75 %) oder familiär (autosomal-dominant) auftreten [12]. 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 koinzidentell als in einem ursächlichen Zusammenhang zu sehen [13]. Medulläre Karzinome des familiären Typs sind eine Hauptmanifestation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 [12].

Nichtepitheliale maligne Schilddrüsentumoren

Primäre Schilddrüsenlymphome

Die meisten Fälle primärer Schilddrüsenlymphome finden sich bei Patienten mittleren oder höheren Alters: Das 7. Lebensjahrzehnt sowie Frauen gegenüber Männern (2 : 1 bis 8 : 1) sind bevorzugt betroffen [14].

Angiosarkome

Angiosarkome (maligne Hämangioendotheliome) sind in den Alpenländern, speziell in der Schweiz, beschrieben worden und machten dort bis zu 16 % [15], in nicht alpinen Regionen 2,3 % [16] 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 [17].

Sekundäre Tumoren

Neben dem Einwachsen von Tumoren von außen (z. B. Larynxkarzinome) sind Metastasen in der Schilddrüse nicht selten; sie finden sich in Autopsien bei 2–17 % der malignen Schilddrüsenerkrankungen. Am häufigsten metastasieren Nierenkarzinome in die Schilddrüse, gefolgt von Karzinomen der Lunge, der Mamma und des Gastrointestinaltrakts sowie von malignen Melanomen [18].

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Das TRM wurde 1978 gegründet und ist als klinisches Krebsregister seit 2007 für den Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit derzeit insgesamt 4,81 Mio. Einwohnern zuständig (https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php). Seit 1998 sind die Daten des TRM bevölkerungsbezogen vollständig.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Altersverteilung der Schilddrüsenkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Einzugsgebiet des TRM zeigt Abbildung 1. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersaufteilung (hier in 5-Jahres-Abständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Männer sind mit einem medianen Alter von 56 Jahren bei Diagnosestellung etwas älter als Frauen (Median 52 Jahre). Die in Abbildung 1 ebenfalls dargestellte altersspezifische Inzidenz (durchgezogene Linien), jeweils bezogen auf 100 000 Männer bzw. Frauen der entsprechenden Altersgruppe, stellt das für Männer und Frauen unterschiedliche Erkrankungsrisiko dar und macht deutlich, dass das Risiko mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt. Das mediane Sterbealter liegt für Männer bei 74 Jahren, für Frauen bei 78 Jahren und zeigt die für die Mehrzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom gute Prognose.

Für das Jahr 2012 wurden im Einzugsgebiet des TRM altersstandardisierte Inzidenzraten (Europastandard – ASR(E)) des Schilddrüsenkarzinoms für Männer mit 5,4/100 000 und für Frauen mit 11,9/100 000 ermittelt. Damit liegen die Inzidenzen deutlich über den durch das Robert Koch-Institut geschätzten Werten für die gesamte Bundesrepublik (2012: männlich 3,8/100 000 bzw. weiblich 9,3/100 000 [5]) und weit über den weltweit ermittelten, allerdings nach Weltstandard standardisierten Inzidenzen (1,9/100 000 männlich bzw. 6,1/100 000 weiblich) [1].

Die verschiedenen histologischen Karzinomtypen verteilten sich bei den in den Jahren 1998 bis 2016 im TRM registrierten 6140 malignen Schilddrüsentumoren wie folgt: papilläre Karzinome 79,6 %, follikuläre Karzinome 10,9 %, medulläre Karzinome 4,85 %, undifferenzierte und anaplastische Karzinome 2,9 %. Bei den restlichen Patienten wurden mehrere Herde unterschiedlicher Histologie (multipel) oder andere histologische Formen diagnostiziert.

In die Survival-Analysen gehen alle Patienten mit klinischen Daten ein, keine DCO-Fälle. Es ist in allen Abbildungen zum Survival das sogenannte

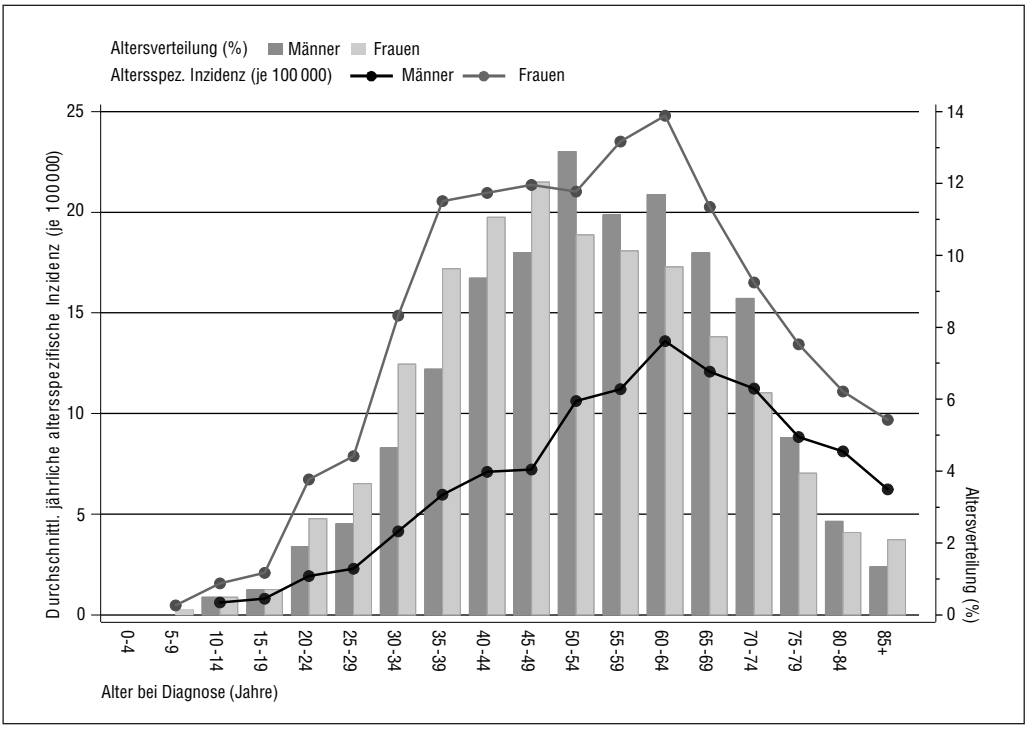


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 1420) und Frauen (n = 3398), 2007–2016 (Tumorregister München).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

relative Überleben dargestellt, nur Abbildung 5 zeigt das beobachtete Überleben nach Auftreten einer Progression. Das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben, der sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben berechnet. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht

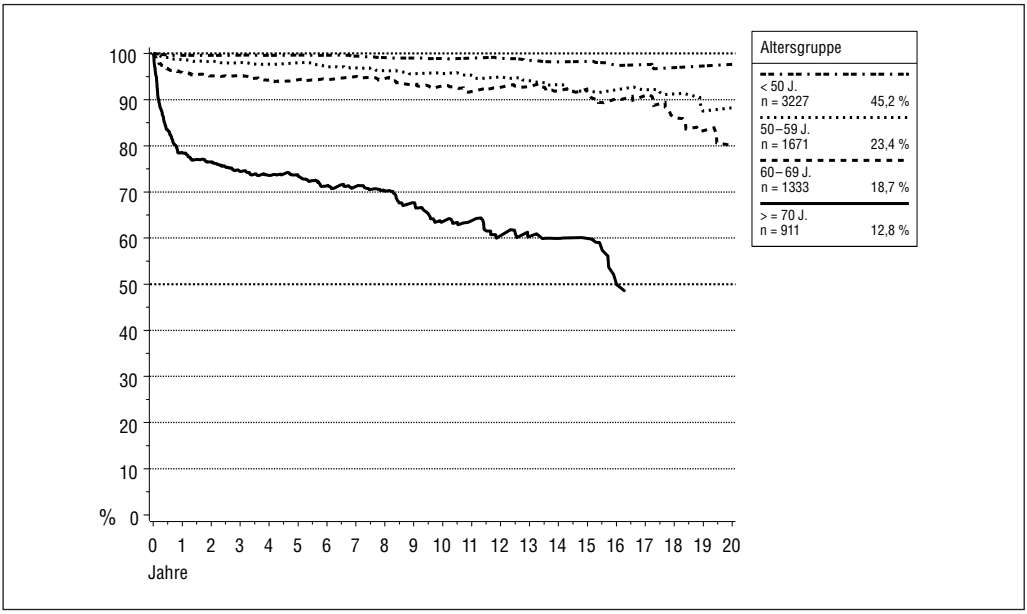


Abbildung 2. Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter für die Jahrgangskohorte 1988–2016 (n = 7142).

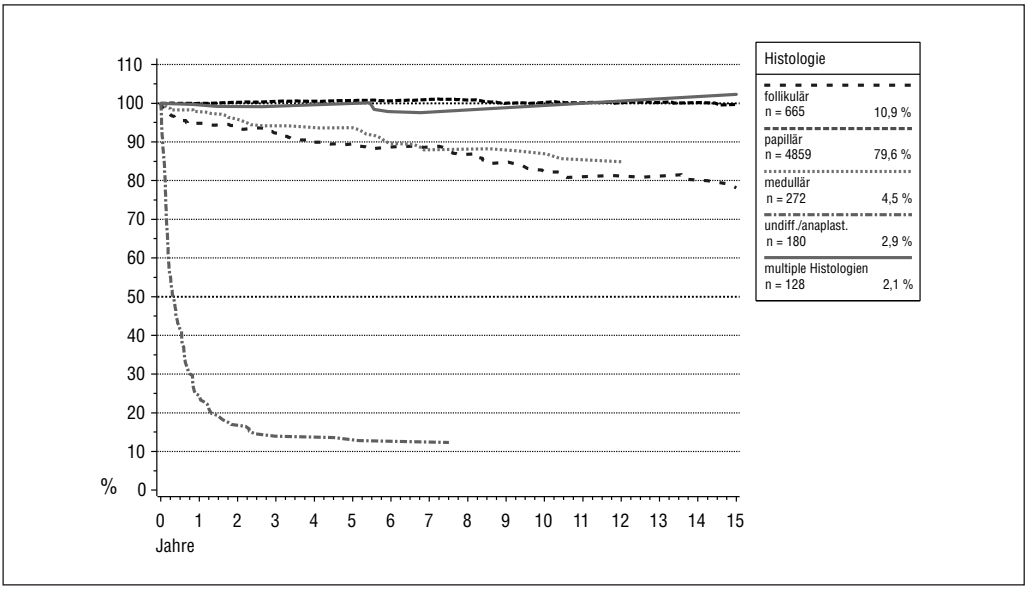


Abbildung 3. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie für die Jahrgangskohorte 1998–2016 (n = 6140).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Relative Überlebensraten über 100 % deuten an, dass das Überleben der Patienten in diesem Kollektiv besser ist als das der deutschen Normalbevölkerung. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen alle

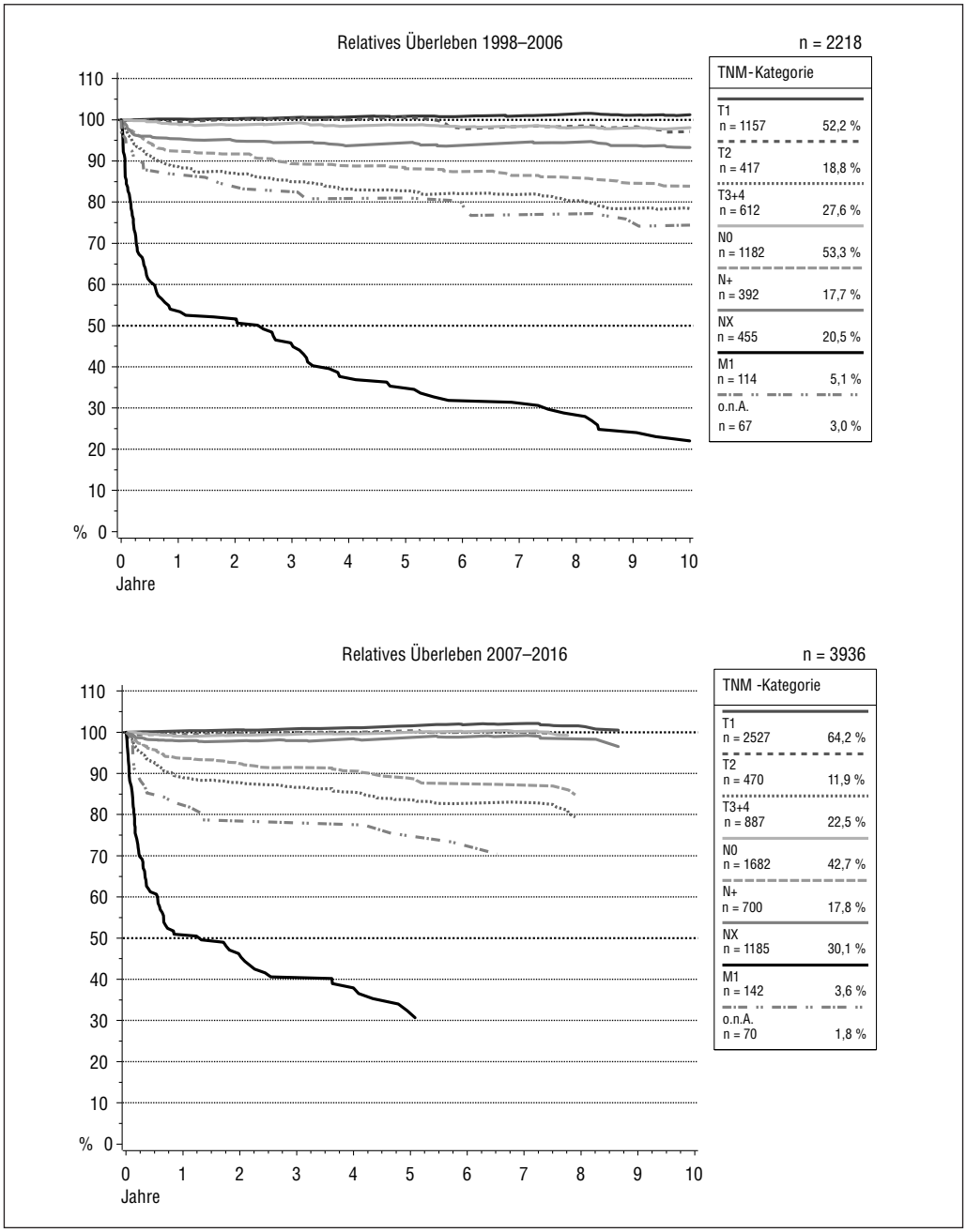


Abbildung 4. Relatives Überleben in Abhängigkeit von der TNM-Kategorie für die Jahrgangskohorten 1998–2006 (n = 2218) und 2007–2016 (n = 3936).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sterbefälle berücksichtigt. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen.

Die Abhängigkeit der Prognose von Histologie und Alter zeigen Abbildung 2 und Abbildung 3. Die mit Abstand günstigste Prognose hat die mit 79,6 % größte Gruppe der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (relatives 10-Jahres-Überleben 100,2 %); Patienten mit follikulärem Karzinom erreichen mit 82,3 % nach 10 Jahren die ungünstigste relative 10-Jahres-Überlebensrate. Beim undifferenzierten/anaplastischen Schilddrüsenkarzinom sind nach 5 Jahren noch 13 % der Patienten am Leben.

Für Männer ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 93,2 % etwas ungünstiger als für Frauen (96,7 %). Den Vergleich zu europäischen Überlebenszeiten ermöglicht eine Publikation im Rahmen der EUROCARE-5-Studie [19], wonach das relative 5-Jahres-Überleben für Männer bei 81 %, für Frauen bei 88 % liegt (Deutschland m/w 83 %/90 %).

Die Analyse des relativen Überlebens nach den TNM-Kategorien für die Jahrgangskohorten 1998–2006 und 2007–2016 anhand von 6154 Patienten (Abbildung 4) zeigt zum einen, dass die Mehrzahl der Patienten im prognostisch günstigen Stadium T1 diagnostiziert werden und dass für die Gruppe T1/2 ein relatives Überleben von ca. 100 % nach 10 Jahren beobachtet wird. Das Vorliegen von Fernmetastasen bei Diagnosestellung verschlechtert das relative Überleben nach 10 Jahren allerdings unabhängig von T- und N-Status auf 22 %, eine Zahl, die sich im jüngeren Kollektiv aufgrund der deutlich geringer werdenden Fallzahl (5,1 % versus 3,6 % M1) nicht bestätigen lässt. Das relative 5-Jahres-Überleben der 142 M1-Patienten der Jahrgänge 2007–2016 beträgt 31,7 %.

Das Überleben ab Progression in Abhängigkeit vom Progressionstyp beschreibt Abbildung 5. Unter dem jeweiligen Progressionstyp sind generell die Patienten subsumiert, für die die genannte Progression als erstes Ereignis im Krankheitsverlauf aufgetreten ist. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate ab Progression beträgt beim Lokalrezidiv 41,8 %, beim Lymphknotenrezidiv 71,8 % und nach Auftreten einer Metastase 36,1 %. Das durchschnittliche beobachtete 5-Jahres-Überleben ab Progression liegt bei 47,4 %.

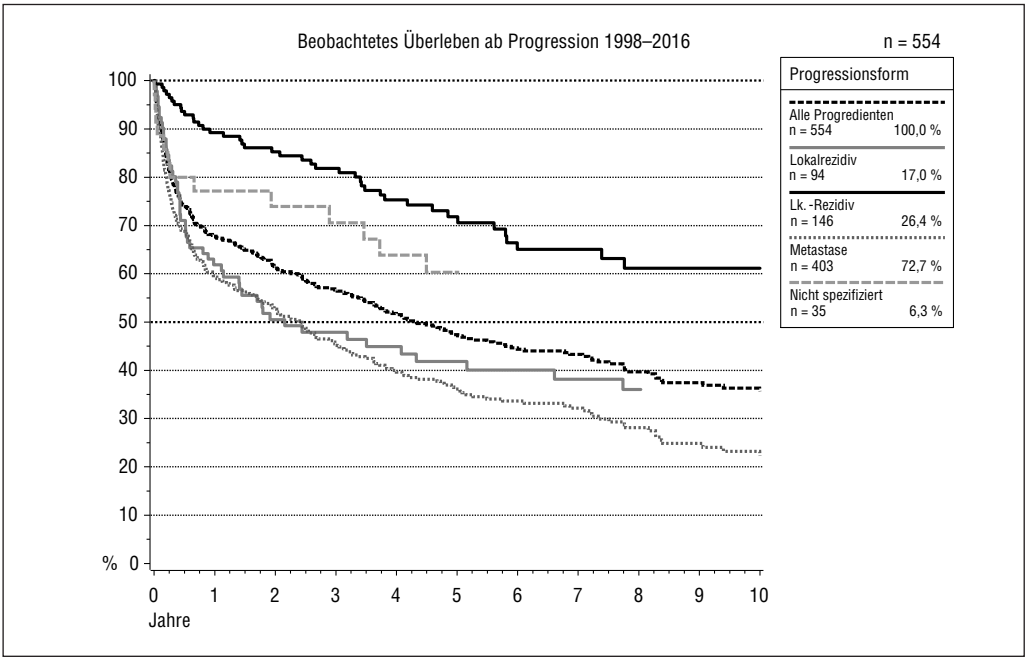


Abbildung 5. Beobachtetes Überleben ab Progression für Patienten diagnostiziert 1998–2016 (n = 554) abhängig von der Art der Progression.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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 4400-74756 oder 089 4400-77750
  Fax.: 089 4400-74753
  E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
  Bayerische Landesärztekammer
  Mühlbaurstraße 16, 81677 München
  Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de (oder auch www.krebsinfo.de) sind für alle Tumorerkrankungen Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Außerdem finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Arzt-Impressum).

Literatur

1 Ervik M, Lam F, Ferlay J et al (2016) Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: http://gco.iarc.fr/today

2 Sierk A, Askin FB, Reddick RL et al (1990) Pediatric thyroid cancer. Pediatr Pathol 10(6): 877–893

3 Tumorregister München (TRM) (2017) Statistiken – Tumorspezifische Auswertungen. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf

4 Kaatsch P, Spix CV (2015) German Childhood Cancer Registry – Report 2015 (1980–2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz

5 Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. Berlin

6 Wittekind C, Meyer HJ (2011) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, 3., korr. Nachdruck. WILEY-VCH Verlag

7 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

8 Mazzaferri EL, Young RL (1981) Papillary thyroid carcinoma. Am J Med 70: 511–518

9 Tumorregister München (TRM) (2017) Statistiken – Tumorspezifische Auswertungen. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf

10 Williams ED (1980) Pathology and natural history. In: Duncan W (ed) Thyroid Cancer. Springer, Berlin: pp 47–55

11 Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Fonseca E et al (2002) Poorly differentiated carcinomas of the thyroid gland: a review of the clinicopathologic features of a series of 28 cases of a heterogeneous, clinically aggressive group of thyroid tumors. Int J Surg Pathol 10(2): 123–131

12 Sizemore GW (1987) Medullary carcinoma of the thyroid gland. Semin Oncol 14: 306–314

13 Triggs SM, Williams ED (1977) Experimental carcinogenesis in the rat thyroid follicular and C-cells. Acta Pathol 85: 84–92

14 Pedersen RK, Pedersen NT (1996) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. Histopathology 28: 25–32

15 Hedinger C (1981) Geographic pathologies of thyroid diseases. Pathol Res Pract 171: 285–292

16 Maiorana A, Collina G, Cesinaro AM et al (1996) Epitheloid angiosarcoma of the thyroid. Clinicopathological analysis of seven cases from non-Alpine areas. Virchows Arch 429(2–3): 131–137

17 Andrion A, Gaglio A, Dogliani N et al (1991) Liposarcoma of the thyroid gland. Fine-needle aspiration cytology, immunohistology, and ultrastructure. Am J Clin Pathol 95(5): 675–679

18 Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR et al (1997) Metastasis to the thyroid gland. Cancer 72: 135–158

19 Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al, EUROCARE-5 Working Group (2017) Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. Eur J Cancer 77: 140–152

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Pathomorphologie und Tumorausbreitung

T. Knösel, G. Assmann

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 entsprechenden diagnostischen Kernveränderungen aufweisen – wie helle, milchglasartige Kerne mit Kernkerbungen, dachziegelartige Kernüberlappung und nukleäre Zytoplasmaeinschlüsse [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 2), 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]. Vor kurzem wurde weiterhin die Entität „non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features" (NIFTP) definiert. Es handelt sich hierbei um einen nicht gutartigen Tumor als sogenannte „Low-grade-Neoplasie".

Prognose

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

Wachstumsverhalten der papillären Karzinome

Papilläre Karzinome breiten sich in der Regel lymphogen aus. Eine Veneninvasion ist selten. Hämatogene Metastasen finden sich, insbesondere bei 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.

Tabelle 2. Varianten des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Variante	Merkmale
Papilläres Mikrokarzinom	Tumorgröße ≤ 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
Hobnail-Variante	aggressives Tumorwachstum, häufig Metastasen
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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei papillären Schilddrüsenkarzinomen treten in absteigender Häufigkeit Mutationen im BRAF-Gen (40–45 % der papillären Schilddrüsenkarzinome, am häufigsten Mutation V600E), Punktmutationen im RAS-Gen (N-RAS Codon 61, H-RAS Codon 61) sowie RET-PTC- und TRK-Rearrangements auf [4, 5]. Die den Tumoren zugrunde liegenden Mutationen zeigen dabei je nach Patientenkollektiv unterschiedliche Häufigkeiten (Tabelle 3).

Für die BRAF-Punktmutation V600E konnte in Studien eine Assoziation mit einer aggressiveren Tumorbiologie nachgewiesen werden [5]. Es fanden sich bei BRAF-mutierten papillären Schilddrüsenkarzinomen häufiger fortgeschrittene Tumorstadien bei Diagnosestellung, ein organüberschreitendes Wachstum und eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung.

Bislang fehlen größere und vor allem prospektive Studien zur Überprüfung der erhobenen Daten.

Follikuläres Karzinom

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

- Minimalinvasives 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 vereinzelten Gefäßeinbrüchen und Kontakt zu nicht neoplastischem Schilddrüsenparenchym abzugrenzen.
- Grobinvasives 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 Radioiodtherapie).
- Die hellzellige Variante kann in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu einer intrathyreoidalen Metastase eines klarzelligen 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 minimalinvasiven und bei 80 % der grobinvasiven Tumoren auf. Lymphogene Metastasen sind seltener als beim papillären Schilddrüsenkarzinom.

Prognose

Für die Prognose entscheidend ist die Unterteilung in minimal- versus grobinvasiv sowie das TNM-Stadium. Bei minimalinvasiven Karzinomen liegt bei radikaler Tumorentfernung das 10-Jahres-Überleben bei 90 %. Für grobinvasive Karzinome beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50 %. Eine bes-

Tabelle 3. Häufigkeit genetischer Veränderungen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC).

Art des PTC	RET-Rearrangement	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			+++

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sere Prognose haben 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-PPARγ-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 Kanzerogenese 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 oder 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 circa 5 % aller Schilddrüsenmalignome aus und entwickeln sich meist in lange bestehenden Knotenstrumen. Bei Diagnosestellung liegt meistens eine ausgedehnte 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 sarkomatoides Wachstumsbild. Häufig finden sich Nekrosen oder Blutungen.

Prognose

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

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 Kalzitonin produzierenden C-Zellen der Schilddrüse. Für einen kleinen Teil wird auch ein Ursprung aus pluripotenten ultimobranchialen Stammzellen diskutiert [1–3]. Pathogenetisch werden zwei Gruppen unterschieden:

- sporadische medulläre Schilddrüsenkarzinome (75 %)
- familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (25 %) mit neoplastischer C-Zell-Hyperplasie als obligater 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 Typ 1 und 2“). 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 Kalzitonin und/oder Chromogranin A (kombinierter Ansatz).

Prognose

Bei sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate über 80 %,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

die 10-Jahres-Überlebensrate über 70 %. Höheres Alter, männliches Geschlecht und Ausmaß der lokalen Tumorinfiltration 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 Schilddrüsenkarzinome

Neben den Schilddrüsenkarzinomen mit Follikelzellursprung 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 Metastasierung abgegrenzt werden. Das mukoepidermoide Karzinom der Schilddrüse dürfte sich histogenetisch aus Resten des Ultimobranchialkörpers 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 lie-

Tabelle 4. pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017).

Klassifizierung	Kriterien
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 jeglicher Größe mit makroskopischer extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternohyoideus, M. sternothyreoideus oder M. omohyoideus)
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
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 VI (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen prälaryngeale/Delphi-Lymphknoten) oder obere mediastinale Lymphknoten
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV und V) oder retropharyngealen Lymphknoten
pM-Fernmetastasen	
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gen bislang nur kasuistische Berichte vor. Es wurde bei erwachsenen Frauen auf dem Boden einer Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben.

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 8. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 (Tabelle 4 und Tabelle 5).

Die aktuelle TNM-Klassifikation in der 8. Auflage enthält eine relevante Änderung bzgl. der Tumorklassifikation von Schilddrüsenkarzinomen, bei denen eine fokale parathyreoidale Fettgewebsinfiltration vorliegt.

Diese minimale parathyreoidale Ausbreitung ist in der aktuellen Klassifikation nicht mehr berücksichtigt. Für ein pT3b-Karzinom wird eine „…makroskopische extrathyreoidale Ausbreitung…“ in die Muskulatur gefordert.

Nach Aussagen von *Prof. Wittekind*, Herausgeber der aktuellen TNM-Klassifikation, sollen Karzinome mit kleinherdiger Fettgewebsinfiltration als pT2 klassifiziert werden. Ein Kommentar hierzu

Tabelle 5. TNM-Stadiengruppierung der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017).

Stadieneinteilung	Kriterien		
Papillär oder follikulär – unter 55 Jahre			
Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1
Stadium III	–	–	–
Stadium IV	–	–	–
Papillär und follikulär – über 55 Jahre			
Stadium I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4a	jedes N	M0
Stadium IVA	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1
Medullär			
Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	jedes N	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1
Anaplastisch (undifferenziert)			
Stadium IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stadium IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

wurde für das anstehende Supplement der neuen TNM-Klassifikation angekündigt.

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 den Alpenländern (Schweiz!) beschrieben, es findet sich aber auch außerhalb dieser Zonen. Dabei sind hauptsächlich ältere Patienten (circa 60 Jahre) mit langjährigen Knotenstrumen betroffen. Häufig findet sich eine pulmonale Metastasierung. Als Einzelfälle sind Fibrosarkome, Liposarkome, Leiomyosarkome, Osteosarkome und Chondrosarkome der Schilddrüse 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 nicht thyreoidalen malignen Tumoren der Umgebung oder von zervikalen Lymphknotenmetastasen anderer Organkarzinome 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 Gastrointestinaltrakts, der Mamma, der Niere und der Kopf-Hals-Region sowie maligne Melanome.

Bearbeitung von Strumektomiepräparaten

Intraoperativer Gefrierschnellschnitt

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 (szintigrafisch hypofunktioneller) kalter Knoten
- (präoperativer) Verdacht auf ein Schilddrüsenmalignom, z. B. zytologisch nach Feinnadelpunktion
- 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 eindeutig 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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Frage nach dem günstigsten Termin für eine Zweitoperation. Sie ist in solchen Fällen zur Vermeidung intra- oder postoperativer Komplikationen erst nach einem Intervall von etwa drei Monaten günstig, wenn das kapillarreiche Granulationsgewebe in eine Vernarbung übergegangen ist.

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 Dignitätsbeurteilung 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. Im Einzelnen können die Aussagekraft, vor allem die differenzialdiagnostische Problematik, und die diagnostischen Fallstricke an dieser Stelle nicht erörtert werden – daher hier nur kurze Stichworte.

Der Verdacht auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom kann am zytologischen Präparat dann erhoben (und eventuell auch eine Diagnose gestellt) werden, wenn neben dem papillären Proliferationsmuster der Follikelepithelien die charakteristischen intranukleären Einschlüsse in den Tumorzellen und mehrkernige Riesenzellen vorliegen. Bei mäßig bis schlecht differenzierten follikulären Karzinomen kann aufgrund des solide-mikrofollikulären Proliferationsmusters der Follikelepithelien 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.

Es existieren aktuelle Studien zum Einsatz molekularpathologischer Zusatzuntersuchungen bei Fällen, die in der Feinnadelpunktionszytologie unklar bleiben [4, 5]. In Einzelfällen kann dabei die Treffsicherheit erhöht werden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Techniken besteht jedoch derzeit nicht.

Literatur

1 WHO Classification of Tumours (2004) Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
2 Schmid KW, Böcker W (eds) (1997) Thyroid Pathology. Curr Top Pathol 91: 37–43
3 Rosai J, Carzangiu ML, DeLellis RA (1992) Tumors of the Thyroid Gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington
4 Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE et al (2010) Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of „follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance”. Cancer Cytopathol 118(1): 17–23
5 Bhaijee F, Nikiforov YE (2011) Molecular analysis of thyroid tumors. Endocr Pathol 22: 126–133

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa

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

In Deutschland werden etwa bei 30–40 % aller Frauen und 20–30 % aller Männer Knoten in der Schilddrüse sonografisch nachgewiesen [1]. Etwa 85 % dieser Knoten sind funktionell inaktiv, maximal 3–5 % davon sind maligne, wobei es sich meist um differenzierte Karzinome mit einer sehr guten Langzeitprognose handelt. Dies erfordert eine saubere differenzialdiagnostische Abklärung aller Knoten, um unter der großen Zahl der Schilddrüsenknoten diejenigen mit einem erhöhten Karzinomrisiko zu identifizieren [2]. Anamnestische und klinische Faktoren, die für ein erhöhtes Malignitätsrisiko sprechen, sind [3]:

- positive Familienanamnese für medulläres Schilddrüsenkarzinom oder MEN2
- positive Familienanamnese für familiäre differenzierte Schilddrüsenkarzinome
- Alter < 20 Jahre oder > 70 Jahre
- männliches Geschlecht
- wachsender Knoten
- harte Knotenkonsistenz
- vergrößerte Halslymphknoten
- nicht verschieblicher Knoten
- Heiserkeit, Dysphagie, Husten

Zur Diagnostik und zum Management von Schilddrüsenknoten verweisen wir insbesondere auf aktuelle Leitlinienempfehlungen aus dem Jahr 2016 der *American Thyroid Association* (ATA) sowie der *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *American College of Endocrinology* (ACE) und der *Associazione Medici Endocrinologi* (AME) [3].

Sonografie

Die hoch auflösende Ultraschalluntersuchung mit einem Schallkopf ≥ 7,5 MHz zusammen mit einer Doppler-(Duplex-)Einrichtung und eventuell auch Elastografie [3] ist die wichtigste bildgebende Untersuchung einer Knotenstruma [3, 4]. Beurteilt werden dabei:

- Größe der Schilddrüse (Volumen)
- Echogenität im Vergleich zu den angrenzenden Muskeln
- Knoten bzw. die Inhomogenität des Gewebes
- genaue Charakterisierung von Knoten bzgl. Position, Form, Größe, Rändern, Echogenität, Vaskularisation und ggf. Steifheit
- 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 Duplexsonografie ist eine AIT zu vermuten.

Der sonografische Befund muss eindeutig dokumentiert werden durch Beschreibung und Bilddokumentation.

Funktionell inaktive Knoten können nach sonografischen Kriterien in folgende drei Risikogruppen eingeteilt werden (Tabelle 6, Tabelle 7):

- *Niedriges Malignitätsrisiko < 1 %:* vorwiegend (> 50 %) zystisch, echonormal oder schwammartig mit scharfer Begrenzung , Halophänomen
- *Mittleres Malignitätsrisiko 5–15 %:* echonormale oder echoarme Knoten mit nicht eindeutigem Randsaum, vermehrte Perfusion (Typ 3), Makroverkalkungen, verkalkter Randsaum
- *Hohes Malignitätsrisiko 50–90 %:* ausgeprägt echoarm (wie Muskel), unregelmäßiger oder lobulierter Randsaum, Mikrokalzifikation, tiefer als weit, derb in der Elastografie, Hyperperfusion Typ 4, Kapsel überschreitend oder metastasenverdächtige Lymphknoten

Suspekte Lymphknoten in Kompartment I und II können sonografisch gut lokalisiert werden. Metastasenverdächtige Lymphknoten sind rundlich (Länge/Dicke < 2), haben keinen eindeutigen Hilus, aber echoreiche Infiltrate und sind in der Duplexso-

Tabelle 6. Duplexsonografische 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)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 7. Sonografische Malignitätskriterien von Schilddrüsenknoten.

Kriterium	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Mikrokalzifikationen	26–59	86–95
Hypoechogenität	27–87	43–94
Unregelmäßige Begrenzung/kein Halo	17–78	39–85
Solide	69–75	53–56
Intranoduläre Vaskularisierung	54–74	79–81

nografie meist vermehrt perfundiert. In der präoperativen Diagnostik ist die sonografische Beurteilung der Halslymphknoten bedeutsam für die Planung des operativen Vorgehens. So richtet sich z. B. das Ausmaß der Lymphadenektomie beim intraoperativ gesicherten differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach dem Vorhandensein oder Fehlen sonografisch und/oder palpatorisch suspekter Lymphknoten (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“).

Szintigrafie

Die Szintigrafie ermöglicht nichtinvasiv eine „Funktionstopografie“ der Schilddrüse, d. h. es wird der regionale Iodstoffwechsel bildlich und quantitativ dargestellt. Dies geschieht heute aufgrund von Kosten, Verfügbarkeit und geringerer Strahlenexposition fast ausschließlich mit Tc-99m-Pertechnetat, dessen Aufnahme in die Schilddrüse mit der Iodavidität und der Iodidclearance gut korreliert.

Bei großen, nach retrosternal reichenden Strumen ist eine Iod-123-Szintigrafie indiziert, da die Tc-99m-Pertechnetat-Aufnahme deutlich geringer als die Iodaufnahme ist und daher häufig die Gammastrahlung des Tc-99m hierfür nicht ausreichend ist. Die Gammakamera muss mit einem hoch auflösenden oder speziellen Schilddrüsenkollimator ausgerüstet sein. Die Szintigrafie ermöglicht eine Differenzierung zwischen mehrspeichernden hyperfunktionellen, sogenannten „warmen“ oder „heißen“ Knoten und nicht speichernden hypofunktionellen, sogenannten „kühlen“ oder „kalten“ Knoten, auflösungsbedingt ab einer Größe von circa 1 cm. Schilddrüsenkarzinome stellen sich weit überwiegend szintigrafisch „kalt“ dar.

Die Tc-99m-Pertechnetat-Szintigrafie ist indiziert:
- zur Funktionsdifferenzierung von Knoten
- zur Differenzierung einer fokalen oder disseminierten Autonomie
- bei V. a. intrathorakale oder dystope Struma
- vor Rezidiveingriffen (z. B. befunddominante Seite)

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome nehmen zwar Iod auf, allerdings in der Regel sehr viel geringer als normales Gewebe; daher ist nicht zu erwarten, dass klinisch vermutete oder unbekannte Metastasen sich in einem präoperativen Szintigramm darstellen. Mehrspeicherungen im präoperativen Szintigramm sind entsprechend nur in sehr seltenen Ausnahmefällen maligne.

Feinnadelpunktion (FNP) – Zytologie

Bei der hohen Schilddrüsenknotenprävalenz (Deutschland bis zu 40 %) ist eine Selektion der Knoten für die Durchführung einer FNP sinnvoll [3]. Nach aktuellen Leitlinien wird entsprechend oben angegebener sonografischer Risikoklassifikation für funktionell inaktive Knoten (sog. kalte Knoten) zur weiteren Abklärung eine ultraschallgestützte Feinnadelpunktion risikoadaptiert empfohlen:

- geringes Malignitätsrisiko: bei Knoten ≤ 1 cm
- mittleres Malignitätsrisiko: bei Knoten ≤ 2 cm
- hohes Malignitätsrisiko: bei Knoten > 2 cm, Größenzunahme, Hoch-Risiko-Anamnese

(siehe hierzu auch Abschnitt „Schilddrüsenpunktionszytologie“ in „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“).

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 auch die diagnostische Treffsicherheit der FNP durch den Einsatz des Ultraschalls signifikant erhöht wird. In den Händen eines erfahrenen Untersuchers sowie Pathologen stellt die FNP die spezifischste (60–100 %) und direkteste Methode mit einer Sensitivität von 60–90 % für die Dignitätsabklärung von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Schilddrüsenknoten dar. Allerdings ist hierbei auch zu berücksichtigen, dass in der Literatur falsch negative Ergebnisraten von 1–11,5 % beschrieben werden. Durch den Einsatz der Ultraschalluntersuchung und der FNP kann die Häufigkeit unnötiger „prophylaktischer Operationen" reduziert werden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisqualität und damit Aussagekraft der FNP wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers und des Pathologen abhängt. Die FNP 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 Re-Biopsie erfolgen oder im Zweifel eine Operation und histologische Sicherung angestrebt werden [2, 3, 5].

Ergänzende Untersuchungen

Eine MRT oder CT (ohne Kontrastmittel!) ist für die Planung einer Schilddrüsenoperation in den meisten Fällen nicht notwendig. Bei sonografisch nicht sicher nach substernal abgrenzbaren Strumen genügt meist eine p. a. Röntgenthoraxaufnahme für die weitere operative Planung. Generell empfohlen wird die Kernspintomografie des Halses und oberen Mediastinums bei:

- ausgedehnter retrosternaler Ausbreitung
- V. a. organüberschreitendes Tumorwachstum
- klinisch bzw. sonografisch ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung

Bei neu aufgetretener Stimmlippenparese sollte zusätzlich eine CT des Thorax (ohne Kontrastmittel!) zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms und/oder von Lymphknoten im aortopulmonalen Fenster erfolgen. Entsprechend der Ergebnisse dieser Untersuchungen schließen sich dann gegebenenfalls eine Ösophago- und/oder Tracheoskopie an.

Vor jeder Schilddrüsenoperation wird generell eine HNO-ärztliche Untersuchung der Stimmlippenfunktion empfohlen. Insbesondere bei auffälliger Stimme und nach Voroperationen im Halsbereich ist diese unerlässlich [6]. 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 setzen die Kenntnis der präoperativen Stimmlippenfunktion voraus [6].

Labor

Zum Ausschluss einer Funktionsstörung sollten die Schilddrüsenhormonparameter TSH, fT4 und fT3 bestimmt werden. TPO-Ak- und TG-Ak-Bestimmungen sind nur zur Bestätigung einer AIT bei echoarmer Schilddrüse notwendig. Bei Nachweis einer AIT ist der Ausschluss anderer organspezifischer Autoimmunerkrankungen (Anamnese, BB, Vitamin B12) indiziert. Bei Verdacht auf eine subakute Thyreoiditis de Quervain ist zusätzlich die Bestimmung der BKS und des Blutbilds notwendig. Die Kalzitoninbestimmung 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 jedem malignitätsverdächtigen Knoten, positiver Familienanamnese, beim Vorliegen eines MEN2, bei Kindern und Jugendlichen sowie vor einer Schilddrüsenoperation wegen suspekter Knoten [3].

Zu berücksichtigen ist, dass Kalzitonin erhöht sein kann bei einer AIT, Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, atrophischer Gastritis, Alkohol- oder Nikotinkonsum. Zur Bestätigung eines basal erhöhten Kalzitonins (> 10 pg/ml) kann ergänzend ein Stimulationstest durchgeführt werden. Bei aktueller Nichtverfügbarkeit von Pentagastrin ist derzeit nur eine Kalziumstimulationstestung möglich: Dabei werden 2,5 mg/kg KG Kalzium als Bolus appliziert und anschließend Kalzitoninbestimmungen nach 3 und 5 min vorgenommen. Als positiv gilt ein Anstieg auf mindestens das 1,5- bis 2-fache des Ausgangswerts, obgleich noch keine ausreichenden Studienergebnisse hierfür vorliegen [7]. Ist Kalzitonin > 100 pg/ml, ist ein Stimulationstest nicht notwendig, da dann mit hoher Sicherheit von der Diagnose eines medullären Karzinoms auszugehen ist.

Eine präoperative Thyreoglobulin(TG)-Bestimmung ist dagegen nicht sinnvoll, da TG bei jeder Schilddrüsenerkrankung und auch bei Gesunden nachweisbar ist und die Höhe des Spiegels nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung korreliert.

Vor jeder Schilddrüsenoperation ist die Kenntnis der Serumkalziumkonzentration und ggf. eine weitere Abklärung (iPTH) bei erhöhten Werten notwendig, um einen primären Hyperparathyreoidismus nicht zu übersehen, der ggf. im Rahmen der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Schilddrüsenoperation durch eine Parathyreoidektomie mitbehandelt werden kann [6].

Einen Überblick zur die Diagnostik bei Schilddrüsenknoten gibt Abbildung 6.

Untersuchungen bei Verdacht auf MEN, medulläres Schilddrüsenkarzinom, anaplastisches Karzinom

Besteht schon präoperativ aufgrund des FNP-Befundes bzw. der Kalzitoninbestimmung der Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom,

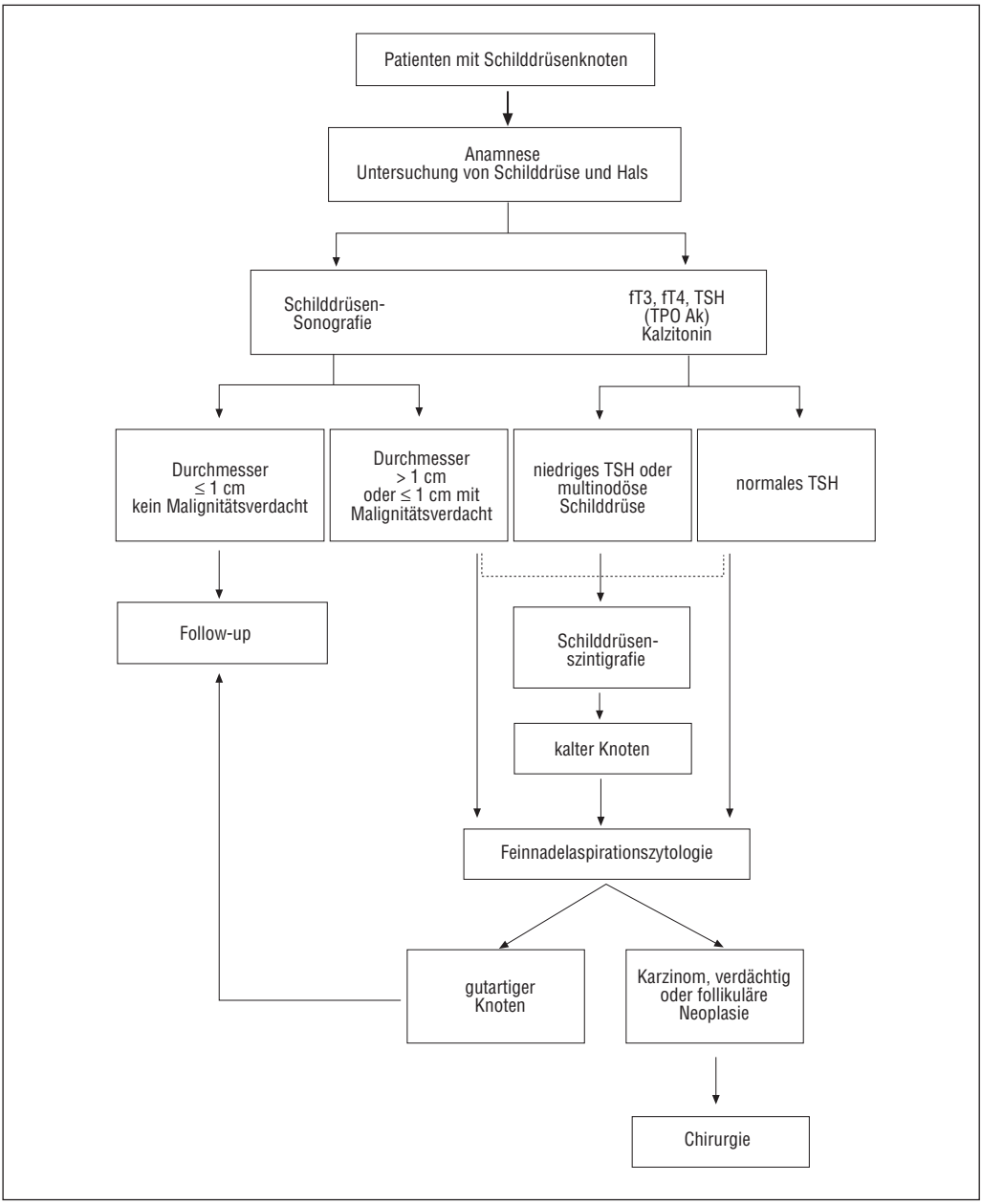


Abbildung 6. Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Schilddrüsenknoten.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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:

- Das familiäre medulläre 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 (circa 50 %) sowie primärem Hyperparathyreoidismus (circa 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 gekennzeichnet.

Im Zentrum der MEN2-Diagnostik steht die RET-Protoonkogen-Analyse, die ausführlich im Kapitel „Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 und 2 “ dargestellt ist. 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 und/oder Plasmametanephrine zum Ausschluss eines Phäochromozytoms empfehlenswert (siehe Kapitel „Tumoren der Nebenniere“ und „Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 und 2 “) [8]. Für die Operationsplanung (Ausmaß der Radikalität und Lymphadenektomie) ist bei Nachweis eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit Kalzitoninwerten > 500 pg/ml präoperativ eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen notwendig [8].

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome sind sehr selten, treten meist im höheren Lebensalter auf (mittleres Alter bei Diagnosestellung 71 Jahre) und haben eine sehr schlechte Prognose (mittleres Überleben ca. 5 Monate). Der Ultraschall zeigt eine extrem echoarme Infiltration, nahezu immer die Schilddrüse überschreitend. Eine FNP ist oft nicht aussagekräftig und daher eine Stanzbiopsie notwendig.

Im interdisziplinären Team sollte entschieden werden, ob eine Operation überhaupt sinnvoll ist, die meist als palliativer Eingriff erfolgt und in den seltensten Fällen kurativ ist. Eine präoperative CT- oder MR-Untersuchung des Halses und Thorax zur genauen Ausbreitung der Tumormassen sowie eine FDG-PET/CT-Untersuchung zur Metastasensuche ist präoperativ notwendig. Anaplastische Schilddrüsenkarzinome metastasieren meist in Pleura und Lunge, seltener in den Knochen [9].

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 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26: 1–133

3 Gharib H, Papini E, Garber JR et al (2016) American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 22(Suppl 1): 1–60

4 Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al; Society of Radiologists in Ultrasound (2005) Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 237(3): 794–800

5 Feldkamp J, Führer D, Luster M et al (2016) Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules. Dtsch Arztebl Int 113: 353–359

6 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie – Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (Version vom 3.10.2015) AWMF S2k-Leitlinie „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“. Abrufbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-007l_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddrüsenerkrankungen_2015-10.pdf

7 Doyle P, Düren C, Nerlich K et al (2009) Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. J Clin Endocrinol Metab 94: 2970–2974

8 Wells SA, Asa SA, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma – The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Carcinoma. Thyroid 25: 567–610

9 Haddad RI, Lydiatt WM, Ball DW et al (2015) Anaplastic Thyroid Carcinoma, Version 2.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 13: 1140–1150

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner, D. Krenz, H. Fürst

Allgemeine Vorbemerkungen

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) zeigt weltweit eine steigende Inzidenz. Der Anstieg ist in erster Linie auf ein vermehrtes Auftreten von prognostisch günstigen papillären Karzinomen in frühen Stadien zurückzuführen. In den USA stellt das DTC bei Frauen unter 40 Jahren die zweithäufigste Tumorentität dar, in der BRD belegt das DTC in dieser Altersgruppe den dritten Platz. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer risikoadaptierten, individualisierten Vorgehensweise, insbesondere in den „Low-risk"-Situationen.

Die primären Therapieziele beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind:

- die komplette Entfernung des Primärtumors, bei nodalpositiven Tumoren auch die kompartmentorientierte Lymphadenektomie,
- der klinische, radiologische (nuklearmedizinische) und biochemische Nachweis der Tumorfreiheit/Rezidivfreiheit und
- die 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 [2–4]:

- Karzinomtyp
- Patientenalter
- Primärtumorgröße
- Tumorstadium, extrathyreoidale Tumorausbreitung
- Fernmetastasen

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

Aufgrund der Seltenheit maligner Schilddrüsenerkrankungen im Verhältnis zu benignen Veränderungen (ca. 6000 Neuerkrankungen/Jahr in der BRD bei derzeit ca. 80 000 Schilddrüsenoperationen) 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 Lymphknotengruppen. Am häufigsten metastasieren Schilddrüsenkarzinome in die zervikozentralen LK und unterscheiden sich dadurch von den Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (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 7). 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 7).

Die zervikozentralen LK liegen zwischen den beidseitigen Gefäß-Nerven-Scheiden und entsprechen den LK-Gruppen 1, 2 und 8 der Robbins-Klassifika-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

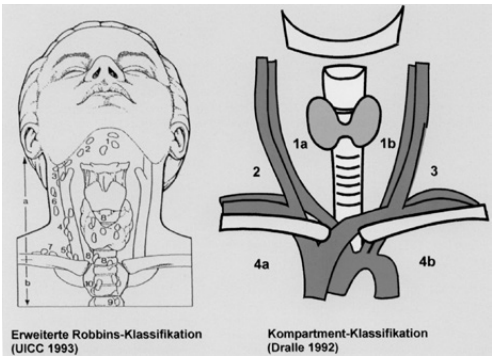


Abbildung 7. Einteilung der lokoregionären Lymphknoten (LK) beim Schilddrüsenkarzinom; erweiterte Robbins-Klassifikation (UICC 1993) und Kompartment-Klassifikation (*Dralle* 1992) [9].

tion. 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 supraklavikulär (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 Kompartment können bei sorgfältiger Präparation durchschnittlich 10 LK, in den lateralen Kompartments 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 Schilddrüsenerkrankungen (ca. 6000/Jahr in der BRD) sowie die ausgezeichnete Langzeitprognose der differenzierten Tumorentitäten stellen ein erhebliches Problem hinsichtlich der Durchführung prospektiv randomisierter Therapiestudien (z. B. bezüglich des Ausmaßes der Lymphadenektomie) dar. Neben einer kaum realisierbaren Patientenzahl von 8000–12 000 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.

Begriffsbestimmungen

Resektion: subtotale Entfernung eines Schilddrüsenlappens unter Belassen gesunden Restgewebes (funktions- und morphologiegerechte Resektion)

Lobektomie: vollständige Entfernung eines Schilddrüsenlappens

Hemithyreoidektomie: einseitige Lobektomie + Isthmusresektion (Standardeingriff beim „kalten" Knoten)

Fast totale (near total) 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 prälaryngealen, 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.

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 > 1 cm bei prä- oder intraoperativer Diagnosesicherung die totale Thyreoidektomie als Therapie der Wahl empfohlen [9]. Zum einen wird dadurch der oft multifokalen intrathyreoidalen Ausbreitung Rechnung getragen, zum anderen kann nur dadurch eine effektive postoperative Radioioddiag-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nostik und -therapie ermöglicht werden. Nur nach totaler Schilddrüsenentfernung kann zudem das Thyreoglobulin als sensitiver und spezifischer Tumormarker eingesetzt werden [+ 2].

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

International besteht derzeit eine Tendenz zu weniger radikalen Operationen. Sowohl die neuen britischen (BTA 2014) als auch die amerikanischen (ATA 2015) Guidelines erweitern den Behandlungskorridor für unifokale Tumoren > 1 cm und < 4 cm ohne weitere Risikofaktoren: Sie empfehlen im Sinne einer individuellen Entscheidung, als Alternative zur Thyreoidektomie nur eine Hemithyreoidektomie ohne anschließende Radioiodtherapie durchzuführen [11, 12]. In Deutschland haben sich diese Konzepte noch nicht durchgesetzt.

Ausmaß der Lymphknotendissektion (LKD)

Die Indikation zur therapeutischen zentralen LKD besteht bei klinischem, bildgebendem (Sonografie, CT, MRT, PET) oder intraoperativ-bioptischem Metastasenverdacht/-nachweis.

Hingegen wird der Vorteil einer prophylaktischen zentralen LKD beim PTC > 10 mm und fehlenden Hinweisen auf LK-Metastasen hinsichtlich einer Senkung des Rezidivrisikos bzw. Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit weiterhin kontrovers gesehen.

Argumente für die Durchführung der prophylaktischen zentralen LKD sind der Vorteil des exakten histopathologischen Stagings, das häufige Vorkommen von Mikrometastasen in den zentralen Lymphknoten mit einer daraus resultierenden höheren Rate an Rezidiven und Rezidivoperationen (höhere Morbidität des Rezidiveingriffs!) sowie die höhere Wahrscheinlichkeit der postoperativen Normalisierung des Tumormarkers Thyreoglobulin [13]. Gegen die routinemäßige zentrale LKD sprechen das höhere Risiko eingriffstypischer Komplikationen (höhere Rate an passagerem und permanentem Hypoparathyreoidismus, höhere Rate an Rekurrensparesen) [9, 11, 14], die potenzielle Therapierbarkeit von LK-Mikrometastasen durch die Radioiodtherapie sowie der nicht gesicherte Effekt hinsichtlich einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit.

In der Diskussion um die Indikation zur prophylaktischen zervikozentralen LKD muss daher eine strenge Abwägung zwischen erkrankungsbedingtem Risiko und operativer Morbidität erfolgen. Bei Vorliegen einer entsprechenden chirurgischen Expertise wird unter Abwägung der dargestellten Vor- und Nachteile derzeit der prophylaktischen Lymphadenektomie der Vorzug gegeben. Die aktuelle Datenlage ermöglicht jedoch einen operativen Behandlungskorridor, der neben der aufgeführten Morbidität des Eingriffs (abhängig von der Expertise des Operateurs/Zentrums) das Patientenalter, individuelle patientenseitige Umstände und künftig eventuell auch molekulare Faktoren (z. B. BRAF-Mutationen) berücksichtigen sollte. Die zugrunde liegende Problematik muss in jedem Fall ausführlich mit dem Patienten besprochen werden [9].

Im Rahmen der Thyreoidektomie sollte – vor allem wenn keine prophylaktische LKD geplant ist – subtil nach suspekten Lymphknoten im zervikozentralen Kompartment gefahndet werden. Finden sich dort vergrößerte Lymphknoten, kann eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung die Indikation zur kompartmentorientierten therapeutischen Lymphknotendissektion 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 therapeutischen Lymphknotendissektion im lateralen (ipsilateralen, eventuell auch kontralateralen) Kompartment besteht bei palpablen oder in der Bildgebung (Sonografie, MRT, Radioioddiagnostik) nachgewiesenen vergrößerten/suspekten Lymphknoten.

Bei ausgedehntem Befall des zentralen Kompartments (> 5 LK-Metastasen) besteht ein hohes Risiko (50–70 %) des simultanen LK-Befalls im ipsi-, aber auch im kontralateralen lateralen Kompartment. Einige Arbeitsgruppen empfehlen daher in diesen Fällen eine simultane primäre prophylaktische ipsilaterale LKD. Die derzeitige Datenlage liefert hierzu jedoch keine ausreichende Evidenz. Gegen diese Strategie spricht auch, dass im Falle später bzw. im Rahmen der Radioiodtherapie auftretender/diagnostizierter Lymphknotenmetastasen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

das laterale Kompartment auch in einem Zweiteingriff ohne erhöhte Morbidität sicher lymphadenektomiert werden kann.

Die transsternale mediastinale Kompartmentresektion ist bei Nachweis einer retrosternalen Tumorausdehnung oder LK-Metastasierung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten und der onkologischen Gesamtsituation (Fernmetastasen?) indiziert. Aufgrund der erhöhten Morbidität ergibt sich keine Indikation für eine prophylaktische Ausräumung des mediastinalen Kompartments.

Sonderstellung „papilläres Mikrokarzinom" (Mikro-PTC)

Eine Ausnahme stellt das unifokale, nicht organüberschreitende papilläre Mikrokarzinom (≤ 10 mm) ohne Metastasennachweis dar. In zahlreichen Studien der vergangenen Jahre konnte klar gezeigt werden, dass diese Tumoren eine ausgezeichnete Prognose aufweisen, die sich nicht von einem Vergleichskollektiv (Patienten ohne Mikro-PTC) unterscheidet. Vor diesem Hintergrund wird in allen derzeit vorliegenden nationalen und internationalen Leitlinien unter den o. g. Voraussetzungen ein eingeschränkt radikales Vorgehen für gerechtfertigt angesehen [8–11]:

- Bei Fehlen spezieller Risikofaktoren (LK-Metastasen, Fernmetastasen, Multifokalität, Organkapselinvasion, frühere Halsbestrahlung, Kindes-/Jugendalter) ist ein geringeres Resektionsausmaß (Hemithyreoidektomie, subtotale Resektion) ohne postoperative Radioiodtherapie gerechtfertigt. Wird nach subtotaler Resektion einer Knotenstruma im Paraffinschnitt zufällig ein papilläres Mikrokarzinom (≤ 10 mm) gefunden, ist eine Nachoperation nicht erforderlich, sofern der Tumor vollständig im Gesunden entfernt ist und keine Hinweise für Lymphknotenmetastasen (Klinik, Sonografie) vorliegen [+ 3] [9–11].
- Bei Vorliegen einer oder mehrerer der oben genannten 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 Lymphknotendissektion kann aufgrund der derzeitigen Evidenzbasis beim papillären Mikrokarzinom bei fehlenden Risikofaktoren nicht empfohlen werden [+ 2].

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

Bei der individuellen Entscheidung über das operative Ausmaß muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Schwellenwert des papillären Mikrokarzinoms mit 10 mm zwar aufgrund der Datenlage gut belegt ist, gleichzeitig aber tumorbiologisch ein Kontinuum darstellt. Insofern kann im Einzelfall ein Behandlungskorridor alternativer Therapieoptionen (eingeschränkt radikale OP, onkologische Thyreoidektomie ohne/mit prophylaktischer Lymphadenektomie im zentralen Kompartment, ohne/mit Radioiodtherapie) bestehen, der unter Berücksichtigung o. g. tumorbiologischer Risikofaktoren, der individuellen patientenseitigen Faktoren und der institutseigenen Morbidität interdisziplinär bestimmt werden sollte. So kann z. B. bei intraoperativer Diagnosestellung eines papillären Karzinoms in diesem Grenzbereich (z. B. Schnellschnittdiagnose: PTC 8 mm oder 9 mm) die Indikation zur Thyreoidektomie gestellt werden, da im Schnellschnitt die exakte Tumorgröße, eine eventuell vorliegende Multifokalität und eine Organkapselüberschreitung nicht sicher verifiziert werden können. Auch hinsichtlich der Frage der prophylaktischen Lymphadenektomie besteht in diesen Fällen ein Ermessensspielraum des Operateurs unter Berücksichtigung der o. g. Faktoren [9].

Im asiatischen Raum wird Patienten mit papillären Mikrokarzinomen die Therapieoption einer „active surveillance" angeboten, wobei die Risiken einer Erkrankungsprogression gegen die eingriffsspezifischen Komplikationen individuell abgewogen werden [15].

Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC)

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC) ist mit einem Anteil von 10–15 % unter den differenzierten Karzinomen deutlich seltener als das papilläre Karzinom (PTC). In Iodmangelgebieten ist die Inzidenz höher [9]. Der Altersgipfel liegt mit ca. 50 Jahren deutlich später als beim PTC. Frauen sind 5-mal häufiger betroffen. Das FTC ist nur selten multifokal und metastasiert nur selten lymphogen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

(5–15 %). Hingegen wird im Vergleich zum PTC eine hämatogene Metastasierung bereits initial in 10–15 % der Fälle beobachtet. 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.

Neuere Daten zeigen, dass zwei morphologische Subtypen des FTC mit deutlich unterschiedlichem biologischem Verhalten (Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen) differenziert werden müssen. Hierdurch wird eine individuellere Therapieplanung ermöglicht. Entsprechend der WHO-Klassifikation von 2009 [16] werden das

- minimalinvasive follikuläre Karzinom (MIFTC) und das
- breit (bzw. ausgedehnt, weit, grob-)invasive Karzinom (WIFTC)

unterschieden.

Die exakte histologische Subtypisierung setzt eine standardisierte pathohistologische Aufarbeitung mit mindestens 10 Kapselschnitten bei kompletter Aufarbeitung des Knotens voraus. Da die Klassifizierung eine große Expertise auf dem Gebiet der Schilddrüsenpathologie erfordert, sollte in Zweifelsfällen eine referenzpathologische Zweitmeinung eingeholt werden – insbesondere dann, wenn ein eingeschränkt radikales chirurgisches Vorgehen geplant ist (z. B. Verzicht auf Komplettierungsthyreoidektomie). Dies bedeutet, dass die Diagnose eines MIFTC im Schnellschnitt in der Regel nicht möglich ist.

Operatives Vorgehen bei kaltem Knoten mit der zytologischen Diagnose „follikuläre Neoplasie“

Bei kaltem Knoten mit punktionszytologischer Diagnose einer follikulären Neoplasie besteht die Indikation zur Hemithyreoidektomie des knotentragenden Lappens. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung sollte trotz der Schwierigkeiten der definitiven Abgrenzung eines follikulären Adenoms vom FTC oder MIFTC durchgeführt werden, da in 5–30 % die follikuläre Variante eines papillären Schilddrüsenkarzinoms oder eine andere maligne Tumorentität nachgewiesen werden kann. In diesen Fällen bestimmt dann das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung das weitere onkologische Vorgehen und hilft meist, einen risikoreicheren Zweiteingriff zu vermeiden. Bei gleichzeitig vorliegenden Knoten der Gegenseite sollte von vornherein die Thyreoidektomie erwogen werden [7–9].

Das minimalinvasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom (MIFTC)

Die histologische Abgrenzung des MIFCT zum follikulären Adenom erfolgt anhand der beiden Kriterien

- Kapseldurchbruch (Penetration des Tumors durch die Kapsel und/oder Kontakt des Tumorgewebes mit umliegendem normalen Schilddrüsengewebe)
- und/oder Nachweis einer Gefäßinvasion unterschiedlichen Ausmaßes.

In zahlreichen Studien konnte die sehr günstige Prognose des MIFTC nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Gefäßinvasion definiert hier in besonderem Maße die weitere Prognose. Liegen keine Gefäßeinbrüche beim MIFTC vor, so ist die Prognose nach vollständiger Tumorentfernung exzellent. Metastasen beim MIFTC wurden nur bei Vorliegen von Gefäßeinbrüchen beschrieben [9, 17, 18].

Operatives Vorgehen beim MIFTC ohne Gefäßinvasion

Wird nach einer Hemithyreoidektomie (z. B. kalter Knoten mit follikulärer Neoplasie) in der endgültigen Paraffinhistologie nach standardisierter Aufarbeitung (s. o.) ein MIFTC ohne Gefäßinvasion diagnostiziert, kann bei knotenfreiem kontralateralen Schilddrüsenlappen auf eine Komplettierungsthyreoidektomie/Radioiodtherapie verzichtet werden [9, 17, 18].

Da die Kriterien des MIFTC (mit/ohne Gefäßinvasion) im Schnellschnitt nicht exakt erarbeitet werden können, besteht bei der intraoperativen Diagnose eines FTC die Indikation zur Thyreoidektomie.

Operatives Vorgehen beim MIFTC mit Gefäßinvasion

Da anhand der derzeitigen Datenlage nicht zweifelsfrei belegt werden kann, dass bezüglich der Anzahl der Gefäßeinbrüche ein prognostischer Cut-off-Wert existiert, kann bei Vorliegen von Gefäßeinbrüchen ein eingeschränkt radikales Vorgehen derzeit nicht generell empfohlen werden. Bei Nachweis von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Gefäßeinbrüchen sollte daher aufgrund des Risikos von Fernmetastasen eine ablative Therapie (Thyreoidektomie, Radioiodtherapie) erfolgen [9].

Eine prophylaktische Lymphadenektomie im zentralen Kompartment wird aufgrund der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen beim MIFTC nicht empfohlen [9].

In den seltenen Fällen mit bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen erfolgt die therapeutische systematische Lymphknotendissektion der befallenen Kompartments.

Das grobinvasive follikuläre Schilddrüsenkarzinom (WIFTC)

Das WIFTC weist eine im Vergleich zum MIFTC deutlich ungünstigere Prognose auf und ist meist bereits makroskopisch an der unscharfen Begrenzung und ausgeprägten Invasion in das umgebende Schilddrüsengewebe erkennbar. Die Metastasierung erfolgt bevorzugt hämatogen, sodass die Diagnose des WIFTC gelegentlich über die Manifestation einer Fernmetastase erfolgt (z. B. pathologische Fraktur bei Knochenmetastase o. Ä.).

Operatives Vorgehen beim WIFTC

Nach histologischer Diagnosesicherung sind die Thyreoidektomie und die ablative Radioiodtherapie indiziert. Bei erst postoperativer Diagnose besteht nach inkompletter Schilddrüsenentfernung die Indikation zur Komplettierungsoperation. Dies gilt auch bei bereits vorliegenden Fernmetastasen, da durch die Thyreoidektomie lokale Tumorkomplikationen vermieden werden können und postoperativ eine effektive Radioiodtherapie der Fernmetastasen erfolgen kann [8, 9].

Prophylaktische/therapeutische Lymphadenektomie

Beim FTC finden sich im Vergleich zum PTC deutlich seltener Lymphknotenmetastasen; sie werden nur in ca. 10–20 % und insbesondere bei zunehmender Tumorgröße beobachtet. Da Lymphknotenmetastasen häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien bei gleichzeitig vorliegenden Fernmetastasen auftreten, ist deren prognostische Wertigkeit nicht klar belegt.

Die Indikation zur prophylaktischen Lymphadenektomie im zentralen Kompartment muss daher im Einzelfall (Tumorgröße, extrathyreoidale Ausbreitung, Fernmetastasen etc.) unter Abwägung des Risikos eingriffstypischer Komplikationen erfolgen. Eine generelle Empfehlung besteht nicht. Eine prophylaktische Lymphadenektomie im lateralen Kompartment ist nicht indiziert [8, 9].

Bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen (klinisch, Sonografie, MRT, intraoperativ) erfolgt die therapeutische systematische Lymphknotendissektion der befallenen Kompartments.

Sondertyp: die oxyphile Variante des FTC (Hürthle-Zell-Karzinom)

Die oxyphile Variante (Hürthle-Zell-Karzinom) macht etwa 20 % der follikulären Schilddrüsenkarzinome aus und zeigt ein aggressiveres biologisches Verhalten als die anderen Typen des FTC, mit daraus resultierend schlechterer Prognose. Lymphknoten- und Fernmetastasen werden häufiger beobachtet, bei meist schlechterer Iodspeicherung in der Radioiodtherapie.

In diesen Fällen ist daher immer eine primäre Thyreoidektomie mit radikaler Entfernung des Primärtumors sowie prophylaktischer Dissektion des zentralen Lymphknotenkompartments anzustreben (s. a. Abschnitt „Seltene primäre und sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse“).

Follikuläres Mikrokarzinom (Mikro-FTC)

Das Mikro-FTC (Tumorgröße unter 1 cm) scheint im Gegensatz zum Mikro-PTC eine Rarität darzustellen. Eine Überprüfung der pathologischen Diagnose sollte daher erwogen werden (Referenzpathologie).

Aufgrund des äußerst geringen Risikos von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen bei FTC < 1–2 cm [3] wird in Analogie zum Mikro-PTC auch für das kleine FTC (Mikro-FTC, Tumorgröße ≤ 1 cm) ein eingeschränkt radikales Vorgehen (d. h. keine totale Thyreoidektomie en principe), wie bereits ausführlich für das Mikro-PTC dargestellt, als onkologisch adäquat diskutiert [8, 9]. Dieses Problem stellt sich im klinischen Alltag nur sehr selten, da follikuläre Karzinome meist erst in fortgeschritteneren Stadien (IV) zur Therapie kommen.

Operationstaktische Vorgehensweise

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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- 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 nonbar.

Operation bei suspektem „kaltem“ Knoten

Unter diagnostischen Gesichtspunkten sollte bei suspektem, d. h. malignitätsverdächtigem „kaltem“ Knoten prinzipiell eine prophylaktische Hemithyreoidektomie mit obligater intraoperativer Schnellschnittuntersuchung erfolgen. Das zentrale Kompartment wird nach suspekten Lymphknoten abgesucht, 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 der endgültige histologische Befund abgewartet. Bei sicherem Karzinomnachweis schließt sich die durch Tumortyp (PTC, FTC, MTC), Tumorgröße (kleiner oder größer als 1 cm; unifokal oder multifokal), Tumorlage (rechts, links, Isthmus, intrathyreoidal oder mit extrathyreoidaler Ausbreitung) und Tumorausdehnung (gesicherter LK-Befall) definierte, onkologisch adäquate Schilddrüsen- und Lymphknotenentfernung an.

Die Differenzialdiagnose „follikuläres Adenom – follikuläres Karzinom“ ist im Schnellschnitt äußerst schwierig, da die definitive Diagnose eines 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 beiden Nn. recurrentes und Erhalt aller vier Nebenschilddrüsen (NSD). Im Rahmen der zentralen LKD (prophylaktisch/therapeutisch) sollten 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 ≤ 1 cm und fehlender Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (siehe obigen Abschnitt „Sonderstellung papilläres Mikrokarzinom“).

Suspekte Lymphknoten im lateralen Kompartment sollten die funktionelle Halsdissektion (modifiziert-radikale Neck Dissection) im ipsi- und/oder kontralateralen Kompartment über eine entsprechende Schnitterweiterung 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 Paraffinpräparats 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 zur Minimierung der Eingriffsmorbidität (Rekurrensparese, Hypoparathyreoidismus) liegt innerhalb weniger (3–5, maximal 7) Tage 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 drei 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 8).

Bei Vorliegen eines sehr kleinen Schilddrüsenrests kann alternativ die Schilddrüsenablation mit Radioiod diskutiert werden. Für dieses Vorgehen liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, die die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gleichwertige Effektivität der Radioiodtherapie im Vergleich zur Operation belegen würden. Sie 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 Radioioddosen für eine spätere Radioiodtherapie „aufgespart“ werden (Abbildung 8).

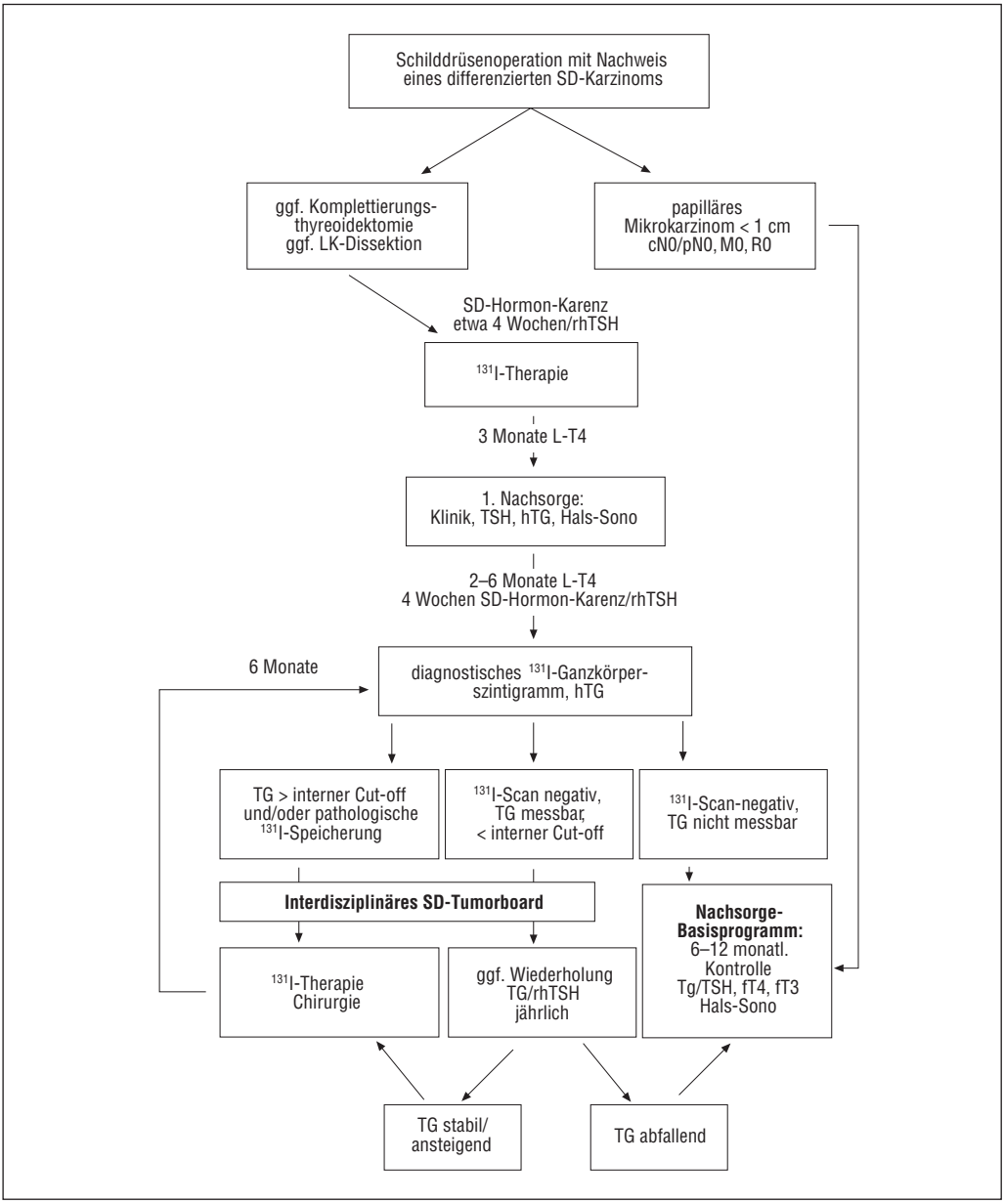


Abbildung 8. Vorgehen bei postoperativer Diagnose eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Therapie und Nachsorge).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Technik der zervikomediastinalen Lymphknotendissektion

Zentrale Lymphknotendissektion (Kompartment 1a und 1b, K1a, K1b)

Die zentrale Lymphadenektomie umfasst die systematische Entfernung der prälaryngealen, perithyreoidalen sowie 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 und 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, gegebenenfalls nach Sicherung der Organdiagnose im Schnellschnitt, eine Autotransplantation (Re-Implantation) in die Halsmuskulatur 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 hat sich bewährt, um die entsprechende Morbidität niedrig zu halten. Radikaleingriffe bei malignen Strumen sind bei sorgfältiger und bluttrockener Präparationstechnik mit Routinedarstellung des N. laryngeus recurrens und aller Epithelkörperchen mit einer vertretbaren Morbidität durchführbar (permanente Rekurrensparese in maximal 1 %, permanenter Hypoparathyreoidismus in maximal 2 % der Fälle) [2, 9, 11, 12].

Laterale Lymphknotendissektion (Kompartment 2 und 3, K2, K3)

Die Dissektion im lateralen Halskompartment 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, und erstreckt sich auf beiden Seiten von der A. carotis communis nach lateral bis zum M. trapezius und kranial vom N. hypoglossus bis nach kaudal zur V. subclavia. Die dorsale Halsfaszie stellt die hintere Begrenzung dar. Äste des Plexus cervicobrachialis und der N. accessorius durchziehen das laterale Kompartment und sind daher potenziell gefährdet, während der N. phrenicus hinter der dorsalen Halsfaszie verläuft.

Mediastinale Lymphknotendissektion (Kompartment 4a und 4b, K4a, K4b)

Das mediastinale Kompartment stellt auf beiden Seiten die direkte Fortsetzung des zentralen Kompartments in das vordere obere Mediastinum zum Thymus und den präaortalen LK sowie nach dorsal zu den paratrachealen LK im hinteren Mediastinum dar. Seitlich wird das Kompartment von den Pleurablättern begrenzt, kaudal durch das Perikard (ventral) und die Trachealbifurkation (dorsal). Der Eingriff ist nicht über einen zervikalen Zugang möglich und erfordert eine Sternotomie.

Infiltration von Nachbarorganen bei organüberschreitendem Tumorwachstum/ Fernmetastasen

Multiviszerale Eingriffe

Bei differenzierten pT4-Tumoren mit Invasion in Nachbarorgane (gerade Halsmuskulatur, Trachea, Ösophagus, Gefäße, Nerven, N. recurrens) sind im Einzelfall und abhängig von Tumorstadium (Tumortyp, Fernmetastasen), Alter und Zustand des Patienten sowie chirurgischer Resektabilität multiviszerale 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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

(Lunge, Nebenniere), pathologische Frakturen, prophylaktische Stabilisierung osteolytischer Metastasen sowie die Optimierung einer Radioiodtherapie weiterer, nicht entfernbarer Metastasen.

Komplikationen

Die akute Nachblutung erfordert die sofortige Revision zur Dekompression von Trachea und Schilddrüsenloge. Ein zu zögerliches Vorgehen kann fatale Folgen haben (Intubationsschwierigkeiten, Unmöglichkeit der Intubation, Asphyxie, Tod). Postoperative Wundheilungsstörungen und Infektionen 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 der beiden Nerven im Rahmen der Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion ist obligat, um das Verletzungsrisiko zu minimieren. Insbesondere sei auf seltene Verlaufsvarianten (N. laryngeus non-recurrens 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. Die Re-Innervation der Kehlkopfmuskulatur ist jedoch meist unvollständig und kann das phoniatrische Ergebnis sogar verschlechtern. Viele Experten empfehlen daher keine Naht mehr 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 häufig ihre Vaskularität verlieren. Sie sollten bei geringstem Zweifel einer ausreichenden Gefäßversorgung in Würfel von 1 mm Kantenlänge zerteilt und nach gegebenenfalls histologischer Sicherung der Organdiagnose (Schnellschnitt zur Vermeidung einer Implantation einer Lymphknotenmetastase) in mehrere Muskeltaschen des ipsi- oder kontralateralen M. sternocleidomastoideus oder der geraden Halsmuskulatur autotransplantiert werden. Liegen die unteren NSD mediastinal im Thymusrest, können sie in der Regel gut vaskularisiert in situ erhalten werden. 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 Rekurrenspareserate unter 1 % sowie einer permanenten Hypoparathyreoidismusrate unter 2 % realisierbar. Passagere Störungen der Stimmlippen- und Nebenschilddrüsenfunktion (bis ein Jahr postoperativ) sind allerdings mit bis zu 5 % bzw. bis zu 10 % deutlich höher [2, 9, 11, 12]. Aus diesem Grunde sollten Eingriffe bei Schilddrüsenkarzinomen und insbesondere Komplettierungseingriffe nur an Kliniken mit entsprechender Erfahrung in onkologischer Schilddrüsenchirurgie einschließlich der erforderlichen Lymphknotenchirurgie erfolgen.

Literatur

1 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al (1998) A National Cancer Data Base report on 53,856 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. Onkologe 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; European Thyroid Cancer Taskforce (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 154: 787–803

8 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al (2009) Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19: 1167–1214
9 Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2012) Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen – Interdisziplinäre Leitlinie. Abrufbar unter www.awmf-online.de
10 Hay ID, Grant CS, van Heerden JA et al (1992) Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in 50-year period. Surgery 112(6): 1139–1146
11 Perros P et al (2014) British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Clinical endocrinology 81 Suppl. Abrufbar unter: http://www.baets.org.uk/wp-content/uploads/2014-British-Thyroid-Association-guidelines-on-the-management-of-thyroid-cancer.pdf
12 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26 (1): 1–133
13 Palestini N, Borasi A, Cestino L et al (2008) Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. Langenbecks Arch Surg 393: 693–698
14 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
15 Ito Y, Miyauchi A, Oda H (2017) Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials, Eur J Surg Oncol, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.004
16 Stratmann M, Sekulla C, Dralle H et al (2012) Aktuelles TNM-System der UICC/AJCC: Prognostische Bedeutung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 83(7): 646–651
17 Huang CC, Hsuek C, Lin FH et al (2011) Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma. Surg Oncol 20:1–6
18 Sugino K, Ito K, Nagahama M et al (2011) Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. Thyroid 21(7): 751–757

Postoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, K. Scheidhauer, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner

Postoperative Radioiodtherapie

Die Radioiodtherapie (RIT) differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Abbildung 8) 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 und zur Behandlung möglicher (Mikro)Metastasen durchgeführt. Retrospektive Studien zur ablativen RIT belegen insbesondere für Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion von Lokalrezidiven und krankheitsassoziierter Mortalität [1, 2]. Die Indikation zur RIT wird heute allerdings vor allem in angloamerikanischen Leitlinien [3, 4] zurückhaltender gestellt als früher, nicht zuletzt weil gerade die niedrigen Tumorstadien mit einer per se sehr guten Prognose assoziiert sind. Entsprechend fehlt bei Tumoren der Low-risk-Gruppe (T1, T2, N0, NX, M0, MX) eine klare Evidenz für eine Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens. Zum Einfluss auf das rezidivfreie Überleben in dieser Low-risk-Gruppe gibt es kontroverse Daten aus retrospektiven Studien. In den internationalen Leitlinien wird daher keine generelle Empfehlung mehr für eine RIT für diese Patientenkollektive ausgesprochen. Beim solitären papillären Mikrokarzinom (pT1a N0 M0) sollte grundsätzlich keine RIT mehr durchgeführt werden.

Die 2015 erschienene S1-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin* empfiehlt die ablative Radioiodtherapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen > 10 mm sowie beim multifokalen papillären Mikrokarzinom. Eine Ausnahme besteht beim minimalinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinom ohne Nachweis einer Gefäßinvasion, bei dem eine routinemäßige Radioiodtherapie nicht durchgeführt werden sollte. Unter Berücksichtigung der internationalen Leitlinien werden aktuell

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

neue deutsche Leitlinien zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom unter Federführung der jeweiligen Deutschen Gesellschaften für Endokrinologie, Nuklearmedizin sowie Chirurgie erstellt.

Die Radioiodtherapie ist unverändert zur Therapie von Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen indiziert, ggf. auch adjuvant wie bei der Primärtumortherapie, wenn die chirurgischen Optionen ausgeschöpft sind.

Als zusätzliche Argumente für eine grundsätzliche postoperative RIT können folgende Punkte diskutiert werden:

- Nur nach primärer ablativer RIT ist in einer Ganzkörperszintigrafie ein sicherer Nachweis bzw. Ausschluss von radioiodspeichernden Metastasen möglich, da evtl. noch vorhandenes normales Schilddrüsengewebe stark iodavid ist und eine sensitive Detektion von Schilddrüsentumorzellen überstrahlt.
- Das humane Thyreoglobulin (hTG) ist bei fehlendem normalen Schilddrüsengewebe nicht nachweisbar und wird somit nur nach vollständiger Elimination des normalen Restschilddrüsengewebes ein idealer Tumormarker mit hoher Sensitivität und Spezifität.

Absolute Kontraindikationen für eine RIT sind lediglich Gravidität und Stillperiode.

Durchführung

Zum bestmöglichen Schutz der Allgemeinbevölkerung vor vermeidbarer Strahlenexposition darf die RIT in Deutschland grundsätzlich nur stationär in einem sog. nuklearmedizinischen Kontrollbereich durchgeführt werden; dadurch ist einfach und sicher zu gewährleisten, dass der Großteil der nicht gebundenen, rasch wieder ausgeschiedenen Radioaktivität (> 90 %) nicht in die Umwelt gelangt. Der strahlenschutzbedingte, stationäre Aufenthalt beträgt dabei in der Regel nur wenige (2–3) Tage.

Die Therapie wird unter maximaler TSH-Stimulation durchgeführt: Dies kann durch eine endogene TSH-Stimulation ca. 3 Wochen nach Thyreoidektomie ohne eine Hormonsubstitution bzw. eine zwischenzeitliche Gabe des kurzwirkenden T3 zur Vermeidung einer klinisch manifesten Hypothyreose erreicht werden. Angestrebt werden TSH-Werte über 30 µU/ml. Ein längeres Zuwarten als 4 Wochen postoperativ ist nicht sinnvoll. Alternativ kann die TSH-Stimulation durch zweimalige i. m. Injektion von rekombinantem, humanem TSH (rhTSH) erfolgen. Sowohl in der randomisierten Zulassungsstudie von *Pacini* [5] als auch in nachfolgenden Studien konnte ein gleichwertiger Ablationserfolg beim Vergleich von endogener und exogener TSH-Stimulation nachgewiesen werden [6, 7]. Die Zulassung für die exogene Stimulation besteht derzeit für alle Tumorstadien, wenn keine Fernmetastasen bekannt sind. Mittlerweile gibt es aber auch gute Evidenz, dass die exogene Stimulation auch bei (Fern)Metastasen „off-label" sinnvoll angewendet werden kann [8].

Vorteile einer exogenen TSH-Stimulation sind die Vermeidung einer längeren oder ausgeprägten postoperativen Hypothyreose, wenn die Hormonsubstitution postoperativ rasch beginnt, und eine damit oft bessere klinische Befindlichkeit. Zudem führt die exogene TSH-Stimulation zu einer geringeren Strahlenexposition des Restkörpers aufgrund einer besseren Nierenfunktion in Euthyreose [9]. Nachteilig ist bei der exogenen TSH-Stimulation die Zulassung nur für definierte Aktivitätsmengen (maximal 3,7 GBq Iod-131). Sollte beim Vorliegen bzw. beim Verdacht auf Metastasen die Anwendung höherer Aktivitätsmengen bei der Primärablation geplant sein, so ist auf individueller Basis zu entscheiden, ob eine exogene Stimulation „off-label" durchgeführt wird oder ob eine endogene Stimulation erfolgen sollte. Bei histopathologisch, klinisch oder bildgebend gesichertem Nachweis einer Fernmetastasierung sollte jedoch die endogene Stimulation primär angeboten werden. Eine exogene rhTSH-Stimulation ist insbesondere bei Komorbiditäten wie kardiopulmonalen Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen, bei einer bilateralen Rekurrensparese sowie bei familiärer oder beruflicher Belastungssituation, in denen eine längere Krankheitsdauer nicht zumutbar ist, zu bevorzugen.

Iodhaltige Medikamente, Kontrastmittel und Desinfektionsmittel sollten ab ca. vier Wochen vor der Radioiodtherapie strikt vermieden werden, ebenso stark iodhaltige Nahrungsmittel (Multivitaminpräparate, Seetang, Sushi etc.). Dies ist entsprechend auch für die präoperative (Anamnese, Kontrastmittel-CT!) und intraoperative (iodhaltige Desinfektionsmittel) Phase zu bedenken, insbesondere wenn

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

eine exogene TSH-Stimulation kurz nach der OP geplant ist (s. o.). Im Zweifelsfall ist eine prätherapeutische Tracergabe von wenig Iod-131 hilfreich (s. u., prätherapeutischer Radioiodtest) oder es kann eine Iodkontamination mit einem Iodurintest ausgeschlossen werden (kein Routinetest). Die Verwendung von iodiertem Speisesalz oder das Salz in anderen Nahrungsmitteln stellt dagegen aufgrund der geringen Menge kein Problem dar. Das kurzzeitige Absetzen der Levothyroxin-Medikation bei exogener TSH-Stimulation (z. B. 4 Tage vor der Iod-131-Applikation) ist vom physiologischen Ansatz her sinnvoll und sollte insbesondere bei Niedrigdosiskonzepten (≤ 2000 MBq Iod-131) in Betracht gezogen werden, um die prätherapeutische Iodzufuhr weiter zu verringern [10].

Zur Therapieplanung müssen die histopathologische Klassifizierung nach WHO, das unmittelbar prätherapeutische Thyreoglobulin (mit sog. Wiederfindung und gegebenenfalls Thyreoglobulinantikörperbestimmung) sowie Differenzialblutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Kalzium und Phosphat vorliegen. Eine prätherapeutische Halssonografie zum Ausschluss von vergrößerten Lymphknoten sollte in jedem Fall durchgeführt werden, nach Möglichkeit natürlich bereits präoperativ. Die Volumetrie eines möglichen Schilddrüsenrests und Abgrenzung gegen postoperatives reaktives Gewebe, respektive Serom/Hämatom, ist zu diesem Zeitpunkt meist nicht möglich. Daher ist vor der Therapie ein Radioiodtest zur Abschätzung der erforderlichen Iodidaktivität sinnvoll. Dieser Test sollte kurz vor der Therapie und mit geringen Aktivitätsmengen von 2–40 MBq Iod-131 durchgeführt werden, um einen sog. „Stunning"-Effekt zu vermeiden.

Anhand einer regionalen Szintigrafie von Hals und Thorax, ggf. auch mit einer SPECT/CT (24 Std. p. a.) bzw. Sondenmessung, wird die Speicherfähigkeit des Restschilddrüsengewebes (maximaler Iod-131-Uptake) ermittelt und manchmal auch ein erster Metastasenhinweis ermöglicht. Bei exogener Stimulation sollte die prätherapeutische Aktivitätsapplikation 4–24 Stunden nach der ersten rhTSH-Gabe erfolgen. Auch in diesem Falle sollte die Ermittlung des maximalen Iod-131-Uptakes 24 Std. p. a. durchgeführt werden. Hier wird der maximale Iod-131-Uptake möglicherweise unterschätzt, der Test hat sich jedoch im klinischen Alltag bewährt. Ggf. ist bei erhöhter Speicherung eine Reduktion der zu applizierenden Aktivität auf 2,0 GBq notwendig. Ab einem Iod-131-Uptake über 10 % sollte die Notwendigkeit einer erneuten Operation mit dem Ziel der Volumenreduktion des Restschilddrüsengewebes diskutiert werden.

Die für die Primärablation notwendige Aktivitätsmenge ist immer wieder Gegenstand intensiver Diskussionen und hängt stark vom Operationsergebnis und damit auch von der Ausgangssituation und der Erfahrung des Operateurs ab. Grundsätzlich wäre eine individuelle, risikoadaptierte Radioioddosierung erstrebenswert, um einen sinnvollen Kompromiss zwischen Nutzen und Risiko (vgl. Abschnitt „Nebenwirkungen und Risiken der RIT") zu erreichen. Wie zu Beginn dieses Kapitels erwähnt, besteht allseits das Bestreben, insbesondere der sehr guten Prognose des Low-risk-Kollektivs Rechnung zu tragen. In diesem Fall ist nach aktuellem Kenntnisstand eine Aktivität von 2,0 GBq Iod-131 ausreichend (häufiger Standard ist aktuell noch 3,7 GBq). Zu entscheiden ist hierbei jedoch weniger die jeweilige Aktivitätsmenge als vielmehr die grundsätzliche Entscheidung über die Notwendigkeit einer ablativen Radioiodtherapie. Umgekehrt besteht Einigkeit, dass eine Erhöhung der Aktivitätsmenge bei Vorliegen von Risikofaktoren (s. u.) erfolgen sollte.

Risikofaktoren sind: extrathyreoidale Ausbreitung, aggressive Histologie (z. B. großzellige, kolumnarzellige oder onkozytäre Varianten), R1/R2-Resektionsstatus, N1, M1 oder Thyreoglobulin „out-of-proportion". Sind zusätzliche Risikofaktoren vorhanden, werden Aktivitäten zwischen 3,7 und 7,4 GBq Iod-131 empfohlen. Im Rahmen eines individualisierten Therapiekonzeptes können im Einzelfall auch höhere Aktivität bis 11 GBq gegeben werden. Noch höhere Einzelaktivitäten sollten nicht oral, sondern i. v. und nur nach entsprechender patientenbezogener Dosimetrie appliziert werden. Die Therapieaktivitäten bei einem Rezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen sollten aufgrund der geringeren Iodavidität von Tumorzellen grundsätzlich höher sein (7–11 GBq).

Der stationäre Aufenthalt nach der Iodgabe beträgt in der Regel 2–4 Tage. Am Tag der Entlassung wird ein Posttherapie-Ganzkörperscan angefertigt, ggf. mit SPECT bzw. SPECT/CT von metastasenverdächtigen Regionen. Mit der Schilddrüsenhormonsubstitution sollte bereits ab dem zweiten Tag (bei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

exogener Stimulation am ersten Tag) nach Gabe des Radioiod begonnen werden (siehe Abschnitt „Schilddrüsenhormontherapie und -substitution“).

Vor einer Therapie müssen die Patienten über die möglichen Nebenwirkungen der RIT (s. u.) sowie insbesondere über die lebenslang notwendige Schilddrüsenhormonsubstitution in richtiger Dosierung und die Notwendigkeit einer regelmäßigen 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 hoch dosierten RIT etwas höher zu liegen als bei einer späteren Konzeption. Das Stillen ist 2 bis 3 Monate vor einer RIT zu beenden. Es gibt jedoch keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten genetischer Schäden.

Nebenwirkungen der RIT sind insgesamt selten und meist passager. Als akute Nebenwirkungen treten in Abhängigkeit von der Menge des verbliebenen Schilddrüsenrestgewebes und der applizierten Aktivität Lokalreaktionen mit einer Häufigkeit von bis zu 20 % (Strahlenthyreoiditis mit Schwellungen, selten auch Heiserkeit) und eine passagere radiogene und/oder zitronensäurebedingte Gastritis sowie bei wiederholten Therapien eine radiogene Sialadenitis auf. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel gut zu beherrschen mit lokalen (Eiskrawatte zur Kühlung) und antiphlogistischen Maßnahmen, durch eine Begleitmedikation mit H_2-Blockern sowie Stimulation des Speichelflusses durch beispielsweise Zitronensaft oder saure Drops. Zur Vermeidung einer zitronensäurebedingten Gastritis hat sich bewährt, den Speichelfluss nach der Stimulation nicht zu schlucken, sondern auszuspucken (z. B. Nierenschale).

Als späte Nebenwirkungen der Radioiodtherapie werden selten beschrieben: eine dosisabhängige Knochenmarkinsuffizienz ab einer Gesamtaktivität von mehr als 30–40 GBq (wobei die individuelle Toleranz sehr viel höher liegen kann), das Sicca-Syndrom von Speichel- und Tränendrüsen (Häufigkeit 10–20 %), eine Lungenfibrose bei ausgedehnter Lungenmetastasierung (< 1 %) und eine dosisabhängige Leukämie (Inzidenz ca. 1 %). In einer großen retrospektiven Studie mit über 200 000 Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Leukämie bei Patienten, die mit mehr als 3,7 GBq Iod-131 therapiert worden sind, verglichen zu denen, die keine Radioiodtherapie erhalten hatten. Hingegen gab es keinen Unterschied zwischen Patienten ohne RIT und denen, die weniger als 3,7 GBq Iod-131 erhielten [11]. Dies kann ein Argument für die Wahl von Therapieaktivitäten < 3,7 GBq Iod-131 bei Low-risk-Patienten ohne weitere Risikofaktoren sein (s. o.).

Perkutane Strahlentherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome

Im Verlauf der letzten Jahre wurde die Rolle der perkutanen Radiotherapie kontrovers diskutiert [12] und die Indikation in der adjuvanten Situation deutlich eingeschränkt. Die Studie MSDS 99 (multizentrische Phase-III-Studie, perkutane Strahlentherapie lokal fortgeschrittener papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome) wurde als stratifizierte, randomisierte, prospektive Phase-III-Studie angelegt. Das Ziel war der Nachweis des klinischen Nutzens der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie für lokal organüberschreitende Schilddrüsenkarzinome mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne Fernmetastasen.

In der Studie wurden die Patienten nach einer chirurgischen Therapie einer ablativen Radioiodtherapie mit anschließender perkutaner Radiatio im Arm A bzw. ohne Radiatio im Arm B zugeführt. Die Gesamtdosis der Strahlentherapie betrug 59,4 bzw. 66,6 Gy im Schilddrüsenbett (bei R0 bzw. R1) und 50,4 bzw. 54 Gy (bei N0 bzw. N1) im Lymphabflussgebiet. Ab 4/2003 wurde die Studie als prospektive Kohortenstudie weitergeführt, nachdem lediglich 45 von 311 Patienten in die Randomisierung eingewilligt hatten. Insgesamt erfüllten 351 von 422 Patienten die Einschlusskriterien. Von 47 Patienten, die der Strahlentherapie zugewiesen worden waren, wurden nur 26 bestrahlt. Nach einer mittleren Nachsorgeperiode von 960 Tagen erreichten 96 % (25/26) der bestrahlten Patienten eine komplette Remission gegenüber 86 % der nicht bestrahlten Patienten. Rezidive ereigneten sich bei keinem der bestrahlten Patienten und bei 3 % der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nicht bestrahlten Patienten. Die durch die Strahlentherapie bedingte Verbesserung der lokalen Kontrolle war statistisch nicht signifikant, allerdings wiesen bestrahlte Patienten signifikant häufiger eine R+-Situation auf und erhielten eine signifikant niedrigere Iod-131-Dosis [13]. Trotz dieses Bias erreichten bestrahlte Patienten häufiger eine Komplettremission (96 % vs. 86 %, nicht signifikant) und ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben (100 % vs. 94 %, nicht signifikant) [13].

Die MSDS-99-Studie zeigte, dass nach multimodaler Therapie ohne externe Strahlentherapie die Rezidivrate nach 3 Jahren wesentlich niedriger ist als nach retrospektiven Serien erwartet wurde [13].

Die Leitlinie der *Deutschen Krebsgesellschaft* sieht folgende Indikation für eine adjuvante Radiotherapie beim DTC vor: nach R1/R2-Resektion, falls keine Re-Operation möglich ist. Bei Tumoren in den Stadien pT3(ECE)–4 N0–3 M0 wird sie in der Regel als nicht indiziert angesehen.

Metastasen, die anderen Therapieverfahren nicht zugänglich sind, stellen unverändert eine Indikation zur perkutanen Strahlentherapie dar.

Strahlendosis

Bezüglich der Dosierung liegen keine großen Studien vor. Die Lymphknotenstationen sollten je nach Befall 50–56 Gy erhalten, das Tumorbett 66 Gy. Die Einzeldosen sollten nach ICRU 1,8–2,0 Gy betragen. Ein makroskopischer Tumorrest sollte mit 70–72 Gy bestrahlt werden [14, 15]. Eine postoperative Bildgebung (MRT, PET) ist zur Zielvolumendefinition hilfreich. Mittels IMRT und simultanem, integriertem Boost können Risikostrukturen wie Myelon, Plexus und Ösophagus sowie Speicheldrüsen geschont und die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden.

Nebenwirkungen der perkutanen Radiotherapie

Akute Nebenwirkungen

Typische akute radiogene Nebenwirkung ist die Dysphagie. Sie bildet sich spontan innerhalb von 4–6 Wochen nach Ende der perkutanen Radiotherapie wieder zurück. Zur Linderung der akuten Symptomatik wird eine lokale schmerzlindernde Therapie (z. B. mit Lidocain versetzte Spüllösungen, 3 x täglich) und eine Behandlung mit lokal wirksamen Antimykotika (z. B. Nystatin oder Amphotericin B) empfohlen. Die Zufuhr von Nährstoffen sollte, gegebenenfalls über PEG oder Port, sichergestellt werden.

Durch eine vorangegangene Radioiodtherapie mitbestimmt wird das Risiko einer 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 vermindert das Xerostomierisiko.

Spätnebenwirkungen

Das Risiko schwerwiegender radiogener Nebenwirkungen wird mit modernen Bestrahlungstechniken und konventioneller Fraktionierung minimiert. Vorangegangene und wiederholte bzw. ausgiebige Resektionen und Radioiodtherapien können die Nebenwirkungsrate der externen Strahlentherapie erhöhen.

Schilddrüsenhormontherapie und -substitution

Einleitung

Die Gabe von Schilddrüsenhormon bei Patienten nach totaler Thyreoidektomie bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom hat zwei Ziele:

- Grundsätzlich benötigt jeder Patient unabhängig vom Tumorstadium eine Schilddrüsenhormonsubstitution zur Therapie der Hypothyreose.
- Darüber hinaus wird bei einem Teil der Patienten – abhängig von Tumorstadium und Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren – eine Absenkung des TSH-Werts auf $\leq 0{,}1$ mU/l zur Hemmung des TSH-abhängigen Wachstums der Schilddrüsenkarzinomzellen angestrebt (TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie).

Die Rationale 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 Schilddrüsenkarzinomzellen gezeigt werden konnte. Andererseits gibt es zunehmende Evidenz, dass Schilddrüsenhormone über genomische und nicht genomische

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Mechanismen die Proliferation und Angiogenese von Tumorzellen stimulieren [16].

Insgesamt geht der Trend in den letzten 10–15 Jahren auch bei der Schilddrüsenhormontherapie in Richtung eines individualisierten, risikoadaptierten Therapiekonzepts, nicht zuletzt unter Berücksichtigung der in den letzten Jahren wachsenden Evidenz klinisch relevanter Komplikationen einer latenten (subklinischen) Hyperthyreose (s. u.). Hier ist es sehr hilfreich, sich an die aktuellen Empfehlungen der *American Thyroid Association* [3] anzulehnen, in denen die Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen entsprechend ihres primären Therapieansprechens in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Exzellentes Ansprechen: negatives Imaging und nicht nachweisbares supprimiertes TG (oder stimuliertes TG < 1 ng/ml)
- Biochemisch inkomplettes Ansprechen: negatives Imaging und supprimiertes TG ≥ 1 ng/ml (oder stimuliertes TG > 10 ng/ml oder steigende TG-Antikörper)
- Strukturell inkomplettes Ansprechen: strukturelle oder funktionelle Evidenz für persistierende Tumorerkrankung (jeder TG-Wert, mit oder ohne TG-Ak)
- Unbestimmtes Ansprechen: unspezifische Befunde in den Imaging Studien, unklarer milder Uptake im Schilddrüsenbett im Radioiodscan, unstimuliertes TG nachweisbar, aber < 1 ng/ml, stimuliertes TG < 10 ng/ml, stabile oder abfallende TG-Ak in Abwesenheit eines strukturellen oder funktionellen Tumornachweises

Indikation zur TSH-suppressiven Therapie

Es besteht Einigkeit darüber, dass bei Patienten mit papillärem oder follikulärem Schilddrüsenkarzinom, bei denen sich Hinweise auf eine persistierende Erkrankung ergeben, oder bei im Verlauf auftretendem Rezidiv oder Metastasen die Schilddrüsenhormone in suppressiver Dosis eingesetzt werden sollten (TSH ≤ 0,1 mU/l).

Darüber hinaus wird die Indikation zur TSH-suppressiven L-Thyroxin-Therapie von oben angegebener Risikostratifizierung und weiteren Risikofaktoren, wie Menopause, Tachykardie, Osteopenie, Alter > 60 Jahre, Osteoporose und Vorhofflimmern, abhängig gemacht (Abbildung 9).

Undifferenzierte und medulläre Schilddrüsenkarzinome (siehe auch entsprechende Kapitel) exprimieren keine TSH-Rezeptoren, sie wachsen TSH-unabhängig und infolgedessen ist eine TSH-suppressive Therapie nicht indiziert. Bei diesen Patienten sollte die Levothyroxindosis so gewählt werden, dass TSH im unteren bis mittleren Normbereich (0,5–2 mU/l) liegt.

L-Thyroxin-Dosierung

Die für eine TSH-Suppression notwendige Menge an L-Thyroxin hängt von der individuellen Resorptionsrate, dem Körpergewicht und dem Alter ab. Kinder benötigen mehr L-Thyroxin (2,4–2,8 µg/kg KG) als 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 drei Monaten erfolgen; im Falle einer TSH-suppressiven Dosierung ist das

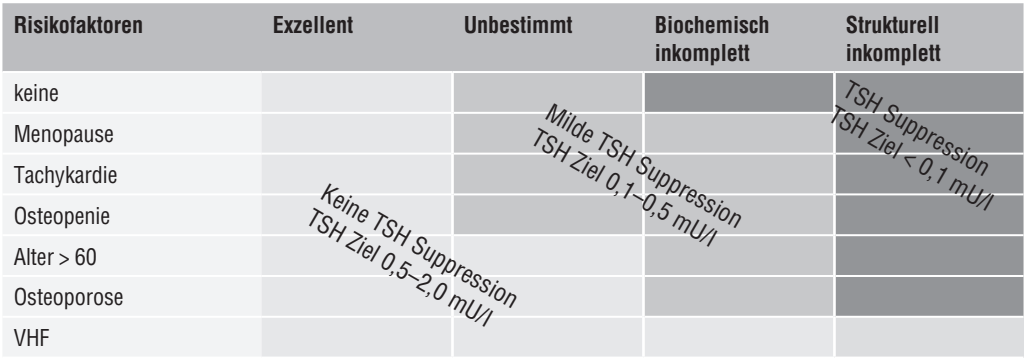


Abbildung 9. TSH-Zielbereiche für die langfristige Schilddrüsenhormonsubstitution/-therapie.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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 L-Thyroxin-Dosierung erfordern, sind häufig eine fehlende Magensäure (postprandial, Antazida, atrophische Gastritis, B-II-Resektion) oder Medikamente wie Colestyramin oder Eisensulfat. In der Schwangerschaft muss die Dosierung von L-Thyroxin etwa alle 4–6 Wochen 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 L-Thyroxin-Dosierung 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 entsprechend 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

In den letzten Jahren sind zunehmend subklinische Schilddrüsenfunktionsstörungen in den Fokus des Interesses gerückt. Insbesondere für die subklinische oder latente Hyperthyreose, die durch eine TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie induziert wird, zeigt sich dabei ein nicht unerhebliches Nebenwirkungspotenzial. Die subklinische Hyperthyreose geht nicht nur mit häufig uncharakteristischen Symptomen (Palpitationen, vermehrtes Schwitzen, Nervosität, Konzentrationsstörungen) einher, sondern hat auch eine Reihe negativer kardiovaskulärer Auswirkungen wie erhöhte Arbeitsbelastung des Herzens, linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Funktionsstörung und Sinustachykardie. Darüber hinaus stellt schon eine leichte Schilddrüsenüberfunktion ein unabhängiges Risiko für Vorhofflimmern dar (etwa dreifach erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei älteren Patienten > 60 Jahre) und ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [17–19]. Auch das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose ist – insbesondere bei postmenopausalen Frauen – auch schon bei milden Hyperthyreoseformen erhöht [20], weshalb bei postmenopausalen Frauen (> 60 Jahre) und Männern (> 70 Jahre) unter TSH-suppressiver Therapie eine Knochendichtemessung (DXA) und ggf. weiterführende Untersuchungen sowie eine Osteoporoseprophylaxe sinnvoll sind.

Schlussfolgerung

Die Schilddrüsenhormonsubstitution muss bei Patienten nach Thyreoidektomie lebenslang durchgeführt werden. Inwieweit und wie lange eine vollständige TSH-Suppression notwendig ist, wird nach aktuellen Leitlinienempfehlungen risikoadaptiert entschieden. Ist eine TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie indiziert, sollte insbesondere bei älteren Patienten immer individuell der potenzielle Benefit dieser Therapie gegen ihre potenziellen Risiken abgewogen werden.

Literatur

1 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M et al (1990) Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 71: 414–424

2 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

3 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26: 1–133

4 Perros P, Boelaert K, Colley S et al; British Thyroid Association (2014) Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 81(Suppl 1): 1–122

5 Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M et al (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

6 Elisei R, Schlumberger M, Driedger A et al (2009) Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 94(11): 4171–4179

7 Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL et al (2014) High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally well using rhTSH or thyroid hormone withdrawal. Thyroid 24(3): 480–487

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

8 Tala H, Robbins R, Fagin JA et al (2011) Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. J Clin Endocrinol Metab 96(7): 2105–2111
9 Hänscheid H, Lassmann M, Luster M et al (2006) Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 47(4): 648–654
10 Barbaro D, Grosso M, Boni G et al (2010) Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer: the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(2): 242–249
11 Seo GH, Cho YY, Chung JH et al (2015) Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: A Nationwide, Population-Based Study in Korea. Thyroid 25(8): 927–934
12 Sautter-Bihl ML, Reiers C (2009) Schilddrüsenkarzinom. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) Radioonkologie, Bd. 2. Zuckschwerdt, München, pp 502–520
13 Biermann M, Pixberg MK, Schuck A et al (2003) Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. Nuklearmedizin 42: 244–250
14 Ford D, Giridharan S, McConkey C et al (2003) External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Clin Oncol 15: 337–341
15 Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK et al (2009) Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 1083–1091
16 Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ (2010) Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocrine Rev 31: 139–170
17 Biondi B, Cooper DS (2010) Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. Thyroid 20: 135–146
18 Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC et al (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
19 Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 26: 1343–1421
20 Biondi B, Palmieri EA, Klain M et al (2005) Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. Eur J Endocrinol 152: 1–9

Postoperative Diagnostik und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome

A. Todica, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

Die Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome (Abbildung 8) erfolgt risikoadaptiert und lebenslang, wobei die Basisuntersuchung grundsätzlich die Anamnese und den klinischen Befund, die Sonografie der Halsregion, die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin inklusive Wiederfindung (in unklaren Situationen auch die Bestimmung der Thyreoglobulinantikörper) sowie die Überprüfung der Hormonsubstitution umfasst. Als Untersuchungsfrequenz werden – einen unauffälligen Verlauf vorausgesetzt – im ersten Jahr vierteljährliche, im zweiten Jahr halbjährliche, später ein- und zweijährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen [1].

Erfolgskontrolle nach der Primärablation mittels Iod-131

Die in der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ vorgeschriebene Erfolgskontrolle der nuklearmedizinischen Behandlung sollte 6–12 Monate nach der Primärablation erfolgen. Hierbei soll untersucht werden, ob die Beseitigung des Schilddrüsenrestgewebes durch die initiale Radioiodtherapie (RIT) erfolgreich war und ob Hinweise auf iodavide Metastasen bestehen. Dabei sollten für die Indikationsstellung zur Durchführung der Iod-131-Ganzkörperszintigrafie verschiedene Parameter, wie die Risikoklassifikation, das Ergebnis der Iod-131-Ganzkörperszintigrafie nach Primärablation, der Thyreoglobulinspiegel, der histologische Lymphknotenstatus oder Erkenntnisse aus anderen bildgebenden Verfahren ihre Berücksichtigung finden. In Einzelfällen kann auf die Durchführung der Iod-131-Ganzkörperszintigrafie zur Erfolgskontrolle verzichtet werden. Hierfür sollten alle der folgenden Voraussetzungen erfüllt sein (Verfahrensanweisung Iod-131-Szintigrafie, S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin):

- Low-risk-Patienten (pT1–2 pN0 M0) mit histologisch gesichertem N0-Status
- Iod-131-Uptake < 2 % unter der ablativen RIT im SD-Bett
- kein Nachweis einer pathologischen Speicherung außerhalb der Schilddrüsenloge in der posttherapeutischen Iod-131-Ganzkörperszintigrafie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– keine erhöhten Anti-Thyreoglobulinantikörper und eine ungestörte Thyreoglobulinwiederfindung

Unter den o. g. Voraussetzungen ist in dem Low-risk-Kollektiv somit, neben der standardmäßigen zervikalen Sonografie, die Bestimmung des Thyreoglobulinspiegels unter Stimulation zur Beurteilung des Therapieansprechens ausreichend.

Die Szintigrafie wird 2–3 Tage nach peroraler Gabe von 100–400 MBq Iod-131 durchgeführt. Die TSH-Stimulation kann sowohl endogen durch Hormonentzug als auch exogen mittels rekombinantem humanem TSH (rhTSH) erfolgen. Die endogene TSH-Stimulation (TSH > 30 µU/ml) wird durch das Umsetzen der T4-Medikation auf Triiodthyronin erreicht, welches wiederum circa 1–2 Wochen vor der Applikation der Iod-131-Testaktivität abgesetzt wird. Durch dieses Vorgehen wird der Zeitraum einer symptomatischen, die Patienten beeinträchtigenden Hypothyreose minimiert. Bei exogener Stimulation mit rhTSH (Thyrogen®) werden zwei Dosen 0,9 mg Thyrotropin alfa in 24-stündigem Abstand intramuskulär appliziert; die Radioiodgabe sollte 24 Stunden nach der letzten rhTSH-Gabe erfolgen [2]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit [3] und Gleichwertigkeit im Outcome wird die exogene Stimulation im Allgemeinen favorisiert.

Wie bei der RIT sind im Vorfeld iodhaltige Medikamente und Kontrastmittel strikt zu vermeiden. Zudem kann das kurzzeitige Absetzen der Levothyroxinmedikation zur Verringerung der Iodzufuhr bei exogener TSH-Stimulation (z. B. 4 Tage vor der Iod-131-Applikation) diskutiert werden.

Beurteilung des Therapieansprechens

Nach Thyreoidektomie und ablativer RIT sollte Thyreoglobulin nicht mehr nachweisbar sein. Bei einem TG-Wert < 0,5 ng/ml nach Stimulation mit rhTSH, fehlendem Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern und einer ungestörten Wiederfindung, liegt die Wahrscheinlichkeit bei 98–99,5 %, dass der betreffende Patient als tumorfrei angesehen werden kann [4, 5]. Andererseits ermöglicht ein TG-Wert > 2,0 ng/ml, mit hoher Sensitivität die Patienten mit persistierender Erkrankung zu identifizieren [6], bei jedoch teils eingeschränkter Spezifität [7].

Werden die Kriterien einer erfolgreichen Ablation erfüllt (negatives TG unter Stimulation ohne Nachweis interferierender TG-AK, unauffällige diagnostische Ganzkörperszintigrafie 6–12 Monate nach Ablation), so konnte gezeigt werden, dass das rezidivfreie Überleben nicht nur bei Low-risk-Patienten hoch ist, sondern sich die rezidivfreien Überlebensraten auch bei Patienten, die anfänglich als „high risk" klassifiziert wurden, den rezidivfreien Überlebensraten der Low-risk-Gruppe angleichen [8]. Der von *Tuttle* et al. [9] vorgeschlagene Algorithmus zur dynamischen Risikostratifizierung (vgl. Tabelle 8) für die Evaluierung des Therapieansprechens erscheint hier als möglicher initialer Prädiktor für eine rezidivierende bzw. persistente Erkran-

Tabelle 8. Dynamische Risikostratifizierung in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Exzellentes Ansprechen	Intermediäres Ansprechen	Inkomplettes Ansprechen
Alle der folgenden Punkte: – supprimierter bzw. stimulierter TG < 1 ng/ml* – unauffällige zervikale Sonografie – unauffällige Iod-131-Ganzkörperszintigrafie und morphologische Bildgebung (z. B. MRT, CT; falls vorhanden)	Einer der folgenden Punkte: – supprimierter TG < 1 ng/ml* und stimulierter TG ≥ 1 ng/ml* und < 10 ng/ml* – zervikale Sonografie mit unspezifischen Veränderungen oder stabilen Lymphknoten < 1 cm – Iod-131-Ganzkörperszintigrafie oder/und morphologische Bildgebung (falls vorhanden) mit unspezifischen Veränderungen, jedoch nicht komplett unauffällig	Einer der folgenden Punkte: – supprimierter TG ≥ 1 ng/ml* oder stimulierter TG ≥ 10 ng/ml* – ansteigende TG-Werte – persistierende oder neu aufgetretene Läsionen in der Iod-131-Ganzkörperszintigrafie oder/und in morphologischer Bildgebung (MRT, PET/CT; falls vorhanden)
low risk	intermediate risk	high risk

* unter der Annahme einer fehlenden Interferenz mit dem TG-Assay (ungestörte Wiederfindung, fehlende TG-Antikörper)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kung. Die Kombination aus klinisch-pathologischen Faktoren und den genannten Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens erlaubt hier eine individualisierte Herangehensweise zur Planung der Behandlung und der Nachsorge sowie zur patientenbezogenen Prognoseabschätzung.

Weiterführende Diagnostik und Nachsorge

Ein persistierend erhöhter oder ein erneut nachweisbarer Thyreoglobulinspiegel weckt allgemein den Verdacht auf eine persistierende Erkrankung, ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung. In diesem Fall kann die Radioiodganzkörperszintigrafie zum Nachweis oder Ausschluss von radioiodspeichernden Metastasen oder eines Rezidivs dienen. Bei einem Anstieg des stimulierten Thyreoglobulinspiegels im Verlauf über 5–10 ng/ml kann, in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil, auch eine probatorische Radioiodtherapie mit Aktivitäten von 3,7 bis 7,4 GBq Iod-131 in Erwägung gezogen werden. Ziel der probatorischen RIT ist, etwaige Metastasen bei hoher Iod-131-Aktivität zu lokalisieren und ggf. chirurgisch zu entfernen oder, bei chirurgisch nicht behandelbaren Metastasen, die direkte therapeutische Wirkung des Radioiods zu nutzen. Mit diesem Ansatz gelingt die Lokalisation von Metastasen bei ca. 50 % der Patienten mit erhöhten TG-Werten trotz zuvor unauffälliger diagnostischer Iod-131-Ganzkörperszintigrafie. Bei posttherapeutisch fehlender Radioiodspeicherung sollte auf weitere Iod-131-Therapien verzichtet werden. Sinn und Effektivität einer Radioiodtherapie bei einer Thyreoglobulinerhöhung ohne im Szintigramm sichtbare Iodspeicherung sind umstritten [10–12].

Bei fehlender Radioiodspeicherung muss mit anderen bildgebenden Verfahren, wie Sonografie, Computertomografie (ggf. mit Kontrastmittelgabe), Kernspintomografie, Skelettszintigrafie oder – vorzugsweise – Positronenemissionstomografie (PET/CT) mit 18F-FDG, eine Lokalisationsdiagnostik des vermuteten Rezidivs oder der Metastasen angeschlossen werden [13–15]. Durch eine ergänzende rhTSH-Stimulation kann die Sensitivität der FDG-PET/CT gesteigert werden [16].

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.

Literatur

1 Pagano L, Klain M, Pulcrano M et al (2004) Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. Minerva Endocrinol 29: 161–174

2 Luster M, Lippi F, Jarzab B et al (2005) rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. Endocr Relat Cancer 12: 49–64

3 Dueren C, Dietlein M, Luster M et al (2010) The use of thyrogen in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: an intraindividual comparison of clinical effects and implications of daily life. Exp Clin Endocrinol Diabetes 118(8): 513–519

4. Kloos RT, Mazzaferri EL (2005) A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab 90(9): 5047–5057

5. Castagna MG, Brilli L, Pilli T et al (2008) Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 93(1): 76–81

6 Mazzaferri EL, Kloos RT (2002) Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? J Clin Endocrinol Metab 87(4): 1490–1498

7 Wartofsky (2002) rhTSH-Stimulated Thyroglobulin Study Group. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. Thyroid 12(7): 583–590

8 Verburg FA, Stokkel MP, Düren C et al (2010) No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(2): 276–283

9 Tuttle RM, Tala H, Shah J et al (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. Thyroid 20(12): 1341–1349

10 Mazzaferri EL (2005) Empirically treating high serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 46: 1079–1088

11 Lind P (2003) Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated? Eur J Nucl Med Mol Imaging 30: 157–160

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

12 Biermann M, Schober O (2003) Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated? Eur J Nucl Med Mol Imaging 30: 160–163
13 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
14 Paschke R, Reiners C, Fuhrer D et al (2005) Empfehlungen und offene Fragen in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenknoten – Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Dtsch Med Wochenschr 130: 1831–1836
15 Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M et al (2013) Diagnostic value and therapeutic impact of 18F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. Nuklearmedizin 52: 1–6
16 Petrich T, Börner AR, Otto D et al (2002) Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29(5): 641–647

Operative Primärtherapie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PDTC)

A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Ladurner

Allgemeine Vorbemerkungen

Das wenig differenzierte Karzinom der Schilddrüse (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) wird aufgrund seiner höheren Aggressivität und der daraus resultierenden schlechteren Prognose von den differenzierten – papillären (PTC) und follikulären (FTC) – Karzinomen abgegrenzt [1, 2, 3]. Es wird hinsichtlich seiner Morphologie und des biologischen Verhaltens zwischen den gut differenzierten und den undifferenzierten (anaplastischen) Karzinomen (ATC) eingestuft. Unter den Karzinomen mit Follikelzellursprung tritt es mit einer Häufigkeit von 5–7 % auf, wobei erhebliche geografische Unterschiede bestehen (z. B. Italien > 15 %, Japan < 1 %) [1,3].

PDTC können sowohl de novo, als auch aus papillären bzw. follikulären Karzinomen entstehen und wahrscheinlich auch weiter zum anaplastischen Karzinom dedifferenzieren [1].

Frauen sind 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Männer, der Altersgipfel liegt in der 5. bis 6. Dekade. 80 % der Tumoren produzieren Thyreoglobulin [1, 2]. Typisch für das PDTC ist ein solides, trabekuläres oder insuläres Wachstum [1, 2, 3]. Mikroskopisch zeigen die Tumoren Nekrosen, eine erhöhte Mitoserate von > 3/10 HPF und/oder spezifische Kernveränderungen [4]. Lymphknotenmetastasen, frühe Lungen- und Skelettmetastasen und die verminderte Fähigkeit zur Iodspeicherung sind häufig [1].

Infolge der hohen Aggressivität und der verminderten Fähigkeit zur Iodspeicherung steht die radikale chirurgische Vorgehensweise mit der Intention einer kompletten Entfernung des Primärtumors und der betroffenen lokoregionären Lymphknoten im Rahmen der Primärtherapie im Vordergrund. Dies gilt sowohl für Tumoren, die auf die Schilddrüse begrenzt sind, als auch für organüberschreitendes Tumorwachstum. Nekrosen und eine erhöhte Mitoserate sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [4]. Weitere ungünstige Prognosefaktoren sind Alter (> 45 Jahre), Tumorgröße (> 4 cm), extrathyreoidales Wachstum, Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, fehlende Thyreoglobulinproduktion sowie der Verlust der Iodspeicherung [1, 5, 6, 9–11].

Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensraten sind mit 50 %, 34 % und < 10 % im Vergleich zu den differenzierten Karzinomen deutlich schlechter (95 %, 86 %, 81 %) [1].

Die vorliegende Datenlage zu Diagnostik, Therapie und Prognose des PDTC stützt sich fast ausschließlich auf retrospektive Studien mit geringen und zum Teil schlecht selektierten Kollektiven, sodass alle Empfehlungen nur einen geringen Evidenzgrad aufweisen können.

Histopathologische Diagnose

Die histopathologischen Kriterien zur sicheren Abgrenzung des PDTC gegenüber den gut differenzierten und insbesondere gegenüber den anaplastischen Karzinomen sind klar definiert. In Turin wurde hierzu im Jahre 2006 ein Vorschlag zu einheitlichen diagnostischen Kriterien erarbeitet (Turiner Kriterien, [1]), der inzwischen international etabliert und validiert ist. In zwei 2011 publizierten Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß schlecht differenzierter Komponenten in einem ansonsten gut differenzierten Tumor die Prognose negativ beeinflussen kann [7, 8]. Eine signifikante Prognoseverschlechterung resultiert bereits, wenn in einem vermeintlich differenzierten Schilddrüsenkarzinom nur mehr als 10 % des histologisch unter-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

suchten Gewebes die Turiner Kriterien erfüllen. Die Prognose entspricht dann der bei Befunden mit mehr als 50 % schlecht differenzierten Anteilen [7, 8].

Die histologische Diagnosesicherung des PDTC und insbesondere die sichere Abgrenzung gegenüber dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom erfolgt in der Regel erst nach kompletter Aufarbeitung des paraffinfixierten Gewebes.

Klinische Präsentation

PDTC befinden sich bei Diagnosestellung häufig bereits in fortgeschrittenen Stadien mit organüberschreitendem Wachstum (50–75 %) und Infiltration in die Umgebung. Nicht selten liegt eine Rekurrensparese vor! Das diagnostische Vorgehen unterscheidet sich nicht von dem bei differenzierten Karzinomen (Sonografie, Szintigrafie, FNP-Zytologie, HNO-Konsil, Serumkalzium) [9]. Bei V. a. organüberschreitendes Wachstum, retrosternale Ausdehnung und/oder Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sollten eine MRT von Hals und Mediastinum sowie gegebenenfalls die endoskopische Abklärung des Aerodigestivtraktes erfolgen.

Resektionsausmaß und Lymphadenektomie

Unabhängig von der Primärtumorgröße wird beim PDTC die radikale extrathyreoidale Thyreoidektomie, ggf. mit (Teil)Resektion der geraden Halsmuskulatur als der onkologisch adäquate Eingriff empfohlen [9–11]. Die Rationale hierfür sind häufiges kapselüberschreitendes Wachstum (50–75 %), eine Primärtumorgröße >4 cm bei der Mehrzahl der Patienten (60–80 %) und das gehäufte Auftreten von Lymphknoten- (50–70 %) sowie Fernmetastasen (bei ca. 50 % der Patienten) [1, 5, 6, 9, 11]. Da nur durch die wirklich vollständige Entfernung der Schilddrüse eine postoperative Radioiodtherapie ermöglicht wird, sollte von diesem Vorgehen nicht abgewichen werden. Erfolgt die endgültige histologische Diagnosesicherung eines PDTC nach einem primär subtotalen Resektionsverfahren erst postoperativ, so ist eine Komplettierungsthyreoidektomie unbedingt erforderlich.

Das PDTC weist mit 50–70 % eine sehr hohe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen auf. Die Effektivität der Radioiodtherapie ist jedoch gegenüber dem DTC durch die verminderte bzw. zum Teil fehlende Iodspeicherung der Tumorzellen deutlich herabgesetzt. Vor diesem Hintergrund stellt die prophylaktische systematische zentrale Lymphknotendissektion (Kompartment K1a und K1b) einen integralen Bestandteil der Primäroperation dar. Bei bereits vorliegendem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen im zentralen Kompartment (Sonografie, MRT etc.) ist die therapeutische Ausräumung des betroffenen Kompartments indiziert (vgl. Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“) [9–11]. Bei klinisch oder bildgebend suspekten Lymphknoten in den lateralen Kompartments besteht die Indikation zur therapeutischen systematischen lateralen Kompartmentdissektion (K2 bzw. K3) [9].

Bei organüberschreitenden Tumoren sollte eine radikale Tumorentfernung mit R0-Resektion analog den Prinzipien beim differenzierten Karzinom angestrebt werden. Die aktuelle Datenlage lässt derzeit keine gesonderten Empfehlungen für das PDTC zu [9].

Postoperative Therapie und Diagnostik

Nach der onkologisch adäquaten Primäroperation sollten die Möglichkeiten der postoperativen Radioiodtherapie ausgeschöpft werden [9].

Für eine routinemäßige adjuvante Radiotherapie konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [1, 9]. Nach R1- oder R2-Resektion und fehlender Iodspeicherung bzw. im Fall irresektabler Rezidive sollte diese Option im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden [1, 9]. Insgesamt liegen aufgrund der Seltenheit der Tumoren und der tumorbiologischen Variabilität keine standardisierten radioonkologischen Therapieempfehlungen vor.

In der Rezidiv- und Metastasendiagnostik ist aufgrund der häufig fehlenden Radioiodspeicherung eine moderne Schnittbildgebung erforderlich (CT, MRT). Der Stellenwert der in diesem Setting zunehmend eingesetzten FDG-PET/CT ist noch nicht abschließend beurteilbar [12, 13].

Auf die therapeutischen Optionen bei zu geringer oder fehlender Speicherung des Radiopharmakons wird im Abschnitt „Therapie fortgeschrittener radioiodrefraktärer differenzierter Schilddrüsenkarzinome“ eingegangen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Hannallah J, Rose J, Guerrero MA (2013) Comprehensive literature review: recent advances in diagnosing and managing patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. Int J of Endocrinology: 317487
2 Volante M, Papotti M (2010) Poorly differentiated thyroid carcinoma: 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours. Endocr Pathol 21: 1–6
3 Schmid KW (2010) Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Onkologe 16: 644–656
4 Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM et al (2006) Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. Cancer 106: 1286–1295
5 Jung TS, Kim TY, Kim KW et al (2007) Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. Endocr J 54: 265–274
6 Lin JD, Chao TC, Hsueh C (2007) Clinical characteristics of poorly differentiated thyroid carcinomas compared with those of classical papillary thyroid carcinomas. Clin Endocrinol 66: 224–228
7 Dettmer M, Schmitt A, Steinert H et al (2011) Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? Am J Surg Pathol 35: 1866–1872
8 Tanaka K, Sonoco H, Saito W et al (2011) Analysis of outcome of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. ISRN Endocrinol 2011: 308029
9 Dralle H, Musholt TJ, Schabram et al (2013) German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. Langenbecks Arch Surg 398: 347–375
10 Machens A, Hinze R, Lautenschläger C et al (2001) Multivariate analysis of clinicopathologic parameters for the insular subtype of differentiated thyroid carcinoma. Arch Surg 136: 941–944
11 Sanders Jr EM, LiVolsi VA, Brierley J et al (2007) An evidence-based review of poorly differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 31: 934–945
12 Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A et al (2008) Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: the role of 124I-PET/CT and FDG-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 950–957
13 Treglia G, Annunziata S, Muoio B et al (2013) The Role of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Aggressive Histological Subtypes of Thyroid Cancer: An Overview. Int J Endocrinology: 856189

Therapie fortgeschrittener, radioiodrefraktärer differenzierter Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, A. Todica, J. Rauch, R. Gärtner

95 % der Schilddrüsenkarzinome sind differenzierte (papilläre, follikuläre) Schilddrüsenkarzinome (DTC), die aufgrund einer effektiven multimodalen Standardtherapie – basierend auf einer totalen Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion, gefolgt von einer ablativen Radioiodtherapie sowie einer risikoadaptierten Schilddrüsenhormontherapie – durch eine hervorragende 10-Jahres-Überlebensrate von mehr als 90 % charakterisiert sind. Rezidive treten bei etwa 10–15 % der Patienten auf, meist in der Halsregion als Lokalrezidiv oder Lymphknotenmetastasen; die Therapie stützt sich hierbei ebenfalls, wann immer möglich, auf die chirurgische Resektion, die Radioiodtherapie und ggf. auch externe Radiatio (siehe unten).

Fernmetastasen (in Lunge, Knochen, Gehirn) treten bei weniger als 10 % der Patienten auf; in 50 % dieser Fälle werden sie schon im Rahmen der Erstdiagnose erkannt. Bei Vorliegen von Fernmetastasen reduziert sich die 10-Jahres-Überlebensrate signifikant auf weniger als 15 %, insbesondere wenn diese keine Radioiodaufnahme- und/oder -speicherfähigkeit zeigen, was bei etwa zwei Drittel der Patienten mit Fernmetastasen im Laufe ihrer Erkrankung der Fall ist. Dies ist auf den Verlust der Expression des Natrium/Iodid-Symporters (NIS) zurückzuführen, der für die Radioiodaufnahme in die Schilddrüsenzellen verantwortlich ist [1]. Solange eine Radioiodaufnahmefähigkeit des Tumors besteht, stellt die Radioiodtherapie, neben einer TSH-suppressiven Schilddrüsenhormontherapie, die wichtigste Therapiesäule dar.

Wird ein DTC als radioiodrefraktär eingestuft, ist eine Radioiodtherapie nicht sinnvoll. Da das Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie insgesamt schlecht ist, werden neben der TSH-suppressiven L-Thyroxin-Therapie bei diesen Patienten – wann immer möglich – lokale Therapiemaßnahmen ausgeschöpft, wie chirurgische Therapiestrategien, stereotaktische Bestrahlungstherapie, Radiofrequenzablation sowie Chemo- oder Radioembolisation. Bei Knochenmetastasen kann nach den Leitlinien der *American Thyroid Association* und des *National Comprehensive Cancer Network* [2, 5] eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab in Erwägung gezogen werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei begrenzter Tumorlast, asymptomatischer Erkrankung und stabilem Krankheitsverlauf ist eine „Watch-and-wait"-Strategie mit bildgebenden und laborchemischen Kontrollen etwa alle 6 Monate zu empfehlen [2–5].

Strahlentherapie

Gemäß den Leitlinien der *American Thyroid Association* und des *National Comprehensive Cancer Network* ist eine externe Strahlentherapie indiziert bei primär inoperablen Patienten und bei Patienten mit einem nicht weiter resezierbaren Tumorrest im Bereich des Halses, der wahrscheinlich oder sicher kein Radioiod speichert. Bei Patienten über 45 Jahren kann, auch ohne makroskopischen Tumorrest, bei primär extrathyreoidaler Tumorausdehnung, Radioiodnegativität sowie hoher Wahrscheinlichkeit eines verbliebenen mikroskopischen Befalls und daher hohem Lokalrezidivrisiko eine externe Strahlentherapie indiziert werden [2, 5].

Wenn technisch möglich, sollte eine IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder VMAT (volumetric modulated arc therapy, volumenmodulierte Rotationsbestrahlung) unter regelmäßiger bildgestützter Lagekontrolle (IGRT, image guided radiotherapy) durchgeführt werden, um die Risikoorgane wie Rückenmark, Plexus, Ösophagus und Speicheldrüsen maximal zu schonen. Mittels simultanem, integriertem Boost auf makroskopischen Tumor oder R1-Regionen können die Risikostrukturen zusätzlich geschont und die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden.

Bei metastatisch bedingter Frakturgefährdung, Schmerzen oder bestehenden bzw. drohenden neurologischen Komplikationen wie Querschnittsymptomatik oder Kaudasyndrom durch Lysen oder intraspinale Raumforderungen sollte die perkutane Strahlentherapie ossärer und intraspinaler Metastasen durchgeführt werden. Insbesondere bei Knochenmetastasen sehen wir die Indikation für die Strahlentherapie [6]. Aufgrund der relativ günstigen Überlebensprognose auch bei Fernmetastasierung sollte bei einer Oligometastasierung eine lokale intensive Therapie mit Gesamtdosen bis 50 Gy in konventioneller Fraktionierung erfolgen. Bei zerebralen Filiae ist das Ansprechen nach der Ganzhirnbestrahlung oder der lokalen stereotaktischen Strahlentherapie vergleichbar mit dem bei anderen Entitäten, bei allerdings geringen Fallzahlen [7].

Chemotherapie

Nach den aktuellen Leitlinien (ATA, NCCN) wird eine konventionelle Chemotherapie als Erstlinientherapie nicht mehr empfohlen [2, 5]. Bezüglich neuer chemotherapeutischer Ansätze wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie unter der Leitung von *Prof. Dr. Hartmann* vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel in Kooperation mit der *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft* die Effektivität einer Kombination aus Pemetrexed und Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenen, radioiodrefraktären differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen geprüft (Panthera-Studie). Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

Molekular gezielte Therapien

Auf dem Boden der zunehmenden Charakterisierung zentraler Signaltransduktionswege und molekularer Targets wurde in den letzten Jahren eine Reihe molekular gezielter Therapien untersucht, mit zum Teil vielversprechenden Ergebnissen, wodurch – insbesondere auch mit der Zulassung von Sorafenib und Lenvatinib – eine neue Ära in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen, radioiodrefraktären DTC begonnen hat.

Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (molekulare Targets: VEGFR-1, -2, -3, PDGFR β, RAF, RET). Vielversprechende Phase-II-Studien [8–11] waren die Basis für die Durchführung einer randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie (DECISION-Studie) bei Patienten mit radioiodrefraktärem DTC. 417 Patienten, die einen Tumorprogress (nach RECIST) innerhalb von 14 Monaten gezeigt hatten, wurden randomisiert (Sorafenib-Dosis 2 x 400 mg/Tag). Vortherapien mit anderen molekular gezielten Therapien oder Chemotherapie waren nicht gestattet. Der primäre Endpunkt wurde erreicht mit der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) auf 10,8 Monate im Therapiearm vs. 5,8 Monate im Placeboarm, mit Tumorstabilisierung bei 42 % der Patienten und partieller Remission bei 12,2 %; Komplettremissionen gab es nicht. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich nicht, mit der Einschränkung der statistischen Analyse durch das Cross-over-Design.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nebenwirkungen traten bei 98,6 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf und erforderten bei 66,2 % eine Therapiepause, bei 64,3 % eine Dosisreduktion und bei 18,8 % den Therapieabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Alopezie, Hautausschlag, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und Hypertonie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten dabei bei 37,2 % der Patienten im Sorafenib-Arm auf, zu denen auch Sekundärmalignome gehörten, wie Plattenepithelkarzinome der Haut. Eine TSH-Erhöhung, die eine L-T4-Dosisanpassung erforderte, wurde bei 33,3 % der Patienten im Sorafenib-Arm berichtet.

Tumormutationsanalysen für BRAF- und RAS-Mutationen zeigten keine Korrelation mit dem therapeutischen Ansprechen auf Sorafenib. Die Thyreoglobulinserumwerte korrelierten mit dem therapeutischen Ansprechen und eignen sich als pharmakodynamischer Biomarker [12].

Diese Ergebnisse führten im Jahr 2014 auch in Europa zur Zulassung von Sorafenib als erste molekular gezielte Therapie beim progredienten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, radioiodrefraktären DTC.

Lenvatinib

Als weiterer oraler TKI mit einem etwas anderen molekularen Targetprofil (VEGFR-1, -2, -3, RET, PDGFR β, c-KIT, FGFR-1, -2, -3, -4) wurde Lenvatinib nach einer erfolgreichen Phase-II-Studie [13] in einer internationalen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (SELECT-Trial) untersucht, in die 392 Patienten mit progredientem (innerhalb von 13 Monaten) radioiodrefraktärem DTC eingeschlossen wurden (Dosis Lenvatinib 24 mg/Tag). Im Gegensatz zur DECISION-Studie waren Vortherapien mit anderen TKI oder Chemotherapie zugelassen. Auch hier wurde Patienten im Placeboarm bei Progress eine open-label Lenvatinib-Gabe ermöglicht (sogenanntes Cross-over).
Es zeigte sich eine erstaunliche PFS-Verlängerung um 14,7 Monate auf 18,3 Monate im Lenvatinibarm versus 3,6 Monate im Placeboarm, mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) in der Lenvatinib-Gruppe von beachtlichen 64,8 %, die auch vier Komplettremissionen einschloss. Eine Tumorstabilisierung wurde bei zusätzlichen 23 % der Patienten im Lenvatinibarm erreicht. Wichtig ist, dass eine PFS-Verlängerung beobachtet wurde unabhängig davon, ob eine Vortherapie mit VEGF-gerichteten Therapien durchgeführt worden war oder nicht.
Eine signifikante Verlängerung des OS für die Gesamtstudienpopulation wurde nicht beobachtet, wiederum mit der eingeschränkten statistischen Analyse durch das Cross-over-Design. Interessant sind dabei jedoch aktuelle Analysen, die auf eine Verlängerung des OS bei älteren Patienten (> 65 Jahre) hinweisen, was jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden kann.
Nebenwirkungen traten bei 97 % der Patienten im Therapiearm auf, schwerwiegende Nebenwirkungen bei 75,9 %, dabei waren am häufigsten Hypertonie, Diarrhoe, Müdigkeit, Appetitverlust, Gewichtsabnahme sowie Übelkeit. Weitere wichtige Nebenwirkungen waren Proteinurie, thromboembolische Ereignisse, Nierenversagen, Leberversagen, gastrointestinale Fisteln, QT-Zeit-Verlängerung. Dies erforderte eine Dosisreduktion bei 67,8 %, eine Therapieunterbrechung bei 82,4 % und einen Therapieabbruch bei 14,2 % der Patienten. Im Lenvatinibarm traten 20 Todesfälle auf, wobei 6 Todesfälle auf die Therapie zurückgeführt wurden [14].
Auf dem Boden dieser Daten erfolgte im Mai 2015 die Zulassung für Lenvatinib auch in Europa für die Behandlung des fortgeschrittenen, radioiodrefraktären DTC.

Weitere Substanzen für den individuellen Heilversuch

Bei Versagen der zugelassenen Substanzen Sorafenib und Lenvatinib stehen auf dem Boden vielversprechender Ergebnisse in Phase-II-Studien eine Reihe weiterer Substanzen zur Off-label-Anwendung im individuellen Heilversuch zur Verfügung, was auch vom *National Comprehensive Cancer Network* empfohlen wird [5]. Hierzu gehören Pazopanib [15], Sunitinib [16, 17], Vandetanib [18], Axitinib [19, 20] und ggf. auch Cabozantinib [21], Everolimus [22] sowie Vemurafenib [23].
In seltenen Fällen weisen Schilddrüsenkarzinome eine gesteigerte Somatostatinrezeptor-Expression auf. Haben die vormals differenzierten Schilddrüsenkarzinome ihre Iodspeicherfähigkeit verloren, kann bei positivem Nachweis einer ausreichenden Somatostatinrezeptor-Expression (z. B. in der Ga-68-DOTA-TATE-PET/CT) eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit Lu-177-DOTA-TATE im Rahmen eines individuellen Heilversuchs

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

angeboten werden [24]. Hierfür eignen sich insbesondere Patienten, deren Tumorlast für eine TKI-Therapie noch nicht ausreichend ist, die jedoch einen Krankheitsprogress aufweisen. Die routinemäßige Anwendung der PRRT kann jedoch nicht empfohlen werden, da hierzu die Datenlage noch sehr gering ist und derzeit wenig valide Studien hinsichtlich des Therapieansprechens vorhanden sind. Im Rahmen eines individuellen Heilversuchs kann, bei sonst fehlenden Therapiemöglichkeiten, die Durchführung der PRRT jedoch interdisziplinär diskutiert werden.

Re-Etablierung der Radioiodtherapie

Nach bisherigen Ergebnissen scheint die aberrante Aktivierung des MAPK-Signaltransduktionsweges eine Schlüsselrolle beim Verlust der NIS-vermittelten Radioiodspeicherung beim fortgeschrittenen, radioiodrefraktären DTC zu spielen (siehe oben) [1, 4]. Dies war die Grundlage für eine Pilotstudie mit dem MEK1/2-Inhibitor Selumetinib, mit dem Ziel, durch Hemmung der aberranten MAPK-Aktivierung bei Patienten mit radioiodrefraktärem DTC eine NIS-vermittelte Radioiodspeicherung wiederherzustellen. 12 von 20 Patienten zeigten dabei eine signifikante Steigerung der Radioiodaufnahme in den Metastasen mit therapeutisch relevanter Radioiodspeicherung bei 8 Patienten, von denen 5 nach Iod-131-Therapie eine partielle Remission und 3 Patienten eine Tumorstabilisierung zeigten [25]. Zur Bestätigung dieser Proof-of-Principle-Studie läuft in den USA aktuell eine Multicenterstudie.
Auch der BRAF-Inhibitor Dabrafenib zeigte in einer kleinen Pilotstudie mit 10 Patienten mit radioiodrefraktärem papillären Schilddrüsenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation vielversprechende Ergebnisse mit der Induktion einer Radioiodaufnahmefähigkeit in Metastasen bei 6 Patienten [26]. Diese Substanz steht nach Zulassung für das metastasierte maligne Melanom für einen individuellen Heilversuch beim radioiodrefraktären DTC zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

Die Daten der DECISION- und SELECT-Studie können nur vorsichtig miteinander verglichen werden, weshalb eine direkte Vergleichsstudie wünschenswert wäre, dennoch sprechen die deutlich besseren Daten bzgl. PFS und ORR von Lenvatinib für eine überlegene therapeutische Effektivität. Bei etwa gleicher Nebenwirkungsrate unterscheiden sich die Nebenwirkungsprofile, was bei der Therapieentscheidung und im Management der Patienten berücksichtigt werden sollte. Detaillierte Analysen langfristiger kumulativer Toxizitäten sowie vergleichende Lebensqualitätsanalysen wären wünschenswert. Auch wenn der Einsatz der TKI das Management von Patienten mit fortgeschrittenen, radioiodrefraktären DTC entscheidend verändert hat, sollte berücksichtigt werden, dass Komplettremissionen bisher nur für Lenvatinib sehr selten beschrieben wurden und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bisher für keine der genannten Substanzen schlüssig gezeigt werden konnte. Darüber hinaus gibt es keine Evidenz für eine Verbesserung des Therapieeffektes bei früherem Therapiebeginn. Dies ist abzuwägen gegenüber der hohen Lebensqualität, die Patienten mit fortgeschrittenen, radioiodrefraktären DTC mit oft sehr langen stabilen Verläufen aufweisen. Angesichts der nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofile aller genannten TKI und einem klinisch relevanten Mortalitätsrisiko wird daher auch nach der Zulassung von Sorafenib und Lenvatinib der Einsatz molekular gezielter Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem, radioiodrefraktärem DTC auch in den aktuellen internationalen Leitlinien [2, 5] erst dann empfohlen, wenn ein signifikanter Progress bei hoher Tumorlast vorliegt, alle anderen nebenwirkungsärmeren palliativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden und eine Watch-and-wait-Strategie nicht mehr sinnvoll ist. Die individuelle Behandlungsstrategie sollte im interdisziplinären Team nicht zuletzt auch unter besonderer Berücksichtigung des Patientenwunsches nach ausführlicher Aufklärung und vorsichtiger Risiko-Nutzen-Abwägung erarbeitet werden, auch mit dem Ziel, geeignete Patienten in kontrollierte klinische Studien einzuschließen. Um eine individuelle Therapieplanung und ein optimales standardisiertes Nebenwirkungsmanagment sicherzustellen, wird dringend empfohlen, Patienten mit fortgeschrittenem, radioiodrefraktärem DTC an spezialisierte Zentren mit einem interdisziplinären Expertenteam anzubinden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Spitzweg C, Morris JC (2002) The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. Clin Endocrinol 57: 559–574
2 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2015) American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26: 1–133
3 Haugen BR, Sherman SI (2013) Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. Endocr Rev 34: 439–455
4 Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC et al (2014) Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. Lancet Diabetes Endocrinol 2: 830–842
5 Haddad RI, Lydiatt WM, Bischoff L et al (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1.2017. www.NCCN.org
6 Brierley JD, Tsang RW (1999) External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. Semin Surg Oncol 16: 42–49
7 McWilliams RR, Giannini C, Hay ID et al (2003) Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 98: 356–362
8 Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV et al (2009) Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol 27: 1675–1684
9 Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A et al (2008) Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 26: 4714–4719
10 Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H et al (2009) Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 161: 923–931
11 Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A et al (2011) Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. Eur J Endocrinol 165: 315–322
12 Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al (2014) Sorafenib in radioactive-iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet 384: 319–328
13 Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B et al (2015) A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. Cancer 121(16): 2749–2756
14 Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 372: 621–630
15 Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al (2010) Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol 11: 962–972
16 Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ et al (2008) Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. J Clin Oncol 26: Suppl Abstract 6025
17 Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH et al (2010) Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 16: 5260–5268
18 Leboulleux S, Bastholt L, Krause T et al (2012) Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 13: 897–905
19 Cohen EEW, Rosen LS, Vokes EE et al (2008) Axitinib is an active traetment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol 26: 4708–4713
20 Locati LD, Licitra L, Agate L et al (2014) Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. Cancer 120: 2694–2703
21 Cabanillas ME, Brose MS, Holland J et al (2014) A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 24: 1508–1514
22 Lorch JH, Chau N, Hanna G et al (2016) A multicenter phase II study of everolimus in patients with aggressive thyroid cancer and genetic analysis. 86th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Abstract no 14
23 Brose M, Cabanillas ME, Cohen EE et al (2016) Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 17: 1272–1282
24 Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR et al (2013) Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. Am J Nucl Med Mol Imaging 4(1): 39–52
25 Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al (2013) Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 368: 623–632
26 Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al (2015) Redifferentiation of iodine-refractory BRAFV600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 21: 1028–1035

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome

R. Ladurner, J. Rauch, T. Negele, D. Krenz, C. Spitzweg, J. Stemmler

Das undifferenzierte (anaplastische) Schilddrüsenkarzinom (ATC) gehört zu den bösartigsten Tumoren mit einer krankheitsspezifischen Mortalität von beinahe 100 %. Es macht weniger als 2 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren rückläufig, was vermutlich teilweise auf eine differenziertere pathologische Klassifikation der anaplastischen Karzinome, eine bessere Diagnostik und Therapie differenzierter Tumoren sowie eine verbesserte Iodversorgung zurückzuführen ist [1, 2]. Das ATC tritt besonders bei älteren Patienten um das 65. Lebensjahr auf; nur 10 % der Patienten sind jünger als 50 Jahre. Der überwiegende Anteil der Patienten (60–70 %) sind Frauen [3, 4]. 20 % der Patienten hatten in der Vorgeschichte bereits ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom und bei 20–30 % der Patienten wird ein synchrones differenziertes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert.

Das 1- und 5-Jahres-Überleben der Patienten beträgt 20–25 % bzw. 5 %, das mediane Überleben weniger als 6 Monate [1]. Im Gegensatz zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind ATC in der Regel TTF1-negativ (thyroidaler Transskriptionsfaktor 1) und bilden kein Thyreoglobulin.

ATC entstehen meist aus differenzierten oder schlecht differenzierten Karzinomen (PDTC) follikulären Ursprungs als Folge einer Akkumulation von Mutationen [5–7]. Mutationen in BRAF- und RAS-Onkogenen (sogenannte driver mutations) finden sich auch schon bei differenzierten Karzinomen und legen nahe, dass es sich dabei um frühe Mutationen in der Tumorgenese handelt.

Neben aktivierenden Mutationen von BRAF und RAS sind ATC durch häufige Mutationen in TP53, TERT-Promoter, Effektoren des PI3K-AKT-mTOR-Signalweges und Genen charakterisiert, die in der epigenetischen Regulation, wie Komponenten des SWI/SNF-Komplexes und der Histon-Methyltransferasen, involviert sind. Auch Mutationen von EIF1AX, einer Komponente des Translations-Präinitiierungs-Komplexes, sind häufig beim anaplastischen und schlecht differenzierten Schilddrüsenkarzinom und treten häufig gemeinsam mit RAS-Mutationen auf [6, 7]. Die Aktivierung des RAS-RAF-MAPK-Signaltransduktionsweges und eine gesteigerte EGF-Rezeptor- und VEGF-Expression scheinen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des Tumors zu spielen [8]. PIK3CA- und PTEN-Genmutationen finden sich sowohl bei differenzierten als auch bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen. Eine TP53-Mutation dagegen findet sich fast ausschließlich bei ATC und stellt damit wahrscheinlich ein spätes Ereignis in der Dedifferenzierung dar [9, 10].

Prognosefaktoren

Patienten, bei denen der Tumor auf die Schilddrüse beschränkt ist oder nur lokal in das umgebende Fett und Bindegewebe einwächst, haben eine bessere Prognose als Patienten mit Nachweis von Fernmetastasen. Die Größe des Tumors ist umgekehrt proportional zum Überleben. So haben Patienten mit einer Tumorgröße unter 6 cm ein 2-Jahres-Überleben von 25 %, im Gegensatz zu 3–15 % bei einer Tumorgröße von mehr als 6 cm [11]. Als weitere negative Prognosefaktoren wurden ein Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht, extrathyreoidale Ausbreitung, Leukozytenzahl > 10 000/µl, Irresektabilität des Primärtumors und Dyspnoe bei Diagnose identifiziert [12, 13]. Ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom in der Vorgeschichte scheint die Prognose nicht zu beeinflussen [14].

Präoperative Abklärung

Die meisten Patienten mit einem ATC präsentieren sich mit einem schnell wachsenden Halstumor, Dyspnoe, Dysphagie und Schmerzen. Weitere lokale Tumormanifestationen können eine Stimmlippenlähmung durch Infiltration des Nervus laryngeus recurrens, ein Horner-Syndrom durch Infiltration der zervikalen Sympathikusfasern oder eine zerebrale Ischämie durch Gefäßkompression oder -infiltration sein. 40 % der Patienten haben bei Diagnose eine zervikale Lymphadenopathie, 43 % bereits Fernmetastasen (Lunge, Knochen, Hirn) [15].

Differenzialdiagnostisch sollten Lymphome, ein medulläres oder gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom, ein Larynxkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse und Melanommetastasen in Betracht gezogen werden [10]. Die Diag-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nose ergibt sich in der Regel durch die klinische Untersuchung und eine Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) bzw. durch eine Stanzbiopsie, die eine hohe Sensitivität von 90 % aufweisen [16]. In Ausnahmefällen muss eine offene Biopsie durchgeführt werden, um an ausreichend repräsentativem Material die Diagnose zu sichern.

Die Labordiagnostik sollte ein Blutbild, Leber-, Gerinnungs- und Schilddrüsenwerte beinhalten. Mittels hochauflösendem Ultraschall können die Tumorgröße bestimmt, die zervikalen Lymphknoten untersucht und der Bezug des Tumors zu den angrenzenden Halsgefäßen und der Trachea beurteilt werden [2]. Für eine exakte Beurteilung der lokalen Tumorgröße und des Ausmaßes der Infiltration des Aerodigestivtraktes ist eine Schnittbilddiagnostik als Kernspin- oder Computertomografie (mit Kontrastmittel!) notwendig. Alle anaplastischen Schilddrüsenkarzinome werden in der aktuellen UICC-Klassifikation als T4-Tumoren klassifiziert (T4a: intrathyreoidales anaplastisches Karzinom, T4b: extrathyreoidales anaplastisches Karzinom).

Die intravenöse Gabe iodhaltiger Kontrastmittel im Rahmen einer CT des Halses ist bei gesichertem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom hilfreich und unbedenklich, da eine postoperative Radioiodtherapie aufgrund der fehlenden Radioiodspeicherung nicht sinnvoll ist und selbst bei Vorliegen differenzierter Anteile die Therapie des ATC im Vordergrund steht.

Ergibt sich ein Anhalt für eine Infiltration von Larynx, Trachea und/oder Ösophagus (Infiltration des Aerodigestivtraktes), sollte eine endoskopische und endosonografische Untersuchung zum Ausschluss bzw. zur Abschätzung des Ausmaßes der Tumorinfiltration erfolgen. Die Sicherung eines intraluminalen Befalls der Trachea oder des Ösophagus bedeutet in der Regel Irresektabilität und ergibt die Indikation für ein palliatives Therapiekonzept. Die Infiltration sollte bei suspekten Befunden immer bioptisch gesichert werden.

Die Schnittbildgebung des Primärtumors wird durch ein komplettes Tumorstaging ergänzt, in der Regel als konventionelle CT von Schädel, Thorax, Abdomen und Becken. Falls verfügbar, sollte wegen der besseren Detektion von Metastasen ein 18F-FDG-PET/CT zum Metastasenscreening durchgeführt werden [10].

Multimodale Therapiekonzepte

Patienten mit ATC sollten immer von einem interdisziplinären Team betreut werden. Die Therapie des ATC ist grundsätzlich multimodal, es existiert bislang jedoch keine evidenzbasierte Therapie. Möglichst schnell nach Diagnosestellung wird ein multimodales Therapiekonzept (Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie, Palliativmedizin) mit ausführlicher Aufklärung des Patienten erstellt. Dabei ist von höchster Priorität, den Patientenwunsch – insbesondere im Hinblick auf die Aggressivität des therapeutischen Vorgehens – unter Abwägung von Morbiditätsrisiko, Lebensqualität und möglichem Vorteil zu berücksichtigen. Wegen der enormen Aggressivität des Tumors darf vor Therapiebeginn nicht unnötig Zeit verloren gehen. Dies gilt insbesondere für die notwendigen diagnostischen Maßnahmen, wie auch für die interdisziplinären Therapieentscheidungen.

Aufgrund der Seltenheit des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms und der großen interdisziplinären Herausforderung ist die Therapie in Deutschland sehr heterogen und erfolgt nach ortsspezifischen Präferenzen. Mehrere Schilddrüsenzentren in Deutschland haben daher ein ATC-Behandlungsprotokoll (Abbildung 10) erstellt und mit der *Sektion Schilddrüse der DGE* und der *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft* mit dem Ziel abgestimmt, eine Vereinheitlichung der Therapie beim ATC zu erreichen und Behandlungs- und Patientendaten prospektiv zu erfassen [17]. Zur referenzpathologischen Beurteilung hat sich das Institut für Pathologie in Essen bereit erklärt, das im Rahmen dieses Behandlungsprotokolls auch eine molekulare Diagnostik durchführt. Diese zielt darauf ab, Zielmoleküle zu identifizieren, die eine molekular zielgerichtete Therapie ermöglichen könnten.

Chirurgische Therapie

Die Patienten kommen in der Regel mit Spätsymptomen zur Operation: 24 % weisen bei der klinischen Untersuchung einen Stridor, 54 % eine Lymphknotenmetastasierung und 40 % eine Dysphagie auf. Bei 35 % der Patienten ist der Tumor größer als 4 cm und die Mehrzahl der Patienten hat bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Tumorleiden. Am häufigsten finden sich Metastasen in der Lunge (90 %). Knochenmetastasen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

werden bei 5–15 % der Patienten, Hirnmetastasen bei 5 % beobachtet [2]. Darüber hinaus finden sich Metastasen in Haut, Leber, Nieren, Pankreas, Herz und Nebennieren.

Bei Patienten mit präoperativ gesichertem ATC sind folgende Situationen für die Entscheidung der chirurgischen Strategie von Bedeutung:

1. Der Tumor ist auf die Schilddrüse begrenzt. Im Staging mit CT oder FDG-PET/CT findet sich kein Hinweis für Fernmetastasen (T4a: intrathyreoidales anaplastisches Karzinom). Die Indikation zur Operation ist gegeben. Die Resektabilität des Tumors sollte – entsprechend dem Vorgehen bei gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (s. dort) – eine totale Thyreoidektomie mit systematischer, therapeutischer Lymphadenektomie im zentralen und ipsilateralen Halskompartment umfassen, da bei etwa 20 % der Patienten mit ATC gleichzeitig ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom gefunden wird und durch die komplette Tumorresektion (R0/R1) ein Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens sowohl mit als auch ohne kombinierte Chemo- und Radiotherapie gezeigt werden konnte. Allerdings sollte bei bereits vorbestehender tumorbedingter einseitiger Rekurrensparese oder resektionsbedingter intraoperativer Verletzung des Nervs ggf. (bei Begrenzung des Tumors auf einen Schilddrüsenlappen) nur eine Hemithyreoidektomie erfolgen oder Schilddrüsengewebe auf der Seite des intakten Stimmbandnervs zurückgelassen werden, um das Risiko einer beidseitigen Rekurrensparese zu minimieren [11]. Entscheidend für die Beurteilung der Resektabilität ist eine ausreichende Erfahrung und operative Expertise des Chirurgen. Daher sollten Patienten mit anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen an Zentren mit erfahrenen Chirurgen operiert werden.
2. Der Tumor wächst auch extrathyreoideal. In der Staging-CT oder -FDG-PET/CT finden sich keine Fernmetastasen (T4b: extrathyreoidales anaplastisches Karzinom). Auch wenn durch chirurgische Maßnahmen der letale Verlauf der Erkrankung in der Regel nicht beeinflusst wird, kann bei lokoregionärer Erkrankung durch komplette Tumorresektion (R0/R1) – soweit diese mit geringer Morbidität erreicht werden kann – eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und/oder Gesamtüberlebens erreicht werden [14, 18, 19]. Jedoch sollten radikale, ausgedehnte Operationen mit Segmentresektion von Larynx, Trachea oder Ösophagus wegen der hohen Morbidität und eingeschränkten Lebensqualität bei fehlendem Überlebensvorteil nicht durchgeführt werden [10, 19]. Auch inkomplette Tumorresektionen oder ein Tumordebulking (R2) sind nicht sinnvoll und sollten vermieden werden. Erweiterte Resektionen sind nur in Ausnahmefällen und bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen sinnvoll. Ziel der erweiterten Resektion muss dann die lokoregionäre R0-Situation sein, welche eine gute Voraussetzung für die postoperative adjuvante Radio-/Chemotherapie darstellt. Die besten Ergebnisse in Bezug auf Überleben und lokale Tumorkontrolle haben Patienten mit lokoregionärer Erkrankung, die reseziert, bestrahlt und chemotherapiert werden. Obwohl ein gewisser Bias unterstellt werden kann, da in der Regel jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand und eingeschränkter Erkrankung auch aggressivere Chemotherapieschemata erhalten, zeigen die meisten Studien den Vorteil einer Kombinationsbehandlung aus Chirurgie und Strahlentherapie, mit oder ohne Chemotherapie [20–23].
   Aufgrund der aktuellen Daten sollten primär resektable Tumoren auch zuerst operiert und dann bestrahlt werden. Wegen des raschen Tumorwachstums sollte die Bestrahlung nach Abschluss der Wundheilung begonnen werden. Die Chemotherapie kann meist eine Woche nach der Operation eingeleitet werden [14].
3. Der Tumor ist lokal fortgeschritten. Bei Patienten mit primär irresektablem ATC ohne Fernmetastasen kann eine kombinierte „neoadjuvante" Radiochemotherapie zur lokalen Tumorkontrolle durchgeführt werden. Eine Resektion des Tumors kann bei Ansprechen der Therapie und Fehlen von Fernmetastasen erwogen werden [2, 20, 22, 24].
4. Der Tumor ist fernmetastasiert. Eine Operation ist nicht indiziert. Hier ist eine palliative Chemotherapie und externe Radiatio zu diskutieren.

Eine Besonderheit stellt die Diagnose des – nach Schilddrüsenresektion wegen eines nicht anaplastischen Tumors zufällig entdeckten – „inzidentellen", auf die Schilddrüse begrenzten, kleinen anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms dar. Sie ist sehr selten, da nur etwa 2–6 % aller ATC diese Kriterien

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

aufweisen. Bei Patienten mit lediglich einem kleinen Areal eines ATC in einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sollte eine totale Thyreoidektomie mit zentraler und ggf. lateraler Lymphadenektomie, entsprechend der Therapie des zugrunde liegenden differenzierten Karzinoms, erfolgen [10]. Eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie wird in dieser Situation aufgrund fehlender Daten kontrovers diskutiert. Eine kurzfristigere Nachsorge wird meist empfohlen [14].

Radio- und Radiochemotherapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Beim ATC ist immer eine perkutane Radiotherapie zu diskutieren, solange der Patient einen guten Allgemeinzustand bietet [24]. Dies gilt aufgrund der hohen Raten und des raschen Auftretens lokaler Tumorrezidive für organbegrenzte Tumoren unabhängig vom Ergebnis der Resektion (sowohl nach R0/R1-Resektion als auch nach inkompletter Debulking-Resektion) und auch für primär nicht resektable Tumoren. Die Bedeutung der aggressiven lokalen Therapie wird durch *Levendag* et al. verdeutlicht: Patienten, die nach Radiotherapie nicht tumorfrei waren, hatten nur eine mediane Überlebenszeit von 1,6 Monaten gegenüber 7,5 Monaten bei Patienten, die bei Therapieende zumindest lokal tumorfrei waren [19].

Eine möglichst radikale Tumorresektion scheint zwar prinzipiell bessere Ergebnisse zu erzielen als eine ausschließlich palliative Tumorreduktion, dennoch stellt sich dem Strahlentherapeuten in der postoperativen Situation häufig das Problem einer fulminanten Tumorprogression schon vor Abschluss der Wundheilung [19, 22].

In einigen Protokollen wurde über die erfolgreiche Anwendung einer präoperativen hyperfraktioniert-akzelerierten kombinierten Radiochemotherapie mit Adriamycin berichtet [25]. Allerdings ist auch unter dieser intensivierten Therapie ein Überleben über 2 Jahre hinaus selten. Die lokale Kontrollrate ist jedoch verbessert: Ergebnisse von über 50 % lokaler Kontrolle werden berichtet – bei einschränkend positiver Patientenselektion [22, 26].

Die amerikanische Schilddrüsengesellschaft empfiehlt in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2012 sowohl adjuvant nach kompletter Resektion als auch bei inoperablem Befund und Therapiewunsch eine Radiochemotherapie [14]. Je nach Therapieintention werden unterschiedliche Protokolle sowohl hinsichtlich der Bestrahlung als auch der Chemotherapie genannt. In der Zweitlinientherapie wird – falls möglich – der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen. 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 [27]. Diese Zahlen 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 Langzeitüberleben (10–20 % länger als 1–2 Jahre) und dauerhafte lokale Tumorkontrollen (40–60 %) mit multimodalen Konzepten auch unter Einsatz einer prä- oder postoperativen Radiochemotherapie erzielt werden, sollte ein aggressives Konzept, vor allem bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand, diskutiert werden [22, 26].

Aktuellere Studien liefern Hinweise auf eine höhere Effektivität bei Anwendung von Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel) zur Radiosensibilisierung, die alleine oder in Kombination mit Carboplatin oder Doxorubicin eingesetzt werden [14].

Strahlendosis und Dosierung der simultanen Chemotherapie

Es sollten Gesamtdosen von 66–70 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy pro Woche) oder von 50–56 Gy in akzeleriert-hyperfraktioniertem Schema (z. B. 2 x 1,4–1,6 Gy pro Tag, 5 x pro Woche) eingesetzt werden [20, 28–30]. Wegen des raschen Wachstums und der relativen Strahlenresistenz anaplastischer Schilddrüsenkarzinome wurden verschiedene Strahlenprotokolle angewandt, um die Dosis zu erhöhen und die Toxizität möglichst gering zu halten [31]. Wenn technisch möglich, sollte eine IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder VMAT (volumetric modulated arc therapy) unter regelmäßiger bildgestützter Lagekontrolle (IGRT, image guided radiotherapy) durchgeführt werden, um die Risikoorgane wie Rückenmark, Plexus, Ösophagus und Speicheldrüsen maximal zu schonen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Erfasst werden zumeist die Schilddrüse bzw. das Schilddrüsenbett und der lokoregionäre zervikale und obere mediastinale Lymphabfluss von der Mandibula bis zur Trachealbifurkation, bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten auch kranial bis zur Schädelbasis. Dabei ist ab einer Dosis von circa 50–54 Gy in konventioneller bzw. von circa 45 Gy in akzeleriert-hyperfraktionierter Applikation eine gezielte Dosiserhöhung von zusätzlich 16–20 Gy im Bereich des bildgebend sichtbaren Tumors einschließlich der befallenen Lymphknoten sinnvoll. Mittels simultanem, integriertem Boost auf makroskopischen Tumor oder R1-Regionen können die Risikostrukturen zusätzlich geschont und die Gesamtbehandlungszeit verkürzt werden. Bei rein palliativem Ansatz und/oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky-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 circa 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), werden 1 x pro Woche 20 mg Doxorubicin i. v., gegebenenfalls mit Cisplatin (1 x 20–40 mg i. v. pro Woche), simultan zu einer hyperfraktionierten Radiotherapie (2 x 1,6 Gy, bis 56,0 Gy) appliziert [4, 32, 33]. Auch Paclitaxel erscheint erfolgversprechend [9, 34].

Bei Metastasenbestrahlung sind Bestrahlungsdosen zwischen 30–35 Gy und maximal 50,0 Gy (bei Oligometastasierung) in Einzeldosen von 2–3 Gy in Abhängigkeit von den Lokalisationen und der Lebenserwartung zu applizieren.

Im ATC-Protokoll der *Sektion Schilddrüse der DGE* wird sowohl adjuvant als auch bei inoperablem Tumor eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. Adjuvant wird eine fraktionierte Bestrahlung mit einer kumulativen Zieldosis von 59 Gy angestrebt, bei Inoperabilität oder nach R2-Resektion sollte eine Bestrahlung mit dem Ziel einer Dosis von 65 Gy erfolgen. Dies wird ergänzt durch eine parallele Chemotherapie mit Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (50 mg/m^2) am Tag 1, 8, 15, 22 und 29. An eine prophylaktische PEG-Anlage ist zu denken. Sollte die hämatologische Toxizität oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Kombinationschemotherapie nicht erlauben, wird bei Therapiewunsch eine Monotherapie mit wöchentlicher Gabe von Paclitaxel empfohlen. Im unmittelbaren Anschluss an die Radiochemotherapie erfolgt eine erneute Staginguntersuchung zur interdisziplinären Entscheidung über das weitere Prozedere.

Bei Ansprechen auf die primäre Radiochemotherapie sollte eine Resektion erwogen werden. Bei zumindest stabiler Erkrankung erfolgt die Fortführung der Chemotherapie in höherer Dosierung (Carboplatin AUC6, Paclitaxel 200 mg/m^2) für 4–6 Zyklen alle 21 Tage. Bei progredienter Erkrankung kommt neben dem Allgemeinzustand des Patienten (ECOG ≤ 2) das Vorliegen von therapeutisch beeinflussbaren molekularen Veränderungen zum Tragen (siehe oben) [17] (Abbildung 10). Liegt eine therapeutisch relevante Mutation in einem der bekannten Onkogene vor, sollte eine zielgerichtete Therapie als individueller Heilversuch angestrebt werden. Ergänzend sollte ein Einschluss geeigneter Patienten in frühe klinische Studien erwogen werden. Eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard, wie es am CCC München am Klinikum der Universität München sowie im Klinikum rechts der Isar angeboten wird, ist hierbei dringend empfehlenswert.

Systemische Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Es gibt keinen kurativen Therapieansatz bei Patienten mit systemisch metastasiertem ATC und es gibt keine randomisierten Studien, die für eine systemische Therapie eine Verlängerung des Überlebens oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen konnten. Daher ist bei diesen Patienten die ausführliche Aufklärung über potenzielle Risiken, Einschränkung der Lebensqualität sowie mögliche Vorteile unerlässlich.

Auch wenn bei bis zu 20 % der behandelten Patienten mit metastasierten ATC ein gewisses Ansprechen zu beobachten ist, so lässt sich doch nicht mit einer Monochemotherapie die Erkrankung kontrollieren oder gar eine Lebensverlängerung erreichen. In einer Phase-II-Studie, die Doxorubicin versus Cisplatin/Doxorubicin bei 39 Patienten mit metastasiertem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom untersuchte, betrug die Ansprechrate 5 % (Monochemotherapie) versus 34 % (Kombination) [35].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die höchsten Ansprechraten für eine Monochemotherapie wurden mit 50 % für Paclitaxel in einer Phase-II-Studie mit 20 Patienten beschrieben [36]. Allerdings konnte dieses positive Ergebnis bisher in keiner der nachfolgenden Studien reproduziert werden.

Hinsichtlich der Kombinationschemotherapie konnte in einer Phase-I-Studie die Verträglichkeit einer Pemetrexed/Paclitaxel-Kombination dokumentiert werden, sodass dieses Schema in einer multizentrischen Phase-II-Studie unter der Leitung der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel in Kooperation

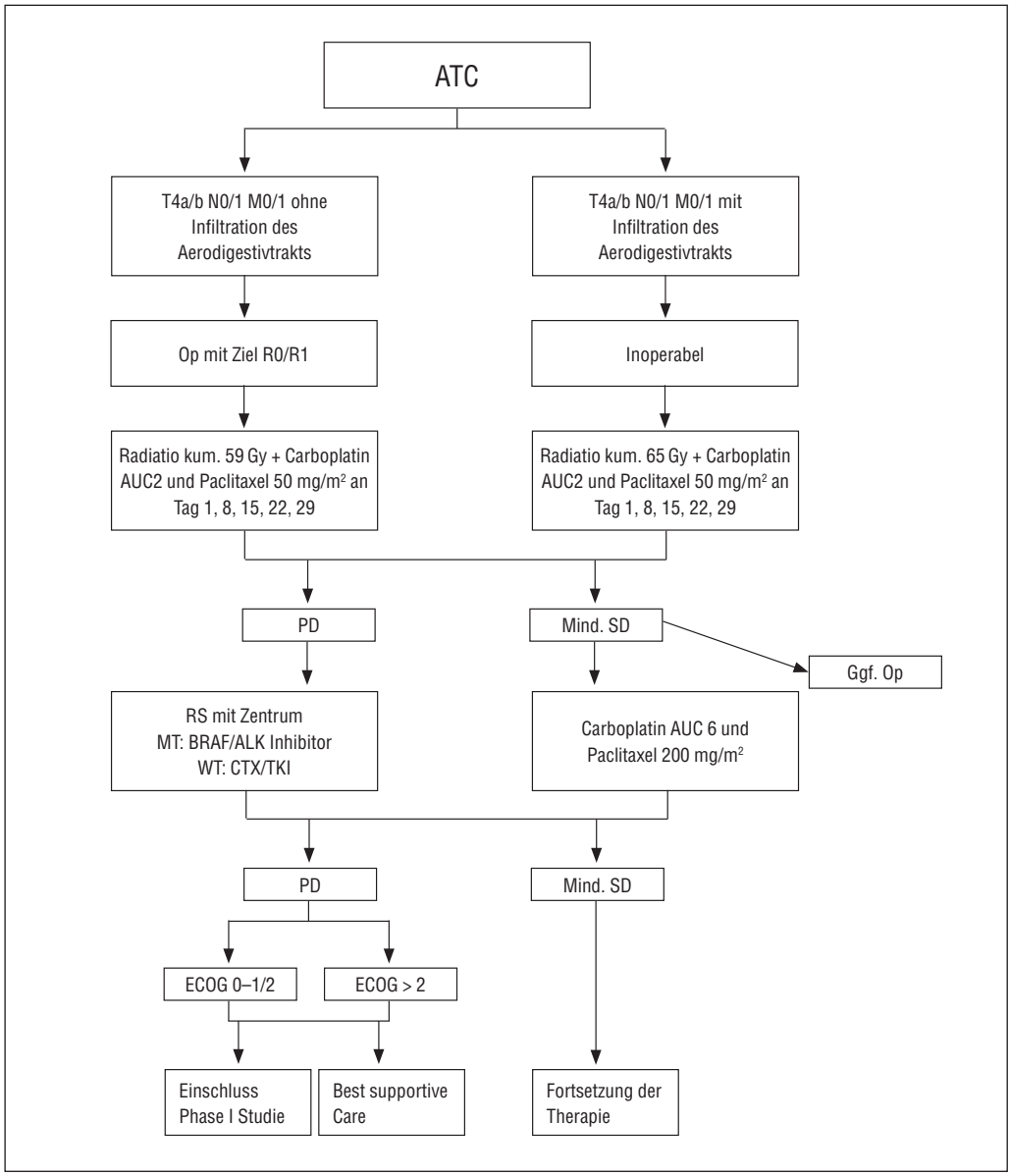


Abbildung 10. ATC-Therapieprotokoll; PD: progressive disease; SD: stable disease; MT: Mutation; WT: Wildtyp [17].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mit der *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft* bei Patienten mit fortgeschrittenen radioiodrefraktären differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen geprüft wurde (Panthera-Studie). Die Ergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

In der ersten prospektiven Phase-III-Studie beim progredienten oder rezidivierenden ATC, die wegen ungenügender Rekrutierung nach Einschluss von 80 Patienten vorzeitig abgebrochen wurde, zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied im 1-Jahres-Überleben zwischen Patienten, die nur Paclitaxel/Carboplatin (9 %) oder zusätzlich das gefäßtoxische Fosbretabulin (26 %) erhielten [37]. Fosbretabulin ist allerdings derzeit in Deutschland nicht erhältlich.

Insgesamt ist die Dauer der zu erreichenden Tumorkontrolle jedoch kurz und eine Lebensverlängerung oder gar Langzeitüberleben zu erwarten unrealistisch.

Aufgrund der charakteristischen Akkumulation von Mutationen beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom mit der Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege werden zunehmend auch molekular gezielte Therapieansätze evaluiert, meist in sogenannten „Basket-Studien". Dabei haben sich, zumindest zum Teil, vielversprechende Ergebnisse für BRAF-Inhibitoren sowie mTOR-Inhibitoren gezeigt, in Einzelfallberichten auch zu ALK-Inhibitoren. Die Therapieeffekte von Multityrosinkinase-Inhibitoren, wie Sorafenib und Pazopanib, waren weniger beeindruckend. Lenvatinib hingegen zeigte in einer ersten Phase-II-Studie mit 11 Patienten erfolgversprechende Ansprechraten (3 partielle Remissionen, 7 stable diseases). Eine Reihe von weiteren molekular gezielten Therapieansätzen sowie Checkpoint-Inhibitoren werden aktuell bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen untersucht [9].

Eine molekulare Analyse des Tumorgewebes sollte bei anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen immer in Erwägung gezogen werden mit Diskussion in einem molekularen Tumorboard, optimalerweise mit dem Ziel, Patienten in geeignete klinische Studien einzuschließen.

Palliative Verfahren

Bei knapp einem Drittel der Patienten bestehen bei Diagnosestellung Dysphagie und Dyspnoe. Die Ursachen können eine Tumorinfiltration oder -kompression des Aerodigestivtraktes oder eine beidseitige Stimmbandnervlähmung sein. Eine akute Verschlechterung der Dyspnoe kann durch Atemwegsinfekte oder einen Laryngospasmus im Rahmen fiberoptischer Untersuchungen auftreten. Die Sicherung der Atemwege ist ein zentrales Anliegen in der Betreuung von Patienten mit ATC, muss aber kritisch im Hinblick auf die extrem schlechte Prognose, der reduzierten Lebensqualität und der begrenzten Therapiemöglichkeiten interdisziplinär diskutiert werden. Wegen drohender akuter Atemwegsobstruktionen ist der Patientenwille frühzeitig in Erfahrung zu bringen.

Die Tracheotomie sollte in Allgemeinanästhesie mit einem sicheren Atemweg erfolgen. Die dafür notwendige orale Intubation kann durch die Verlagerung der Trachea oder einen engen Glottisspalt erschwert sein. Gegebenenfalls ist eine Intubation nur in halb-sitzender Position bei meist ausgeprägter Orthopnoe als fiberoptische Wachintubation möglich. Die Tracheotomie selbst kann durch die Verlagerung der Trachea oder große Tumormassen schwierig oder unmöglich sein. Vorgehalten werden sollten längere Trachealkanülen, im Notfall kann auch ein endotrachealer Tubus zur temporären Sicherung des Atemweges über eine Koniotomie eingeführt werden.

Auch nach der Tracheotomie steht das Atemwegsmanagement im Vordergrund. Durch Tumorprogress kann es zu Trachealblutungen mit Aspiration kommen. Tumorinfiltration durch den Tracheotomiezugang führt zu einer erneuten Atemwegsobstruktion. Die Lebensqualität ist nach Tracheotomie deutlich schlechter und die Patienten bleiben häufig bis an ihr Lebensende hospitalisiert [16]. In fortgeschrittenen Fällen kann zudem eine palliative Radiotherapie indiziert sein.

Literatur

1 Hodgson NC, Button J, Solorzano CC (2004) Thyroid cancer: is the incidence still increasing? Ann Surg Oncol 11(12): 1093–1097
2 Haddad RI, Lydiatt WM, Ball DW et al (2015) Anaplastic thyroid carcinoma, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 13 (9): 1140–1150
3 Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM et al (1997) Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Epidemiology and End Results (SEER) programm 1973–1997. Cancer 79 (3): 564–573
4 Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH et al (2005) Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer 103(7): 1330–1335
5 Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al (2012) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23(Suppl 7): vii110–119
6 Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L et al (2016) Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest 126(3): 1052–1066
7 Fagin JA, Wells SA Jr (2016) Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. New Engl J 375(11): 1054–1067
8 Rusinek D, Szpak-Ulczok S, Jarzab B (2011) Gene expression profile of human thyroid cancer in relation to its mutational status. J Mol Endocrinol 47(3): R91–103
9 Cabanillas ME, Zafareo M, Gunn GB et al (2016) Anaplastic Thyroid Carcinoma: Treatment in the age of molecular targeted therapy. J Oncol Pract 12(6): 511–518
10 Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E (2015) Management of anaplastic thyroid cancer. Gland Surg 4(1): 44–51
11 Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D et al (1995) Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. Head Neck 17(1): 41–47; discussion 47–48
12 Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W et al (2011) Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 21(11): 1183–1189
13 Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K et al (2012) Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. World J Surg 36(6): 1247–1254
14 Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al, American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce (2012) American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 22(11): 1104–1139
15 Smallridge RC, Copland JA (2010) Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol) 22(6): 486–497
16 Shaha AR, Ferlito A, Owen RP et al (2013) Airway issues in anaplastic thyroid carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 270(10): 2579–2583
17 Tiedje V, Kroiss M, Dralle H et al (2015) Protokoll zur multimodalen Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms. Endokrinologie Informationen 39(3): 63–65
18 Brown RF, Ducic Y (2013) Aggressive surgical resection of anaplastic thyroid carcinoma may provide long-term survival in selected patients. Otolaryngol Head Neck Surg 148(4): 564–571
19 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
20 De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A et al (2004) Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(4): 1137–1143
31 Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL et al (2011) Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single institution experience using aggressive multimodal therapy. Thyroid 21(1): 25–30
22 Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS et al (2001) Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. Cancer 91: 2335–2342
23 Sherman EJ, Lim SH, Ho AL et al (2011) Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. Radiother Oncol 101(3): 425–430
24 Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P et al (2002) Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer 86(12): 1848–1853
25 Nilsson O, Lindeberg J, Zendenius J et al (1998) Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland. Treatment and survival over a 25 year period. World J Surg 22: 725–730
26 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP et al (2000) Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyreoid carinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer 89(1): 202–217
27 Kim JH, Leeper RD (1987) Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 60: 2372–2375
28 Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 56: 2155–2160
29 Schuck A, Biermann M, Schober O, Willich N (2005) Strahlentherapie des Schilddrüsenkarzinoms. Onkologe 11: 87–92
30 Swaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM et al (2009) Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol 92: 100–104
31 Bhatia A, Rao A, Ang KK et al (2010) Anaplastic thyroid cancer: Clinical outcomes with conformal radiotherapy. Head Neck 32(7): 829–836
32 Giuffrida D, Gharib H (2000) Anaplastic thyreoid carcinoma: current diagnosis and treatment. Ann Oncol 11: 1083–1089

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

33 Sugino K, Ito K, Mimura T et al (2002) The important role of operations in the management of anaplastic carcinoma. Surgery 131: 245–248
34 Antonelli A, Fallahi P, Ulisse S et al (2012) New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. Anticancer Agents Med Chem 12: 87–93
35 Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al (1985) A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 56: 2155–2160
36 Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA (2000) Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) group. Thyroid 10: 587–594
37 Sosa JA, Elisei R, Jarzab B et al (2014) Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 24(2): 232–240

Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms

T. Negele, H. Fürst, A. Trupka, C. Wicke, R. Ladurner, C. Spitzweg

Allgemeine Vorbemerkungen

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) machen nach neueren Untersuchungen lediglich einen Anteil von 1–2 % aller Schilddrüsenkarzinome aus. Dies geht aus den aktuellen nordamerikanischen SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results) hervor. Wenige Jahre zuvor waren es noch 5–10 %. Dies liegt vor allem an dem Anstieg der Inzidenz differenzierter Schilddrüsenkarzinome innerhalb der letzten 3 Jahrzehnte, hierbei vor allem der papillären Mikrokarzinome [1, 2]. Lediglich der relative Anteil der MTC an der Gesamtzahl aller Schilddrüsenkarzinome hat also abgenommen, die absolute Zahl der MTC ist in etwa gleich geblieben. Anhand der SEER-Daten konnte weiterhin gezeigt werden, dass innerhalb der letzten 30 Jahre das Ausmaß der operativen Therapie deutlich zugenommen hat. Das erkrankungsspezifische 5-Jahres-Überleben aller Patienten mit MTC verbesserte sich in diesem Zeitraum von 86 % auf 89 %. Bei Patienten mit lokal fortgeschritten MTC sogar von 82 % auf 91 % und bei Patienten mit Fernmetastasen von 40 % auf 51 % [2].

MTC entstehen aus den parafollikulären C-Zellen. Diese sezernieren verschiedene Hormone und biogene Amine [1], allen voran Kalzitonin und Carcinoembryonales Antigen (CEA), aber auch: Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), B-Melanozyten-stimulierendes Hormon, Chromogranin, Histaminase, Neurotensin und Somatostatin. Kalzitonin und CEA sind verlässliche Tumormarker für Patienten mit MTC. Ihre Serumkonzentrationen, insbesondere des Kalzitonins, korrelieren direkt mit der Tumormasse. Kalzitoninnegative MTC sind extrem selten. Ein erhöhtes Kalzitonin im Serum kann somit zur Frühdiagnose des MTC verwendet werden [3].

Die histologische Variabilität der MTC ist groß, sodass nicht immer eine eindeutige zytologische Diagnose im Rahmen einer präoperativen Feinnadelpunktion oder einer Schnellschnittdiagnose während der Operation gelingt. Beweisend für das Vorliegen eines MTC ist der immunhistochemische Nachweis von Kalzitonin im Tumor (siehe Abschnitt „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“) [4].

Im Gegensatz zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen besitzen MTC keinen Iodmetabolismus, da sie nicht aus Thyreozyten hervorgehen. Metastasen und Rezidive können daher nicht mit Radioiod behandelt werden. Da auch die Sensibilität der MTC auf eine Radiochemotherapie sehr gering ist, stellt nicht nur die operative Therapie an sich, sondern vor allem deren Radikalität im Ersteingriff den zentralen Therapiepfeiler dar. Die Operation ist somit als einzig kurative Therapie von herausragender Bedeutung [4].

MTC sind häufig multifokal und können frühzeitig, bereits bei Primärtumorgrößen von wenigen Millimetern, lymphogen und hämatogen metastasieren. Ziel der operativen Therapie ist die sichere Entfernung des Primärtumors (der Primärtumoren) unter Einschluss aller betroffenen lokoregionären Lymphknotenstationen [1, 4].

In etwa 25–30 % der Fälle liegt eine familiär vererbbare Form des MTC (hereditäres MTC) im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 vor (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2“). Ursächlich hierfür sind Keimbahnmutationen des RET-Protoonkogens auf Chromosom 10q11.2, welche autosomal-dominant vererbt werden [5–7]. Mutationsabhängig treten die hereditären MTC in unterschiedlichem Alter auf und können, im Gegensatz zu den sporadischen MTC, mit weiteren Tumormanifestationen assoziiert sein (siehe Tabelle 9). Die klinisch bedeutsamsten sind das oft bilateral auftretende Phäochromozytom (Phäo) und der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) [5–9].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 9. Zusammenhang zwischen den häufigen RET-Mutationen und dem Risikolevel der Aggressivität des MTC bei MEN2a und MEN2b sowie der Inzidenz von Phäochromozytomen (Phäo), primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT), cutaner Lichenamyloidose (CLA) und Morbus Hirschsprung (HD) bei Patienten mit MEN2a [1].

RET-Mutation	Exon	Risikolevel[a]	Inzidenz Phäo[b]	Inzidenz pHPT[b]	CLA	HD
G533C	8	MOD	+	-	nein	nein
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	nein	ja
C611FG/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	nein	ja
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	nein	ja
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	nein	ja
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	nein	nein
D631Y	11	MOD	+++	-	nein	nein
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	ja	nein
K666E	11	MOD	+	-	nein	nein
E768D	13	MOD	-	-	nein	nein
L790F	13	MOD	+	-	nein	nein
V804L	14	MOD	+	+	nein	nein
V804M	14	MOD	+	+	ja	nein
A883F	15	H	+++	-	nein	nein
S891A	15	MOD	+	+	nein	nein
R912P	16	MOD	-	-	nein	nein
M918T	16	HST	+++	-	nein	nein

[a] Aggressivitätsrisiko des MTC: MOD: moderates Risiko; H: hohes Risiko; HST: höchstes Risiko
[b] Inzidenz Phäo und pHPT: + = ~10 %; ++ = ~20–30 %; +++ = ~50 %

Etwa 90 % aller MEN2-Genträger entwickeln ein MTC. Dabei besteht jeweils eine enge Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Es werden im Wesentlichen drei klinische Manifestationen unterschieden:

- MEN2a
- MEN2b
- familiäres MTC

Das familiäre MTC (FMTC) gilt als Variante der MEN2a, in der über 2 Generationen neben dem MTC keine weiteren assoziierten endokrinen Tumoren aufgetreten sind. In den aktuellen Leitlinien der *American Thyroid Association* (ATA) aus dem Jahr 2015 [1] wird empfohlen, nur noch 2 verschiedene Formen der MEN2-Syndrome zu unterscheiden, nämlich die MEN2a (95 %) und die MEN2b (5 %). Die MEN2a wird dabei in 4 Varianten unterteilt [1, 7]:

- MEN2a klassisch: MTC und weniger häufig Phäo oder pHPT
- MEN2a mit CLA: MTC in Kombination mit cutaner Lichenamyloidose (CLA)
- MEN2a mit HD: MTC in Kombination mit Morbus Hirschsprung (HD)
- FMTC: MTC ohne Phäo oder pHPT

Zusammenfassend führen folgende Besonderheiten der MTC zu sehr differenzierten operativen Behandlungskonzepten:

- Vorkommen sporadischer und hereditärer MTC
- mögliche Multifokalität der Tumoren
- Fehlen alternativer kurativer Therapiekonzepte
- mögliche Assoziation mit einem MEN2-Syndrom und damit:
  - Kenntnis der Genotyp-Phänotyp-Korrelation
  - Einteilung in Risikogruppen anhand der Aggressivität der Tumoren
  - Assoziation mit anderen Endokrinopathien
- Beurteilung der Ergebnisse basaler und stimulierter Kalzitoninwerte

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Evidenzklassen und Empfehlungsgrade

Die nachfolgenden Empfehlungen basieren vorwiegend auf den derzeit aktuellen nationalen und europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2012 [4, 8], den aktuellen Leitlinien der *British Thyroid Association* (BTA) aus dem Jahr 2014 [9], der *American Thyroid Association* (ATA) aus dem Jahr 2015 [1] und des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) aus dem Jahr 2017 [10]. Evidenz und Empfehlungsgrade haben trotz der Seltenheit dieser Tumorentität in den letzten Jahren ein besseres Niveau erreicht. Es finden sich mehrheitlich Empfehlungsgrade B und C.

Kalzitonin, CEA und Mutationsanalyse

Kalzitonin und CEA

Bei Knotenstrumen wird in Deutschland, im Gegensatz zu den amerikanischen und britischen Leitlinien, die Bestimmung des basalen Kalzitoninwerts präoperativ empfohlen [4]. Diese Empfehlung dient der Früherkennung eines Patienten mit sporadischem MTC oder eines Indexpatienten mit hereditärem MTC. Durch den systematischen Einsatz des Kalzitoninscreenings und der damit verbundenen frühzeitigen Operation der Patienten mit MTC konnte die durchschnittliche Primärtumorgröße gesenkt [11] und die Prognose sporadischer MTC deutlich verbessert werden [12]. Die Bestimmung von Kalzitonin ist unbestritten indiziert und wird weltweit bei positiver Familienanamnese, bei bekanntem MEN2-Syndrom und bei Kindern und Jugendlichen empfohlen [1]. Erhöhte Basalwerte dürfen dabei nicht zu einer Übertherapie im Sinne unnötiger Operationsindikationen oder, bei vorhandener Operationsindikation aus anderen Gründen, zu einem zu radikalen Operationsausmaß (totale Thyreoidektomie anstelle subtotaler Resektionsverfahren) führen. Eine Kalzitoninbestimmung ohne Vorhandensein eines Schilddrüsenknotens im Ultraschall wird generell nicht empfohlen [4]. Ausgenommen hiervon sind RET-Mutation-Genträger im Rahmen des Screenings.

Bei der Interpretation erhöhter basaler Kalzitoninwerte ist zu beachten, dass diese abhängig vom eingesetzten Assay sind und dass Männer und Frauen unterschiedliche Normwerte aufweisen. Aufgrund der höheren C-Zell-Masse liegen die Werte bei Männern höher. Kalzitoninwerte bei Kindern unter 3 Jahren und insbesondere bei Kleinkindern unter 6 Monaten sind physiologischerweise höher als bei Erwachsenen. Zu einer Erhöhung des basalen Kalzitoninwerts ohne Nachweis einer C-Zell-Pathologie kann folgendes führen [1, 4]:

- Einnahme von Antazida
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- atrophische Gastritis
- Autoimmunthyreopathie
- primärer Hyperparathyreoidismus
- chronische Niereninsuffizienz
- extrathyreoidale kalzitoninproduzierende neuroendokrine Tumoren (sehr selten)

Bei erhöhten basalen Kalzitoninwerten zwischen Normwertobergrenze (Referenzbereich < 10 pg/ml) und etwa 100 pg/ml wurde zur besseren Differenzierung zwischen C-Zell-Hyperplasie und MTC ein Kalzitoninstimulationstest empfohlen [13]. Dieser erfolgte bis vor wenigen Jahren fast ausschließlich mit Pentagastrin. Da Pentagastrin seit Längerem nicht mehr erhältlich ist, wurde alternativ in zahlreichen Studien die Stimulation des Kalzitonins mit Kalzium durchgeführt. Die Interpretation dieser inkongruenten Ergebnisse hat bislang aber nicht zu allgemein akzeptierten und konsentierten therapeutischen Empfehlungen geführt, sodass derzeit Konzepte entwickelt werden, das therapeutische Vorgehen anhand der Basalwerte zu definieren.

Bei Erwachsenen mit pentagastrinstimulierten Kalzitoninwerten über 100 pg/ml (Referenzbereich < 10 pg/ml) ist das MTC-Risiko signifikant erhöht und unter Berücksichtigung der Referenzbereiche war die Indikation zur Thyreoidektomie meist gegeben [14]. Bei basalen Kalzitoninwerten ≥ 100 pg/ml ist das Vorliegen eines MTC sehr wahrscheinlich und demnach die Operation in der Regel indiziert [3].

Mit neueren Kalzitoninmesssystemen sind verbesserte geschlechtsspezifische Basalwerte detektierbar, sodass zunehmend ausschließlich die basalen Kalzitoninwerte zum Screening bei Struma nodosa herangezogen werden. Basale Kalzitoninwerte bis ca. 20 pg/ml sind unter Verwendung dieser Kalzitonin-Assays bei Patienten mit Struma nodosa und thyreoidalen Autoimmunerkrankungen nur sehr selten mit einem MTC assoziiert. Aufgrund der aktuellen Datenlage [15] und Expertenempfehlungen werden derzeit folgende Graubereiche und Grenzwerte vorgeschlagen:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Bei basalen Kalzitoninwerten im Graubereich (Frauen: 20–30 pg/ml und Männer 30–60 pg/ml) sind, nach Bestätigung durch einen Kontrollwert, Verlaufsmessungen in Abständen von 3–6 Monaten ausreichend.
- Eine Operationsempfehlung resultiert bei basalen Kalzitoninwerten von > 30 pg/ml für Frauen und > 60 pg/ml für Männer.

Die Serumkalzitonin- und CEA-Werte korrelieren mit der Tumorzellmasse und sind daher sowohl zur Frühdiagnose als auch zur postoperativen Verlaufskontrolle sehr gut geeignet [3]. Da das CEA keinen spezifischen Tumormarker für das MTC darstellt, ist es für die Frühdiagnose des MTC weniger gut geeignet. Es besitzt jedoch seinen festen Stellenwert in der Nachsorge (siehe Abschnitt „Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome"). Bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC können CEA-Werte, die im Verhältnis zum Kalzitoninwert deutlich stärker erhöht sind, auf eine Entdifferenzierung des Tumors hinweisen. Das gleiche gilt für den Fall, dass beide Werte im Verhältnis zur Tumormasse auffallend niedrig oder normal sind [1].

Mutationsanalyse

Jeder Patient mit MTC kann der sogenannte „Indexpatient" einer Familie mit MEN2-Syndrom sein. Besteht bereits präoperativ der Verdacht auf das Vorliegen einer hereditären Form des MTC, sollten ein Phäochromozytom (Phäo) und/oder ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) ausgeschlossen werden [1, 4].

Bei jedem Patienten mit MTC sind eine genetische Beratung und eine standardisierte RET-Protoonkogen-Analyse indiziert. Ist das MTC präoperativ gesichert, so nimmt das Ergebnis der RET-Mutationsanalyse nicht nur Einfluss auf die weitere präoperative Diagnostik, sondern auch auf den Operationszeitpunkt und das Operationsausmaß [5].

In den älteren ATA-Leitlinien aus dem Jahr 2009 [16] wurden vier verschiedene Risikolevel hinsichtlich der zu erwartenden Aggressivität des hereditären MTC unterschieden. Dabei nimmt das Risiko der frühzeitigen Tumorentstehung und der Lymphknotenmetastasierung von der Gruppe A mit geringem Risiko bis zum höchsten Risiko in der Gruppe D immer weiter zu. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Einteilung anderer Arbeitsgruppen empfiehlt die aktuelle 2015-ATA-Leitlinie, lediglich drei Risikogruppen zu unterscheiden (Tabelle 11) [1, 6]:

- moderates Risiko (moderate risk)
- hohes Risiko (high risk)
- höchstes Risiko (highest risk)

Das frühere Level D wird zur neuen Kategorie mit dem höchsten Risiko (highest risk) und beinhaltet Patienten mit MEN2b und der RET-Mutation M918T. Diese aggressivste Form führt mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits im frühen Säuglingsalter zum Auftreten eines MTC, geht im späteren Alter mit einem erhöhten Risiko für ein Phäochromozytom einher und ist nie mit einem pHPT assoziiert.

Das frühere Level C wird in die Kategorie mit hohem Risiko (high risk) umbenannt und beinhaltet die RET-Codon-C634-Mutationen und die RET-Codon-A883F-Mutation. Die Mutationen im RET-Codon 634 kommen weltweit nicht nur am häufigsten vor, sondern gehen auch am häufigsten mit einem Phäochromozytom und einem pHPT einher.

Die früheren Risikolevel A und B werden in die Gruppe mit moderatem Risiko (moderate risk) zusammengefasst. Diese Kategorie beinhaltet Patienten mit hereditärem MTC, die nicht zu den beiden anderen Gruppen gehören. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen, Duplikationen, Insertionen oder Deletionen bekannt, die das RET-Protoonkogen betreffen. In Tabelle 9 sind die häufigsten Keimbahnmutationen aufgelistet, die ursächlich für das Auftreten einer MEN2a und MEN2b sind. Sie sind den entsprechenden Risikogruppen der Aggressivität des MTC zugeordnet.

Eine vollständige Auflistung aller aktuell bekannter RET-Keimbahnmutationen findet sich unter www.liebertpub.com/thy und kontinuierlich aktualisiert unter www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php.

Sporadisches MTC

Besonderheiten

Ein sporadisches MTC liegt vor, wenn keine Keimbahnmutationen im RET-Protoonkogen nachweisbar sind. Theoretisch kann jedoch eine noch unbe-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kannte, bisher nicht detektierte Mutation vorhanden sein, sodass für diese Diagnose auch immer eine unauffällige Familienanamnese vorliegen muss. Etwa 50 % der sporadischen MTC weisen somatische Mutationen im RET-Protoonkogen, also Mutationen im Tumor selbst auf. Dabei scheint die somatische Mutation im Codon M918T mit einer schlechteren Prognose des MTC einherzugehen [1].

Sporadische MTC sind im Gegensatz zu hereditären MTC meist unifokal (90 %). Bereits kleinste Tumoren können metastasieren. Bei etwa 7–8 % aller Patienten mit MTC, die initial als sporadisches MTC eingestuft werden, wird in der RET-Protoonkogen-Analyse dennoch ein MEN2-Syndrom gefunden (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2“).

Die Stadieneinteilung der sporadischen MTC basiert auf der TNM-Klassifikation der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, siehe Abschnitt „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“). Es werden 10-Jahres-Überlebensraten im Stadium I von 100 %, im Stadium II von 93 %, im Stadium III von 71 % und im Stadium IV von 21 % gefunden [17]. Das klinische Verhalten der sporadischen MTC ist nicht vorherzusagen, da Patienten auch mit Fernmetastasen viele Jahre überleben können [1]. Prognostisch ungünstige Faktoren sind [17]:

- Alter bei Diagnose
- männliches Geschlecht
- lokale Tumorinvasion
- Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen
- Vorhandensein von Fernmetastasen

Indikation zur Thyreoidektomie

Die totale Thyreoidektomie ist beim sporadischen MTC immer indiziert bei [4]:

- klinisch bzw. biochemisch nachgewiesenem MTC
- zytologisch oder histologisch nachgewiesenem MTC

Seltene Ausnahmen sind:

- Irresektabilität bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor
- Inoperabilität bei schwerwiegenden Begleiterkrankungen

Die totale Thyreoidektomie sollte bei V. a. sporadisches MTC diskutiert werden bei [15] erhöhten basalen Kalzitoninwerten von

- über 30 pg/ml bei Frauen,
- über 60 pg/ml bei Männern.

Voraussetzungen sind:

- Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen für erhöhtes Kalzitonin (s. o.)
- Verwendung validierter Kalzitonin-Assays
- Bestätigung des Testergebnisses durch Kontrolle

Die totale Thyreoidektomie war beim sporadischen MTC zudem indiziert bei [4] pentagastrinstimulierten Kalzitoninwerten über 100 pg/ml. Voraussetzungen waren:

- eingehende Beratung des Patienten und Risikoabwägung
- differenzierte Bewertung der Testergebnisse
- evtl. Wiederholung des Tests

Da Behandlungsalternativen fehlen, ist die Standardtherapie beim MTC die Entfernung aller kalzitoninproduzierenden C-Zellen durch eine totale Thyreoidektomie, unabhängig davon, ob es sich um eine sporadische oder hereditäre Form handelt [1, 4]. Dies erfordert eine äußerst sorgfältige Präparationstechnik mit extrakapsulärer Resektion der Schilddrüse, wenn möglich en bloc. Hierbei gilt es zu beachten, dass in den dorsalen Anteilen der Schilddrüsenlappen die höchste C-Zell-Dichte vorliegt. Genau in dieser Region befinden sich Stimmbandnerv, obere Nebenschilddrüse und Schilddrüsenkapsel in unmittelbarer Nachbarschaft, was die Präparation erschwert. Zudem besteht, im Unterschied zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, nicht die Möglichkeit einer postoperativen Radioiodtherapie zur Ablation von Restgewebe, da diese ausschließlich gegen Thyreozyten und nicht gegen C-Zellen gerichtet ist [1, 4].

Die Notwendigkeit der totalen (und nicht subtotalen) Thyreoidektomie beim sporadischen MTC ergibt sich aus der Häufigkeit von 10 % Multifokalität des Tumors [18]. Im Gegensatz zu der operativen Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome konnte sich das Konzept der „eingeschränkten Radikalität“ bei kleinen Tumoren nicht durchsetzen. Ein solches Konzept würde außerdem die präoperative Analyse des RET-Protoonkogens

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

voraussetzen, um bereits im Vorfeld hereditäre Formen des MTC auszuschließen [1, 4].

Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung erlaubt nicht in allen Fällen, die Diagnose eines MTC zu stellen, was gelegentlich trotz Mitbeurteilung der präoperativen Kalzitoninwerte zu Komplettierungsoperationen führen kann.

Indikation zur Lymphknotendissektion

Man unterscheidet, wie bei der Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, zwei verschiedene Indikationen zur Lymphadenektomie einer bestimmten Lymphknotenregion: Zum einen die „prophylaktische" Kompartmentresektion, bei der keine klinischen Hinweise für eine bereits erfolgte Metastasierung bestehen, und zum anderen die „therapeutische oder befallsorientierte" Kompartmentresektion, bei der

- klinisch oder bildgebend suspekte Lymphknoten vorhanden sind oder
- zytologisch bzw. histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen sind.

Selektive Lymphknotenentfernungen (berry picking) sollten aufgrund des häufigen Vorhandenseins von Mikrometastasen beim Primäreingriff nicht durchgeführt werden, da sie mit einer schlechteren Prognose einhergehen [19]. Wegen fehlender therapeutischer Alternativen ist neben der totalen Thyreoidektomie eine adäquate Lymphknotenchirurgie beim MTC von herausragender Bedeutung, sowohl für die Prognose als auch den weiteren Verlauf [4]. Bei Patienten mit T1-Tumoren finden sich bereits in 14 % Lymphknotenmetastasen im zentralen und in 11 % im lateralen Kompartment, bei Patienten mit T4-Tumoren in 86 % und 93 % [20].

Die systematische Lymphknotendissektion im zentralen und ipsilateral lateralen Kompartment ist aufgrund der frühen Metastasierung der MTC indiziert:

- therapeutisch bzw. befallsorientiert immer [1, 4]
- prophylaktisch bei basalen Kalzitoninwerten über 20 pg/ml [4]

Die zusätzliche systematische Lymphknotendissektion im kontralateral lateralen Kompartment ist indiziert:

- therapeutisch bzw. befallsorientiert immer [1, 4]
- prophylaktisch bei basalen Kalzitoninwerten über 200 pg/ml [4]

Voraussetzungen sind:

- Abwägen der operativen Risiken mit dem Patienten
- Diskussion der Alternativen (zweizeitige Operation)

Die systematische Lymphknotendissektion im zentralen Kompartment wird in den meisten Leitlinien [1, 9, 10] für alle Patienten mit MTC empfohlen. Nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie* (DGAV) [4] (Tabelle 10) kann auf eine Lymphknotendissektion im zentralen Kompartment verzichtet werden, wenn der präoperative basale Kalzitoninwert unter 20 pg/ml (Normwert bis 10 pg/ml) liegt. Bei dieser Konstellation der Kalzitoninwerte wurde bisher kein Befall der Lymphknoten im zentralen Kompartment beobachtet [3].

Bei basalen Kalzitoninwerten zwischen 20 und 200 pg/ml steigen sowohl die Primärtumorgröße als auch die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls im zentralen und ipsilateral lateralen Kompartment an, sodass in diesen Fällen die systematische Lymphknotendissektion dieser Kompartments empfohlen wird [4, 13, 21]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine quantitative Beziehung zwischen der

Tabelle 10. Empfehlungen zur Thyreoidektomie und prophylaktischen Kompartmentresektion beim sporadischen MTC anhand der basalen Kalzitoninwerte nach den aktuellen Leitlinien der DGAV [4].

Kalzitonin basal (pg/ml)	Thyreoidektomie	LK zentral	LK ipsilateral	LK lateral bds.
< 20	+	-	-	-
20–200	+	+	+	-
> 200	+	+	+	±*

* risikoorientiert, ggf. zweizeitig, nach Abwägung mit Patient

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Anzahl der Lymphknotenmetastasen im zentralen Kompartment und dem Befall weiterer Kompartments besteht. Im ipsilateral lateralen Kompartment fanden sich bereits in 10,1 % Lymphknotenmetastasen, obwohl im zentralen Kompartment kein Lymphknotenbefall nachweisbar war. Bei 77 % der Patienten war das ipsilateral laterale Kompartment befallen, wenn im zentralen Kompartment 1–3 Lymphknotenmetastasen, und bereits bei 98 % befallen, wenn 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen zentral nachgewiesen werden konnten [18].

Bei basalen Kalzitoninwerten über 200 pg/ml liegen in etwa 14 % Lymphknotenmetastasen im kontralateral lateralen Kompartment vor. In diesen Fällen sollte die Indikation zur prophylaktischen Lymphknotendissektion dieses Kompartments gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden, unter Abwägung der operativen Risiken und Berücksichtigung der alternativen Möglichkeit eines zweizeitigen Eingriffs bei persistierend erhöhten Kalzitoninwerten [4, 21]. Es sollte zudem bedacht werden, dass in etwa 7 % der Fälle trotz zunächst vermutetem sporadischem MTC ein hereditäres MTC vorliegen kann.

Bei basalen Kalzitoninwerten über 500 pg/ml findet man mit ansteigender Tumorgröße zunehmend Lymphknoten- und Fernmetastasen [3]. Aus diesem Grund wird in dieser Situation zusätzlich eine präoperative bildgebende Diagnostik empfohlen [1]. Das Vorhandensein von Fernmetastasen ändert allerdings nichts an den operativen Therapiezielen lokoregionär, sofern es sich um lokal begrenzte und mit akzeptablem Risiko R0-resezierbare Tumoren handelt [1, 4].

Hereditäres MTC

Besonderheiten

Im Gegensatz zum sporadischen MTC mit einer Multifokalität von etwa 10 % ist beim hereditären MTC deutlich häufiger von einer multifokalen und bilateralen MTC-Erkrankung auszugehen. Das Lebenszeitrisiko von RET-Mutation-Genträgern, an einem MTC zu erkranken, beträgt über 90 %. Weltweit wird diesen Genträgern daher eine präemptiv-kurative, prophylaktische Thyreoidektomie empfohlen [1, 4, 9, 10].

Der Zeitpunkt der Entstehung eines MTC und die Assoziation mit anderen Endokrinopathien des MEN2-Syndroms werden wesentlich von der Art der Mutation des RET-Protoonkogens bestimmt. Das Erkrankungsrisiko wird auf der Grundlage dieser Genotyp-Phänotyp-Korrelation in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Die Empfehlungen der *American Thyroid Association* (ATA) aus dem Jahr 2009 [15] wurden 2015 [1] überarbeitet. Die Risikolevel A bis D sind dabei zu den Risikogruppen „moderate“, „high“ und „highest“ zusammengefasst worden (Tabelle 11).

Es wird einheitlich empfohlen, vor der Operation eines hereditären MTC das gleichzeitige Vorliegen eines hormonaktiven Phäochromozytoms und/oder das Vorliegen eines pHPT auszuschließen bzw. nachzuweisen. Bestätigt sich die Diagnose eines Phäochromozytoms, sollte die chirurgische Therapie des Phäochromozytoms vor der Thyreoidektomie erfolgen, und bestätigt sich die Diagnose eines pHPT, so sollte dessen chirurgische Therapie simultan mit der Operation des MTC erfolgen [1, 4, 12].

Indikation zur Thyreoidektomie

Die totale Thyreoidektomie ist beim hereditären MTC immer indiziert bei [1, 4]:

- klinisch bzw. biochemisch nachgewiesenem MTC
- zytologisch oder histologisch nachgewiesenem MTC
- allen asymptomatischen RET-Mutation-Genträgern (prophylaktisch)

Seltene Ausnahmen sind:

- Irresektabilität bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor
- Inoperabilität bei schwerwiegenden Begleiterkrankungen

Ziel ist, wie beim sporadischen MTC, die Entfernung aller kalzitoninproduzierenden C-Zellen durch eine streng extrakapsuläre Resektion der Schilddrüse, wenn möglich en bloc. Das besondere Therapieziel bei asymptomatischen Genträgern der RET-Mutation besteht darin, dem frühen Übergang der C-Zell-Hyperplasie zum C-Zell-Karzinom (MTC) und der nachfolgenden lymphatischen und hämatogenen Metastasierung zuvorzukommen.

Für die Entscheidung über den bestmöglichen Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie stehen im Wesentlichen zwei Kriterien zur Verfügung:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 11. Empfehlungen zum Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie mit Risikoklassifikation der RET-Mutationen beim hereditären MTC (modifiziert und aktualisiert nach Mitteilungen der ATA aus den Jahren 2009 [16] und 2015 [1]).

ATA-Risikolevel (2009)	A	B	C	D
ATA-Risikolevel (2015)	moderate		high	highest
Codon	321, 515, 531, 532, 533, 600, 603, 606, 635, 649, 666, 768, 777, 790, 791, 804, 819, 833, 844, 866, 891, 912	609, 611, 618, 620, 630, 631, 633	634	918, 883 oder Doppelmutationen 804/805, 804/806, 804/904
Zeitpunkt für MTC	9–21 Jahre	5–7 Jahre	10 Monate	2 Monate
Zeitpunkt für LK-Metastasen	> 20 Jahre	> 15 Jahre	> 5 Jahre	> 2 Jahre
Zeitpunkt für prophylakt. Thyreoidektomie	> 5. Lj., spätestens bei Beginn: Kalzitonin-Anstieg		< 5. Lj.*	< 1. Lj.
Phäo-Abklärung	ab dem 16. Lj.	ab dem 16. Lj.	ab dem 11. Lj.	ab dem 11. Lj.
pHPT-Abklärung	ab dem 16. Lj.	ab dem 16. Lj.	ab dem 11. Lj.	-

Phäo: Phäochromozytom; pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus; LK: Lymphknoten; Lj.: Lebensjahr
* Durch regelmäßige Bestimmungen der basalen und stimulierten Kalzitoninwerte kann der Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie hinausgezögert werden.

- Kenntnis der spezifischen RET-Mutation mit Genotyp-Phänotyp-Korrelation und deren Einteilung in Risikogruppen
- biochemische Kontrollen anhand der Kalzitoninwerte

Die alleinige Orientierung am Lebensalter hat den Nachteil, dass möglicherweise eine Übertherapie oder Untertherapie erfolgt. Dies gilt vor allem für die Gruppen mit dem niedrigeren Risiko, da hier der genaue Zeitpunkt der Karzinomentwicklung individuell nicht vorhersehbar ist [22]. Liegen die basalen Kalzitoninwerte im Normbereich, findet man trotzdem bereits bei etwa 20 % der RET-Mutation-Genträger nach mutmaßlich prophylaktischer Thyreoidektomie medulläre Karzinome [22]. Lymphknotenmetastasen lagen bei dieser Konstellation jedoch noch nicht vor, sodass in der Beurteilung des bestmöglichen Operationszeitpunkts den basalen Kalzitoninwerten eine wesentliche Bedeutung zukommt. Verbindet man beide Kriterien miteinander, gelangt man zum *„kombiniert DNA-basiert-biochemischen Konzept"*.

Der Vorteil dieses Konzepts ist, dass betroffenen RET-Mutation-Genträgern ermöglicht wird, in einem gewissen zeitlichen Rahmen den für sie selbst bestmöglichen Zeitpunkt für die Operation zu wählen. Dies setzt allerdings eine regelmäßige und zuverlässige Kontrolle der basalen Kalzitoninwerte voraus. Die Prognose bezüglich der Tumorerkrankung wird dadurch nicht verschlechtert [4]. Durch einen späteren Operationszeitpunkt wird allerdings das Risiko eingriffsspezifischer Komplikationen verringert. Insbesondere das Risiko eines postoperativen Hypoparathyreoidismus ist im frühen Kindesalter deutlich erhöht [1]. Dies liegt unter anderem daran, dass das Aussehen und die Konsistenz von Nebenschilddrüsengewebe bei Kindern und Kleinkindern demjenigen von Schilddrüsengewebe und lymphatischem Gewebe mehr ähnelt als dies bei Erwachsenen der Fall ist.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Es wird empfohlen, bei asymptomatischen RET-Mutation-Genträgern der ATA-Risikogruppe moderate (früher Risikolevel A und B) die prophylaktische Thyreoidektomie so spät wie möglich vorzunehmen [4] (siehe Tabelle 11). Das lässt folgende Konzepte zu [1, 6]:

- Genträger einer RET-Mutation mit moderatem Risiko (früher ATA-Risikolevel A und B) sollten ab dem 5. Lebensjahr anhand jährlicher Kalzitoninbestimmungen überwacht werden. Die prophylaktische Thyreoidektomie wird spätestens dann empfohlen, wenn die basalen Kalzitoninwerte ansteigen.
- Genträger einer RET-Mutation mit hohem Risiko (früher ATA-Risikolevel C), hierzu gehört die häufigste RET-Mutation im Codon 634, sollten ab dem 15. Lebensmonat bereits regelmäßige Kalzitoninkontrollen erhalten. Die prophylaktische Thyreoidektomie sollte bis zum 5. Lebensjahr durchgeführt werden [1, 14]. Durch engmaschige Kalzitoninbestimmungen kann der Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie bis zum 10. Lebensjahr hinausgezögert werden [23].
- Für die Gruppe der RET-Mutation-Genträger mit dem höchsten Risiko (früher ATA-Risikolevel D) und dem frühesten Auftreten eines MTC wird eine prophylaktische Thyreoidektomie so früh als möglich, bereits vor dem Ende des ersten Lebensjahrs empfohlen. Hierunter gehören Patienten mit MEN2b-Syndrom und einer RET-Mutation in Codon 918 und selten in Codon 883 [1]. Die Karzinomentstehung setzt bereits in sehr frühem Säuglingsalter ein, sodass eine Heilung der MTC-Erkrankung nur in den ersten Lebensjahren zu erwarten ist. Die Frühdiagnose eines MEN2b-Syndroms wird erschwert, da es sich in den meisten Fällen um Erstmutationen bei bislang unauffälliger Familienanamnese handelt. Die Diagnose muss deshalb klinisch anhand der nichtthyreoidalen Symptome (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2“) gestellt werden [4].

Indikation zur Lymphknotendissektion

Bei gesichertem hereditären MTC und/oder erhöhtem basalen Kalzitonin

Die Indikation zur beidseits zentralen und beidseits lateralen Kompartmentresektion besteht bei Patienten mit hereditärem MTC bei [4]:

- zytologisch nachgewiesenem oder klinisch vermutetem Lymphknotenbefall
- Indexpatienten mit erhöhtem basalen Kalzitonin
- allen RET-Mutation-Genträgern mit erhöhtem basalen Kalzitonin

Die Empfehlung zur ausgedehnten Lymphknotendissektion sowohl der zentralen als auch beidseits lateralen Kompartments beim hereditären MTC beruht auf der häufigen Multifokalität der Tumoren und der Beobachtung der frühen lymphogenen Metastasierung [4].

Bei RET-Mutation-Genträgern mit normalen basalen Serumkalzitoninwerten sowie klinisch und sonografisch unauffälligem zervikalen Befund kann auf eine prophylaktische Lymphknotendissektion des zentralen Kompartments verzichtet werden. In einer solchen Situation wurden bisher keine Lymphknotenmetastasen beobachtet [24].

Im Rahmen einer prophylaktischen Thyreoidektomie

Die aktuellen Empfehlungen zur Lymphknotendissektion im Rahmen der prophylaktischen Thyreoidektomie bei RET-Mutation-Genträgern orientieren sich an folgenden Kriterien:

- Risikoklassifikation der RET-Mutation
- präoperativer Kalzitoninwert
- Alter des Genträgers zum Zeitpunkt der geplanten Thyreoidektomie

RET-Mutation-Genträger mit höchstem Risiko

Bei der Indikationsstellung zur prophylaktischen Lymphknotendissektion bei RET-Mutation-Genträgern der höchsten Risikogruppe (früher ATA-Risikolevel D) sollte das sehr frühe Auftreten von Lymphknotenmetastasen, insbesondere bei „später“ prophylaktischer Operation, berücksichtigt werden. Erfolgt die Thyreoidektomie zeitgerecht vor Vollendung des 1. Lebensjahrs oder in den ersten Lebensmonaten, ist bei normalen Kalzitoninwerten und unauffälligem zervikalen Lymphknotenbefund nur dann eine Lymphknotendissektion zu empfehlen, wenn die Nebenschilddrüsen identifiziert und in situ belassen oder autotransplantiert werden können [1].

RET-Mutation-Genträger mit hohem Risiko

Die Indikation zur prophylaktischen Lymphknotendissektion bei RET-Mutation-Genträgern der hohen Risikogruppe (früher ATA-Risikolevel C) ist gegeben bei:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- „später“ durchgeführter Thyreoidektomie (nach dem 10. Lebensjahr). Eine zervikozentrale Lymphknotendissektion sollte in dieser Situation auch bei normalen basalen Kalzitoninwerten erwogen werden [16, 21].
- basal erhöhten Kalzitoninwerten unabhängig vom Zeitpunkt der Operation und unabhängig vom klinischen Befund [1].

RET-Mutation-Genträger mit moderatem Risiko

Die Indikation zur prophylaktischen Lymphknotendissektion bei RET-Mutation-Genträgern mit moderatem Risiko (früher ATA-Risikolevel A und B) ist gegeben bei

- erhöhtem basalen Kalzitonin.

Nach postoperativer Diagnose eines hereditären MTC

Wird nach prophylaktischer Thyreoidektomie in der endgültigen Histologie ein hereditäres MTC gesichert, entspricht die Indikation zur Lymphknotendissektion dem Vorgehen beim primär manifesten hereditären MTC [1, 4].

Nach postoperativem Nachweis einer RET-Mutation

Wird bei einem Patienten nach Thyreoidektomie wegen eines mutmaßlich sporadischen MTC mit zervikozentraler und ipsilateral lateraler Kompartmentresektion die RET-Mutation erst sekundär festgestellt, so sollte insbesondere bei persistierend erhöhten Kalzitoninwerten in einem Zweiteingriff die laterale Kompartmentresektion auch kontralateral erfolgen [21, 22]. Zusätzliche Entscheidungskriterien sind das Risikolevel der Mutation, eventuelle Multifokalität des MTC (beidseitig) und die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen.

Mediastinale Lymphknotendissektion

Die Indikation zur mediastinalen Lymphadenektomie ist beim Ersteingriff nur noch selten gegeben. Dieser Eingriff erfolgt über eine komplette mediane Sternotomie (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“). Er kann bei extrathyreoidaler Tumorinvasion oder positiven Lymphknoten im zervikomediastinalen Übergang erforderlich sein. Die mediastinale Lymphknotendissektion wird als Zweitoperation bei bildgebend nachgewiesener mediastinaler Lymphknoteninfiltration empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [1, 4].

Indikation zur Parathyreoidektomie

Der Umgang mit den Nebenschilddrüsen während der Thyreoidektomie wegen eines hereditären MTC richtet sich nicht nur nach dem Vorhandensein eines pHPT zum Zeitpunkt der Operation, sondern auch nach der jeweilig zugrunde liegenden RET-Mutation und der damit verbundenen erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines pHPT im weiteren Verlauf [1, 16]. Liegt zum Zeitpunkt der Thyreoidektomie ein pHPT vor, so wird die Entfernung vergrößerter Nebenschilddrüsen empfohlen. Die subtotale oder totale Parathyreoidektomie ohne und mit simultaner Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe auf den Unterarm sollte nur dann erfolgen, wenn alle vier Nebenschilddrüsen vergrößert sind [1]. Bei Genträgern mit RET-Mutationen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines pHPT einhergehen (Codon 609–620, 633, 634, 791 und 804), muss zum Zeitpunkt der Thyreoidektomie der pHPT nicht manifest sein. Unbeabsichtigt devaskularisierte Nebenschilddrüsen sollten bei diesen Patienten nicht in den M. sternocleidomastoideus am Hals autotransplantiert werden [1].

Die komplette Entfernung der Nebenschilddrüsen mit Autotransplantation kann dazu beitragen, dass die Thyreoidektomie und Lymphadenektomie radikaler durchführbar ist. Zudem lässt sich bei Re-Operationen lokoregionärer Rezidive das Auftreten eines permanenten Hypoparathyroidismus dadurch möglicherweise vermeiden. Es sollte bei diesem aggressiven Konzept allerdings stets berücksichtigt werden, dass der pHPT im Rahmen der MEN2-Syndrome meist einen milden Verlauf nimmt und bei sorgfältiger, komplett extrathyreoidaler Thyreoidektomie die oberen Epithelkörperchen, auch ohne Einschränkung der Radikalität, oftmals erhalten werden können.

Bei Patienten, die einen pHPT erst nach der Thyreoidektomie wegen eines hereditären MTC entwickeln, ist nach entsprechender Lokalisationsdiagnostik dieselbe operative Strategie indiziert wie beim Ersteingriff. Handelt es sich allerdings nachweislich um die letzte in situ verbliebene Nebenschilddrüse, so sollte diese entweder nur subtotal reseziert oder komplett entfernt und ein Teil davon auf den Unterarm autotransplantiert werden [1].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom tritt meist in der 3. oder 4. Lebensdekade auf und manifestiert sich in Abhängigkeit von der RET-Mutation in bis zu 50 % der Fälle (siehe Tabelle 9). RET-Mutation-Genträger der Gruppe mit moderatem Risiko (früher ATA-Risikolevel A und B) sollten ab dem 16. Lebensjahr und RET-Mutation-Genträger mit hohem und höchstem Risiko (früher ATA-Risikolevel C und D) ab dem 11. Lebensjahr bezüglich des Auftretens eines Phäochromozytoms gescreent werden. Dieselben Altersempfehlungen gelten nach den neuen ATA-Leitlinien auch für das Screening des pHPT [1].

Bei simultanem Vorliegen eines MTC und eines Phäochromozytoms wird einheitlich empfohlen, stets zuerst das Phäochromozytom zu operieren [1, 4, 9, 10]. Die Operation kann laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch erfolgen (siehe Kapitel „Tumoren der Nebenniere“) [1].

Komplikationen der operativen Therapie

Die Art und Häufigkeit eingriffsspezifischer Komplikationen bei der operativen Behandlung von Patienten mit MTC unterscheiden sich nicht von denen bei der Operation anderer Schilddrüsenkarzinome. Komplikationen und die Möglichkeit, diese zu vermeiden, sind im Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“ ausführlich dargestellt.

Eine besondere Herausforderung in der Therapie der MTC ist die sowohl im Rahmen der Thyreoidektomie als auch der Lymphknotendissektion erforderliche Radikalität, da keine kurativen Behandlungsalternativen bestehen. Die notwendigen Kenntnisse im perioperativen Management und der Chirurgie Jugendlicher, Kinder, Kleinkinder und Säuglinge erfordern zudem eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine besondere chirurgische Expertise. Eingriffe bei MTC und auch prophylaktische Thyreoidektomien bei RET-Mutation-Genträgern sollten nur in Einrichtungen mit entsprechender Erfahrung in der onkologischen Schilddrüsenchirurgie einschließlich der erforderlichen Lymphknotenchirurgie erfolgen.

Lokal fortgeschrittenes MTC

Bei fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit Infiltration in Pharynx, Larynx, Trachea oder Ösophagus können im Einzelfall komplexe und ausgedehnte multiviszerale Resektionen erforderlich sein (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“). Die Therapieprinzipien beim MTC entsprechen im Wesentlichen denen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, sodass stets eine R0-Resektion angestrebt werden soll [1, 4]. Die Prognose der MTC ist jedoch, im Gegensatz zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, bereits bei minimaler Organkapselinvasion deutlich eingeschränkt. Dies liegt vor allem an der frühen Fernmetastasierung der MTC. Somit sollte auch die Indikation zu Resektionen an Pharynx, Larynx, Trachea und Ösophagus beim MTC sehr zurückhaltend gestellt werden [1, 4, 9, 10].

Auch bei nachgewiesener Fernmetastasierung ist wegen der nur schwer vorhersagbaren Einzelfallprognose beim MTC eine lokoregionäre Tumorkontrolle anzustreben. Diese ist durch Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion im Sinne eines palliativen Eingriffs fast immer möglich [1, 4]. Ausgedehnte zervikale Revisionen im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung sind nur dann indiziert, wenn die Sprach- und Schluckfunktion erhalten werden kann. Entscheidungen hierüber sollten in einem multidisziplinären Team unter Einbeziehung des Patienten getroffen werden. Beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten MTC müssen immer auch die zusätzlichen nicht operativen Therapieoptionen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt „Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms“).

Intra- und postoperativer Zufallsbefund eines MTC

Der Nachweis eines MTC als intraoperativer oder postoperativer Zufallsbefund wird durch das präoperative Kalzitoninscreening bei der Knotenstruma in Europa immer seltener.

Intraoperativer Zufallsbefund

Wird erst während der Operation ein unifokales MTC histologisch in der Schnellschnittuntersuchung gesichert und lag der präoperative basale

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Kalzitoninwert im Normbereich, so richtet sich das Ausmaß der Operation nach den Kriterien des Vorliegens eines mutmaßlich sporadischen MTC mittels

- totaler Thyreoidektomie und
- ggf. befallsorientierter Lymphknotendissektion entsprechender Kompartimente.

Ist in einer solchen Situation ein präoperativer Kalzitoninwert nicht bekannt, so sollte unabhängig von der Tumorgröße eine totale Thyreoidektomie erfolgen. Eine befallsorientierte (therapeutische) Lymphknotendissektion zentral und ggf. lateral ist anzuschließen. Über eine prophylaktische Lymphknotendissektion des zentralen und ipsilateral lateralen Kompartments muss individuell entschieden werden. Entscheidungshilfen können dabei die Tumorgröße, das Alter des Patienten und die Erfahrung des Chirurgen sein.

Postoperativer Zufallsbefund

Wird erst nach der Operation einer Knotenstruma im Präparat als Zufallsbefund ein MTC diagnostiziert, ist die Kalzitoninbestimmung nachzuholen, falls diese präoperativ nicht durchgeführt wurde. Liegt der Kalzitoninwert im Normbereich, kann nach primär nicht totaler Thyreoidektomie, fehlendem bildgebenden Nachweis von Resttumor und Ausschluss eines hereditären MTC auf eine Nachoperation verzichtet werden [1].

In jedem anderen Fall ist die Indikation zur Komplettierungsoperation gegeben. Das Ausmaß richtet sich nach den bisher erläuterten Kriterien und umfasst zumindest die totale Thyreoidektomie mit beidseits zentraler und ipsilateral lateraler Lymphknotendissektion. Bei frühzeitiger Nachoperation innerhalb der ersten postoperativen Tage muss auf das Ergebnis der RET-Mutationsanalyse in der Regel verzichtet werden, da diese noch nicht abschließend vorliegen kann.

Rezidiv- und Fernmetastasenchirurgie beim MTC

Obwohl nach postoperativ biochemischer Heilung nur ein geringes Rezidivrisiko von etwa 3 % besteht, sollten alle Patienten einem standardisierten Nachsorgeprogramm unterzogen werden (siehe Abschnitt „Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome“).

Bei postoperativ persistierend erhöhten Kalzitoninwerten und/oder Nachweis einer RET-Mutation besteht die Indikation zum Rezidiveingriff mit Komplettierungsoperation immer dann, wenn beim Primäreingriff das Resektionsverfahren der primären Tumorausbreitung nicht angemessen war [1, 4]. Nach entsprechender Diagnostik (Sonografie, ggf. MRT der Halslymphknoten) ist die Indikation zur Komplettierungsoperation mit

- Restthyreoidektomie und
- adäquater kompartmentorientierter Lymphknotendissektion gegeben [1, 4].

Der Eingriff sollte, aufgrund des in den ersten postoperativen Wochen deutlich erhöhten Morbiditätsrisikos, frühestens drei Monate nach der Erstoperation und nach Erhalt des Befundes der RET-Mutationsanalyse erfolgen.

War der operative Primäreingriff adäquat, so stellt sich die Frage nach einer Rezidivoperation bei postoperativ persistierender Hyperkalzitonināmie oder wieder ansteigenden Kalzitoninwerten. Im Falle bildgebend detektierbarer resektabler Tumoren und Fehlen von Fernmetastasen muss auch hier eine Nachoperation stets in Erwägung gezogen werden. Biochemische Heilungen sind nach Re-Operationen nur in etwa 30 % erreichbar [1, 25]. Zervikale Rezidivoperationen sollten eine befallsorientierte systematische Lymphknotendissektion beinhalten, falls diese beim Ersteingriff noch nicht erfolgt war [1]. Die Erfolgsrate für eine biochemische Heilung hängt dabei stark vom Ausgangsbefund bei der Erstoperation ab. So konnte in 44 % der Patienten eine biochemische Heilung erreicht werden, wenn initial keine Lymphknoten befallen waren, und nur noch in 5 %, wenn mehr als 5 Lymphknoten betroffen waren [25]. Daher wird von der ATA empfohlen, bei Patienten, bei denen initial keine adäquate Lymphknotendissektion erfolgt ist, eine Rezidivoperation mit kompartmentorientierter Lymphadenektomie in Erwägung zu ziehen, wenn der präoperative Kalzitoninwert unter 1000 pg/ml liegt und ≤ 5 Lymphknotenmetastasen initial entfernt wurden [1].

Lokale, palliative Resektionen im Sinne eines Tumordebulking können im Einzelfall, auch nach mehrfachen Rezidiveingriffen, zu einer Verbesserung der Lebensqualität und auch über längere Zeit zu stabilen Krankheitsverläufen führen. Sehr selten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sind bei symptomatischen Fernmetastasen, z. B. im Bereich der Lunge, der Leber oder mediastinal, palliative Resektionen indiziert. Diese sollten sorgfältig in multidisziplinären Teams gegenüber nichtoperativen Therapieoptionen abgewogen werden (siehe Abschnitt „Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms") [1, 4].

Unterschiedliche Leitlinienempfehlungen

Obwohl weltweit anerkannte Organisationen wie z. B. die *American Thyroid Association* (ATA) [1], das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [10], die *British Thyroid Association* (BTA) [9, 26] und die *European Thyroid Association* (ETA) [8] Leitlinien für die Diagnose und Therapie des MTC entwickelten, existieren signifikante Unterschiede in den Empfehlungen in Bezug auf das Ausmaß der Operation und das Management bei Persistenz und Rezidiv der Erkrankung [27].

Präoperative Diagnostik

Das präoperative Kalzitoninscreening bei Patienten mit Schilddrüsenknoten ist in Deutschland Routine. Eine Empfehlung in den britischen [9, 26] und den ATA-Leitlinien [1] gibt es hierfür nicht. Erst nach zytologischer oder histologischer Sicherung der Diagnose (z. B. mittels FNP) wird die präoperative Bestimmung von Kalzitonin und CEA weltweit einheitlich empfohlen. Dies erklärt, weshalb in den europäischen Leitlinien der Interpretation präoperativer Kalzitoninwerte deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird [4].

Operationsausmaß

Die totale Thyreoidektomie mit Lymphknotendissektion des zentralen Kompartments wird für das sporadische MTC, unabhängig von präoperativen Kalzitoninwerten, als Standardtherapie fast einheitlich empfohlen [1, 9, 10, 27, 28]. Nur in den europäischen Leitlinien gibt es hierfür die Ausnahme, wenn präoperativ der basale Kalzitoninwert < 20 pg/ml beträgt. Hier kann auf eine zentrale Lymphknotendissektion verzichtet werden. Dies ist erfahrungsgemäß beim klinisch manifesten sporadischen MTC sehr selten. Einheitlich ist weltweit die uneingeschränkte Empfehlung einer befallsorientierten (therapeutischen) Lymphadenektomie.

Unterschiedliche Empfehlungen finden sich am häufigsten bei der Indikation zur prophylaktischen Lymphadenektomie der lateralen Kompartments. Während die ATA-Leitlinien die Lymphadenektomie in den lateralen Kompartments nur bei zytologisch oder bildgebend nachgewiesenem Befall empfehlen, richten sich die Empfehlungen der britischen Leitlinie nach dem TNM-Stadium [9, 26, 27]. Allen Patienten mit T2–4-Tumoren und/oder palpablen Lymphknoten wird eine zentrale und beidseits laterale Lymphknotendissektion empfohlen. Sind Lymphknotenmetastasen im zentralen Kompartment vorhanden, sollte nach den BTA-Leitlinien und den NCCN-Leitlinien, unabhängig von der Tumorgröße, stets auch das ipsilateral laterale Kompartment prophylaktisch disseziert werden [27, 28].

Für die Empfehlung einer prophylaktischen Lymphknotendissektion des ipsilateral lateralen und kontralateral lateralen Kompartments gab es keinen Konsens in der ATA-Guidelines-Taskforce. Sie kann jedoch immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Wahrscheinlichkeit eines Befalls hoch genug ist, um nach Abwägung der Risiken mit dem Patienten die Operation zu rechtfertigen. Hierfür können, wie bei den nationalen Leitlinien der DGAV [3], die Kalzitoninwerte oder, wie bei den britischen Leitlinien, der Lymphknotenbefall des zentralen Kompartments herangezogen werden.

In allen Leitlinien einheitlich bewertet wird das zurückhaltende operative Vorgehen beim lokal fortgeschrittenen und fernmetastasierten MTC [1, 4, 9, 10, 27, 28].

Literatur

1 Wells SA Jr, Asa SA, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Associaton Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid 25(6): 567–610
2 Randle RW, Balentine CJ, Leverson GE et al (2017) Trends in the Presentation, Treatment, and Survival of Patients with Medullary Thyroid Cancer over the past 30 Years. Surgery 161(1): 137–146
3 Machens A, Dralle H (2010) Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 95(6): 2655–2663
4 AWMF-Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen", 2.8 Medulläre Karzinome. Stand 09.11.2012. Abrufbar unter: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/088-002.html

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

5 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86(12): 5658–5671
6 Accardo G, Conzo G, Esposito D (2017) Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. Int J Surg 41: 2–6
7 Fagin JA and Wells SA Jr (2016) Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. N Engl J Med 375: 1054–1067
8 Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al (2012) European Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 1: 5–14
9 Perros P, Boelaert K, Colley S (2014) British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol 81(Suppl 1): 1–122
10 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2017) Medullary thyroid carcinoma. https://www.nccn.org.professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
11 Machens A, Dralle H (2010) Decreasing tumor size of thyroid cancer in Germany: institutional experience 1995–2009. Eur J Endocrinol 163(1): 111–119
12 Herrmann BL, Schmid KW, Goerges R et al (2010) Calcitonin screening and pentagastrin testing: predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease. Eur J Endocrinol 162(6): 1141–1145
13 Karges W, Dralle H, Raue F et al; German Society for Endocrinology – Thyroid Section (2004) Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. Exp Clin Endocrinol Diabetes 112(1): 52–58
14 Machens A, Dralle H (2012) Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. Clin Endocrinol Metab 97: 1547–1553
15 Mian C, Perrino M, Colombo C et al (2014) Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. J Clin Endocrinol Metab 99(5): 1656–1664
16 Kloos RT, Eng C, Evans DB et al (2009) Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 19(6): 565–612
17 Modigliani E, Cohen R, Campos JM et al (1998) Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d`etude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (oxf) 48: 265–273
18 Machens A, Hauptmann S, Dralle H (2007) Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. World J Surgery 31: 1960–1965
19 Cupisti K, Wolf A, Raffel A et al (2007) Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. Ann Surg 246(5): 815–821
20 Machens A, Hinze R, Thomush O et al (2002) Pattern of nodal metastases for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surgery 26: 22–28
21 Dralle H, Machens A (2013) Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 25(1): 20–26
22 Machens A, Lorenz K, Dralle H (2009) Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer: value of pretherapeutic calcitonin levels. Ann Surg 250(2): 305–310
23 Elisei R, Romei C, Renzini G et al (2012) The timing of total thyroidektomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. J Clin Endocrinol Metab 97: 426–435
24 Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al (2005) Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 353: 1105–1113
25 Machens A, Dralle H (2013) Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. Ann Surg 257(4): 751–757
26 Mitchel AL, Gandhi A, Scott-Coombes D et al (2016) Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryng Otol 130 (Suppl S2): 150–160
27 Konstantinidis A, Stang M, Roman SA et al (2017) Surgical management of medullary thyroid carcinoma. Updates Surg 69(2): 151–160
28 Bowen A, Mani N, Penney S et al (2015) Surgical management of medullary thyroid Cancer: which guidelines should we follow? J Laryng Otol 129: 478–483

Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms

C. Spitzweg, J. Rauch, A. Todica, R. Gärtner, H. Fürst

Schilddrüsenhormonsubstitution

Im Gegensatz zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom (siehe Abschnitt „Postoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome") ist nach Thyreoidektomie bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) keine TSH-suppressive Schilddrüsenhormontherapie angezeigt, sondern eine Schilddrüsenhormonsubstitution mit einem Ziel-TSH im Normalbereich. Dies wird in der Regel bei Erwachsenen erreicht, wenn circa 1,5 µg L-Thyroxin pro kg KG verabreicht werden.

Neue Therapieansätze beim fortgeschrittenen, metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom

Die einzig kurative Therapie beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist die chirurgische Therapie, da die Ansprechraten auf konventionelle Chemo- und Strahlentherapie im Falle fortgeschrit-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tener, metastasierter Tumorstadien schlecht sind. Die 10-Jahres-Überlebensrate von mindestens 70–80 % reduziert sich signifikant auf weniger als 20 % bei Patienten mit Fernmetastasen, die häufig in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn auftreten.

Wichtiger prognostischer Indikator für eine individuelle Risikostratifizierung beim metastasierten MTC ist die Kalzitonin- oder auch CEA-Verdopplungszeit, die anhand eines „DT-Calculators" (abrufbar auf der Internetseite der amerikanischen Schilddrüsengesellschaft unter www.thyroid.org) berechnet werden kann und insbesondere bei einer Verdopplungszeit < 2 Jahre für eine rasch progrediente Erkrankung spricht [1–5].

Da nach adäquater chirurgischer Primärtherapie im Falle eines Rezidivs bzw. Metastasen bisher für keine therapeutischen Maßnahmen in klinischen Studien eine dauerhafte Heilung bzw. Lebensverlängerung nachgewiesen werden konnte, sollte jede diagnostische und therapeutische Maßnahme unter dem Blickwinkel der Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität betrachtet werden [4, 5].

Wann immer möglich, sollte bei Rezidiven im Halsbereich oder Mediastinum oder auch bei einzelnen Fernmetastasen die chirurgische Resektion angestrebt werden. Einige Patienten können dabei auch von einer konventionellen Bestrahlungstherapie profitieren (siehe unten). Bei begrenzter Tumorlast, asymptomatischer Erkrankung und stabilem Krankheitsverlauf (bildgebend stabil, stabile Kalzitonin- und/oder CEA-Verdopplungszeit) ist eine Watch-and-wait-Strategie zu empfehlen, mit bildgebenden und laborchemischen Kontrollen alle 6 bis 12 Monate oder auch häufiger, je nach Dynamik der Kalzitonin- und/oder CEA-Verdopplungszeit [1–5].

Bei signifikantem Progress der Metastasen (RECIST), einer Kalzitonin- oder CEA-Verdopplungszeit von weniger als 1 Jahr und drohenden bzw. vorhandenen tumorbedingten Symptomen, Funktionseinbußen oder Komplikationen sind eine palliative Operation, eine Strahlentherapie und/oder eine systemische Therapie zu diskutieren [5] (Abbildung 11).

Bei im Vordergrund stehender Lebermetastasierung können lokal ablative Therapieverfahren, wie transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT), in Erwägung gezogen werden [1–5].

Bei Knochenmetastasen ist die externe Bestrahlungstherapie eine effektive Therapie, außerdem wird auch eine Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen [1–5].

Bei disseminierter, progredienter Metastasierung hat die konventionelle Chemotherapie mit Dacarbazin, 5-Fluorouracil und Doxorubicin (als Mono- oder Kombinationstherapie) mit einem partiellen Ansprechen von 10–20 % und kurzer Ansprechdauer nur sehr begrenzte Effektivität gezeigt [4] und wird daher auf dem Boden aktueller Leitlinien nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen [1–5].

Mit dem zunehmendem Verständnis der komplexen molekularen Pathogenese in der letzten Dekade und der darauf basierenden Entwicklung molekular gezielter Therapien wurden signifikante Fortschritte bei der systemischen Behandlung fortgeschrittener metastasierter MTC erzielt. Insbesondere Multityrosinkinase-Inhibitoren mit inhibitorischer Aktivität gegen die RET-Tyrosinkinase und den VEGFR wurden beim MTC mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht und haben mit der Zulassung von Vandetanib (Caprelsa®) und Cabozantinib (Cometriq®) die Therapie des fortgeschrittenen MTC signifikant verbessert.

Vandetanib (Caprelsa®)

Vandetanib ist ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor mit umfangreicher Datenlage zur Wirksamkeit beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom. Im Jahr 2010 wurde eine Phase-II-Studie mit 19 Patienten publiziert, die ein fortgeschrittenes hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom aufwiesen und Vandetanib in einer Dosierung von 100 mg/Tag erhielten [6]. Eine partielle Tumorantwort war bei 3 von 19 Patienten (16 %) nachzuweisen, während 10 weitere Patienten (53 %) eine stabile Erkrankung aufwiesen. In einer weiteren Phase-II-Studie wurden 30 Patienten mit einem fortgeschrittenen hereditären medullären Schilddrüsenkarzinom mit 300 mg Vandetanib/Tag behandelt. Bei 20 % der Patienten konnte eine partielle Remission und bei 53 % der Patienten eine Tumorstabilisierung mit einem progressionsfreien Überleben von 27,9 Monaten nachgewiesen werden [7].

In einer darauf folgenden Phase-III-Studie (ZETA-Studie) wurden 331 Patienten mit hereditären und sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

untersucht (300 mg Vandetanib/Tag), ohne dass ein Progress der Erkrankung für den Einschluss in die Studie vorausgesetzt wurde. Dabei zeigte sich eine partielle Remissionsrate von 45 % mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 30,5 Monate im Vandetanib-Arm vs. 19,3 Monate im Placeboarm [8]. Das relativ lange PFS von 19,3 Monaten im Placeboarm zeigt, dass hier viele Patienten eingeschlossen wurden, die eine indolente Erkrankung hatten und sich nach

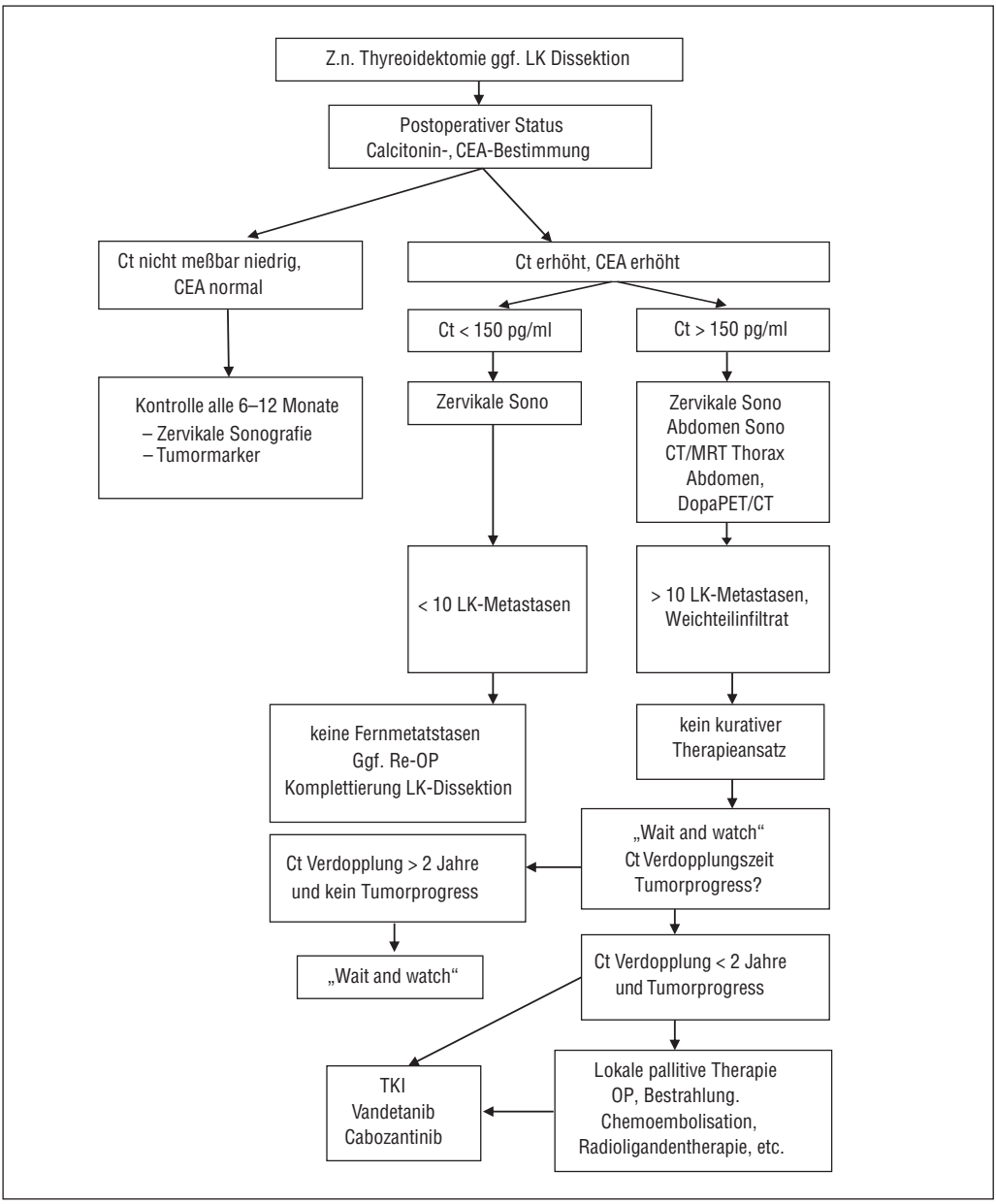


Abbildung 11. Postoperatives Management von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor, Ct: Calcitonin, CEA: carcinoembryonales Antigen). Adaptiert von [5].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

aktuellen Leitlinien nicht qualifizieren für eine Therapie mit TKI.

Die Subgruppenanalyse zeigte eine Überlegenheit für Vandetanib gegenüber Placebo in allen untersuchten Gruppen (hereditär vs. sporadisch/unbekannt, vorherige systemische Therapie vs. keine, Kalzitonin- oder CEA-Verdopplungszeit > 24 Monate vs. < 24 Monate). Bzgl. einer möglichen Überlegenheit von Vandetanib bei RET-positiven Tumoren ist die Subgruppenanalyse limitiert durch die geringe Zahl der Tumoren ohne RET-Mutation. Diese offene Frage wird aktuell in einer europäischen prospektiven Beobachtungsstudie (NCT01945762) untersucht. Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt keinen Vorteil für Vandetanib, ist allerdings auch eingeschränkt durch das Cross-over-Design der ZETA-Studie. Auf der Basis dieser Studienergebnisse erfolgte im April 2012 die Zulassung für Vandetanib (Caprelsa®) zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resezierbarer, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Hautausschlag, Übelkeit, arterielle Hypertonie, Müdigkeit, die in 35 % der Fälle eine Dosisreduktion und in 12 % der Fälle eine Beendigung der Therapie erforderlich machten. Letale Nebenwirkungen traten bei 5 Patienten (2 %) auf. Gefürchtete, wenn auch seltene Nebenwirkung ist eine Verlängerung der QT-Zeit, weshalb ein kongenitales Long-QT-Syndrom vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden muss und unter der Therapie regelmäßige EKG-Kontrollen dringend erforderlich sind. Darüber hinaus ist eine Kombination mit anderen Medikamenten, die die QT-Zeit verlängern können, kontraindiziert. Eine weitere schwerwiegende, sehr seltene Nebenwirkung ist ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom.

Cabozantinib (Cometriq®)

Cabozantinib (XL184) ist ein weiterer oraler Multityrosinkinase-Inhibitor mit breiter Datenlage beim MTC. In einer Phase-I-Studie zeigten 10 von 37 Patienten (29 %) mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eine partielle Remission, während bei 15 Patienten (41 %) eine Tumorstabilisierung über mehr als 6 Monate erzielt werden konnte [9]. Basierend auf diesen Daten wurde eine internationale doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (EXAM-Studie) zur Effektivität von Cabozantinib beim progredienten medullären Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Im Gegensatz zur Vandetanib-Studie wurde ein Progress nach RECIST (repsonse evaluation criteria in solid tumors) innerhalb von 14 Monaten vor Studieneinschluss gefordert. 330 Patienten wurden randomisiert zu Cabozantinib (140 mg/Tag) oder Placebo. Es zeigte sich eine PFS-Verlängerung auf 11,2 Monate in der Cabozantinibgruppe gegenüber 4 Monaten in der Placebogruppe. Partielle Remissionen wurden bei 28 % der Patienten nachgewiesen, unabhängig vom RET-Mutationsstatus [10].

Häufige Nebenwirkungen waren Erhöhung der Transaminasen, Diarrhoe, Palmar-Plantar-Erythem, Stomatitis, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, die insgesamt bei 79 % der Patienten eine Dosisreduktion erforderten und bei 16 % einen Therapieabbruch. Letale Nebenwirkungen wurden bei 17 Patienten (7,9 %) beobachtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Divertikulitis, gastroduodenaler Ulkuskrankheit, Tumorinvasion in Ösophagus oder Trachea sowie bei Patienten, die zervikal oder mediastinal bestrahlt wurden, aufgrund der in der Cabozantinibgruppe beobachteten gastrointestinalen Perforationen, Fisteln und Hämorrhagien. Metabolische Veränderungen, die beobachtet wurden, waren TSH-Erhöhung und Hypokalziämie. Insgesamt ist die Startdosis von 140 mg/Tag als relativ toxisch und für die meisten Patienten als zu hoch einzustufen. Eine niedrigere Startdosis (60 mg/Tag) wird derzeit in einer laufenden Studie untersucht (NCT01896479). Nach internationalem Expertenkonsens wird derzeit eine Startdosis von 60 mg/Tag favorisiert [4].

Das Gesamtüberleben zeigte insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Cabozantinibgruppe (26,6 Monate) und der Placebogruppe (21,1 Monate). Allerdings zeigte die Subgruppe der Patienten mit Tumoren mit einer M918T-Mutation eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens auf 44,3 Monate in der Cabozantinibgruppe (vs. 18,9 Monate in der Placebogruppe).

Auf dem Boden dieser Ergebnisse erfolgte die Zulassung für das fortgeschrittene MTC in Europa im Jahr 2014 [10].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Andere Substanzen für den individuellen Heilversuch

Bei Versagen oder Unverträglichkeit der zugelassen Substanzen Vandetanib und Cabozantinib stehen eine Reihe anderer Kinase-Inhibitoren für den individuellen Heilversuch zur Verfügung, auf dem Boden vielversprechender Daten aus Phase-II-Studien [3]. Dazu zählen Sorafenib [11–14], Sunitinib [15, 16], Pazopanib [17] und Lenvatinib [18].

In seltenen Fällen weisen medulläre Schilddrüsenkarzinome eine gesteigerte Somatostatinrezeptor-Expression auf. Im Falle einer multilokulär metastasierten Erkrankung und Ausschöpfung etablierter Therapieoptionen kann, bei positivem Nachweis einer ausreichenden Somatostatinrezeptor-Expression (z. B. mittels Ga-68-DOTA-TATE-PET/CT), auch eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mittels Lu-177-DOTA-TATE im Rahmen eines individuellen Heilversuchs angeboten werden [29].

Zytotoxische Chemotherapie

Auch der Einsatz der klassischen zytotoxischen Chemotherapie kann im Einzelfall trotz der Verfügbarkeit der neuen molekular zielgerichteten Therapie geprüft werden. In einer Studie mit 9 Patienten zeigten sich unter einer Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin, Dacarbazin eine partielle Remission sowie ein mittleres PFS von 13,6 Monaten [19]. In einer Studie mit 20 Patienten konnte unter einer alternierenden Applikation von Doxorubicin und 5-Fluorouracil/Streptozotocin/Dacarbazin bei 3 Patienten eine partielle Remission und ein PFS von mehr als 25 Monaten [20] beobachtet werden. Eine partielle Remission wurde auch bei einem Patienten unter Temozolomid/Capecitabin beobachtet [21]. Insgesamt zeigen diese neuen Chemotherapieprotokolle durchaus vielversprechende Effektivität und sollten im Einzelfall in Erwägung gezogen werden. Wünschenswert wären kontrollierte Studien.

Symptomatische Therapie

Nicht selten klagen Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem MTC (insbesondere bei Lebermetastasen) über zum Teil ausgeprägte Diarrhoe, die sich meist mit Loperamid oder Tinctura opii gut kontrollieren lässt. Somatostatinanaloga können im Einzelfall versucht werden, zeigen aber meist moderate Effektivität. Auch lokal ablative Therapieverfahren bei Lebermetastasen oder die Therapie mit oben genannten Kinase-Inhibitoren können zur Kontrolle der Diarrhoe beitragen [1–5].

Radiotherapie

Die Bedeutung der Radiotherapie ist beim medullären Karzinom umstritten, aufgrund der geringen Inzidenz fehlen prospektive Studien. Dennoch lassen sich, falls eine R0-Resektion nicht möglich ist, nach inkompletter Resektion (R1/2-Resektion) durch eine additive perkutane Radiotherapie langfristige Remissionen und lokale Tumorkontrollen erzielen. Selbst inoperable Resttumoren oder Metastasen im Bereich der Lymphknoten oder des Knochens können durch eine Radiotherapie dauerhaft in vollständige Remission gebracht werden [22]. Auch neuere internationale Erhebungen bestätigen den Stellenwert der Radiotherapie bei Resttumoren, zervikalen Lymphknotenmetastasen sowie hohem Rezidivrisiko [23]. Bei Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen wurde die 5-Jahres-Überlebensrate durch eine postoperative Radiotherapie auf 97 % angehoben, während sie ohne Radiotherapie nur 62 % betrug [24]. Mit einer Gesamtdosis von 60 Gy konnten *Fife* et al. [25] eine verbesserte lokale Tumorkontrolle erzielen, ebenso *Brierley* et al. [26] bei 40 Patienten nach R1-Resektion bei organüberschreitendem Tumorwachstum bzw. regionären Lymphknotenmetastasen (lokale Tumorkontrolle: 86 % versus 52 %; p = 0,049).

Daher wird derzeit eine Radiotherapie sowohl bei Resttumor (R1/2) als auch bei inoperablen Tumoren empfohlen und bei Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum oder zervikalen Lymphknotenmetastasen diskutiert [26, 27].

Strahlendosis

In der adjuvanten Situation sollten Gesamtdosen von 63–66 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy pro Woche) im Zielvolumen erster Ordnung (R1) eingesetzt werden. Das ZV 2. Ordnung erfasst zumeist das Schilddrüsenbett und den lokoregionären zervikalen und oberen mediastinalen Lymphabfluss von der Mandibula bis zur Trachealbifurkation, bei ausgedehntem Befall der Lymphknoten auch kranial bis zur Schädelbasis (50,0–54,0 Gy). Liegt eine inkomplette Tumorre-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sektion vor oder wird eine primäre Radiotherapie durchgeführt, sind Gesamtdosen von bis zu 70 Gy im ZV 1. Ordnung (R2) sinnvoll, wobei ab circa 50–54 Gy eine Volumenreduktion auf den bildgebend dargestellten Tumor vorgenommen wird [28]. Wenn technisch möglich, sollte eine IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder VMAT (Volumen modulierte Arc Therapie) unter regelmäßiger bildgestützter Lagekontrolle (IGRT, image guided radiotherapy) durchgeführt werden, um die Risikoorgane wie Rückenmark, Plexus, Ösophagus und Speicheldrüsen maximal zu schonen. Die Toleranzdosen der jeweiligen Organe sollten nicht überschritten werden.

Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse der beiden Phase-III-Zulassungsstudien zu Vandetanib und Cabozantinib sind nicht miteinander vergleichbar aufgrund sehr unterschiedlicher Einschlusskriterien; direkte Vergleichsstudien mit Vandetanib und Cabozantinib fehlen. Daher muss auf dem Boden individueller Patientendaten (Anamnese, körperliche Untersuchung, Begleitmedikation, Laborwerte, Komorbiditäten, EKG-Veränderungen, Risiko für Blutung und/oder Fistelbildung und Tumorcharakteristika) entschieden werden, mit welchem Medikament im individuellen Fall favorisiert begonnen wird.

Auch wenn der Einsatz der TKI das Management von Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen entscheidend verändert hat, sollte berücksichtigt werden, dass wir mit diesen neuen Medikamenten keine Heilung erzielen können und bei klar gezeigter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bisher für keine der genannten Substanzen schlüssig dargelegt werden konnte. Darüber hinaus gibt es keine Evidenz für eine Verbesserung des Therapieeffektes bei früherem Therapiebeginn. Dies ist abzuwägen gegenüber der hohen Lebensqualität, die Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen mit oft sehr langen stabilen Verläufen aufweisen. Angesichts der nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofile aller genannten TKI und einem klinisch relevanten Mortalitätsrisiko wird daher auch nach der Zulassung von Vandetanib und Cabozantinib der Einsatz molekular gezielter Therapien auch in den aktuellen internationalen Leitlinien [1–3] erst dann empfohlen, wenn ein signifikanter Progress bei hoher Tumorlast vorliegt, alle anderen nebenwirkungsärmeren palliativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden und eine Watch-and-Wait-Strategie nicht mehr sinnvoll ist. Die individuelle Behandlungsstrategie sollte im interdisziplinären Team nicht zuletzt auch unter besonderer Berücksichtigung des Patientenwunsches nach ausführlicher Aufklärung und vorsichtiger Risiko-Nutzen-Abwägung erarbeitet werden, auch mit dem Ziel, geeignete Patienten in kontrollierte klinische Studien einzuschließen. Um eine individuelle Therapieplanung und ein optimales standardisiertes Nebenwirkungsmanagement sicherzustellen, wird dringend empfohlen, Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen an spezialisierte Zentren mit einem interdisziplinären Expertenteam anzubinden [1–5].

Literatur

1 Wells SA, Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25: 567–610

2 Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al (2012) 2012 European Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 1: 5–14

3 Haddad RI, Lydiatt WM, Bischoff L et al (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1.2017. www.NCCN.org

4 Spitzweg C, Morris JC, Bible KC (2016) New drugs for medullary thyroid cancer: new promises? Endocrine-Rel Cancer 23: R287–R297

5 Raue F, Fassnacht M, Führer D et al (2014) Management des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Onkologe 6: 1–7

6 Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A et al (2010) Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 95: 2664–2671

7 Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF et al (2010) Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 28: 767–772

8 Wells SA, Robinson BG, Gagel RF et al (2012) Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 30: 134–141

9 Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW et al (2011) Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 29: 2660–2666

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

10 Elisei R, Schlumberger M, Müller SP et al (2013) Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 31: 3639–3646
11 Lam ET, Ringel MD, Kloos RT et al (2010) Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 28: 2323–2330
12 Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A et al (2011) Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. Eur J Endocrinol 165: 315–322
13 Frank-Raue K, Ganten M, Kreissl MC et al (2011) Rapid response to sorafenib in metastatic medullary thyroid carcinoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes 119: 151–155
14 Castroneves LA, Negrao MV, Freitas RM et al (2016) Sorafenib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer: efficacy and safety analysis. Thyroid 26: 414–419
15 Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH et al (2010) Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 16: 5260–5268
16 Ravaud A, de la Fouchardiere C, Asselineau J et al (2010) Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. Oncologist 15: 212–213
17 Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al (2014) A multicentre phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. J Clin Endocrinol Metab 99: 1687–1693
18 Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME et al (2016) A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. Clin Cancer Res 22: 44–53
19 Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al (2011) Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. Exp Clin Endocrinol Diabetes 119: 540–543
20 Nocera M, Baudin E, Pellegriti G et al (2000) Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer 83: 715–718
21 Lacin S, Esin E, Karakas Y et al (2015) Metastatic medullary thyroid cancer: a dramatic response to a systemic chemotherapy (temozolomide and capecitabine) regimen. Onco Targets Ther 8: 1039–1042
22 Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M et al (1985) External radiotherapy in thyroid cancers. Cancer 55: 2062–2071
23 Schwartz DL, Rana V, Shaw S et al (2008) Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – local disease control in the modern era. Head Neck 30: 883–888
24 Jensen MH, Davis RK, Derrick L (1990) Thyroid cancer: a computer-assisted review of 5287 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 102: 51–65
25 Fife KM, Bower M, Harmer CL (1996) Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. Eur J Surg Oncol 22: 588–591
26 Brierley JD, Tsang RW, Simpson WJ et al (1996) Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid 6: 305–310
27 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, pp 633–651
28 Weiss TE, Grigsby PW (2008) Thyroid. In: Halperin EC, Perez AC, Brady LW (eds) Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippincott, Philadelphia, pp 1055–1075
29 Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR (2013) Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177) Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. Am J Nucl Med Mol Imaging 4(1): 39–52

Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome

C. Spitzweg, A. Todica, L. Schaaf, R. Gärtner

Schilddrüsenhormonsubstitution

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) entstammen den parafollikulären, kalzitoninbildenden C-Zellen der Schilddrüse, exprimieren daher keine TSH-Rezeptoren und wachsen TSH-unabhängig. Infolgedessen ist nach Thyreoidektomie eine gewöhnliche Schilddrüsenhormonsubstitution mit L-Thyroxin indiziert mit einem Ziel-TSH im Normbereich.

Initiale postoperative Evaluation

Die erste postoperative Evaluation nach Thyreoidektomie und Lymphknotendissektion sollte nach 2–3 Monaten erfolgen, weil erst dann das präoperativ erhöhte Kalzitonin komplett abgebaut ist und repräsentative Werte für die postoperative Situation gemessen werden können. Zusätzlich ist das CEA ein wichtiger, wenn auch unspezifischerer Tumormarker, der parallel zu Kalzitonin bestimmt werden sollte.

Ein zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbares Kalzitonin spricht für eine komplette Remission, für

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

die noch mehr Sicherheit gewonnen werden kann, wenn das Kalzitonin in einem Pentagastrin- (aktuell nicht verfügbar) oder Kalziumstimulationstest nicht stimulierbar ist (siehe Abschnitt „Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa“). Patienten mit einer biochemischen Remission haben ein nur 3%iges Risiko für ein Rezidiv im Langzeit-Follow-up.

Parallel zur Tumormarkerbestimmung werden TSH, fT4 und fT3 bestimmt zur Überprüfung der Schilddrüsenhormonsubstitutionsdosis. Darüber hinaus sollte jede Kontrolluntersuchung ergänzt werden durch eine zervikale Sonografie. Bei unauffälligen Befunden werden in den ersten 2–3 Jahren 6-monatliche, danach jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen [1, 2].

Jedem Patienten mit der Diagnose eines MTC sollte eine RET-Protoonkogen-Analyse empfohlen werden mit entsprechender genetischer Beratung, da 25–30 % der MTC durch eine Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens bedingt sind und im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2a oder 2b (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2“) oder als familiäres MTC auftreten. Die RET-Mutationsanalyse erlaubt eine für die meisten gängigen Mutationen gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation in Hinblick auf die Aggressivität des MTC und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens anderer MEN2-assoziierter Erkrankungen (Phäochromozytom, primärer Hyperparathyreoidismus).

Das MTC-Aggressivitätsniveau wird nach der *American Thyroid Association* in die ATA-Risikoklassen „highest risk“, „high risk“ und „moderate risk“ eingeteilt; eine Tabelle zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation findet sich in den aktuellen MTC-Leitlinien der ATA [1]. Darüber hinaus ermöglicht die RET-Mutationsanalyse bei Nachweis einer RET-Mutation ein Familienscreening mit entsprechender genetischer Beratung und die Indikationsstellung für eine prophylaktische Thyreoidektomie bei RET-Mutation-positiven Angehörigen, auch entsprechend dem Risikolevel der Mutation (siehe Abschnitt „Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms“). Des Weiteren wird bei RET-Mutation-positiven Patienten und Angehörigen einmal jährlich eine Screeninguntersuchung auf andere Manifestationen eines MEN2 durchgeführt (freie Plasmametanephrine/-normetanephrine, Ca, iPTH).

Somatische RET-Mutationen (am häufigsten 918ATG→ACG) lassen sich auch bei 40–50 % der sporadischen MTC nachweisen. Die somatische RET-Mutationsanalyse gehört bisher nicht zur Routinediagnostik; erste Daten deuten jedoch darauf hin, dass der Mutationsstatus einen Vorhersagewert für die Aggressivität des MTC hat und auch eine Aussage erlauben könnte zur Ansprechrate auf neue molekular gezielte Therapien (siehe Abschnitt „Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms“) [1, 2].

Follow-up bei Patienten mit postoperativ erhöhten Kalzitoninwerten

Bei postoperativ persistierender Hyperkalzitoninämie ist die Indikation zur Komplettierungsoperation immer dann gegeben, wenn die Primäroperation nicht dem der primären Tumorausbreitung angemessenen Resektionsverfahren entsprochen hat. Im Falle resektabler Tumorreste wird eine Nachresektion empfohlen.

Nach primär adäquater kompartmentorientierter operativer Therapie liegen bei Kalzitoninwerten < 150 pg/ml selten Fernmetastasen vor. Meist handelt es sich um lokoregionäre Mikrometastasen; diese entziehen sich meist der Bildgebung, die sich daher insbesondere auf eine zervikale Sonografie stützen sollte.

Parallel werden die Tumormarker Kalzitonin und CEA bestimmt, initial alle 6 Monate und dann abhängig von der Kalzitonin- und CEA-Verdopplungszeit, die mittels DT-Calculator (auf der ATA-Website www.thyroid.org) ermittelt werden kann. In einer aktuellen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Kalzitonin- und CEA-Verdopplungszeiten signifikante Prognoseindikatoren für Überleben und Rezidiv darstellen. Bei einer Kalzitoninverdopplungszeit von < 1 Jahr reduziert sich die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate auf 36 % bzw. 18 % im Vergleich zu 98 % bzw. 95 % bei Patienten mit einer Verdopplungszeit > 1 Jahr [3].

Zusätzliche bildgebende Maßnahmen können auch bei Patienten mit Kalzitonin < 150 pg/ml als Baselineuntersuchung in Erwägung gezogen werden. Bei dieser Patientengruppe optionale bildgebende Verfahren umfassen CT von Hals und Thorax, MRT der Leber, Sonografie der Leber, Knochenszintigrafie, MRT der Wirbelsäule und des Beckens. Eine

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Steigerung der diagnostischen Genauigkeit kann durch die Kombination der CT mit einer PET erreicht werden. Sinnvolle Untersuchungen stellen hier die PET/CT mit 18F-FDG und 18F-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) dar. Initiale Studien deuten auf eine etwas höhere diagnostische Genauigkeit der DOPA-PET/CT im Vergleich zur FDG-PET/CT hin [4, 5]. In Einzelfällen kann auch eine PET/CT mit Somatostatinanaloga wie Ga-68-DOTATATE sinnvoll sein [6].

In den meisten Fällen lassen sich bei Kalzitoninwerten < 150 pg/ml kein Resttumor bzw. keine Metastasen lokalisieren, sodass diese Patienten nur mit zunächst 6-monatlichen Kontrolluntersuchungen inkl. zervikaler Sonografie und Tumormarkerbestimmung beobachtet werden. Die Kontrollintervalle hängen im Verlauf von der Kalzitonin- und CEA-Verdopplungszeit ab [1, 2].

Bei Patienten mit Kalzitonin > 150 pg/ml ist die Suche nach Fernmetastasen mit oben aufgeführten

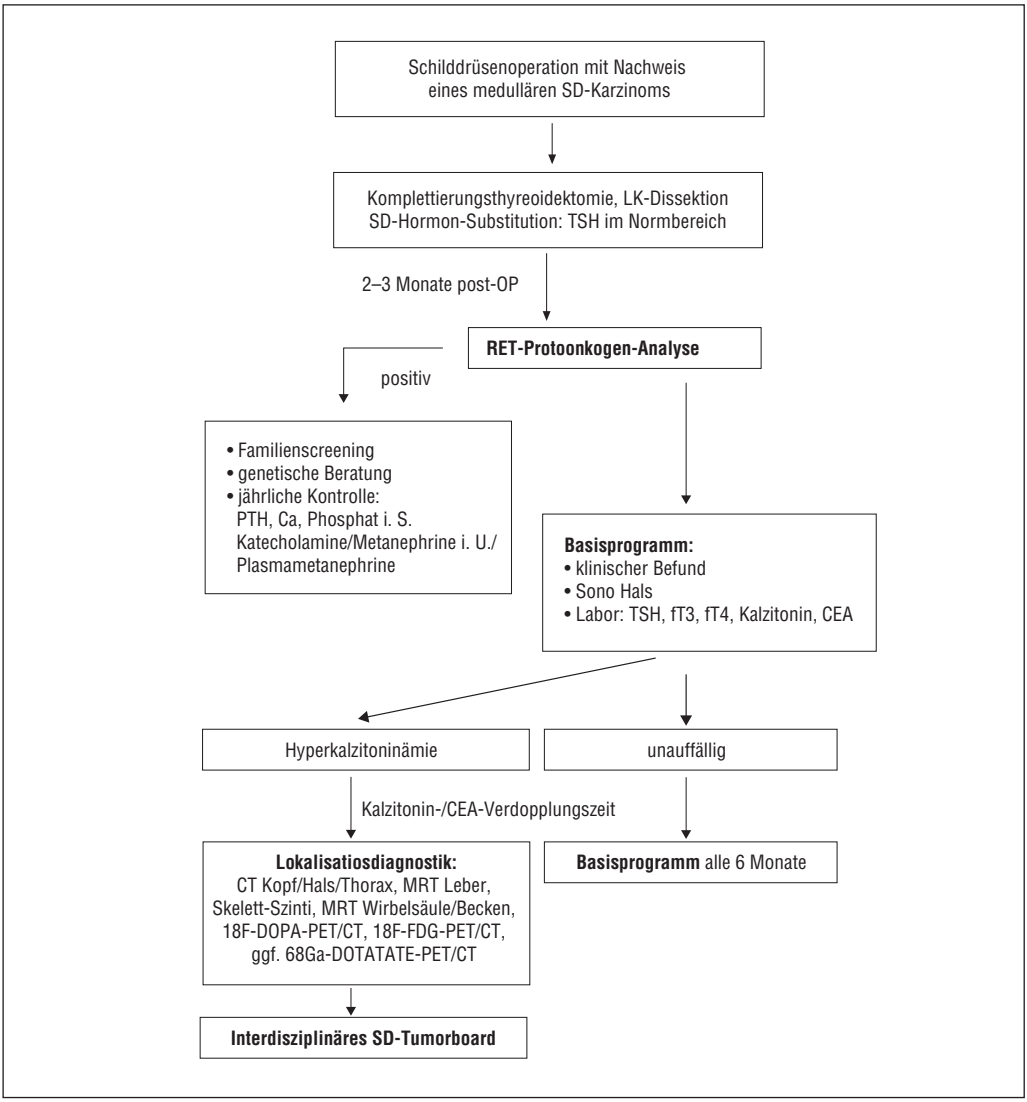


Abbildung 12. Postoperative Diagnostik und Nachsorge beim medullären Schilddrüsenkarzinom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

bildgebenden Maßnahmen zusätzlich zur zervikalen Sonografie dagegen obligat. Lassen sich kein Resttumor bzw. keine Metastasen lokalisieren, folgt ein Langzeit-Follow-up entsprechend den Patienten mit Kalzitonin < 150 pg/ml.

Finden sich lokoregionäre Lymphknotenmetastasen oder auch Fernmetastasen, wird individuell im interdisziplinären Team über das therapeutische Vorgehen entschieden (siehe Abschnitt „Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms“). Nicht selten wird bei begrenzter Tumorlast/asymptomatischer Erkrankung zunächst eine Watch-and-wait-Strategie empfohlen mit standardisierten bildgebenden und laborchemischen Kontrollen (siehe oben) alle 6–12 Monate, im weiteren Verlauf dann abhängig von der Kalzitonin-/CEA-Verdopplungszeit [1, 2].

Abbildung 12 gibt einen Überblick über die postoperative Diagnostik und Nachsorge beim MTC.

Literatur

1 Wells SA, Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25: 567–610
2 Pacini F, Castagna MG, Cipri C et al (2010) Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol 22: 475–485
3 Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al (2010) Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol 72: 534–542
4 Kauhanen S, Schalin-Jäntti C, Seppänen M et al (2011) Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. J Nucl Med 52: 1855–1863
5 Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M et al (2010) Dual PET/CT with (18)F-DOPA and (18)F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin level: comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol 36: 414–421
6 Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V et al (2010) Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37: 49–57

Seltene primäre und sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse

T. Negele, C. Wicke, A. Trupka, J. Rauch, A. Todica, G. Assmann

Seltene primäre Schilddrüsenkarzinome

Seltene Varianten papillärer Schilddrüsenkarzinome (PTC) und PTC mit Assoziation zu vererbbaren Tumorsyndromen

Es wurden zwischenzeitlich mehr als 10 Varianten papillärer Schilddrüsenkarzinome (PTC) beschrieben (siehe auch Kapitel „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“). Darunter fallen auch die häufige follikuläre Variante des PTC und das papilläre Mikrokarzinom (PTMC). Nur ungefähr die Hälfte aller PTC entspricht dem konventionellen (klassischen) Typ. Einige der Varianten sind mit mehr aggressivem, andere mit weniger aggressivem Tumorverhalten assoziiert. Sie können somit einen Beitrag für die Risikoabschätzung leisten [1].

Im Rahmen des Vorkommens der PTC bei vererbbaren Tumorsyndromen findet sich zum einen eine Variante mit typischen morphologischen Merkmalen im Tumor (kribriforme Variante) und zum anderen ein klassisches PTC (oder FTC) mit auffälligen Veränderungen innerhalb der gesamten restlichen Schilddrüse.

Zu den seltenen Varianten mit ähnlicher Prognose wie die klassischen PTC und/oder wie bei Assoziation zu familiär vererbbaren Syndromen gehören die

- kribriforme Variante, assoziiert mit dem Gardner-Syndrom und das
- PTC, assoziiert mit dem Cowden-Syndrom.

Zu den seltenen Varianten mit ähnlicher oder günstigerer Prognose als die klassischen PTC gehören die:

- gekapselte follikuläre Variante
  - mit Kapsel und/oder Gefäßinvasion (etwa ⅓ der Tumoren) und
  - ohne Kapsel und/oder Gefäßinvasion (etwa ⅔ der Tumoren).

Zu den seltenen Varianten mit vermutlich ungünstigerer Prognose als die klassischen PTC gehören die

- diffus-sklerosierende Variante und die
- solide Variante.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zu den seltenen Varianten mit deutlich ungünstigerer Prognose als die klassischen PTC gehören:

- onkozytäre Variante
- kolumnäre (columnar cell) Variante
- großzellige (tall cell) Variante
- Hobnail-Variante

Eigenschaften

Kribriforme Variante

Die kribriforme Variante des PTC ist häufig assoziiert mit einer Keimbahnmutation des APC-Gens (adenomatous polyposis of the colon), welche ursächlich für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist. Etwa 40 % der Patienten mit dieser seltenen Variante des PTC sind davon betroffen, wobei Multifokalität des Schilddrüsentumors häufiger bei der familiären Form vorkommt. Umgekehrt erkranken nur etwa 2 % der Patienten mit FAP an einem PTC. Die Diagnose dieser seltenen Variante sollte zu einer gezielten Untersuchung des Kolons und ggf. zu einer genetischen Beratung Anlass geben (Gardner-Syndrom) [1].

PTC bei Cowden-Syndrom

Das PTC in Assoziation mit dem Cowden-Syndrom wird erläutert beim FTC im Rahmen des PTEN-(phosphatase and tensin homolog)-Hamartom-Tumor-Syndroms. Hier kommt es nicht auf das histologische Erscheinungsbild des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PTC oder FTC), sondern auf die Charakteristika der benignen Schilddrüsenknoten und der Schilddrüse insgesamt an [1]. Es handelt sich somit nicht um eine morphologische Variante.

Gekapselte follikuläre Variante

Die gekapselte follikuläre Variante der PTC ist mit einem niedrigen Rezidivrisiko assoziiert, insbesondere wenn keine Kapsel- und/oder Gefäßinvasion nachweisbar ist [2]. Dies findet sich in etwa ⅔ der Fälle. In der Vergangenheit war die gekapselte follikuläre Variante relativ selten, wohingegen derzeit mehr als die Hälfte aller follikulären Varianten der PTC diesen Subtyp aufweisen. Etwa 25 % aller gekapselten follikulären Varianten der PTC weisen Lymphknoten- und etwa 1 % Fernmetastasen auf. Bei diesen Tumoren findet man oft eine sehr dicke Kapsel und eine signifikant vermehrte Fibrose intratumoral. In allen Fällen sieht man entweder eine Kapselinvasion und/oder eine Gefäßinvasion [1, 2].

Diffus-sklerosierende Variante

Die diffus-sklerosierende Variante betrifft überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene, deren Therapieansprechen hoch ist. Sie ist charakterisiert durch einen diffusen Befall der Schilddrüse und eine höhere Rate an lokalen und Fernmetastasen (bis zu 15 %, v. a. Lunge) bei Erstdiagnose. Trotzdem erscheint die Gesamtmortalität gering, mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 93 % [1].

Solide Variante

Die solide Variante der PTC scheint mit einer höheren Rate an Fernmetastasen (etwa 15 %) und einer höheren Gesamtmortalität (10–12 %) einherzugehen. Allerdings fanden sich bei Kindern und Jugendlichen nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl vorwiegend solide Varianten der PTC mit einer sehr geringen Mortalität von weniger als 1 % nach 10 Jahren Beobachtungszeit. Von besonderer Bedeutung ist die Unterscheidung der soliden Variante eines PTC von gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (PDTC). Beide Entitäten können ein insuläres, solides und trabekuläres Wachstumsmuster aufweisen [1].

Onkozytäre Variante

Die onkozytäre Variante des PTC ist extrem selten und wird behandelt wie die onkozytäre Variante des FTC (siehe dort).

Großzellige Variante

Kolumnäre, großzellige und Hobnail-Varianten sind durch eine schlechtere Prognose und häufigeres Fehlen oder Verlust der Iodspeicherung gekennzeichnet [3]. Die Mortalität bei der großzelligen Variante beträgt etwa 70 % innerhalb der ersten 7 Jahre nach Diagnosestellung. Im Vergleich zum klassischen PTC sind bei der großzelligen Variante meist ältere Patienten betroffen mit initial fortgeschrittenem Tumorstadium. In einigen Studien wurde ein vermehrter Lymphknotenbefall beschrieben. Eine BRAF-V600E-Mutation wird in etwa 80 % gesehen [1].

Kolumnarzell-Variante

Die kolumnäre Variante besitzt eine höhere Rate an Fernmetastasierung und eine höhere tumorbedingte

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Mortalität, meistens dann, wenn initial bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag. Eine BRAF-V600E-Mutation wird in etwa ⅓ der Fälle gefunden [1].

Hobnail-Variante

Die Hobnail-Variante ist sehr selten und erst seit Kurzem beschrieben. Eine BRAF-V600E-Mutation wird häufig gefunden. Auch bei dieser Variante finden sich initial oft Fernmetastasen und es zeigt sich eine erhöhte tumorbedingte Letalität [1].

Therapie

Bei Varianten mit ähnlicher oder günstigerer Prognose im Vergleich zum klassischen PTC

Die operative Therapie der Varianten des PTC mit gleicher oder günstigerer Prognose entspricht der des klassischen PTC (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“). Eine eingeschränkte Radikalität ähnlich dem Vorgehen bei den minimalinvasiven follikulären Schilddrüsenkarzinomen scheint bei der nichtinvasiven, gekapselten, follikulären Variante des PTC ausreichend [1, 2].

Bei Varianten mit vermutlich ungünstiger und deutlich ungünstigerer Prognose im Vergleich zum klassischen PTC

Die initiale Therapie ist die totale Thyreoidektomie mit systematischer Lymphknotendissektion aller befallenen Kompartments. Von einigen Autoren wird aufgrund des häufigeren Lymphknotenbefalls eine generelle prophylaktische Lymphknotendissektion des zentralen Kompartments mit anschließender Radioiodtherapie empfohlen [3, 4].

Nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie* (DGAV) sollte auch bei papillären Mikrokarzinomen mit prognostisch ungünstiger Histologie eine totale Thyreoidektomie mit anschließender Radioiodtherapie und ggf. prophylaktischer zentraler Lymphknotendissektion diskutiert werden [7]. Hier besteht ein Behandlungskorridor, der wegen des fraglichen onkologischen Vorteils gegenüber einem eingeschränkt radikalen Vorgehen, vor allem unter dem Gesichtspunkt des individuellen Komplikationsrisikos, zu entscheiden ist.

Da es eventuell erst im Krankheitsverlauf zu einem Verlust der Iodspeicherpotenz kommt, sollte bei der Wahl der therapeutischen Radioiodaktivität bei der Primärablation die aggressive Histologie als zusätzlicher Risikofaktor berücksichtigt werden. In diesem Fall wären Aktivitäten zwischen 3,7 GBq und 7,4 GBq I-131 zu applizieren. Nach der Primärablation ist, je nach Risikokonstellation und vor allem beim Nachweis chirurgisch nicht resezierbarer Fernmetastasen, eine hochdosierte Radioiodtherapie mit therapeutischen Standardaktivitäten zwischen 7,4 und 9,2 GBq I-131 oder eine dosimetriebasierte Radioiodtherapie indiziert. Zudem sollte bei diesen Tumoren nach Diagnosesicherung eine Schnittbildgebung ohne Gabe von iodhaltigem Kontrastmittel veranlasst werden (z. B. 18F-FDG-PET/CT oder HRCT-Thorax bei V. a. pulmonale Filiae), um nichtradioiodspeichernde Tumoren zu entdecken. Wenn möglich, werden diese auch bei noch vorhandener Iodspeicherung reseziert. So ist eine Optimierung der Radioiodtherapie durch Reduktion der Tumorlast möglich [3, 4]. In manchen Fällen kann, bei persistierender Erkrankung und einem ausreichenden Abstand zu einer geplanten Radioioddiagnostik oder -therapie, im Rahmen der Nachsorge die Gabe iodhaltiger Kontrastmittel zur Steigerung der Sensitivität erwogen werden.

Erscheint eine Radioiodtherapie nicht sinnvoll und liegt keine R0-Resektion vor, so kann eine postoperative perkutane Radiotherapie (Gesamtdosis bei niedrigem Risiko 54,0 Gy, bei höherem Risiko für Mikrometastasen 59,4–63,0 Gy, nach R1-Resektion 63,0–66,0 Gy und nach R2-Resektion 66,0–70,0 Gy) erwogen werden [3, 5]. Bei einer diffusen Metastasierung ohne Möglichkeiten der Resektion und/oder bei fehlender Iodspeicherung standen bis vor wenigen Jahren lediglich die TSH-Suppression sowie die wenig wirksame Standardchemotherapie zur Verfügung. Inzwischen haben sich „biologisch gezielte“ Therapien, mit z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), in dieser Situation etabliert (siehe Abschnitt „Therapie fortgeschrittener radioiodrefraktärer Schilddrüsenkarzinome“).

Seltene Varianten follikulärer Schilddrüsenkarzinome (FTC) und FTC mit Assoziation zu familiär vererbbarem Tumorsyndrom

Zu den seltenen Varianten follikulärer Schilddrüsenkarzinome (FTC) gehören die

- onkozytäre oder oxyphile Variante (Hürthle-Zell-Karzinom) und
- die hellzellige Variante.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Eine Besonderheit stellt das FTC in Assoziation mit dem Cowden-Syndrom dar.

Eigenschaften und Therapie

Oxyphile/onkozytäre Variante (Hürthle-Zell-Karzinom)

Die oxyphile Variante follikulärer Schilddrüsenkarzinome wurde früher auch als „onkozytäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom" oder als „Hürthle-Zell-Karzinom" bezeichnet. Der Begriff des „Hürthle-Zell-Tumors" bzw. „Hürthle-Zell-Karzinoms" sollte entsprechend den Richtlinien der WHO-Klassifikation nicht mehr gebraucht werden. Das „onkozytäre Schilddrüsenkarzinom" beinhaltet auch die seltene onkozytäre Variante des PTC.

Die oxyphile/onkozytäre Variante macht etwa 5 % der FTC aus. Sie unterscheidet sich hinsichtlich des häufigen Lymphknotenbefalls, der höheren Metastasierungspotenz (circa ein Drittel entwickelt Fernmetastasen) und der krankheitsspezifischen Mortalität (circa 30 % nach 10–20 Jahren) von der Mehrzahl der FTC. Die Fähigkeit zur Iodspeicherung haben diese Tumoren oftmals verloren. Bei lokoregionären Rezidiven finden sich histologisch häufiger infiltrierende Weichgewebstumoren, die vermutlich auf dem Boden einer venösen Dissemination entstehen [6]. Diese Eigenschaften und neuere genetische Untersuchungen lassen vermuten, dass es sich bei dieser Variante möglicherweise um eine eigenständige Form differenzierter Schilddrüsenkarzinome handelt [1].

Die operative Primärtherapie ist die totale Thyreoidektomie, unabhängig von der Tumorgröße. Zudem wird zumindest bei prä- und intraoperativ gestellter Diagnose eine prophylaktische Lymphknotendissektion im zentralen und befallsorientiert in den lateralen Kompartments empfohlen [7]. Die Therapie unterscheidet sich somit von derjenigen anderer differenzierter Schilddrüsenkarzinome (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome"). Höheres Patientenalter und eine Tumorgröße von mehr als 5 cm sind Prädiktoren für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen [8].

Im Anschluss an die operative Therapie wird eine Radioiodtherapie zur Elimination des Restschilddrüsengewebes und zum Ausschluss bzw. Nachweis iodspeichernder Metastasen empfohlen [4, 7]. Hier sollten die aggressive Histologie bei der Primärablation als zusätzlicher Risikofaktor berücksichtigt und Aktivitäten zwischen 3,7 GBq I-131 und 7,4 GBq I-131 appliziert werden. Bei persistierender Erkrankung und nachgewiesenen, iodaviden, chirurgisch nicht resezierbaren Fernmetastasen sollten weitere Therapien mit Aktivitäten zwischen 7,4 GBq I-131 und 9,2 GBq I-131 erfolgen. Bei multilokulär metastasierter Erkrankung und fehlender Radioiodspeicherung kann zudem, bei positivem Nachweis einer ausreichenden Somatostatinrezeptor-Expression mittels Ga-68-DOTA-TATE-PET/CT, eine Lu-177-DOTA-TATE-Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs angeboten werden [9]. Zudem sollte bei diesen prognostisch ungünstigen Tumoren nach Diagnosesicherung eine Schnittbildgebung ohne Gabe iodhaltiger Kontrastmittel erfolgen (z. B. 18F-FDG-PET/CT), um auch nichtradioiodspeichernde Tumoren zu erkennen. Auch hier kann, bei persistierender Erkrankung und einem ausreichenden Abstand zu einer geplanten Radioioddiagnostik oder -therapie, im Rahmen der Nachsorge die Gabe iodhaltiger Kontrastmittel zur Steigerung der Sensitivität in Betracht gezogen werden.

Ist operativ keine R0-Resektion möglich, wird eine perkutane Radiotherapie empfohlen. Hierbei werden Gesamtdosen analog der seltenen Varianten des PTC appliziert (Gesamtdosis bei niedrigem Risiko 54,0 Gy, bei höherem Risiko für Mikrometastasen 59,4–63,0 Gy, nach R1-Resektion 63,0–66,0 Gy und nach R2-Resektion 66,0–70,0 Gy) [3, 5].

Hellzellige Variante

Die hellzellige Variante des FTC unterscheidet sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens und ihrer Prognose nicht von anderen follikulären Schilddrüsenkarzinomen [1]. Die Behandlung entspricht der des klassischen FTC (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome") [7]. Die Besonderheit dieser Tumoren liegt in der schwierigen histopathologischen Abgrenzung zu intrathyreoidalen Metastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome und den daraus resultierenden diagnostischen Algorithmen (siehe Abschnitt „Pathomorphologie und Tumorausbreitung") [1].

FTC bei Cowden-Syndrom

FTC (und auch PTC) können sich im Rahmen des PTEN-Hamartom-Tumor-Syndroms manifestieren (Cowden-Syndrom). Das histopathologische

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Erscheinungsbild der Schilddrüsenveränderungen (benigne und maligne) ist charakteristisch und sollte das Syndrom durch den Pathologen vermuten lassen. Betroffene haben unter anderem ein hohes Risiko, an benignen und malignen Tumoren der Brust, des Endometriums, des Kolons und der Prostata zu erkranken.

Im Hinblick auf die charakteristischen Veränderungen in der Schilddrüse sollte eine genetische Beratung erfolgen. Das FTC in Assoziation mit dem PTEN-Syndrom unterscheidet sich hinsichtlich biologischem Verhalten, Prognose und Behandlung nicht von anderen FTC (siehe Abschnitt „Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome“) [1].

Mukoepidermoidkarzinom

Das primäre Mukoepidermoidkarzinom (MEC) der Schilddrüse ist sehr selten und macht weniger als 0,5 % aller Schilddrüsenmalignome aus [10]. Seit der Erstbeschreibung 1977 durch *Rhatigan* et al. [11] sind weltweit bis 2005 weniger als 50 dieser Tumoren beschrieben worden [12]. Die Histogenese wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Zum einen werden Reste des Ultimobranchialkörpers (solid cell nests), zum anderen Follikelepithelzellen als Ursprungsort favorisiert [10]. Die meisten Autoren gehen derzeit davon aus, dass das MEC entweder von einer metaplastischen Follikelepithelzelle oder aus einer metaplastischen Dedifferenzierung gut differenzierter follikulärer und papillärer Schilddrüsenkarzinome entsteht [10]. Die Prognose galt lange Zeit als günstig, auch wenn adäquate Nachbeobachtungszeiten fehlen und in ca. 30 % der Fälle bereits ein Lymphknotenbefall vorliegt. Aggressive Verlaufsformen des MEC wurden zwischenzeitlich beschrieben [12].

Therapeutisch ist primär eine totale Thyreoidektomie mit befundorientierter systematischer Resektion der lokoregionären Lymphknoten indiziert, da diese häufig befallen sind. Werden zudem Komponenten eines gut differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen, impliziert dies eine multimodale Therapie analog derjenigen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [10]. Obwohl ein Ansprechen auf Chemo- oder Radiotherapie nicht hinreichend beschrieben ist, wird im Falle eines lokal ausgedehnten Tumorwachstums sowie bei Lymphknotenfiliae eine perkutane Radiotherapie empfohlen [6, 12].

Mukoepidermoides Karzinom mit Eosinophilie

Das sklerosierende Mukoepidermoidkarzinom mit Eosinophilie ist ein sehr seltener, langsam wachsender Tumor der Schilddrüse und ähnelt dem Mukoepidermoidkarzinom der Speicheldrüse. Die Pathogenese ist unklar. Es wird vor allem bei Frauen auf dem Boden einer Autoimmunthyreopathie gefunden [13]. Es konnte gezeigt werden, dass auf molekularer Basis und histomorphologisch eine klare Abgrenzung zu differenzierten und medullären Karzinomen der Schilddrüse sowie Speicheldrüsentumoren möglich ist [14].

Therapeutisch ist primär eine totale Thyreoidektomie mit befundorientierter systematischer Resektion der lokoregionären Lymphknoten indiziert. Die Prognose der Patienten mit diesen Tumoren scheint bezüglich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate schlechter zu sein als diejenige der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [14].

Primäres Plattenepithelkarzinom der Schilddrüse

Differenzialdiagnostisch muss immer ein von außen in die Schilddrüse einwachsendes Plattenepithelkarzinom anderen Ursprungs (z. B. Ösophagus) oder eine intrathyreoidale Metastase von primären Plattenepithelkarzinomen der Schilddrüse abgegrenzt werden. Die Prognose ist schlecht. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt etwa 9 Monate [15]. Prädiktoren für das Gesamtüberleben und erkrankungsspezifische Überleben sind Alter, Tumorgrad und Tumorgröße. Die operative Therapie ermöglicht einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [15]. Bei weit fortgeschrittenen Karzinomen ist eine postoperative Strahlenbehandlung ggfs. in Kombination mit einer Chemotherapie (Cisplatin) sinnvoll, z. B. wenn der Tumor bereits in Nachbarorgane eingewachsen ist oder Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Primäre thymusartige Tumoren der Schilddrüse

Die thymusartigen Tumoren der Schilddrüse (CASTLE: carcinoma showing thymic-like elements) haben eine im Vergleich zu den gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen günstige Prognose und werden analog zu den intrathorakalen Thymustumoren therapiert. Sie entstehen aus ektopem Thymusgewebe oder Resten der dritten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Schlundtasche [16]. Die histopathologische Abgrenzung zu anaplastischen und gering differenzierten squamösen Karzinomen ist nicht immer leicht, jedoch aufgrund der unterschiedlichen Prognose von besonderer Bedeutung. Es sind bisher weltweit weniger als 100 dieser Tumoren beschrieben, mitunter auch mit sehr aggressivem Verhalten [17, 18]. Von der WHO wurde zwischenzeitlich dieser Schilddrüsentumor als eigenständige Entität benannt [18].

Die radikale Resektion mit befallsorientierter Lymphadenektomie ist die Therapie der Wahl [19, 20]. CASTLE wachsen häufig lokal infiltrierend und weisen in mehr als der Hälfte der beschriebenen Fälle Lymphknotenmetastasen auf [20]. Von einigen Autoren wird deshalb auch die prophylaktische Lymphknotendissektion des zentralen Kompartments favorisiert [16, 20]. Nach R0-Resektion wird lediglich bei tumorpositiven Lymphknoten zusätzlich eine Radiotherapie empfohlen. Liegt primär Irresektabilität vor oder gelingt keine R0-Resektion, wird radioonkologisch behandelt, da diese Tumoren als strahlensensibel gelten. Es sollten Gesamtdosen von mehr als 54,0–60 Gy angestrebt werden [19]. Auch eine präoperative neoadjuvante Radiotherapie mit reduzierter Gesamtdosis von 50,0–54,0 Gy kann zur Verbesserung der Resektabilität erwogen werden [5, 19]. Neue Techniken wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und die Volumen modulierte Arc Therapie (VMAT) mit simultan integriertem Boost (SIB) bewirken eine bessere Dosisverteilung unter Schonung von Nachbarstrukturen. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

Maligne adulte Teratome der Schilddrüse

Teratome am Hals sind seltene Neoplasien. Die meisten dieser Tumoren treten bei Kindern vor dem ersten Lebensjahr auf und sind benigne [21]. Bei Erwachsenen hingegen finden sich maligne Teratome der Schilddrüse mit einer sehr ungünstigen Prognose, die fast der des anaplastischen Karzinoms ähnelt. Aufgrund des lokal invasiven Charakters und der hohen Metastasierungspotenz haben chirurgische Resektionen oft nur palliativen Charakter. Ist keine Resektion möglich, kann eine alleinige Radiochemotherapie zur Vermeidung lokaler Symptome versucht werden. Die Ansprechraten auf Chemo- und Radiotherapie sind jedoch gering. Vereinzelt werden nach multimodaler Therapie mit Operation und Radiochemotherapie analog maligner extragonadaler Keimzelltumoren gutes Ansprechen und längere Überlebenszeiten beschrieben [21, 22, 23]. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

Seltene primäre nichtepitheliale Tumoren der Schilddrüse

Primäre Schilddrüsenlymphome

Der Halsbereich ist nicht selten Manifestationsort systemischer Lymphomerkrankungen. Vor allem beim klassischen Hodgkin-Lymphom ist der zervikale Lymphknotenbefall Initialsymptom der meist jungen Patienten, sodass zervikale Lymphome grundsätzlich einer differenzialdiagnostischen Abklärung bedürfen [7]. Da die chirurgischen Therapiemöglichkeiten begrenzt sind, ist die anfängliche Differenzialdiagnose von ausschlaggebender Bedeutung. Es handelt sich bei malignen Lymphomen der Schilddrüse meist um schnell wachsende Tumoren, die klinisch nur schwer von undifferenzierten und gering differenzierten Schilddrüsenkarzinomen oder Metastasen zu unterscheiden sind [7].

Primäre Schilddrüsenlymphome machen nur etwa 1–5 % der Schilddrüsenmalignome und nur weniger als 2 % der extranodalen Lymphome aus [24]. Die häufigsten Lymphome der Schilddrüse sind Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe, jedoch können nahezu alle Subtypen auftreten. In einer großen amerikanischen Population von 1408 Patienten mit primären Schilddrüsenlymphomen fanden sich in 98 % Non-Hodgkin-Lymphome. 68 % waren diffus-großzellige B-Zell-Lymphome, 10 % follikuläre Lymphome, 10 % Marginalzonenlymphome und 3 % kleinzellig-lymphozytäre Lymphome. 88 % der Patienten wurden in den Stadien I und II diagnostiziert. Das mediane Überleben betrug 9,3 Jahre. Hohes Alter (> 80 Jahre), fortgeschrittenes Stadium (II–IV), der histologische Subtyp (großzellige B-Zell-, follikuläre, andere Non-Hodgkin-Lymphome) und das Fehlen einer Strahlen- oder operativen Therapie waren assoziiert mit einem schlechteren Überleben [25].

In Abhängigkeit von dem jeweiligen histologischen Subtyp und der Ausdehnung der Erkrankung werden primäre Schilddrüsenlymphome konservativ mittels Radiotherapie allein oder mittels kombinier-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ter Radiochemotherapie mit kumulativen Dosen von 30–40 Gy behandelt [24, 26]. Diagnostik und Therapie sind ausführlich im Manual „Maligne Lymphome“ dargestellt. Die Prognose ist insgesamt sehr gut [25, 26]. Bei Lymphomen mit Trachealbeteiligung können zur Beherrschung von lokalen Tumorkomplikationen in Ausnahmefällen auch chirurgische Debulking-Verfahren notwendig werden [7]. Dies sollte interdisziplinär und individuell entschieden werden.

Lediglich bei niedrig malignen intrathyreoidalen Non-Hodgkin-Lymphomen (MALT) in einem frühen Tumorstadium erscheint eine alleinige Radiotherapie mit kumulativen Dosen von 45–50 Gy oder die alleinige chirurgische Resektion (Ann-Arbor-Klassifikation Stadium IE) ausreichend [7, 24, 25, 27–29]. Chirurgische Eingriffe können im Sinne einer Debulking-Operation die Prognose der Patienten nicht verbessern. Trotzdem werden in verschiedenen Fallserien bis zu mehr als 50 % der Patienten thyreoidektomiert [27]. Bessere präoperative Algorithmen erscheinen hier notwendig.

Operative Eingriffe sind aufgrund der guten Ergebnisse der konservativen Therapien lediglich der Diagnosesicherung vorbehalten, wenn dies mit der Feinnadelpunktionszytologie nicht gelingt [24, 25, 27]. Problematisch nach Feinnadelpunktion kann die differenzialdiagnostische Klärung zwischen kleinzelligem anaplastischen Karzinom und Hashimoto-Thyreoiditis oder niedrig malignem Non-Hodgkin-Lymphom und diffusem/gemischt-großzelligem Lymphom sein [24]. Bei der offenen Biopsie wird deshalb möglichst ausreichend viel repräsentatives Gewebe aus der Schilddrüse entnommen oder primär eine Hemithyreoidektomie des betroffenen Schilddrüsenlappens durchgeführt.

Sowohl niedrig maligne extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MALT-Lymphome) der Schilddrüse als auch papilläre Schilddrüsenkarzinome sind mit der Hashimoto-Thyreoiditis assoziiert [26, 30]. Hieraus ergeben sich weitere Besonderheiten in der Diagnostik und Therapieentscheidung. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist hier unerlässlich [24, 25, 30].

Primäre Sarkome der Schilddrüse

In einem systematischen Review [31] wurden kürzlich die Daten von 142 Patienten aus 86 Artikeln über einen Zeitraum von 1990 bis 2014 ausgewertet. Dabei fanden sich folgende Diagnosen in absteigender Häufigkeit:

- Angiosarkom (20,4 %)
- malignes Hämangioendotheliom (16,3 %)
- malignes Histiozytom (14,1 %)
- Leiomyosarkom (11,3 %)
- Fibrosarkom (9,2 %)

Die meisten Patienten waren bei Erstdiagnose älter als 40 Jahre mit einem Anstieg vom 60. bis zum 79. Lebensjahr. Klinisch manifestierten sich diese Tumoren zumeist als schmerzlose Struma (79,6 %). In 26,8 % der Fälle lag jedoch bereits eine Infiltration umgebender Organe vor [31].

Maligne Hämangioendotheliome und epitheloide Angiosarkome kommen vor allem in alpinen Regionen Europas vor. Es wird ein ätiologischer Zusammenhang mit lang bestehenden Iodmangelstrumen angenommen [32]. Typisch für den Krankheitsverlauf ist das Auftreten von hämorrhagischen Fernmetastasen. Die Therapie dieser Erkrankung zielt bei geringer Effektivität von Chemo- und Radiotherapie auf die angiografische 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. Inzwischen wurden vereinzelt günstigere Verläufe berichtet [33].

Die Behandlung primärer Schilddrüsensarkome ist allgemein vergleichbar mit der Behandlung von Sarkomen anderer Lokalisationen. Im Vordergrund steht die onkologisch radikale Resektion des Primärtumors, die auf eine R0-Resektion abzielen muss. Bei organüberschreitendem Wachstum oder nicht sicher vollständiger Resektion wird eine postoperative Radiotherapie mit Gesamtdosen von 64,0–66,0 Gy, nach R2-Resektion bis 70 Gy empfohlen. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie der primären Schilddrüsensarkome des Erwachsenenalters ist hingegen ungeklärt [34]. Im Manual „Knochentumoren und Weichteilsarkome“ werden die Therapieoptionen ausführlich beschrieben. Eine Radioiodtherapie, auch im Rahmen der Primärtherapie, ist nicht sinnvoll.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse

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.

Häufigkeit und Ätiologie von Schilddrüsenmetastasen

Die Inzidenz von Metastasen in der Schilddrüse liegt in Autopsiestudien bei Patienten mit fortgeschrittenen, hämatogen metastasierten Tumorleiden mit bis zu 17 % höher als diejenige primärer Schilddrüsenkarzinome. Sie sind somit wesentlich häufiger als vielfach vermutet. Nur etwa 10 % der Metastasen in der Schilddrüse sind dabei klinisch bekannt. Primärtumoren, die in die Schilddrüse metastasieren, stammen in abnehmender Häufigkeit aus [35, 36]:

- Niere (33–35 %)
- Lunge (14–16 %)
- Mamma (16 %)
- Ösophagus (9 %)

Selten findet sich der Primarius in der Haut, dem Uterus, dem Ovar, den Speicheldrüsen oder in der Nebenschilddrüse. Abhängig von der Art und Lokalisation des Primärtumors und den Nachsorgestrategien sind die Latenzzeiten zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und dem Nachweis von Schilddrüsenmetastasen sehr unterschiedlich. Im Mittel sind dies beim Melanom 3,5 Jahre, beim Nierenzellkarzinom 9 Jahre und 11 Jahre bei Mamma- und Uteruskarzinom [7].

In einer aktuellen Metaanalyse wurden 514 Patienten mit Schilddrüsenmetastasen aus 28 Studien ausgewertet [36]. Metachrone Metastasen lagen in 69 % der Fälle vor und in 53 % befand sich der Primärtumor infradiaphragmal. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Schilddrüsenmetastasen sind in Tabelle 12 aufgeführt.

In bis zu 36 % der Fälle macht sich die Schilddrüsenmetastase des Nierenzellkarzinoms sogar vor der Entdeckung des Primarius klinisch bemerkbar und führt somit zur Diagnose [36]. Nierenzellkarzinome scheinen darüber hinaus eine besondere Affinität zu endokrinen Organen zu haben und treten häufig als einzige metastatische Manifestation in der Schilddrüse auf. Neben den Schilddrüsenmetastasen finden sich beim Nierenzellkarzinom in etwa 25 % auch Pankreas- und in 10–15 % Nebennierenmetastasen [37].

Tabelle 12. Die häufigsten Primärtumoren mit Latenzzeiten der metachronen Metastasierung in die Schilddrüse, nach [36].

Primärtumor	Latenzzeit in Monaten (range)
Niere	53 (33–114)
Kolon und Rektum	61 (20–115)
Lunge	14 (7–30)
Brust	74 (40–120)
Gesamt	120 (12–300)

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 [38]. Hier muss klinisch obligat ein Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitt „Pathomorphologie und Tumorausbreitung“).

Diagnostik

Bei jedem Patienten mit einer malignen Erkrankung sollte ein neu aufgetretener, klinisch suspekter Knoten der Schilddrüse an das Vorliegen einer Metastase denken lassen. Die Feinnadelpunktionszytologie kann in den meisten Fällen (bis 85 %) 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 um ein lokales und systemisches Staging erweitert werden [7].

Therapie

Die spezifische onkologische Therapie richtet sich nach der jeweiligen Entität des Primärtumors und der Entschluss zum Schilddrüseneingriff sollte stets in ein multidisziplinäres Behandlungskonzept eingebunden werden. Es muss strikt zwischen kurati-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ver und palliativer Schilddrüsenmetastasenchirurgie unterschieden werden [38–42].

Metastasen von Nierenzellkarzinomen

Das metastasierte Nierenzellkarzinom unterscheidet sich von einigen anderen generalisierten Malignomen. Einerseits sind Metastasen relativ häufig, andererseits scheint das Nierenzellkarzinom immunologischen Prozessen zugänglich zu sein, was die vereinzelt beschriebenen Spontanremissionen erklären könnte. Bei etwa 25 % der Patienten findet man zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits synchrone Metastasen und bei etwa 40 % der Patienten im Verlauf metachrone Metastasen nach kurativ intendierter radikaler Tumornephrektomie oder Nierenteilresektion [41]. Bei einer multiplen Metastasierung stehen inzwischen mehrere effektive Tumortherapeutika zur Verfügung. Dies sind v. a. gegen die Neoangiogenese gerichtete Tyrosinkinase (TK) und mTOR (mechanistic target of rapamycin) inhibierende Pharmaka als Erst- und Zweitlinientherapie. Neuerdings sind auch Inhibitoren der Checkpoint-Blockade als Ergänzung in der Zweitlinientherapie hinzugekommen [42].

Beim Nierenzellkarzinom ist die Indikation zur Resektion von zervikalen und thyreoidalen Metastasen (die auch multifokal sein können) bei fehlender progredienter Systemerkrankung im Allgemeinen gegeben [7]. 14–37 % der Patienten können kurativ behandelt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 51 %. Das Gesamtüberleben nach Schilddrüsenoperation bei Nierenzellkarzinommetastasen liegt im Median zwischen 3 und 6,4 Jahren [34]. Prognostisch günstige Faktoren für intrathyreoidal metastasierte Nierenzellkarzinome sind [7, 35]:

- langes Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und Auftreten der Schilddrüsenmetastase
- solitäre Metastase in der Schilddrüse ohne Hinweis auf weitere Fernmetastasierung
- langsames Tumorwachstum ohne klinische Symptome

Prognostisch ungünstig sind dagegen [7, 35]:

- extrathyreoidales Wachstum
- Parese des Nervus laryngeus recurrens

Eine totale Thyreoidektomie wird nur bei bilateralen Knoten und eine Lymphadenektomie nur bei klinischem oder bildgebendem Verdacht auf Lymphknotenbefall empfohlen. Bei unilateralem Befall ist eine Hemithyreoidektomie ausreichend. Liegt ein extrathyreoidales Wachstum vor, sind erweiterte Resektionen nur dann sinnvoll, wenn es sich um eine singuläre Metastase handelt und lokal eine R0-Situation erreicht werden kann [39]. Unabhängig von dem Metastasierungsort (Lunge, Knochen, Leber, Gehirn usw.) scheint die komplette Resektabilität der Metastasen der entscheidende Faktor zu sein [41]. Eine sarkomatoide Differenzierung und der positive Nodalstatus des Primärtumors scheinen dabei negative Prädiktoren für das tumorspezifische Überleben zu sein [41].

Die aktuelle S3-Leitlinie [42] zum Nierenzellkarzinom empfiehlt bei lokal behandelbaren Metastasen eine interdisziplinäre Diskussion über das weitere Vorgehen. Sie unterscheidet zwischen rein palliativer und kurativer Intention. Bei ausschließlich lokalen Schmerzen empfiehlt sie in der palliativen Situation keine Resektion, sondern eine Radiotherapie. Bei potenziell kurativer Intention wird bei metachroner solitärer Metastasierung eine lokale Therapie im Sinne einer kompletten Resektion oder ablativen Radiotherapie empfohlen. Bei metachroner multipler Metastasierung in ein Organsystem empfiehlt die S3-Leitlinie die Prüfung einer lokalen Therapie (palliative Radiotherapie). Der Stellenwert einer chirurgischen Resektion bleibt unklar bei syn- oder metachroner Metastasierung in mehrere Organsysteme [41, 42].

Die Resektion von Metastasen des Nierenzellkarzinoms ist aus Gründen der Verlängerung des tumorspezifischen Überlebens bei solitären und auch multiplen Metastasen aller Organsysteme mit syn- sowie metachronem Metastasierungsmuster bei kompletter Resektion sinnvoll. Eine neo- oder adjuvante medikamentöse Therapie oder Bestrahlung ist bislang nicht etabliert. Bei nicht gegebener kompletter Resektabilität kann eine stereotaktische Strahlentherapie als Alternative erwogen werden [41, 42].

Metastasen von Karzinomen der Lunge, Mamma und anderen soliden Primärtumoren

Nicht selten treten Metastasen in der Schilddrüse erst im Endstadium einer Tumorerkrankung auf und bleiben klinisch ohne Bedeutung. Dies gilt vor allem für Lungenkarzinome, Mammakarzinome, maligne Melanome und Ösophaguskarzinome. Die Prognose ist meist schlecht und die Metastasierung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

in der Regel nicht auf die Schilddrüse begrenzt. Die Indikation zur Operation besteht daher oft nur dann, wenn lokale Beschwerden vorliegen oder lokal tumorbedingte Komplikationen drohen [7, 39].

Literatur

1 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26(1): 1–133

2 Liu J, Singh B, Tallini G et al (2006) Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. Cancer 107: 1255–1264

3 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

4 Reiners C, Dietlein M, Luster M (2008) Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22(6): 989–1007

5 Yu SJ, Coleman I, Quivey JM (2010) Thyroid cancer. In: Hansen EK, Roach M (eds) Handbook of Evidence-based Radiation Oncology. Springer, New York, pp 177–211

6 Bishop JA, Wu G, Tufano RP et al (2012) Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. Thyroid 22(7): 690–694

7 AWMF-Leitlinie „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“. Stand 09.11.2012. Abrufbar unter: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/088-002.html

8 Guerrero MA, Suh I, Vriens MR et al (2010) Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle cell carcinoma. J Cancer 1: 23–26

9 Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR et al (2013) Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. Am J Nucl Med Mol Imaging 4(1): 39–52

10 Prichard RS, Lee JC, Gill AJ et al (2012) Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: a report of three cases and postulated histogenesis. Thyroid 22(2): 205–209

11 Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL (1977). Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. Cancer 39(1): 210–214

12 Bhandarkar ND, Chan J, Strome M (2005) A rare case of mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. Am J Otolaryngol 26: 138–141

13 Lai CY, Chao TC, Lin JD et al (2015) Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of thyroid gland in a male patient: a case report and literature review. Int J Clin Exp Pathol 8(5): 5947–5951

14 Shah AA, La Fortune K, Miller C et al (2017) Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: a clinicopathologic and molecular analysis of a distinct entity. Mod Pathol 30(3): 329–339

15 Au JK, Alonso J, Kuan EC et al (2017) Primary Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid: A Population-Based Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 157(1): 25–29

16 Roka S, Kornek G, Schüller J et al (2004) Carcinoma showing thymic-like elements – a rare malignancy of the thyroid gland. Br J Surg 91: 142–145

17 Cappelli C, Tironi A, Marchetti GP et al (2008) Aggressive thyroid carcinoma showing thymic-like differentiation (CASTLE): case report and review of the literature. Endocr J 55(4): 685–690

18 Huang C, Wang L, Wang Y et al (2013) Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE). Pathol Res Pract 09(10): 662–665

19 Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ (2010) Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(2): 440–445

20 Liu Z, Teng XY, Sun DX et al (2013) Clinical Analysis of Thyroid Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation: Report of 8 Cases. Int Surg 98(2): 95–100

21 Tsang RW, Brierley JD, Asa SL et al (2003) Malignant teratoma of the thyroid: aggressive chemoradiation therapy is required after surgery. Thyroid 13: 401–404

22 Martins T, Carrilho F, Gomes L et al (2006) Malignant teratoma of the thyroid: case report. Thyroid 16: 1311–1313

23 Rabinowits G, Barletta J, Sholl LM et al (2017) Successful Management of a Patient with Malignant Thyroid Teratoma. Thyroid 27(1): 125–128

24 Mack LA, Pasieka JL (2007) An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. World J Surg 31: 978–986

25 Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC et al (2009) Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. Surgery 146(6): 1105–1115

26 Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H et al (2012) Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long term study involving 24,553 patients with Hashimoto`s disease. Br J Haematol 153(2): 236–243

27 Penney SE, Homer JJ (2011) Thyroid lymphoma: acute presentation and long-term outcome. J Laryngol Otol 125(12): 1256–1262

28 Peixoto R, Correia Pinto J, Soares V et al (2017) Primary thyroid lymphoma: A case report and review of the literature. Ann Med Surg (Lond) 13: 29–33

29 Teckie S, Qi S, Chelius M et al (2017) Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. Ann Oncol 28(5): 1064–1069

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

30 Cheng V, Brainard J, Nasr C (2012) Co-occurence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto`s thyroiditis. Thyroid 22(6): 647–650
31 Surov A, Gottschling S, Wienke A et al (2015) Primary Thyroid Sarcoma: A Systematic Review. Anticancer Res 35(10): 5185–5191
32 Hassan I, Barth P, Celik I et al (2005) An authentic malignant epitheloid hemangioendothelioma of the thyroid: a case report and review of the literature. Thyroid 15: 1377–1381
33 Yoon Moon S, Su Park H, Young Woo J et al (2016) Primary Thyroid Angiosarcoma with Tracheal Invasion. Intern Med 55(9): 1165–1169
34 Sniezek JC, Holtel M (2003) Rare tumors of the thyroid gland. Otolaryngol Clin North Am 36: 107–115
35 Ebbing S, Musholt TJ (2011) Metastasenchirurgie in endokrinen Organen. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 5: 339–351
36 Straccia P, Mosseri C et al (2017) Diagnosis and Treatment of Metastases to the Thyroid Gland: a Meta-Analysis. Endocr Pathol 28: 120
37 Iesalnieks I, Machens A et al (2015) Local recurrence in the neck and survival after thyroidectomy for metastatic renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 22(6): 1798–805
38 Heffes CS, Wenig BM, Thompson LD (2002) Metastatic renal cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 36 cases. Cancer 95: 1869–1878
39 Nixon IJ, Whitcher M, Glick J et al (2011) Surgical management of metastases to the thyroid gland. Ann Surg Oncol 18(3): 800–804
40 Machens A, Dralle H (2010) Outcome after thyroid surgery for metastases from renal cell cancer. Surgery 147(1): 65–71
41 Burger M (2017) Wann ist die operative Versorgung von Metastasen beim Nierenzellkarzinom angezeigt und gibt es eine wissenschaftliche Grundlage hierfür? Urologe 56: 617–623
42 S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 – April 2017, AWMF-Registernummer: 043/017-OL, abrufbar unter: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html

Therapie von lokalen und regionalen Rezidiven

H. Vogelsang, T. Negele, K. Scheidhauer, J. Rauch, R. Ladurner, T. Mussack

Grundprinzipien der chirurgischen Therapie und Strahlentherapie

Immer ist streng zwischen einem Tumorprogress und einem Tumorrezidiv zu unterscheiden. Per definitionem wird erneut nachweisbarer Tumor innerhalb einer Frist von 6 Monaten als Tumorprogress und nicht als Rezidiv gewertet. Erneuter Tumornachweis nach inkompletter bzw. nicht stadiengerechter Voroperation bzw. die Persistenz des Tumormarkers (hTG, Kalzitonin) ist ebenfalls als Progression zu werten. Nur nach residualtumorfreier Resektion (R0) oder multimodal erzielter kompletter Tumorregression darf jenseits einer Frist von 6 Monaten von einem Tumorrezidiv gesprochen werden. Eine derartige Unterscheidung ist wichtig, da auf dem Hintergrund der Vorbehandlung, ihrer Radikalität und des erzielten Behandlungsergebnisses über die Therapieoptionen bei Tumorprogress oder Tumorrezidiv zu entscheiden ist.

Grundsätzlich ist zwischen Lokalrezidiven des Primärtumors und regionalen Rezidiven bei Lymphknotenmetastasen zu differenzieren. Beides kann zeitgleich vorliegen oder sequenziell auftreten. Zentrale Lymphknotenmetastasen in Nachbarschaft des Schilddrüsenbetts sind häufig nicht von einem Lokalrezidiv des Primärtumors abzugrenzen.

Die Therapie lokaler Tumorrezidive differenzierter Schilddrüsenkarzinome ist primär eine operative. Ziel sollte die komplette Resektion des Tumors (R0-Resektion) sein. In Abhängigkeit von Lokalisation, Alter, Begleiterkrankungen und dem Nachweis von Metastasen sowie additiven Therapieoptionen kann auch ein Tumordebulking erwogen werden. Anschließend wird bei iodspeichernden Tumoren eine Radioiodtherapie vorgenommen. Gelingt keine R0-Resektion oder findet sich keine Speicherung in der Iodszintigrafie, kann eine perkutane Radiotherapie durchgeführt werden. Liegt initial bereits ein nicht resektables Tumorrezidiv vor, wird in Abhängigkeit vom Ergebnis der Iodszintigrafie 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].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei jeder Metastasierung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sind zunächst die Option der Operation mit vollständiger oder nahezu vollständiger Resektion und die Radioiodtherapie zu prüfen. Dieses Vorgehen trifft insbesondere bei singulären oder wenigen Metastasen sowie bei diffuser Metastasierung mit prominenter Metastasierung in einem gefährdeten Organ (z. B. multiple Lungenmetastasen und eine große Knochenmetastase) zu. Gegebenenfalls sollte eine perkutane Radiotherapie angeschlossen oder initial eingesetzt werden. Die Optionen einer ausschließlichen bzw. additiven systemischen Therapie (Chemotherapie, Multityrosinkinase-Inhibitoren) werden in einem anderen Kapitel erörtert. 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 der Radiotherapie von inoperablen Tumorrezidiven sollten Gesamtdosen von bis zu 70 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8–2,0 Gy pro Woche) eingesetzt werden. Dabei ist ab einer Dosis von circa 50 Gy eine gezielte Dosiserhöhung von zusätzlichen 10–20 Gy im Bereich des bildgebend sichtbaren Tumors unter Aussparung der regionären Lymphbahnen sinnvoll [3].

Chirurgische Resektion des lokoregionären Rezidivs

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

1. 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 circa 60 Gy Herddosis. Im Verlauf der nächsten Monate bis Jahre zeigt sich eine lokoregionäre Tumorprogression bzw. ein Rezidiv.
   In der Regel liegt zumindest eine erfolgreiche Radioiodrestablation von verbliebenem Schilddrüsengewebe 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 Lokalbefund 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 Größe des Befundes und seiner intraoperativen Auffindbarkeit, die z. B. durch eine vorausgegangene perkutane Radiotherapie oder wiederholte Voroperationen stark beeinträchtigt ist, kann eine Gammadetektionssonde nach Gabe einer Iodspürdosis, gegebenenfalls auch eine PET-Sonde nach Gabe von FDG die Lokalisation und komplette Resektion erleichtern [4, 5]. Das zu wählende Radikalitätsausmaß ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen beeinflusst. Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist abhängig vom Nachweis vorhandener Lymphknotenmetastasen bzw. vom Umfang der vorausgegangenen Lymphadenektomie. Eine initial unterlassene oder insuffiziente Lymphadenektomie sollte systematisch komplettiert werden [6].
2. Nach R0-Resektion und totaler Thyreoidektomie mit stadiengerechter zentraler bzw. ergänzender lateraler Lymphadenektomie stellen sich ein Lokalrezidiv oder regionäre ipsi- bzw. kontralaterale Lymphknotenmetastasen dar.
   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, kann eine erhaltene Radioiodspeicherpotenz, aber auch ein sehr rasches Tumorwachstum mit Fernmetastasierung einen weniger radikalen operativen Ansatz bedingen. Gelegentlich besteht ein diskrepantes Progressionsverhalten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zwischen stabilen Fernmetastasen und der 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 Operationsgebiets ergänzend systematisch reseziert.

Vor einer Re-Operation müssen zahlreiche patienten-, tumor- und therapiebezogene Befunde geprüft werden, die für eine differenzierte Indikationsstellung relevant sind (Tabelle 13). Lymphknotenmetastasen und Multifokalität sind eindeutige Risikofaktoren für lokoregionale Rezidive [7, 8]. Radioioddiagnostik, Bildgebung (Sonografie, ggf. CT, MRT, PET/CT) und Voroperation sowie eine perkutane Vorbestrahlung beeinflussen die Indikationsstellung

Tabelle 13. Befunde vor Re-Operation.

Grundsätzlich immer	
Patientenbezogen	Risikoprofil
	Alter
	hereditäre Tumordisposition
	Patientenwunsch nach Aufklärung
Tumorbezogen	vorausgegangene Histologiebefunde
	histologischer Subtyp
	histologische Differenzierung (insbesondere bei wiederholten Befunden; ein Grading wird beim differenzierten Karzinom nicht angegeben)
	R-Kategorie
	Multifokalität
	LK-Metastasen (prä-/intraoperativ)
	Rekurrensparese präoperativ
	zervikaler Sonografiebefund (prä-/intraoperativ)
	Kalzitonin (basal, stimuliert)/CEA
	V. a. Fernmetastasen
Therapiebezogen	OP-Datum
	OP-Bericht
	Resttumorgewebe
	Restschilddrüsengewebe
	Dokumentation zu den Nebenschilddrüsen
	Schnittführung (Höhe/Länge)
	Ausmaß der Lymphadenektomie
	perkutane Strahlentherapie (Feldgröße, Dosisverteilung)
Nach abgeschlossener Primärtumortherapie im Verlauf	
Progressionsverhalten	zeitlicher Verlauf
	Ausmaß (lokal, regional, distant)
	hTG-Wert
	Radioiodspeicherverhalten
	FDG-PET-Befund bei radioiodnegativen Patienten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zur Operation, zusammen mit dem Re-Operationsergebnis auch die Indikation zur Nachbehandlung (Abbildung 13) [9–13]. Die Kenntnis der Limitationen (Sensitivität, Spezifität, falsch positive und falsch negative Befunde) und Pitfalls der Untersuchungsmodalitäten ist essenziell [14, 15].

Multiviszerale Resektion inklusive Trachea und Ösophagus

Eine multiviszerale Resektion von Ösophagus und/oder Trachea, ggf. sogar Kehlkopf ist nur dann indiziert, wenn dadurch eine R0-Resektion erreichbar ist [16]. Eine präoperative Tracheoskopie, Ösophagoskopie sowie vorausgegangene Operationsberichte und histologische Befunde erlauben die Einschätzung einer Infiltration der Trachea bzw. des Ösophagus. 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 [6, 17]. Zeigt sich bereits präoperativ eine Infiltration der Trachea, so kann in Abhängigkeit von den geschilderten Indikationskriterien vorzugsweise eine partielle Trachearesektion mit Naht oder Segmentresektion erfolgen [18]. Alternativen sind Lappenplastiken oder temporäre Stomata [19, 20]. Eine Infiltration des Ösophagus kann nur dann geplant mit einer transmuralen Resektion versorgt werden, wenn eine spannungsfreie Naht mit Lappendeckung möglich ist oder 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 Tumorwachstum mit Kompression und Infiltration die häufigste Todesursache dar. Bei Infiltration des N. laryngeus recurrens und bestehender 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 [9, 21].

Lymphadenektomie

Grundsätzlich sollte die Lymphadenektomie systematisch en bloc in einem oder mehreren Kompartimenten (Level) durchgeführt werden. Ein berry picking ist abzulehnen, da Areale mit extranodaler

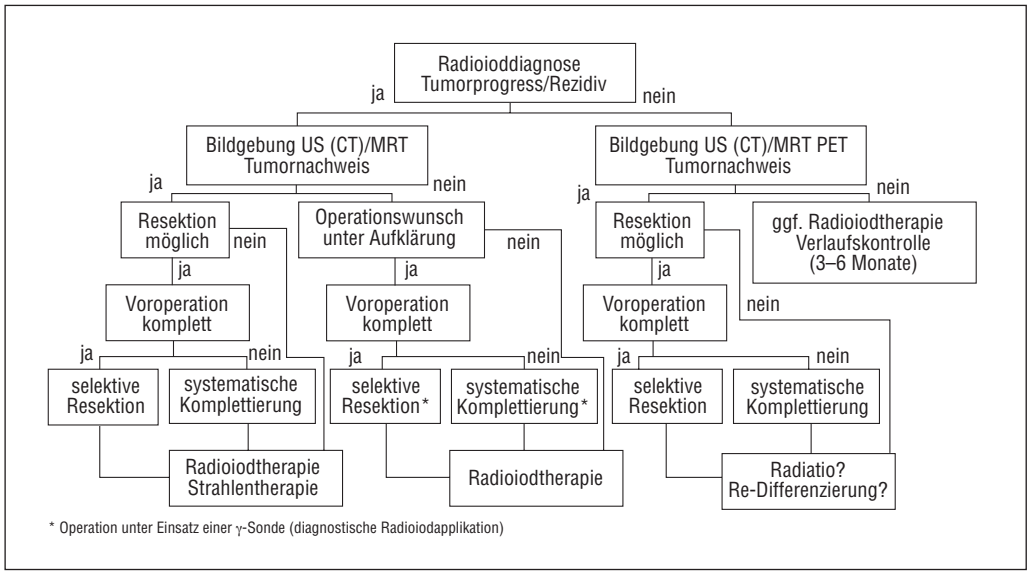


Abbildung 13. Therapiealgorithmus bei Tumorprogress bzw. Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lymphangiosis carcinomatosa nicht reseziert werden, die En-bloc-Situation ein Auffinden der nächstgelegenen Lymphknoten erleichtert und damit eine weitgehende Vollständigkeit der Lymphadenektomie ermöglicht. Besonders pT3- und pT4-Tumoren gehen mit einer höheren Rate einer extranodalen Lymphangiosis carcinomatosa einher, die mit einer steigenden Lokalrezidivrate korreliert [22]. 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- oder L-förmigen Schnittverlängerung nach kranial entlang des Vorderrands 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 Resektion mit einbezogen werden. Häufig finden sich dann noch weitere kleine Lymphknoten in der Umgebung [23].

Ob die perkutane Ethanolinjektion oder Radiofrequenzablation für Lokalrezidive oder isolierte Lymphknotenmetastasen eine echte Alternativtherapie zur chirurgischen Resektion sein kann, ist zurzeit bei fehlender Studienlage unbeantwortet. Bei fehlender chirurgischer oder strahlentherapeutischer Indikation ist eine additive Therapieoption durch Ethanolinjektion oder Radiofrequenzablation denkbar [24–26].

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Bei einem kleinen Anteil Restschilddrüsengewebe und normwertigem basalen und stimulierten Kalzitonin kann insbesondere bei sporadischen Karzinomen von einer Re-Operation abgesehen werden. Persistiert nach dem Ersteingriff Kalzitonin, muss die Lokalisation der mangelnden Radikalität im Rahmen des Ersteingriffs definiert werden. Zeigt die Primärtumorhistologie im Rahmen des Ersteingriffs 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 Kompartment 10, im lateralen Kompartment 20 Lymphknoten erwartet. Eine über das zentrale und tumorseitige laterale Kompartment hinausgehende Lymphadenektomie im kontralateralen und gegebenenfalls mediastinalen Kompartment 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 Kalzitonin 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 Metastasenaussaat, vorzugsweise in Lunge, Leber und Skelettsystem, aufweist, kann vor zervikalen oder mediastinalen Re-Operationen zunächst ein laparoskopischer bzw. thorakoskopischer Metastasenausschluss sinnvoll sein [27]. Auch ist eine Kombination verschiedener funktioneller und schnittbildgebender Modalitäten zum Staging erforderlich.

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Selten stellt die Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms eine Indikation für einen Re-Eingriff dar. Die Freilegung ohne Resektion bei technischer oder onkologischer Inoperabilität 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 Lym-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

phom, spindelzelligen Sarkom sowie gering differenzierten follikulären Schilddrüsenkarzinom.

Bei gesicherter Diagnose eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ohne erfolgte Resektion sollte die Indikation zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie überprüft werden. Zuvor muss immer eine Fernmetastasierung im Rahmen eines Stagings ausgeschlossen werden. In Abhängigkeit von 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, im Sinne einer anzustrebenden kompletten Resektion (R0) vor Einleitung einer postoperativen Radiotherapie indiziert. Ein intendiertes Tumordebulking ist zu vermeiden. Eine Tracheotomie sollte vermieden werden, wenn ein Trachealstent möglich ist und bei hoher Implantatlage nicht eine Dislokation befürchtet werden muss. Bei fehlender Stentoption ist eine tiefe Tracheotomie vorzunehmen. Die totale Thyreoidektomie sollte die zentralen und bei Befall auch die lateralen Lymphknoten miterfassen. 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-, Kopf- und Halstumor- sowie Kolon- und Nierenzellkarzinommetastasen sind die häufigsten Manifestationen extrathyreoidaler Tumoren [28]. Meist ist die Schilddrüsenmetastase Ausdruck einer disseminierten Tumoraussaat mit schlechter Prognose. Die Suche nach weiteren Metastasen wird durch die Option einer sensitiven Ganzkörperdiagnostik mittels FDG-PET erleichtert. Bei ausschließlichem Metastasennachweis in der Schilddrüse oder insgesamt chirurgisch resezierbaren Metastasen (z. B. sinnvoll operable Leber- bzw. Lungenmetastasierung) sowie bei drohenden lokalen Komplikationen ist eine Lobektomie bzw. Thyreoidektomie anzustreben. Immer ist jedoch eine mögliche Multifokalität der Metastasierung in der Schilddrüse zu bedenken. Die chirurgische Behandlung sollte in ein multidisziplinäres Therapiekonzept eingebunden sein.

Resektion von Fernmetastasen eines Schilddrüsenkarzinoms

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 mit der Endokrinologie bzw. Onkologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie im Sinne eines interdisziplinären Tumorboards. Dieses muss die vorliegende Diagnostik kritisch werten, da insbesondere im Bereich der funktionellen Bildgebung (Radioiod- und PET-Diagnostik) falsch positive und falsch negative Befunde zu bedenken sind [14, 15].

Kann durch die Metastasenchirurgie eine auf die Gesamttumorlast bezogene R0-Resektion (kein Tumorrest) gelingen, sollte nach Möglichkeit immer eine resektive Maßnahme angestrebt werden, wenn der Patient funktionell für die Art des Eingriffs geeignet ist. Hierbei sind auch die biologische Wertigkeit des Tumors, also seine im Wesentlichen zu erwartende Wachstumsgeschwindigkeit, und das Alter des Patienten zu berücksichtigen [16].

Besteht bei der Art des metastasierten Tumors eine additive Therapieoption, also vor allem 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 Radioiodtherapieoption korrelieren in einem gewissen Umfang das Differenzierungsverhalten 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 Vor-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gehen 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 Fernmetastasenchirurgie 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 wenn keine prognostische Verbesserung der onkologischen Gesamtsituation für den Patienten erzielt werden kann. 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 hoch differenzierter Schilddrüsenkarzinome aufgrund ihres Iodstoffwechsels auch zu einer Hyperthyreosesymptomatik 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 [16].

Bei Fernmetastasierung medullärer Schilddrüsenkarzinome ist in der Regel keine potenziell kurative Therapieoption mehr gegeben. In dieser Situation ist ausschließlich in Abhängigkeit vom bisherigen Tumorprogressionsverhalten, eventuell drohender lokaler Komplikationen sowie dem Alter und funktionellen Zustand des Patienten zu entscheiden. Selbstverständlich ermöglicht auch die Höhe des Tumormarkers Kalzitonin 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 Fernmetastasenchirurgie. 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 Metastasenchirurgie 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 Schwartz DL, Lobo MJ, Ank KK et al (2009) Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer-outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 1083–1091

4 Negele T, Meisetschläger G, Brückner T et al (2006) Radio-guided surgery for persistent differentiated papillary thyroid cancer: case presentations and review of the literature. Langenbecks Arch Surg 391: 178–186

5 Francis CL, Nalley C, Fan C et al (2012) 18F-fluorodeoxyglucose and 131I radioguided surgical management of thyroid cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 146: 26–32

6 Machens A, Hinze R, Thomusch O et al (2002) Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. World J Surg 26: 22–28

7 Kluijfhout WP, Pasternak JD, Kwon JS et al (2016) Microscopic Positive Tumor Margin Does Not Increase the Risk of Recurrence in Patients with T1-T2 Well-Differentiated Thyroid Cancer. Ann Surg Oncol 23: 1446–1451

8 Schneider DF, Mazeh H, Chen H et al (2013) Lymph node ratio predicts recurrence in papillary thyroid cancer. Oncologist 18: 157–162

9 Vogelsang H, Brückner T, Scheidhauer K et al (2005) Wiederholungseingriffe beim Schilddrüsenkarzinom. Chirurg 76: 238–249

10 Shaha AR (2009) Revision thyroid surgery-technical considerations. Otolaryngol Clin North Am 41: 1169–1183

11 Sippel RS, Chen H (2009) Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. Thyroid 19: 1373–1380

12 Pai SI, Tufano RP (2010) Reoperation for recurrent/persistent well-differentiated thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 43: 353–363

13 Shugard E, Chen J, Quivey JM et al (2016) Does radiation dose matter in thyroid cancer? Patterns of local-regional failure in recurrent and metastatic well-diffe-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

rentiated thyroid cancers treated with dose-painted intensity-modulated radiation therapy. J Med Imaging Radiat Oncol 60: 560–567
14 Cheng X, Bao L, Xu Z et al (2012) 18F-FDG-PET and 18F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Med Imaging Radiat Oncol 56: 136–142
15 Buton L, Morel O, Gault P et al (2013) False-positive iodine-131 whole-body scan findings in patients with differentiated thyroid carcinoma: report of 11 cases and review of the literature. Ann Endocrinol (Paris) 74: 221–230
16 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
17 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
18 Honings J, Stephen AE, Marres HA et al (2010) The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. Laryngoscope 120: 682–689
19 Li W, Chen M, Yang L et al (2015) The management of laryngotracheal defect derived from thyroid gland papillary carcinoma resection. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 29: 513–517
20 Yu P, Clayman GL, Walsh GL (2011) Long-term outcomes of microsurgical reconstruction for large tracheal defects. Cancer 117: 802–808
21 Price DL, Wong RJ, Randolph GW (2008) Invasive thyroid cancer: management of the trachea and esophagus. Otolaryngol Clin North Am 41: 1155–1168
22 Clain JB, Scherl S, Dos Reis L et al (2014) Extrathyroidal extension predicts extranodal extension in patients with positive lymph nodes: an important association that may affect clinical management. Thyroid 24: 951–957
23 Schuff KG, Weber SM, Givi B et al (2008) Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. Laryngoscope 118: 768–775
24 Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P et al (2015) Percutaneous ethanol injection vs reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer: a systematic review and pooled analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 141: 512–518
25 Kim JH, Yoo WS, Park YJ et al (2015) Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Treatment of Locally Recurrent Thyroid Cancers Smaller than 2 cm. Radiology 276: 909–918
26 Zhao Q, Tian G, Kong D et al (2016) Meta-analysis of radiofrequency ablation for treating the local recurrence of thyroid cancers. J Endocrinol Invest 39: 909–916
27 Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J (2008) Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. World J Surg 32: 754–765
28 Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP et al (2015) Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. Am J Clin Oncol 38: 338–342

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Nebenschilddrüsenkarzinom

T. Mussack, T. Negele, R. Ladurner, R. Gärtner, A. Trupka, G. Assmann, H. Fürst

Epidemiologie

Karzinome der Nebenschilddrüse (NSD) sind sehr selten, man findet sie bei 0,5–5 % aller Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT). In Europa und den USA liegt die Häufigkeit weit unter 1 %, in Japan kann sie bis zu 5 % betragen. Über 90 % der NSD-Karzinome sind hormonell aktiv. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 48 Jahre, allerdings sind Patienten mit familiärem NSD-Karzinom deutlich jünger als Patienten mit sporadischem Auftreten. Man findet eine Gleichverteilung von Frauen und Männern [1, 2]. Im Tumorregister München sind aktuell nur insgesamt 13 Patienten mit NSD-Karzinomen gemeldet (6 Männer, 7 Frauen). Malignome der Nebenschilddrüse werden aufgrund ihrer Seltenheit in amtlichen Statistiken nicht ausgewiesen. RARECARENet nutzt die Datensammlung des EUROCARE-5-Projekts von 95 europäischen Krebsregistern zur Definition seltener Tumorerkrankungen und gibt für Malignome der Nebenschilddrüsen eine Inzidenz von 0,03/100 000 an.

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 Bindegewebskapsel
- metastatische Infiltration benachbarter Lymphknoten oder anderer Organe

Hieraus ergibt sich die Problematik beim intraoperativen Gefrierschnitt (Schnellschnitt): Nur selten ist eine definitive Aussage möglich.

Zytologie

Zytologische Befunde lassen beim NSD-Karzinom keinen sicheren Nachweis malignen Wachstums zu. Verdächtig sind:

- Mitosen
- Hyperchromasie
- Uniformität der Tumorzellen

Molekularbiologie

NSD-Karzinome treten in mehr als 15 % der Patienten mit HPT-Jaw-Tumor(HPT-JT)-Syndrom auf. Die Kombination aus pHPT, fibroossären Tumoren des Kiefers, polyzystischen Nieren und Nierentumoren sollte an das Vorliegen dieser Erkrankung denken lassen. Dabei scheinen Mutationen des CDC73-Tumorsuppressorgens (früher: HRPT2) eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen.

Ki-67 als Proliferationsmarker und das Protoonkogen Cyclin D1 können in der histologischen Differenzialdiagnostik zum Adenom herangezogen werden; beide werden von NSD-Karzinomen vermehrt exprimiert. Zudem bedeutet eine hohe Ki-67-Expression oftmals ein biologisch aggressiveres Verhalten [1, 3]. Die Rolle anderer genetischer Aberrationen an Zellzyklus-Regulatorgenen, z. B. Mutationen am Retinoblastoma(Rb)-Gen, dem BRCA2-Gen, dem Tumorsuppressorgen p53 oder dem Ten-Eleven-Translokation-2(TET2)-Gen, ist aktuell abschließend nicht geklärt [4].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik

Nur selten wird präoperativ die Diagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms gesichert. Die klinische Symptomatik eines pHPT allein erlaubt keine Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom. Allerdings sollten folgende Kriterien aufmerken lassen [5]:

- stark ausgeprägter pHPT (fortgeschrittene Nephrolithiasis und Knochenerkrankung)
- stark erhöhte Serumkalziumkonzentrationen
- exzessiv erhöhte Konzentrationen von intaktem Parathormon (iPTH): mehr als das Fünffache der Norm
- rezidivierender pHPT
- sonografisch große (> 3 cm) Nebenschilddrüsentumoren
- sonografischer 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 Polydipsie. Eine Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz liegen oft vor [1]. Die primäre Diagnostik (Labor, Halssonografie, ggf. 99mTc-Sestamibi-Szintigrafie, MRT von Hals/Mediastinum) entspricht der des pHPT. Sie kann zur Lokalisation des Befundes, aber nicht zur Einschätzung des malignen Potenzials hilfreich sein. Die Kombination der einzelnen bildgebenden Verfahren kann die Sensitivität und Treffsicherheit der Aussage erhöhen. Additive Verfahren wie SPECT-CT, FDG-PET/CT oder selektiver Venenkatheter zur iPTH-Messung können vor Rezidivoperationen zum Einsatz kommen [6, 7].

Die Entnahme von Biopsien aus malignitätsverdächtigen Nebenschilddrüsen (z. B. durch Feinnadelpunktion) darf nicht durchgeführt werden, da es zur Auto-Reimplantation von Nebenschilddrüsengewebe und Zerstreuung von Tumorzellen (seeding) kommen kann.

Selten wird die Diagnose präoperativ durch eine diagnostische Lymphknotenexstirpation (meist bei Verdacht auf ein Malignom anderer Ätiologie) gesichert. Zu diesem Zeitpunkt haben bereits bis zu 30 % der Patienten Fernmetastasen, meist in Lunge oder Knochen [2].

Prädisponierend können sein:

- Hyperparathyreoidismus-Jaw-Tumor(HPT-JT)-Syndrom (pHPT, fibroossäre Tumoren des Kiefers, polyzystische Nieren und Nierentumoren)
- familiärer isolierter pHPT (FIHPT)
- familiäres NSD-Karzinom
- multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) oder Typ 2a (MEN2a)
- familiäre hyperkalzämische Hypokalziurie (FHH)
- vorangegangene Radiatio im Kopf/Hals-Bereich
- sekundärer HPT bei Niereninsuffizienz [8]

Therapie

Vorbemerkungen

Die Diagnose eines NSD-Karzinoms wird häufig erst intra- oder postoperativ anhand des klinischen Befundes, der Histologie oder des klinischen Verlaufs gestellt. Intraoperativ sind die Infiltration von Nachbarorganen und erkennbare Lymphknotenmetastasen sichere Zeichen der Malignität. Verdächtig für malignes Wachstum sind die Adhärenz zu angrenzenden Geweben, Tumoren mit mehr als 3 cm Durchmesser, vermehrte Konsistenz sowie eine derbe Kapsel mit Verwachsungen. Eine atraumatische Präparation ist bei NSD-Karzinomen erschwert oder nicht mehr möglich.

Fast alle NSD-Karzinome sind endokrin aktiv und führen zu schweren Hyperkalzämien, welche vorwiegend 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. Insgesamt sind Lymphknotenmetastasen allerdings als sehr selten zu betrachten. Die Rezidivrate beträgt bis zu 50 %, das mediane Überleben 14,3 Jahre nach Stellung der Diagnose [7].

Operative Therapie

Die operative Therapie stellt die definitive Primärtherapie des Nebenschilddrüsenkarzinoms dar und hat entscheidenden Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs und das krankheitsspezifische Überleben [2, 6].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Behandlungsziel und Goldstandard ist die möglichst radikale En-bloc-Resektion des Tumors mit dem umgebenden Gewebe (R0). Sie beinhaltet die ipsilaterale Hemithyreoidektomie, die zervikozentrale Lymphadenektomie bei Vorliegen intraoperativ erkennbarer Lymphknotenmetastasen und die transzervikale Thymektomie [6, 9, 10].

Eine Ruptur der Nebenschilddrüsenkapsel sollte unter allen Umständen vermieden werden, um nicht Tumorzellen zu verstreuen. Wegen der möglichen Koexistenz von NSD-Karzinom und NSD-Hyperplasie sind stets alle vier Epithelkörperchen darzustellen oder die biochemische Heilung durch die intraoperative Parathormonbestimmung zu sichern [9]. Die Mitnahme von Ösophaguswand 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 Tumorinfiltration gerechtfertigt.

Häufig wird während der Erstoperation nicht derart radikal vorgegangen, da die Diagnose „Nebenschilddrüsenkarzinom“ intraoperativ noch nicht eindeutig gesichert ist. Sprechen jedoch mehrere klinische Faktoren für das Vorliegen eines NSD-Karzinoms, sollte eine radikale Operation erfolgen. Seit Einführung des iPTH-Schnelltests ist auch ein inadäquater Abfall der iPTH-Konzentration (10 Minuten nach Resektion des Tumors) hilfreich für die weitere Entscheidung über das Radikalitätsausmaß. Wird die Diagnose erst postoperativ histologisch gesichert, kann eine Komplettierungsoperation innerhalb der ersten 5–7 Tage ohne erhöhtes Morbiditätsrisiko durchgeführt werden. Strittig ist auch die Frage der Ausdehnung der Lymphadenektomie nach lateral [6]. Diese sollte in jedem Fall befallsorientiert (therapeutisch) bei sichtbar vergrößerten Lymphknoten, bei sehr großen Primärtumoren und bei Lokalrezidiven erfolgen. 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 [9]. Nach erfolgreicher operativer Therapie muss das Serumkalzium sorgfältig überwacht werden, da es durch das „hungry bone syndrome“ regelmäßig zu einem erheblichen Kalziumsog mit der Notwendigkeit einer oralen und ggf. zusätzlich parenteralen Kalziumsubstitution kommt.

Rezidivoperationen haben in der Regel nur palliativen Charakter. Sie sind trotzdem indiziert, um zumindest zeitweise eine Hyperkalzämie beherrschen zu können. Typischerweise erhalten Patienten mit NSD-Karzinomen wiederholt Rezidivoperationen mit dann zunehmendem Risiko lokoregionärer Komplikationen [6].

Da die Patienten mit NSD-Karzinom 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 systematische kompartmentorientierte Lymphadenektomie durchgeführt werden [6].

Nichtoperative Therapie

Medikamentöse Therapie

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, unter Umständen bei gleichzeitig forcierter Diurese, kann die Hyperkalzämie zeitweise beherrscht werden. Oral verabreichtes Cinacalcet (Mimpara®) kann den Kalziumspiegel bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom dauerhaft über längere Zeit senken [3, 11]. Allgemein empfohlene effektive Chemotherapieschemata sind nicht bekannt [2, 6].

Strahlentherapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung fehlen randomisierte Untersuchungen bezüglich der Wertigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie. In retrospektiven Analysen konnte jedoch ein möglicher Vorteil hinsichtlich der lokalen Kontrolle bei Vorliegen bestimmter Kriterien aufgezeigt werden. Besonders scheinen Patienten mit positivem oder knappem Resektionsrand, lokal infiltrierendem Wachstum oder Patienten in der Rezidivsituation zu profitieren. Allerdings ist es nicht gelungen, „harte Kriterien“ für eine adjuvante Strahlentherapie zu definieren, da die vorliegenden Fallzahlen zu gering sind. Der Resektionsrand scheint das relevanteste Kriterium zu sein [12] – damit wird gleichzeitig die Bedeutung eines radikalen chirurgischen Vorgehens unterstrichen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

PARAT HABEN, WAS FEHLT.

Natpar® – Bei unkontrolliertem Hypoparathyreoidismus.[1]

- das einzige zugelassene Parathormon bei chronischem Hypoparathyreoidismus[1]
- zur Reduzierung der Symptome des Hypoparathyreoidismus[1]
- reduziert den Bedarf an oralem Calcium und aktivem Vitamin D[2]
- gut verträglich[1,2] und individuell dosierbar

Natpar®▼
Parathormon (rDNA)

1. Natpar® Fachinformation, Stand April 2017. 2. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1(4): 275–283.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Natpar®▼ 25/50/75/100 Mikrogramm/Dosis Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Wirkstoff: Parathyroidhormon (rDNA), hergestellt in E. coli mittels DNS-Rekombinationstechnik, identisch mit der 84-Aminosäuresequenz des endogenen menschlichen Parathyroidhormons. **Zusammensetzung:** Nach Rekonstitution enthält jede Dosis 25/50/75/100 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA) in 71,4 Mikroliter Lösung. Jede Patrone enthält 350/700/1050/1400 Mikrogramm Parathyroidhormon (rDNA). **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Natriumchlorid, Mannitol, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). **Lösungsmittel:** Metacresol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie allein nicht hinreichend kontrollieren lässt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Strahlentherapie des Skeletts, maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen, zu Therapiebeginn erhöhtes Risiko für Osteosarkome (z. B. bei der Knochenkrankheit Morbus Paget oder bei Erbkrankheiten), unklare Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, Pseudohypoparathyreoidismus. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Kopfschmerz, Hypoästhesie, Parästhesie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Muskelspasmen. Häufig: Hypomagnesiämie, Tetanie, Angst, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Palpitationen, Hypertonie, Husten, Schmerzen Oberbauch, Muskelzucken, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Hyperkalzurie, Pollakisurie, Asthenie, Brustkorbschmerz, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durst, Anti-PTH-Antikörper positiv, 25-Hydroxycholecalciferol im Blut erniedrigt, Vitamin D erniedrigt. **Warnhinweis:** Enthält 0,32 mg Natrium/Dosis. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. **Stand der Information:** April 2017.

© Shire Deutschland GmbH, Friedrichstraße 149, 10117 Berlin GERNPM/DE/0222 Stand 05/2017

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Eine alleinige Strahlentherapie ist nur bei Irresektabilität des Tumors oder Inoperabilität des Patienten, z. B. aufgrund schwerwiegender Begleiterkrankungen, indiziert.

Bestrahlungsdosis und -technik

Für eine optimale Therapieplanung ist eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung mittels eines CT-Datensatzes obligat. In die ehemalige Tumorregion sollten Dosen von 60–66 Gy in Einzeldosen à 2 Gy eingestrahlt werden (Gesamtdosis abhängig von Resektionsstatus, makroskopischem Tumorrest und angrenzenden Risikoorganen), der benachbarte Lymphabfluss erhält 50 Gy in ebenfalls konventioneller Fraktionierung. Mit neuen Verfahren, wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der Volumen modulierten Arc Therapie (VMAT), können ggf. die Dosen an den Risikoorganen wie Myelon, Armplexus oder Speicheldrüsen gesenkt und damit die Akut- und Spättoxizität reduziert werden.

Für eine parallel gegebene Chemotherapie gibt es keine ausreichenden Daten.

Palliative Therapie bei metastasierten NSD-Karzinom

Eine sinnvolle Chemotherapie bei Metastasierung gibt es nicht. Das Hauptproblem ist die persistierende, zum Teil exzessive Hyperkalzämie: Die Patienten versterben in der Regel nicht an den Metastasen des Karzinoms, sondern an den Folgen der Hyperkalzämie; daher steht in der palliativen Nachsorge die Senkung der Kalziumspiegel im Vordergrund [13].

Zur Therapie der Hyperkalzämie standen bisher nur die Bisphosphonate zur Verfügung, die entweder enteral (Alendronat oder Risedronat) oder parenteral (Pamidronat oder Bodronat) gegeben werden können. Oral verabreichtes Cinacalcet (Mimpara®) kann den Kalziumspiegel bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom dauerhaft über längere Zeit senken [3, 6, 11]. Es handelt sich hierbei um eine Substanz, welche die Empfindlichkeit des Kalziumrezeptors auf Kalziumionen erhöht und somit sowohl eine Normalisierung von Kalzium als auch von Parathormon induzieren kann.

Lokoregionäre Verfahren, wie Ethanolablation (für zervikale Rezidive), Radiofrequenzablation und transarterielle Embolisation, stellen palliative Behandlungsoptionen dar [6].

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

Auch der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Denosumab kann neuesten Untersuchungen zufolge den Kalziumspiegel in dieser Situation rasch senken [14, 15].

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, das krankheitsspezifische Überleben liegt unter 50 %. Spätrezidive sind auch nach 10–20 Jahren noch möglich [8]. Nach erfolgreicher Primärtherapie mit R0-Resektion des Tumors und Normalisierung der iPTH-Konzentrationen erscheinen zunächst dreimonatliche Kontrollen von Serumkalzium, iPTH und Halssonografie ausreichend, nach einem Jahr dann halbjährliche, anschließend jährliche Kontrollen.

CT und MRT, die Sestamibi-Szintigrafie sowie FDG-PET oder Ga-68-DOTATATE-PET können für die Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiv- oder Metastasenverdacht hilfreich sein; obligat ist das Monitoring der Kalziumwerte.

Literatur

1 Iihara M, Okamoto T, Suzuki R et al (2007) Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. Surgery 142: 936–943
2 Wiseman SM, Rigual NR, Hicks Jr WL et al (2004) Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. Ear Nose Throat J 83: 491–494
3 Lumachi F, Basso SM, Basso U (2006) Parathyroid cancer: etiology, clinical presentation and treatment. Anticancer Res 26: 4803–4807
4 Angelousi A, Dimitriadis GK, Zografos G et al (2017) Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies. Endocrine Related Cancer 24: R239–R259
5 Lee JE (2005) Predicting the presence of parathyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 12: 513–514

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

6 Wei CH, Harari A (2012) Parathyroid carcinoma: update und guidelines for management. Curr Treat Options Oncol 13: 11–23
7 Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G (2011) Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. J Clin Endocrinol Metab 96: 3679–3686
8 Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT et al (2016) The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. JAMA Surg 151: 959–968
9 Mittendorf EA, McHenry CR (2005) Parathyroid carcinoma. J Surg Oncol 89: 136–142
10 Kirkby-Bott J, Lewis P, Harmer CL et al (2005) One stage treatment of parathyroid cancer. Eur J Surg Oncol 31: 78–83
11 Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al (2007) Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 92: 3803–3808
12 Munson ND, Foote RL, Northcutt RC et al (2003) Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? Cancer 98: 2378–2384
13 Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB et al (2005) Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? Ann Surg Oncol 12: 260–266
14 Karuppiah D, Thanabalasingham G, Shine B et al (2014) Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. Eur J Endocrinol 171: K1–K5
15 Jumpertz von Schwartzenberg R, Elbelt U, Ventz M et al (2015) Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2015: 150082

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen

G. K. Stalla, L. Schaaf, M. Theodoropoulou, W. Rachinger, J. Schopohl, C. J. Auernhammer, J. Lehmberg, S. Bechtold-Dalla Pozza, M. Reincke, O.-A. Müller

Epidemiologie

Hypophysenadenome

G. K. Stalla

Hypophysenadenome stellen etwa 10–15 % aller intrakraniellen Tumoren dar und zählen nach den Gliomen und Meningeomen zu den häufigsten primären intrakraniellen Neoplasien [1]. Sie sind in der Regel benigne Tumoren, die sich vom Hypophysenvorderlappen ableiten und nicht selten infiltrativ in die Umgebung einwachsen. Die Inzidenz von diagnostizierten Hypophysenadenomen liegt bei 2/100 000 Einwohner pro Jahr, die geschätzte Prävalenz bei 200/1 000 000 Einwohner [2].

In einer Metaanalyse aller englischsprachigen Artikel über die Prävalenz von Hypophysenadenomen basierend auf Autopsien und MRT-Befunden konnte eine Prävalenz von 16,7 % (14,4 % in Autopsie- und 22,5 % in radiologischen Studien) festgestellt werden [3]. Meist handelt es sich um sporadische Hypophysenadenome.

Man unterscheidet hormonaktive Hypophysenadenome, welche sich in Prolaktinome (51 % aller Hypophysenadenome), GH-produzierende (8,5 %), ACTH-produzierende (3 %), TSH-produzierende (1 %) Adenome sowie Mischtumoren unterteilen lassen, von hormoninaktiven Hypophysenadenomen (37 %). Hypophysenkarzinome sind extrem selten [4].

Kraniopharyngeome

L. Schaaf

Kraniopharyngeome im Kindes- und Jugendalter – obwohl die häufigsten nicht neuroendothelialen Tumoren – sind selten. Die Inzidenz neu diagnostizierter Kraniopharyngeome pro Jahr bewegt sich laut *Garnett* et al. [5] im Bereich zwischen 0,13 bis zu 2/100 000. Die Punktprävalenz von Kraniopharyngeomen beträgt circa 2/100 000. Des Weiteren wurden bis dato keine Unterschiede in Bezug auf Geschlecht und Abstammung beobachtet. Trotz ihrer Seltenheit stellen Kraniopharyngeome sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter eine wichtige Differenzialdiagnose sellärer Raumforderungen dar. So haben Kraniopharyngeome bei Kindern einen Anteil von 5 % im Hinblick auf alle Tumorarten und machen darüber hinaus sogar 50 % der sellären und parasellären Tumoren aus [5].

Klassifikation

Hypophysentumoren/Neuropathologie

M. Theodoropoulou

Hypophysentumoren werden grundsätzlich nach den klinischen Symptomen in hormonaktive und hormoninaktive Tumoren unterteilt [6]. Zu den häufigen hormonproduzierenden Tumoren werden Prolaktinome, Wachstumshormon (GH-) und ACTH-produzierende Tumoren gerechnet. TSH, LH und FSH sezernierende Hypophysentumoren stellen eine Rarität dar. Mischtumoren produzieren am häufigsten eine Kombination aus GH und PRL (Prolaktin), seltener auch aus GH, PRL und einem Gonadotropin (plurihormonelles Adenom). PRL-, GH- und ACTH-produzierende Tumoren werden als spärlich und dicht granuliert eingestuft. Sehr selten zeigen ACTH-Tumoren eine hyaline Akkumulation und werden als Crooke-Zell-Adenome klassifiziert. Hormoninaktive Hypophysentumoren sind meistens Gonadotropin-(FSH und/oder LH)-posi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tiv. Die Anwesenheit einer hohen Menge an Mitochondrien weist auf ein onkozytisches Adenom hin. Die vollständige Abwesenheit von immunhistochemisch nachweisbaren Hypophysenhormonen charakterisiert ein Nullzell-Adenom. Sehr selten sind klinisch inaktive Tumoren immunhistochemisch positiv für ACTH oder GH.

Die WHO-Klassifikation von 2004 unterteilt Hypophysentumoren in typische Adenome, atypische Adenome und Hypophysenkarzinome [7]. Typische Adenome sind gutartig und bilden die Mehrheit der Hypophysentumoren. Atypische Adenome sind charakterisiert durch die Präsenz von Mitosen, einen Ki-67-Proliferationsindex von 3 % und eine exzessive nukleäre p53-Protein-Expression. Hypophysenkarzinome sind extrem selten (ca. 0,1 % aller Hypophysentumoren). Kennzeichnendes Kriterium für Hypophysenkarzinome sind zerebrospinale und/oder systemische Metastasen.

Die neue WHO-Klassifikation, die 2017 erwartet wird, führt die histologische Klassifikation der Hypophysentumoren fort [8]. Es gibt keine deutlichen Beweise dafür, dass die histologische Klassifikation den klinischen Verlauf des Tumors prognostizieren kann. Allerdings gibt es einige Beispiele von histologischen Subtypen wie dem spärlich granulierten GH-produzierenden Tumor, dem Nullzell-, dem „silent" ACTH- und dem Crooke-Zell-Tumor, die ein aggressives Verhalten und eine Behandlungsresistenz dieser Tumoren vorhersagen können [6, 9].

Hereditäre Hypophysenadenome

L. Schaaf

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 circa 1/10 000 bis 1/100 000 auftritt. Die betroffenen Patienten entwickeln vorwiegend Nebenschilddrüsenadenome, häufig Hypophysenadenome (vorwiegend Prolaktinome), neuroendokrine Tumoren des Pankreas und vereinzelt Bronchialkarzinoide. Ursache der Erkrankungen sind Mutationen im Menin-Gen, das beim Menschen auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13) liegt [10, 11]. Mittlerweile konnten nach *Falchetti* [12] über 1300 Mutationen des MEN1-Gens nachgewiesen werden, die in der Mehrzahl der Fälle familienspezifisch aufgetreten sind. Zudem ist das Spektrum der klinischen Fälle – sogar bei eineiigen Zwillingen – sehr variabel.

Unterschiedliche Keimbahnmutationen im Gen für AIP (Arylhydrocarbonrezeptor-interagierendes Protein) sind für eine weitere Form hereditärer Hypophysenadenome verantwortlich, wobei die betroffenen Patienten – überwiegend Männer – schon in relativ jungen Jahren Hypophysentumoren (hauptsächlich somatotrope Adenome) entwickeln [13]. Mithilfe eines groß angelegten klinischen Screenings auf Mutationen im o. g. Gen für AIP konnten nach *Hernández-Ramírez* [14] bisher nicht erkannte Krankheitsfälle aufgedeckt werden.

Kraniopharyngeome und andere selläre Raumforderungen

L. Schaaf

Nach histologischen Kriterien wird zwischen adamantinösen und papillären Kraniopharyngeomen unterschieden, wobei die adamantinösen Formen (etwa 90 % aller Tumoren) als ontogenetische Reste pharyngealen Epithels 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)

G. K. Stalla

Hypophysentumoren sind monoklonal, d. h. sie entwickeln sich aus einer einzigen transformierten Hypophysenzelle. Hereditäre Hypophysentumoren sind mit einem Anteil von weniger als 5 % deutlich seltener als die sporadischen Hypophysentumoren.

Bei den hereditären Tumorformen können die Hypophysenadenome isoliert auftreten (familial isolated pituitary adenoma, FIPA) oder im Zusammenhang mit einer komplexen endokrinen Erkran-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Tumoren im Sellabereich.

Selläre Raumforderung	Tumorarten
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, Mikrogliome, Oligodendrogliome, Ependymome, Infundibulome, Chiasma-opticum-Gliome), Meningeome, Enchondrome, Metastasen, primäre Lymphome

kung wie der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN1, MEN4), dem Carney-Komplex, den familiären Phäochromozytom/Paragangliom-Syndromen oder dem DICER1-Syndrom [15]. Bei den mit endokrinen Syndromen assoziierten Hypophysentumoren dürften die syndrominduzierenden Mutationen auch für die Entwicklung der Hypophysenadenome verantwortlich sein. Im Zusammenhang mit der Entwicklung von FIPAs sind in ca. 20 % der Fälle Mutationen des AIP-Proteins beschrieben worden. Eine kleine Gruppe von FIPAs weist eine Xq26.3-Mikroduplikation auf und ist mit der Entwicklung von Gigantismus verbunden (X-linked Akrogigantismus, X-LAG).

Bei sporadischen Hypophysentumoren exprimieren ca. 40 % der somatotropen Adenome nach Mutationen des Gsα-Proteins das gsp-Onkogen und in etwa 40 % der kortikotropen Hypophysentumoren ist das USP8-Protein mutiert [16, 17]. Über welche Mechanismen die genannten Mutationen zur Entwicklung der entsprechenden Hypophysentumoren führen, ist ebenso wenig bekannt wie die pathogenetischen Mechanismen in der großen Mehrheit der sporadischen und familiären Hypophysentumoren. Man nimmt an, dass neben genetischen Veränderungen auch epigenetische Mechanismen (z. B. DNA-Methylierung, Histon-Methylierung/-Acetylierung) für die Entstehung von Hypophysenadenomen von Bedeutung sind [17]. Hypophysenadenome können im Zuge der Progression die Fähigkeit erwerben, infiltrativ in das umgebende Gewebe einzuwachsen. Die Mechanismen, die zur Entwicklung der extrem seltenen, metastasierenden Hypophysenkarzinome (< 0,1 % aller Hypophysentumoren) führen, sind nicht bekannt [16, 17].

Die klinische Symptomatik der Hypophysenadenome setzt sich je nach Tumorausdehnung aus endokrinologischen, ophthalmologischen und neurologischen Symptomen zusammen. Im Hinblick auf die endokrinologische Symptomatik können sich Hypophysenadenome mit den Zeichen einer vermehrten (hormonaktive Hypophysenadenome) oder, durch die Raumforderung in der Hypophyse bedingt, verminderten (hormoninaktive Hypophysenadenome) Hormonproduktion präsentieren. Symptome der hormonaktiven Tumoren ergeben sich aus der Wirkung der einzelnen Hormone (siehe Akromegalie, M. Cushing, Prolaktinom). Hormoninaktive Adenome können je nach Tumorausdehnung zu einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz mit z. B. Adynamie, Zyklusstörungen, Libidoverlust und Unfruchtbarkeit führen.

Durch supra- und paraselläre Extension der Tumoren können ophthalmologische Symptome wie Visuseinschränkungen und Gesichtsfelddefekte entstehen [18]. Gesichtsfeldausfälle bleiben aufgrund des häufig langsamen Wachstums der Hypophysenadenome lange Zeit unerkannt. Dennoch gelangen immer noch einige Patienten erst nach Zuweisung durch den Augenarzt in endokrinologische bzw. neurochirurgische Behandlung [19]. Ein einseitiger Beginn spricht dabei nicht gegen ein Hypophysenadenom. Allgemein klagen Patienten über eine Abnahme des Sehvermögens und über Schleier- oder Nebelsehen. Der Visusverfall erfolgt

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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.

Des Weiteren finden sich bisweilen eine Reihe 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 sowie Kopf- und Gesichtsschmerzen führen kann. Bei entsprechender Ausdehnung des Tumors können auch Temporallappenanfälle, zerebelläre Ataxie und Pyramidenbahnzeichen auftreten [19].

Zufallsbefunde bei aus anderer Indikation durchgeführten CT/MRT-Untersuchungen des Schädels stellen neben der beschriebenen klinischen Symptomatik eine weitere Entdeckungsmöglichkeit dar.

Auch die Pathogenese der seltenen Kraniopharyngeome, die sich aus transformierten Zellresten der Rathke'schen Tasche entwickeln, ist weitgehend unklar. Nur bei den häufigeren adamantinösen Kraniopharyngeomen findet man meist Mutationen des β-Catenin-Proteins, während beim selteneren papillären Tumortyp oft das Protoonkogen B-Raf mutiert ist [20]. Kraniopharyngeome variieren in Lage, Größe und histologischem Befund, wodurch sie sich klinisch unterschiedlich präsentieren können. Im Kindes- und Jugendalter ist der adamantinöse histologische Typ mit Zystenbildung vorherrschend, wohingegen der Tumor im Erwachsenenalter mit einem Häufigkeitsgipfel im Alter von 50 bis 75 Jahren vornehmlich vom papillären histologischen Typ ist [21]. 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. 30–50 % der Patienten werden im Kindes- und Jugendalter symptomatisch [22]. Klinik und Prognose hängen vom Alter des Patienten und der Lokalisation des Tumors sowie seiner Größe ab.

Im Erwachsenenalter sind Sehstörungen, insbesondere ein zunehmender Visusverlust sowie eine asymmetrische bitemporale Hemianopsie, die häufigsten Leitsymptome.

Im Kindesalter hingegen bestehen die Leitsymptome in Hirndruckzeichen einschließlich Kopfschmerzen (häufig intermittierend am Morgen), bisweilen schwallartigem Erbrechen, Papillenödem und Hydrozephalus. Sehstörungen wie Visusverschlechterung und Gesichtsfelddefekte (62–84 %) sowie Beeinträchtigungen der endokrinen Funktionen (52–87 %) sind ebenfalls häufig. Das häufigste hormonell bedingte Symptom ist der Kleinwuchs infolge eines Wachstumshormonmangels (75 %). Die weiteren endokrinen Ausfälle betreffen die gonadotrope (40 %), kortikotrope (25 %) und thyreotrope Achse sowie das Auftreten eines Diabetes insipidus centralis (17 %). Der Symptomkomplex aus Kopfschmerzen, Sehstörung, Wachstumsstörung, Polydipsie und Polyurie sollte differenzialdiagnostisch an ein Kraniopharyngeom denken lassen [23].

Ein veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus ist bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen.

Hypophyseninsuffizienz

C. J. Auernhammer

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 unterschiedliche Sensitivität der einzelnen Zellen des Hypophysenvorderlappens gegenüber einer lokalen Kompression: Zunächst sind die somatotropen und gonadotropen Partialfunktionen beeinträchtigt, während die thyreotropen und kortikotropen Funktionen häufig erst später in Mitleidenschaft gezogen werden. Frühsymptome hypothalamisch-hypophysärer Erkrankungen sind Zyklusstörungen und Amenorrhoe bei der Frau, Libido- und Potenzverlust beim Mann. Spätsymptome sind Sehstörungen mit Gesichtsfeldausfällen und schließlich Visusminderung. Durch eine tumorbedingte Kom-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Symptome einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Insuffizienz	Symptome
Ausfall der somatotropen Funktion	Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter veränderte Körperzusammensetzung: mit reduzierter Muskelmasse und vermehrter abdomineller Fetteinlagerung Fettstoffwechselstörung: LDL ↑, HDL ↓ erhöhtes Arterioskleroserisiko reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit
Ausfall der gonadotropen Funktion	verminderte oder fehlende Achsel- und Schambehaarung vermehrte periokuläre und periorale Fältelung der Haut bei der Frau: Oligo- oder Amenorrhoe, Mammaatrophie, Infertilität beim Mann: Infertilität, Libido- und Potenzminderung, kleine, weiche Testes
Ausfall der thyreotropen Funktion	Kälteintoleranz Neigung zur Gewichtszunahme Müdigkeit Lethargie Wesensveränderung Bradykardie
Ausfall der kortikotropen Funktion	blasses Hautkolorit Schwäche Müdigkeit Apathie Gewichtsverlust Übelkeit Erbrechen in Stresssituationen Hypoglykämien Hypotonie

pression des Hypophysenstiels, die den inhibierenden Dopamintransport zum Hypophysenvorderlappen beeinträchtigt, verursachen insbesondere große, hormoninaktive Hypophysentumoren eine sogenannte Entzügelungshyperprolaktinämie. In Einzelfällen kann die Differenzialdiagnose zwischen Makroprolaktinom und hormoninaktivem Makroadenom mit Entzügelungshyperprolaktinämie 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)

J. Schopohl

Bei gesunden Schwangeren steigt der Prolaktinspiegel am Ende der Schwangerschaft physiologisch auf das Sechs- bis Zehnfache des Normalwerts 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, insbesondere wegen einer Oligo- oder Amenorrhoe, und unerfülltem Kinderwunsch beim Arzt vor. 10–40 % der amenorrhoischen Frauen haben eine Hyperprolaktinämie und etwa 30 % der Frauen mit sekundärer Amenorrhoe haben ein Prolaktinom. Ein weiteres Leitsymptom des Prolaktinoms ist eine ein- oder beidseitige Galaktorrhoe, die bei etwa 30 bis 50 %

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Medikamente, die zur Hyperprolaktinämie führen können [24].

Medikamentengruppe	Wirkstoffe
Typische Neuroleptika	Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin) Thioxanthene (z. B. Flupentixol) Butyrophenone (z. B. Haloperidol)
Atypische Neuroleptika	z. B. Risperidon, Quetiapin, Olanzapin, Amisulprid, Sulpirid
Antidepressiva	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin) MAO-Hemmer (z. B. Tranylcypromin) Serotoninwiederaufnahmehemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin) (sehr selten)
Antiemetika	Benzamide (Metoclopramid, Domperidon)
Antihypertensiva	Verapamil Alpha-Methyldopa Reserpin Labetalol
Sexualhormone	Östrogene (hoch dosiert) Cyproteronacetat (hoch dosiert)
Opiate	Morphium und Derivate Kokain Heroin

der Frauen auftritt. Leitsymptome beim Mann sind die Minderung oder der Verlust von Libido und Potenz infolge eines Hypogonadismus, welcher aufgrund der Inhibition der pulsatilen hypothalamischen GnRH-Freisetzung und damit der verminderten periodischen Sekretion von LH und FSH auftritt.

GH-produzierende Hypophysenadenome

J. Schopohl

Die Akromegalie wird in etwa 95 % der Fälle durch ein sporadisches Hypophysenadenom verursacht. Bei diesen sporadischen Fällen liegt bei etwa 40 % der Patienten eine somatische Punktmutation im Gs-Membranprotein, welches die intrazelluläre Adenylatzyklase reguliert, vor. Bei etwa 50 % der Patienten, bei denen der Wachstumshormonexzess in der Kindheit beginnt, liegt eine Keimbahnmutation vor, am häufigsten im AIP- oder GPR101-Gen [25]. Klinisch führt die pathologisch vermehrte GH-Sekretion präpubertär zum Gigantismus und im Erwachsenenalter 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 tumorös bedingte ektope GHRH- oder eine ektope GH-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 circa der Hälfte der Patienten eine pathologische Glukosetoleranz bzw. ein manifester 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 (Schlafapnoesyndrom) sind im Wesentlichen für die zwei- bis vierfach erhöhte Mortalität unzureichend behandelter 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; das gilt auch für das Mammakarzinom. Bei ausreichender Behandlung scheint die Inzidenz maligner Erkrankungen nicht erhöht zu sein [26]. Die allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen sollten wahrgenommen werden. Bei langfristig unzureichender Behandlung kommt es zu einer schweren akromegalen Arthropathie, die zu einer erheblichen Behinderung der Patienten führen kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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

M. Reincke

Ein endogenes Cushing-Syndrom ist selten, die Inzidenz liegt bei 1–3/1 000 000 Einwohner/Jahr. Eine kürzliche Publikation aus Island weist auf eine gestiegene Inzidenz des Cushing-Syndroms von 5/Mio. hin [27]. Eine besonders hohe Prävalenz findet sich bei Typ2-Diabetikern mit 3,4 % [28].

Ursache

Das Cushing-Syndrom wird eingeteilt in eine ACTH-unabhängige Form (15–20 %) und die sehr viel häufigere ACTH-abhängige Form (80–85 %). 75 %–80 % der ACTH-abhängigen Form sind Folge von ACTH-produzierenden kortikotropen Adenomen der Hypophyse (= Morbus Cushing), 15 %–20 % haben ihre Basis in einer ektopen ACTH-Quelle (sogenanntes ektopes oder paraneoplastisches Cushing-Syndrom) und < 1 % werden hervorgerufen durch Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) produzierende Tumoren. Die Mehrheit der kortikotropen Adenome der Hypophyse sind sporadisch, vermutlich auf der Basis einer monoklonalen Expansion einer singulär mutierten Zelle. Selten wird ein M. Cushing als Folge einer familiären Tumorerkrankung, wie z. B. der MEN1 oder des FIPA (familial isolated pituitary adenoma), beobachtet. Das ektope Cushing-Syndrom wird vor allem hervorgerufen durch Tumoren der Lunge wie Lungenkarzinoide, kleinzellige Lungenkarzinome oder pankreatische neuroendokrine Tumoren (NET), NET des Thymus, Gastrinome, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Phäochromozytome.

Die ACTH-unabhängige Form wird bei Erwachsenen in 90 % durch unilaterale Nebennierentumoren hervorgerufen, davon in über 80 % gutartige Adenome und in 20 % die sehr aggressiven Nebennierenrindenkarzinome. Seltene Ursachen sind die makronoduläre ACTH-unabhängige bilaterale Nebennierenhyperplasie, die primär pigmentierte mikronoduläre Nebennierenhyperplasie (sporadisch oder als Teil des Carney-Komplexes) oder das McCune-Albright-Syndrom.

Indikation zum Screening

Die Indikation zum biochemischen Screening besteht bei gleichzeitigem Vorliegen von mehreren Cushing-spezifischen Symptomen. Da das endogene Cushing-Syndrom sehr selten ist, dagegen die mit dem Cushing-Syndrom assoziierten Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Übergewicht, metabolisches Syndrom, Syndrom der polyzystischen Ovarien sehr häufig, rechtfertigt das Vorliegen eines dieser Symptome oder ihre Kombinationen allein kein biochemisches Screening. Dieses hängt vom Vorliegen und vom Progress einer Kombination von Cushing-spezifischen Symptomen ab (Tabelle 5). Da die für das biochemische Screening zu Verfügung stehenden Tests einen nur begrenzten negativen prädiktiven Wert haben, ist durch die klinisch begründete Verdachtsdiagnose eine ausreichend hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit sicherzustellen, um falsch positive Cushing-Diagnosen zu vermeiden.

Abzugrenzen gegen ein Cushing-Syndrom sind Erkrankungen und Zustände, die zu einem funktionellen Hyperkortisolismus führen. Dies sind u. a. Depression, ausgeprägtes Übergewicht, Schwangerschaft, Diabetes mit schlechter Stoffwechselkontrolle, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Kontrazeptivaeinnahme, Schlafapnoesyndrom und Multiple Sklerose. Auch wenn die hierbei jeweilig zum Hyperkortisolismus führenden Mechanismen unterschiedlich sind, können die klassischen Screeningtests in diesen Situationen Cushing-typisch ausfallen und ein Cushing-Syndrom vortäuschen. Entsprechend der *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* von 2008 [29] sollen die Patientengruppen, die in Tabelle 5 beschrieben sind, auf ein Cushing-Syndrom gescreent werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 5. Patienten, bei denen ein biochemisches Screening auf ein Cushing-Syndrom durchgeführt werden soll (entsprechend *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* 2008).

Patienten mit altersungewöhnlichen Symptomen (z. B. Osteoporose, Hypertonie)
Patienten mit multiplen und progressiven Symptomen, besonders solche mit höherem prädiktiven Wert für ein Cushing-Syndrom (siehe Tabelle 6)
Kinder mit Wachstumsarrest bei zunehmendem Gewicht
Patienten mit Nebennierenzufallstumor und adenomtypischem Verhalten in der Bildgebung

Tabelle 6. Symptome des Cushing-Syndroms: Prävalenz und jeweilige diskriminatorische Qualität.

Symptom	Häufigkeit (%)	Kommentar
Symptome des Cushing-induzierten Katabolismus mit hoher diskriminatorischer Qualität		
Rubeosis (Rötung der Haut)	70	vor allem Gesicht und Oberkörper
Altersuntypische papierdünne Haut	50	
Sugillationen (flächige Hautblutungen)	65	als Folge des Katabolismus des Bindegewebes
Striae rubrae	65	rötlich-violett und > 1 cm
Proximale Muskelschwäche	60	überprüfbar mittels Kniebeuge
Gestörte Wundheilung	35	
Osteoporose	75	nur bei alters- und geschlechtsuntypischer Manifestation
Symptome assoziiert mit dem metabolischen Syndrom (weniger spezifisch für Cushing-Syndrom)		
Gerundetes Gesicht (Vollmondgesicht)	90	Vergleich mit alten Fotos kann Diskrimination steigern
Stammbetonung der Fettgewebsverteilung	85	Cushing-typisch sind relativ dünne Arme/Beine bei gleichzeitig hohem Hüftumfang
Büffelnacken	55	
Arterielle Hypertonie	85	
Hirsutismus (bei Frauen)	70	nur bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom
Akne	55	nur bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom
Hypogonadismus (Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust)	80	
Weitere Symptome, weniger spezifisch		
Knöchelödeme	55	
Psychische Veränderungen (Depression, Angststörung, Psychose)	45	
Polyurie, Polydipsie	30	
Nierensteine	20	
Leichte Polyzythämie	20	

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Klinische Präsentation

Allen endogenen Formen des Cushing-Syndroms gemeinsam ist die partielle oder vollständige Autonomie der Kortisolsekretion unabhängig von der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Regulation. Hieraus resultiert das klinische Bild des Glukokortikoidexzesses (Cushing-Syndrom) mit stammbetonter Fettsucht, Vollmondgesicht, Striae rubrae, Büffelnacken, Hyperlipidämie etc. (Tabelle 6). Es können grundsätzlich Symptome des Hyperkortisolismus-induzierten metabolischen Syndroms von katabolen Symptomen unterschieden werden, wobei die Letzteren eine höhere diskriminatorische Qualität haben.

Es dauert im Median 2 bis 5 Jahre, bis die Diagnose eines Cushing-Syndroms gestellt wird. Nicht selten wird bei den Patienten zunächst eine essenzielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine Osteoporose oder eine Depression diagnostiziert und behandelt. Die adrenale Glukokortikoidsekretion folgt meist nicht mehr der normalen zirkadianen Rhythmik. Differenzialdiagnostisch muss vom endogenen Cushing-Syndrom vor allem das iatrogene Cushing-Syndrom durch Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden abgegrenzt werden. Auch wenn das exogene Cushing-Syndrom bereits anamnestisch abgefragt werden sollte, stellt das durch die Injektion von langwirksamen Glukokortikoiden zur Schmerztherapie von Gelenk- und Rückenschmerzen hervorgerufene Cushing-Syndrom ein diagnostisches Chamäleon dar. Hormonanalytisch liegt hier bei einem cushingoiden Patienten typischerweise eine sekundäre NNR-Insuffizienz mit niedrigen ACTH- und Kortisolwerten vor.

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 Magnetresonanztomografie. 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 Sellabereich 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 Adiuretinderivaten (DDAVP) durchgeführt wird, muss eine postoperative Evaluierung dieser hypophysären Partialfunktionen nach vorsichtigen Auslassversuchen erfolgen.

Bei einem zufällig in einer Bildgebung entdeckten Inzidentalom der Hypophyse muss eine differenzialdiagnostische Abklärung und Einschätzung der Therapiebedürftigkeit erfolgen. Zunächst muss bildmorphologisch eine Differenzialdiagnostik zwischen Hypophysenadenomen und nicht hypophysären Raumforderungen erfolgen, bei Adenomen nachfolgend eine Diagnostik bezüglich der hormonellen Aktivität (Prolaktinom? Akromegalie? Cushing?) durchgeführt sowie mögliche Hypophyseninsuffizienz und Gesichtsfeldbeteiligung insbesondere bei Makroadenomen beurteilt werden. Empfohlene klare Indikationen zur OP sind: Gesichtsfelddefekt, Ophthalmoplegie und andere neurologische Störungen, Läsionen mit Kompression des Chiasma opticum, Hypophysenapoplex mit Sehstörung und hormonsezernierende Tumoren (außer Prolaktinom). Als relative Indikationen zur OP sind zu diskutieren: signifikantes Tumorwachstum, Hypophyseninsuffizienz, Tumor nahe am Chiasma opticum und geplante Schwangerschaft sowie Kopfschmerzen. Im Falle eines konservativen Prozederes werden Verlaufskontrollen mittels Sella-MRT (Sequenz in den ersten drei Jahren: bei Makroadenom nach 6 Monaten, dann jährlich; bei Mikroadenom: nach 12 Monaten, dann alle 1–2 Jahre) und endokrinologischer Beurteilung (nur bei Makroadenom: nach 6 Monaten, dann jährlich) empfohlen [30].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Verdachts- und Ausschlussdiagnostik

Bei der hormonanalytischen Diagnostik sind basale Hormonspiegel per se nicht immer aussagekräftig. Um zwischen einer kompletten und einer partiellen HVL-Insuffizienz unterscheiden zu können, bieten sich unterschiedliche Funktionstests 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 die HVL-Sekretion auf verschiedenen Ebenen stimulieren [31]. Diese Funktionsuntersuchungen sind insbesondere dann wichtig, wenn sich in den bildgebenden Verfahren, z. B. in der Magnetresonanztomografie, kein oder kein eindeutig pathologischer Befund zeigt.

Hormoninaktives Hypophysenadenom

L. Schaaf

Entsprechend zu den epidemiologischen Angaben handelt es sich bei ca. 37 % der sellären Raumforderungen um hormoninaktive Hypophysenadenome [4]. Zur Diagnosesicherung, ob es sich tatsächlich um ein hormoninaktives Hypophysenadenom handelt, sollte grundsätzlich eine hormonelle Diagnostik erfolgen. Hierbei ist zu bedenken, dass es sich bei kleinen Raumforderungen mit u. U. noch fehlender Klinik durchaus um hormonaktive Hypophysenadenome im Anfangsstadium handeln kann. Deshalb sollte in jedem Fall Prolaktin, ACTH, Kortisol und IGF-1 bestimmt werden. Bei Auffälligkeiten erfolgt dann eine weitere spezifische Diagnostik, wie in den einzelnen Unterkapiteln (zu Prolaktinom, Akromegalie und Cushing-Syndrom) beschrieben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Labordiagnostik bei vermuteten hormoninaktiven Hypophysenadenomen ist der Ausschluss einer partiellen bzw. kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Wichtige Symptome sind in Tabelle 2, Abschnitt „Hypophyseninsuffizienz“ aufgeführt. Die laborchemische Diagnostik sollte zusätzlich zu den o. g. Parametern auch die thyreotrope und gonadotrope Funktion erfassen (Bestimmung von TSH, fT3, fT4, LH, FSH, Östradiol, Testosteron). Als Auffälligkeiten im Sinne einer möglichen partiellen Partialinsuffizienz sind auch Laborkonstellationen zu werten, die sowohl niedrige periphere Hormonserumkonzentrationen als auch niedrige Serumkonzentrationen der hypophysären Hormone zeigen: Zum Beispiel niedrige TSH-Serumkonzentration bei gleichzeitig fT3- bzw. fT4-Serumkonzentration ebenfalls im unteren Normbereich. Zur weiteren laborchemischen Diagnostik kommen dann nach Absprache mit einem Endokrinologen auch hypophysäre Funktionsuntersuchungen, wie z. B. ACTH-, TRH-, LHRH-Tests, zum Einsatz. Insbesondere bei Makroadenomen muss eine Gesichtsfeldeinschränkung – auch im Hinblick auf eine mögliche Operationsindikation – ausgeschlossen werden (siehe oben, allgemeine Prinzipien der Diagnostik).

Prolaktinom

J. Schopohl

In der Regel schließt bereits ein einmalig im Normbereich (Frauen < 20 ng/ml, Männer < 15 ng/ml) gemessener Prolaktinwert ein Prolaktinom weitgehend aus. Mehrmalige Messungen dienen lediglich dazu, funktionelle leichte Hyperprolaktinämien nicht falsch zu bewerten (z. B. im Rahmen schwieriger Blutabnahmen oder nach vorheriger Palpation der Mammae). In diesem Zusammenhang muss bei fehlender oder nicht passender Klinik an die Möglichkeit einer Makroprolaktinämie infolge hochmolekularer Prolaktinaggregate gedacht werden. 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 miterfasst [32]. Bei Patienten mit leicht erhöhten Prolaktinwerten (meist < 100 ng/ml) ohne klinische Symptomatik sollte immer eine Makroprolaktinämie (z. B. durch PEG-Fällung des Serums) ausgeschlossen werden. Angesichts der Häufigkeit von Hypophyseninzidentalomen ist die Kombination aus Hypophysenadenom und geringer Hyperprolaktinämie (20 bis 50 ng/ml) für ein Prolaktinom nicht beweisend. Häufig liegt hier eine andere Ursache der Hyperprolaktinämie vor und das Hypophysenadenom ist hormoninaktiv.

Bei erhöhten Serumprolaktinkonzentrationen unter 200 ng/ml ist neben einem Mikroprolaktinom immer auch eine sogenannte Entzügelungshyperprolaktinämie, z. B. durch tumorbedingte Kompression des Hypophysenstiels durch ein nicht prolaktinprodu-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zierendes Makroadenom, zu bedenken [33, 34]. Eine weitere Differenzialdiagnose ist die medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie (Tabelle 3).

Bei weiter bestehendem Verdacht auf ein Prolaktinom wird die Diagnostik entsprechend Tabelle 7 komplettiert.

Akromegalie

J. Schopohl

Falls ein Wachstumshormonwert unterhalb 0,2 µg/l liegt und falls insbesondere IGF-1 im alters- und geschlechtsentsprechenden Normbereich liegt, ist eine Akromegalie ausgeschlossen (Tabelle 8). Bei Vorliegen eines messbaren Wachstumshormonwerts bei normalem IGF-1 ist eine Akromegalie sehr unwahrscheinlich. Die sicherste Ausschlussdiagnostik ist der orale Glukosetoleranztest (OGTT, 75 g Glukose) mit gleichzeitiger Bestimmung von Glukose und Wachstumshormon alle 30 bis 60 Minuten über die Dauer von 2 Stunden. Ein Nadir des Wachstumshormonwerts unter 0,2 µg/l schließt eine Akromegalie aus, die entsprechend anzuwendenden Grenzwerte sind jedoch assay- und laborabhängig. Ein nicht supprimierbares Wachs-

Tabelle 7. Diagnostik des Prolaktinoms.

Diagnostisches Verfahren	Untersuchungen
Hormonanalytik	− Bestimmung des Prolaktinspiegels, gegebenenfalls mehrfach PEG-Fällung zum Ausschluss einer Makroprolaktinämie (siehe Text) − Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH sowie des Testosteronspiegels beim Mann und des Estradiolspiegels bei der Frau (vor der Menopause) zum Ausschluss oder Nachweis eines sekundären Hypogonadismus − Überprüfen der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgröße > 1 cm
Bildgebende Diagnostik	Magnetresonanztomografie der Sellaregion
Ergänzende Untersuchungen	− augenärztliche Untersuchung, insbesondere bei Raumforderung > 1 cm − bei länger bestehender Hyperprolaktinämie mit Oligo- oder Amenorrhoe bzw. Hypogonadismus: Osteodensitometrie zum Nachweis einer relevanten Knochendichteminderung

Tabelle 8. Diagnostik der Akromegalie.

Diagnostisches Verfahren	Untersuchungen
Hormonanalytik	− basale IGF-1- und GH-Bestimmung − Suppressionstest: OGTT mit 75 g Glukose (bei Normalpersonen Suppression des GH auf unter 0,2 µg/l) − bei positivem Testausfall einmalig Bestimmung von GHRH (zum Ausschluss einer ektopen Produktion – nur bei Zweifeln an der hypophysären Genese der Akromegalie) − Überprüfung der hypophysären Partialfunktionen bei Raumforderung im Bereich der Sella, insbesondere bei einer Tumorgröße > 1 cm
Bildgebende Untersuchung	Magnetresonanztomografie
Ergänzende technische Untersuchungen	− zum Nachweis einer eventuell vorhandenen Organomegalie: Echokardiografie, Abdomen- und Schilddrüsensonografie − Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonus, Fettstoffwechsel, Diabetes mellitus) − im Falle einer Kardiomyopathie: Ergometrie, Langzeit-EKG, ggf. elektrophysiologische Untersuchung − zum Nachweis von Kolonpolypen: Koloskopie, gegebenenfalls mit Biopsie bzw. Polypektomie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tumshormon oder ein paradoxer Anstieg bei gleichzeitig erhöhtem IGF-1 beweist das Vorliegen einer Akromegalie.

Cushing-Syndrom

M. Reincke

Die biochemische Diagnostik beim Cushing-Syndrom macht sich zunutze, dass die zeitintegrierte Kortisolsekretion erhöht und die Kortisoltagesrhythmik und das hypothalamische Glukokortikoidfeedback gestört sind. Es stehen somit drei Screeningtests zur Verfügung, welche jeweils ihre testimmanenten Stärken und Schwächen haben (Tabelle 9).

Der 1 mg-Dexamethason-Hemmtest basiert auf dem endokrinen Testprinzip, dass Überfunktionszustände mittels Suppressionstests nachgewiesen werden. Er ist geeignet zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms. Bei sehr kleinen Kindern wird ggf. eine reduzierte Dosis von 15 µg/kg verwendet: Eine adäquate Suppression des Serumkortisols unter 1,8 µg/dl (< 50 nmol/l) schließt einen endogenen Kortisolexzess aus. Als Bestätigungstests bei pathologischem Dexamethason-Hemmtest dienen die (mehrfache) Bestimmung des Kortisols im Speichel um 23:00 Uhr bzw. des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin. Während bei gesunden Personen aufgrund der physiologischen Tagesrhythmik um 23:00 Uhr niedrige Kortisolspiegel im Speichel gemessen werden, sind diese bei Patienten mit Cushing-Syndrom durch die aufgehobene Rhythmik 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 limitiert [35, 36]. Ein Cushing-Syndrom gilt als biochemisch gesichert, wenn zwei von drei Screeningtests pathologisch ausgefallen sind und eine entsprechende Klinik vorliegt. Bei grenzwertigen oder widersprüchlichen Ergebnissen und suspekter Klinik ist eine Wiederholung der biochemischen Diagnostik nach 3–6 Monaten geboten.

Folgende Verfahren werden nicht zur biochemischen Diagnosesicherung empfohlen:

- basale Serumkortisol- oder Plasma-ACTH-Messungen
- Insulintoleranztest
- Loperamid-Test

Tabelle 9. Screeningtests für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms.

Testverfahren	Cut-off	Sensitivität/Spezifität	Störfaktoren, Kommentare
1 mg-Dexamethason-Hemmtest	< 1,8 µg/dl (50 nmol/l)	93–99 %/80–90 %	variable Absorption und Metabolismus von Dexamethason, Erhöhung des kortisolbindenden Globulins durch Östrogene (Ovulationshemmer)
Mitternachtkortisol im Speichel	1,5 ng/ml*	80–100 %/89–98 %	2-malige Bestimmung erforderlich
24-Stunden-Ausscheidung von Kortisol	< 100 µg/24 Stunden**	75–85 %/85–90 %	2-malige Bestimmung erforderlich; bevorzugter Screeningtest im Kindesalter; vollständige Urinsammlung sollte durch parallele Kreatininbestimmung nachgewiesen werden; reduzierte Sensitivität beim adrenalen Cushing-Syndrom

* Cut-off ist assayspezifisch;
** Der angegebene Normbereich ist assayspezifisch und gilt für kommerzielle Immunoassays ohne Extraktion. Bei Immunoassays nach vorhergehender Extraktion oder bei massenspektrometrischen Verfahren liegt der Normbereich deutlich niedriger.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– Tests, welche zur Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms eingesetzt werden (z. B. Hypophysen- oder Nebennierenbildgebung, 8 mg-Dexamethason-Hemmtest)

Differenzialdiagnostik Morbus Cushing – ektope ACTH-Produktion

M. Reincke

Der wichtigste Schritt in der Subtypdifferenzierung des biochemisch gesicherten Cushing-Syndroms ist die Messung des Plasma-ACTH. Beim adrenalen Cushing-Syndrom ist das endogene hypothalamisch-hypophysäre Feedback intakt, weshalb das Plasma-ACTH um 9:00 Uhr unterhalb der Nachweisgrenze oder supprimiert ist (< 10 pg/ml; 2 pmol/l). Bei intermittierendem Kortisolexzess oder bei einer relativ niedrigen Kortisolproduktionsrate können ACTH-Spiegel manchmal beim adrenalen Cushing-Syndrom nicht vollständig supprimiert sein. ACTH-Werte > 20 pg/ml sind suggestiv auf das Vorliegen eines ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms. Bei ACTH-Werten im Graubereich zwischen 10–20 pg/ml kann ein CRH-Stimulationstest die ACTH-Unabhängigkeit nachweisen (fehlender/geringer Anstieg).

Die Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms gehört in die Hand des erfahrenen Endokrinologen. Es werden bildgebende Verfahren (Dünnschicht-MRT der Hypophyse vor und nach Kontrastmittelgabe), endokrine Testverfahren und funktionelle Katheterverfahren (SPSS = selective petrosal sinus sampling) sequenziell bzw. kombiniert eingesetzt (Tabelle 10 und Tabelle 11).

Tabelle 10. Differenzialdiagnostische Untersuchungen bei biochemisch gesichertem Cushing-Syndrom.

Untersuchung	Adrenal (ACTH-unabhängig)	Hypophysär (ACTH-abhängig)	Ektop (ACTH-abhängig)
Plasma-ACTH basal	niedrig oder supprimiert (< 10 pg/ml)	normal (> 20 pg/ml) oder erhöht	erhöht bis stark erhöht
CRH-Test (Injektion von 100 µg CRH i. v. oder 1 µg/kg KG; Bestimmung von Kortisol und ACTH nach 0, 15, 30 und 60 Minuten)	ACTH supprimiert, kein Kortisolanstieg	ACTH-Anstieg > 50 %, Kortisolanstieg > 30 %*	kein ACTH-Anstieg, kein Kortisolanstieg
Kortisol im hochdosierten Dexamethason-Hemmtest (4 × 2 mg über 2 Tage; alternativ 8 mg um 23:00 Uhr)	kein Serumkortisolabfall	Serumkortisolabfall > 50 % des Ausgangswerts	kein Serumkortisolabfall
Sinus-petrosus-Katheter (mit CRH-Stimulation, ACTH-Bestimmung nach 0, 2, 5, 10 Minuten)	entfällt	ACTH-Gradient zentral/peripher: basal ≥ 2,0, nach CRH-Stimulation ≥ 3,0	ACTH-Gradient zentral/peripher: basal < 2,0, nach CRH-Stimulation < 3,0
Bildgebung	Dünnschicht-CT der Nebennieren nativ mit Messung der Hounsfield-Einheiten	MRT der Hypophysenregion vor und nach Gadoliniumgabe: in 40 % kein Adenomnachweis; typisch: ≥ 6 mm signalarme Raumforderung	Dünnschicht-CT Hals/Thorax/Abdomen; DOTATATE-PET; DOPA-PET; FDG-PET

* Entsprechend einer kürzlich veröffentlichten Studie war ein Anstieg des ACTH um > 43 % zum Zeitpunkt 15 Minuten nach CRH-Stimulation ein starker Prädiktor für einen M. Cushing (positive likelihood ratio 14, Sensitivität 83 %, Spezifität 94 %, positiver bzw. negativer prädiktiver Wert 98 % bzw. 58 %).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 11. Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.

ACTH-abhängige Form (ca. 85 %)	ACTH-unabhängige Form (ca. 15 %)
− Morbus Cushing (= ACTH sezernierendes Hypophysenadenom) − ektope ACTH-Bildung, z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom (10–15 %) oder Bronchialkarzinoide − ektope Bildung von CRH oder anderer Peptide, die ACTH stimulieren (extrem selten)	− Nebennierenrindenadenom (circa 10 %) − Nebennierenrindenkarzinom − bilaterale mikro- oder makronoduläre Nebennierenrindenhyperplasie (0,5–1 %) − iatrogenes Cushing-Syndrom durch exogene Glukokortikoidgabe (häufig)

Findet sich in der MRT der Hypophyse eine adenomtypische Raumforderung von ≥ 6 mm und im CRH-Test ein diagnostischer ACTH-Anstieg, gilt ein kortikotropes Hypophysenadenom als gesichert. Bei allen anderen Konstellationen (MRT-Bildgebung ohne Adenomnachweis oder fokale Läsion ≤ 6 mm, nichtdiagnostischer ACTH-Anstieg im CRH-Test oder widersprüchliche CRH- und 8 mg-Dexamethason-Test-Ergebnisse – mixed response) kann nicht zweifelsfrei zwischen einer hypophysären und einer paraneoplastischen ACTH-Produktion differenziert werden, da kleine, okkulte bronchiale Karzinoide sich biochemisch wie kortikotrope Hypophysenadenome verhalten können, also sich auf hochdosiertes Dexamethason supprimieren und mittels CRH stimulieren lassen, während manche kortikotrope Hypophysenadenome nicht ausreichend mittels CRH stimulierbar sind.

In dieser Situation ist eine selektive Katheterdiagnostik mittels SPSS zwingend erforderlich, um unnötige operative Eingriffe zu vermeiden [37]. 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, 5, 10 und 15 Minuten nach CRH-Gabe. Charakteristisch für das zentrale Cushing-Syndrom ist ein ACTH-Gradient von ≥ 2,0 basal oder ≥ 3,0 nach CRH-Stimulation. Eine Seitenlokalisation des Hypophysenadenoms ist hierdurch nur begrenzt möglich, da die Drainage des venösen Blutes anatomisch bedingt sehr variabel ist. Die Sensitivität und Spezifität des Sinus-Petrosus-Katheters ist mit jeweils nahe 95–100 % exzellent, setzt aber ein entsprechend erfahrenes Zentrum voraus. Bei gesichertem ektopen Cushing-Syndrom konzentriert sich die weitere Diagnostik auf die Lokalisation der ACTH-Quelle, die in über 50 % in der Lunge liegt. Hierbei sind bildgebende Verfahren wie CT-Hals/Thorax/Abdomen sowie Ga-DOTATATE-PET/CT und DOPA-PET/CT bevorzugt einzusetzen [38]. Für das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom wird auf das Kapitel „Tumoren der Nebenniere“ verwiesen.

Hypophysenhinterlappen

L. Schaaf

Störungen der Hypophysenhinterlappenfunktion und der ADH-Sekretion sind häufig bei hypothalamischen Läsionen/Kraniopharyngeomen und können insbesondere als transiente perioperative Störungen auch nach Hypophysenoperationen auftreten [39].

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, Urinosmolalität, Körpergewicht, Körpertemperatur, Blutdruck, Puls, Serumosmolalität und Serumnatrium über mehrere Stunden durchgeführt wird. Ein Diabetes insipidus ist 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 annimmt (Abbruch Durstversuch bei Diurese von 2 l pro 4 Stunden).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Radiologische Diagnostik

W. Rachinger

Den höchsten Stellenwert unter den bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik hypothalamisch-hypophysärer Störungen hat die Magnetresonanztomografie (MRT). Daneben gibt es aber auch in einzelnen Fällen Indikationen für Computertomografie (CT), Szintigrafie (SPECT), Positronenemissionstomografie (PET) und Angiografie [40]. 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 Magnetresonanztomografie (Leitlinie 2002) erfüllen. Diese Leitlinien beinhalten folgende Mindestanforderungen:

- Vollständige, symmetrische und artefaktfreie Abbildung der Sella und der suprasellären Zisterne mit zumindest koronaren und sagittalen, erforderlichenfalls 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-Angiografie 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 Computertomografie der Schädelbasis kann in seltenen Fällen eine Zweituntersuchung mit dieser Methode – insbesondere bei Verdacht auf Vorliegen eines Kraniopharyngeoms – erforderlich machen. Zusätzlich ist eine Computertomografie der Schädelbasis zur Zugangsplanung bei transnasalen Eingriffen sinnvoll.

Bei Makroadenomen (≥ 1 cm) mit supra- und/oder parasellärem Tumoranteil müssen differenzialdiagnostisch Meningeome, Kraniopharyngeome, Gliome, Metastasen und andere, noch seltenere 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- und/oder suprasellär entlang des Grenzbereichs zwischen Hypophysenvorder- und -hinterlappen 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. Aneurysmen lassen sich mit flusssensitiver Bildgebung oder aufgrund einer Signalauslöschung in der MR-Angiografie (außer bei kompletter 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 unterhalb einer Größe von 3 mm nicht selten gar 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

W. Rachinger

Durch die Nähe zum optischen System 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 computerassistierte Perimetrie sind dabei die wichtigsten Untersuchungen. Im Gegensatz zur Visusprüfung sind sie sensitiver. Zur Vermessung der Bulbusmotilität ist eine orthoptische Untersuchung sinnvoll.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Therapie

Hypophysenadenome (allgemein)

J. Lehmberg

Entscheidend für das Vorgehen in der Therapie von Hypophysenadenomen ist deren klinische Symptomatik. Grundsätzlich können dabei drei Symptomkomplexe unterschieden werden. Ist das Adenom groß, dann kann es zur Kompression der Sehnerven und des Chiasma opticum, aber auch des N. oculomotorius führen. Entsprechend sind dann das Gesichtsfeld mit einer typischen bitemporalen Hemianopsie und der Visus eingeschränkt oder es treten Doppelbilder auf. Die Kompression der Hypophyse kann zur Partialinsuffizienz der Hormonproduktion führen. Bereits kleine Adenome können hingegen einen Hormonexzess hervorrufen mit den typischen Symptomen einer Akromegalie, eines M. Cushing oder einer Galaktorrhoe. Bei der immer häufigeren Kernspintomografie fallen entsprechend auch vermehrt symptomlose Adenome auf (sog. Inzidentalome). Die primäre Therapie der symptomatischen Adenome ist die mikrochirurgische Resektion. Das Ziel ist dabei die Komplettresektion des Adenoms, um eine Erholung der Defizite bei Visus, Gesichtsfeld und Doppelbildern oder eine Normalisierung der Hormonproduktion zu erreichen. Die Ausnahme stellt das Prolaktinom dar, bei dem ein medikamentöser Therapieversuch gute Erfolge aufweist.

Der Goldstandard ist die transsphenoidale mikroskopische Operation. Mehr als 90 % aller Hypophysenadenome können über diesen Zugang vollständig reseziert werden. In den letzten Jahren wird weltweit immer häufiger das Mikroskop durch das Endoskop ersetzt. Mit dem Endoskop können auch ausgedehntere Tumoren, insbesondere mit Ausläufern nach supraselläer und in den Sinus cavernosus hinein, erreicht werden. Welches Verfahren gewählt wird, ist von der Erfahrung des Operateurs mit der jeweiligen Technik abhängig. Ob sich ein Vorteil eines bildgebenden Verfahrens (Mikroskopie oder Endoskopie) bei kleineren Tumoren ergibt, ist unklar. Hingegen scheint die Endoskopie der Mikroskopie bei größeren Tumoren überlegen zu sein. Es fehlt allerdings eine randomisierte Studie, weshalb der Level der Evidenz gering ist.

In der Regel sind Hypophysenadenome von weicher Konsistenz, weshalb sie üblicherweise küretiert werden. Ist die Konsistenz fester, dann kann auch eine extrakapsuläre Dissektion möglich sein, wobei die vollständige Resektion ohne mikroskopische Reste häufiger möglich ist als beim weichen Tumor ohne Kapsel. Bei gigantischen Tumoren von harter Konsistenz mit lateraler Lokalisation wie mit Überschreiten der Karotis kann auch eine transkranielle Operation notwendig werden. Zusammengenommen ist die Rate an schweren Komplikationen mit 1–2 % gering, die Mortalität der Operation liegt bei unter 0,5 %. In der Regel gelingt die Komplettresektion des Adenoms. Reste können insbesondere bei infiltrativem Wachstum in den Sinus cavernosus verbleiben. Die 10-Jahres-Rezidivrate liegt bei intraoperativem Eindruck einer Komplettresektion bei 10 %. Im Falle eines Rezidivwachstums sollte zügig eine erneute Resektion erwogen werden, da die Adenome einen sicheren Progress aufweisen.

Während der Operation wird Tumorgewebe zur pathologischen Diagnostik asserviert. Das Hypophysenadenom ist der häufigste Tumor der Sellaregion, differenzialdiagnostisch müssen allerdings weitere Prozesse wie ein Meningeom, Metastasen, Hypophysenapoplex, Rathke-Tasche uvm. unterschieden werden.

Peri- und postoperativ sollte mit Hydrokortison substituiert werden: während der Operation mit 100 mg, gefolgt von 100 mg in den ersten 24 h. In der ersten Woche kann dann auf eine Erhaltungsdosis von 30 mg/d reduziert werden. Der Hormonbasalstatus sollte erstmalig 1 Woche nach OP bestimmt werden. Am Tag der Untersuchung sollte die Hormonsubstitution bis zur Blutabnahme pausiert werden. Folgende Werte werden im Blut untersucht: TSH, fT3, fT4, Kortisol, LH, FSH, Testosteron und IGF-1. Folgeuntersuchungen sind nach 6 Wochen und 3 Monaten sinnvoll.

Kernspintomografische Kontrolluntersuchungen werden nach 3, 12 und 24 Monaten und in der Folge alle 2 Jahre empfohlen.

Prolaktinome

J. Schopohl

Der Einsatz von Dopaminagonisten (Tabelle 12) ist die Therapie der ersten Wahl beim Prolaktinom [34, 41]. Dopaminagonisten sind deshalb besonders effektiv, da sie nicht nur die Prolaktinsekretion zu hemmen vermögen, sondern bei Makroadenomen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

auch zur Schrumpfung des Hypophysentumors führen können (ca. 80 % der Fälle). Zur Verfügung stehen 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 Prolaktinserumkonzentration
- wirkungsvollere Adenomverkleinerung

Wird ein Dopaminagonist nicht vertragen bzw. zeigt sich eine unzureichende Senkung der Prolaktinspiegel im Serum, sollte die Therapie auf ein anderes Präparat umgestellt werden (Tabelle 12). Bei Makroadenomen sollte initial eine Therapie mit Dopaminagonisten der zweiten Generation bevorzugt werden [34].

Dopaminagonisten werden – allerdings in wesentlich höherer Dosierung – zur Therapie des M. Parkinson eingesetzt. Als wichtigste mögliche Nebenwirkung wurde hier das Auftreten von Herzklappenveränderungen beschrieben [42, 43], sodass sicherheitshalber auch vor und während einer – unter Umständen langjährigen – medikamentösen Therapie mit Dopaminagonisten eine kardiale Auskultation und gegebenenfalls eine Echokardiografie veranlasst werden sollte. Das Risiko von Herzklappenveränderungen bei Patienten mit Prolaktinomen ist nach den vorliegenden umfangreichen Studien nicht erhöht [44].

Dopaminerge Ergotverbindungen – insbesondere Bromocriptin – haben sich seit Langem in der Therapie der Prolaktinome bewährt. Speziell bei Bromocriptin ist auf eine einschleichende Dosierung zu achten. Auch sollte die Tabletteneinnahme zum oder direkt nach dem Essen erfolgen, um insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) abzumildern bzw. zu verhindern. Dopaminagonisten der zweiten Generation, wie beispielsweise das lang wirkende Aminoergolinderivat Cabergolin, haben sich bei Unverträglichkeit und Therapieversagen von Bromocriptin bewährt (Tabelle 12).

Bei Frauen mit Kinderwunsch sind unter einer Behandlung mit Bromocriptin in der präkonzeptionellen Phase und in den ersten Wochen nach Eintreten einer Schwangerschaft in über 6000 dokumentierten Schwangerschaften keine erhöhten Abort- oder Missbildungsraten beschrieben. Für Cabergolin liegen mittlerweile auch Daten zu über 900 dokumentierten Schwangerschaften vor, in denen sich ebensowenig Hinweise auf eine erhöhte Fehlgeburts- oder Missbildungsrate zeigten [45]. Allerdings ist Cabergolin in Deutschland für diese Indikation (noch) nicht zugelassen.

Eine Indikation zum operativen Vorgehen besteht nur bei

- progredienten Sehstörungen trotz Dopaminagonistengabe,
- eingebluteten Tumoren oder großem zystischem Tumoranteil mit akut raumfordernder Wirkung,
- Unverträglichkeit oder unzureichender Wirksamkeit der medikamentösen Therapie,
- Patientinnen mit Makroadenom und Kinderwunsch im Einzelfall.

Tabelle 12. Therapie der Prolaktinome mit Dopaminagonisten.

Generation	Substanz	Dosierung
1. Generation	Bromocriptin 2,5 mg	2- bis 3-mal tägl. (bis max. 15–30 mg/d)
	Lisurid 0,2 mg	2- bis 3-mal tägl. (bis max. 2 mg/d)
	Metergolin 4 mg	2- bis 3-mal tägl. (bis max. 24 mg/d)
2. Generation	Cabergolin	2-mal 0,5 mg (bis max. 3,5 mg/ Woche)
	Quinagolid	1-mal 75–150 µg tägl. (bis max. 600 µg/d)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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

GH-produzierende Hypophysenadenome

J. Schopohl

Die GH-produzierenden Tumoren (mit 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 adäquate biochemische Kontrolle der Akromegalie muss daher regelmäßig überprüft werden. Von einer Remission wird postoperativ ausgegangen, wenn ein normales IGF-1 und eine GH-Suppression < 0,2 ng/ml nach Glukosebelastung mit 75 g vorliegen. Unter Therapie mit Somatostatinanaloga sind die Kriterien für eine adäquate Kontrolle der Akromegalie dagegen ein normales IGF-1 und ein zufällig abgenommenes GH von < 1,0 ng/ml [46, 47].

Aus epidemiologischen Studien mit den heute nicht mehr gebräuchlichen polyklonalen Wachstumshormon-Radioimmunoassays ergibt sich, dass bei einem basalen Wachstumshormonwert von unter 2,5 µg/l langfristig keine erhöhte Mortalität mehr vorliegt. Da die heute gebräuchlichen monoklonalen Immunoassays etwa um den Faktor 2 bis 6 niedriger messen, kann der Wachstumshormonwert von 2,5 µg/l nicht mehr verwendet werden, sondern es gelten die oben genannten Therapieziele. Auch nach Normalisierung der alters- und geschlechtsspezifischen IGF-1-Werte besteht langfristig keine erhöhte Mortalität mehr.

Unter einer Therapie mit dem Wachstumshormonantagonisten Pegvisomant ist das Kriterium für eine adäquate Kontrolle der Akromegalie die Normalisierung des IGF-1-Spiegels; der Serumspiegel von Wachstumshormon hat keine wesentliche Aussagekraft [46].

Bei der Therapie der Akromegalie ist die transsphenoidale Hypophysenoperation die empfohlene Primärtherapie [48]. Die operative Erfolgsrate liegt bei diesem Krankheitsbild für Mikroadenome bei 80–90 % und bei Makroadenomen mit ihrem häufiger auftretenden infiltrativen Wachstum zwischen 20 % und 50 %. Kontraindikationen für eine Operation bestehen bei anamnestisch schwer beeinträchtigten Patienten.

Bei inoperablem Tumor oder nicht durch eine Operation geheilten Patienten stehen der Dopaminagonist Cabergolin und die lang wirkenden Somatostatinanaloga Octreotid (Sandostatin LAR®) in einer Dosis von 10 mg, 20 mg oder 30 mg alle 4 Wochen i. m. bzw. Lanreotid (Somatuline Autogel®) in einer Dosis von 60 mg, 90 mg oder 120 mg alle 4 Wochen tief s. c. zur Behandlung des Wachstumshormonexzesses zur Verfügung. Während die Erfolgsrate einer alleinigen Therapie mit Cabergolin bei maximal 15–25 % biochemischer Kontrolle liegt, ist sie bei Somatostatinanaloga mit 30–45 % biochemischer Kontrolle und zusätzlicher Tumorregression (> 20 % Tumorvolumen) in 20–50 % der Fälle besser. Die Somatostatinanaloga werden auch als Firstline-Therapie bei Inoperabilität oder bei Ablehnung der Operation durch den Patienten eingesetzt sowie gelegentlich präoperativ zur Optimierung des Risikoprofils der Patienten.

Mit Pasireotid steht seit Kurzem ein Somatostatinanalogon der 2. Generation zur Verfügung, das aufgrund seiner veränderten Rezeptoraffinität bei einem Drittel der Patienten, die auf Octreotid oder Lanreotid unzureichend ansprechen, zu einer biochemischen Remission führt [49].

Der Wachstumshormonantagonist Pegvisomant (Somavert®) führt zu einer dosisabhängigen Normalisierung der IGF-1-Spiegel bei 70–75 % der behandelten Patienten, deren Spiegel vorher meist nicht durch andere Maßnahmen zu normalisieren waren. Da Pegvisomant keine direkte Wirkung auf das GH-produzierende Adenom hat, ist die Indikation bisher auf diejenigen Patienten beschränkt, die nach erfolgloser Operation auch durch Somatostatinanaloga bzw. Dopaminagonisten nicht in Remission gekommen sind. Theoretische Überlegungen, dass es zu einer erhöhten Rate an Tumorprogressionen unter Pegvisomant kommen könnte, führten zu der Empfehlung regelmäßiger Adenomkontrollen mittels MRT. Bisherige Erfahrungen zeigen jedoch, dass eine Tumorprogression unter Pegvisomant nur bei 2–3 % der Patienten vorkommt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zum Vergleich: Auch unter Somatostatinanaloga ist 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 die genauen Indikationen und Dosierungen der verwendeten Medikamente noch einer genaueren Evaluation in zusätzlichen Studien.

Als weitere Therapieoption eines GH-produzierenden Adenoms stehen stereotaktische (Gamma-Knife/Linac/Cyberknife) und konformale Bestrahlungsmaßnahmen zur Verfügung (s. u.). Die Strahlentherapie hat in der Behandlung der Akromegalie erheblich an Bedeutung verloren und stellt nach Operation und medikamentöser Therapie die Behandlung der dritten Wahl dar.

ACTH-produzierende Hypophysenadenome

M. Reincke

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 als bevorzugter Primärtherapie zugeführt [50]. Die Erfolgsrate bei der Erstoperation beträgt zwischen 42 und 97 % (median 78 %) [51]. Als ein Remissionskriterium gilt eine postoperative tertiäre NNR-Insuffizienz (Morgenkortisol im Serum < 5 µg/dl; 24-Stunden-Urin-Kortisol < 10–20 µg/Tag) innerhalb von 7 Tagen nach Operation. Das Rezidivrisiko nach erfolgreicher Operation beträgt 0–47 % (median 12 %) [52] und ist bei normaler postoperativer NNR-Funktion (normalem Morgenkortisol und normalem 24-Stunden-Urin-Kortisol) kurz- und mittelfristig erhöht. Falls die transsphenoidale Hypophysenoperation nicht zur Remission führt, bestehen mehrere Möglichkeiten, um eine biochemische Remission zu erzielen (Tabelle 13). Sie sollten in einem interdisziplinär besetzten Tumorbord unter Zugrundelegung von Histologie, postoperativer Bildgebung und Biochemie sowie neurochirurgischer Einschätzung diskutiert werden.

Bei persistierendem Hyperkortisolismus sollte die Möglichkeit einer stereotaktischen Bestrahlung (konventionell, Gamma-Knife/Cyberknife) geprüft werden [50]. Die Radiatio bzw. Radiochirurgie ist jeweils sehr erfolgreich in der Kontrolle des kortikotropen Tumorwachstums mit > 90 %. Die biochemischen Erfolgsraten sind variabel (Tabelle 13) und die Remission tritt erst nach Jahren ein, sodass obligat eine überbrückende medikamentöse (adrenostatische) Cushing-Therapie erforderlich ist. Diese muss vor der Strahlentherapie begonnen werden. Alle 6–12 Monate sollte der Therapieerfolg der Strahlentherapie durch einen Auslassversuch der adrenostatischen Behandlung überprüft werden.

2012 wurde eine klinische Phase-III-Studie zur Wirkung des Somatostatinanalogons Pasireotid (Signifor®) abgeschlossen, in der gezeigt wurde, dass durch Pasireotid bei etwa 60 % der Patienten eine Absenkung der pathologischen freien Kortisolspiegel um > 50 % und bei etwa 20 % der Patienten eine Normalisierung der freien Kortisolspiegel im Urin nach 6 Monaten erreicht werden konnte [53]. Pasireotid ist zugelassen für die Behandlung des M. Cushing nach erfolgloser Hypophysenoperation. Hauptnebenwirkung ist eine Hyperglykämieneigung, welche bei ⅔ der Patienten auftritt. Das Risiko für einen Diabetes mellitus ist am höchsten bei den Patienten, die schon vor Therapie eine Störung des Glukosestoffwechsels aufweisen.

Durch die EMA zugelassene Therapie des Cushing-Syndroms sind die Adrenostatika Ketokonazol (Hemmung des sidechain cleavage enzyme, der 17,20-Lyase und der 11-β-Hydroxylase) und Metyrapon, ein 11-β-Hydroxylase-Hemmer. Beide haben einen sehr schnellen Wirkungseintritt, sodass sie sich auch zur akuten Therapie eines lebensbedrohlichen Hyperkortisolismus eignen und innerhalb von 48 Stunden auch drastisch erhöhte Plasmakortisolwerte normalisieren können. Eine Kombination von Ketokonazol mit Metyrapon ist pharmakologisch sinnvoll, weil hierdurch die androgenen und mineralokortikoiden Nebenwirkungen von Metyrapon reduziert werden. Prinzipiell bestehen zwei unterschiedliche Therapieansätze: Dosistitration mit Überwachung des Kortisols, welches im Normbereich liegen sollte (z. B. 24-Stunden-Urin-Kortisol;

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 13. Zweitlinientherapien nach erfolgloser 1. Hypophysenoperation oder Cushing-Rezidiv beim Morbus Cushing.

Therapieverfahren	Erfolgswahrscheinlichkeit	Nebenwirkungen/Kommentare
Operation		
2. transsphenoidale Operation	− Remission in 42 % − Persistenz in 58 % − Rekurrenz in 40 % (mittlere Zeit bis zum Rezidiv 42 Monate)	erhöhtes Risiko von HVL- und HHL-Insuffizienz
Bilaterale Adrenalektomie	− 100 % Erfolgsrate − perioperative Mortalität 1 %	− lebenslange Substitution mit Steroidhormonen erforderlich − Nebennierenkrisenrisiko (9,3/100 Patientenjahre)
Strahlentherapie		
Konventionelle fraktionierte Strahlentherapie (45 Gray, 6 Wochen)	− Erwachsene: Remission in bis zu 83 %, 6–60 Monate nach Beginn − Kinder: 78 % Remission nach 9–18 Monaten	− HVL-Insuffizienz in bis zu 70 % − Optikus-Neuropathie in1–2 % − andere Hirnnerven-Neuropathie in 2–4 %
Stereotaktische Strahlentherapie (z. B. Gamma-Knife)	− variable Erfolgsrate (28–86 %) − Rekurrenz bis zu 50 % − Tumorkontrolle in 83–100 %	− HVL-Insuffizienz in bis zu 70 % − Optikus-Neuropathie in1–2 % − andere Hirnnerven-Neuropathie in 2–4 %
Hypophysenadenom-gerichtete Therapie mittels Somatostatinanalogon		
SSTR-5-Modulator Pasireotid (900 µg 2-mal/Tag s. c.)	20 % nach 6 Monaten	− 73 % Hyperglykämie-Ereignisse − Gallenblasensteine − gastrointestinale Nebenwirkungen
Adrenostatische Therapieoptionen		
Ketokonazol (Tagesdosis 400–1200 mg, Mittelwert 700 mg, aufgeteilt in 3 Dosen)	Normalisierung des Hyperkortisolismus in 42–80 %	Nebenwirkungen: Nebenniereninsuffizienz, Pruritus, Leberwerterhöhungen, lebensbedrohliche Lebertoxizität 1 : 15 000
Metyrapon (Tagesdosis 500–6000 mg, aufgeteilt in 4 Dosen)	Normalisierung des Hyperkortisolismus in 50–75 %	Nebenwirkungen: Nebenniereninsuffizienz, gastrointestinale Symptome, Hirsutismus und Akne durch Akkumulation von androgenen Vorstufen, Hypokaliämie, Ödeme, Hypertonie durch Akkumulation von Mineralokortikoidvorstufen

bei Metyrapon ist darauf zu achten, dass der massive Anstieg des Vorläufersteroids 11-Deoxycortisol bei Immunoassays zu Interferenzen führen kann); oder „blockieren und ersetzen“ durch vollständige Blockade der Kortisolsekretion durch Ketokonazol bzw. Metyrapon und gleichzeitige Glukokortikoidersatztherapie.

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid und wirkt als Progesteronantagonist und Glukokortikoidantagonist. Während Mifepriston (Mifegyne®) in Deutschland und anderen europäischen Ländern als „Pille danach“ zugelassen ist, wurde es unter dem Handelsnamen Korlym® von der FDA in den USA zur Therapie bei inoperablem oder erfolglos ope-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

riertem endogenen Cushing-Syndrom zugelassen. Es ist in Europa nicht verfügbar.

Die beidseitige Adrenalektomie ist eine wirksame und mit vertretbaren operativen Risiken verbundene Therapie [54]. Wenn laparoskopisch durchgeführt, ist sie mit einer geringen 30-Tage-Mortalität von 1 % assoziiert. Die Langzeitmortalität von Patienten mit Morbus Cushing nach bilateraler Adrenalektomie ist günstig, auch wenn das Nebennierenkrisenrisiko lebenslang bestehen bleibt und adäquate Patientenschulungen zwingend erforderlich macht. Lebensqualität und psychiatrische Langzeitmorbidität scheint identisch mit derjenigen von Morbus-Cushing-Patienten in Remission nach transsphenoidaler Hypophysenoperation [55].

Beim ektopen Cushing-Syndrom wird, wenn immer möglich, die onkologisch-orientierte R0-Resektion der paraneoplastischen ACTH-Quelle angestrebt. Da der Kortisolexzess typischerweise besonders ausgeprägt ist und die Patienten durch die resultierende hypokaliämische Hypertonie, Hyperglykämie, Immunsuppression und Myopathie sehr gefährdet sind, ist eine zügige adrenostatische Therapie entscheidend. Sie kann mittels Kombination von Ketokonazol und Metyrapon (Metopiron®) in höherer Dosis innerhalb von 24–48 Stunden eine Absenkung des Plasmakortisols in den Normbereich bewirken. Ist eine orale Therapie nicht möglich bzw. nicht sicherzustellen, kann als Heilversuch eine intravenöse Therapie mit dem Anästhetikum und 11-β-Hydroxylase-Hemmer Etomidat (Hypnomidate®) durchgeführt werden. Hierbei werden nichthypnotische Dosen eingesetzt. Die intravenöse Low-dose-Etomidattherapie verwendet eine Infusionsrate von 0,04–0,05 mg/kg per Stunde, was ungefähr 2,5–3 mg/Stunde entspricht. Eine Höherdosierung bis maximal 5 mg/Stunde ist entsprechend der Kortisolwerte möglich ohne ausgeprägte Sedierung. Ein Kortisolabfall wird innerhalb von 12–24 Stunden erzielt. Eine engmaschige Überwachung der Serumkortisolwerte (8-stündlich) zur Vermeidung eines Hypokortisolismus ist initial erforderlich. Eine intravenöse Hydrokortisonsubstitution (0,5–1 mg/Stunde) ist bei vollständiger Blockade der Kortisolsekretion erforderlich (block and replace) und häufig einfacher steuerbar. Der Zielbereich der Serumkortisolwerte in einem Intensivsetting liegt bei 18–28 µg/dl (500–800 nmol/l) [56] und damit deutlich höher als der Zielbereich bei einem nichtakuten Stresszustand (6–10 µg/dl; 150–300 nmol/l). Die Therapie macht eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten erforderlich.

Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und nicht-R0-resektablen Tumoren erhalten eine multimodale Therapie entsprechend der zugrunde liegenden Tumorentität. Sie umfasst systemische Chemotherapie, lokal ablative Verfahren (vor allem bei Lebermetastasierung), chirurgisches Debulking und einen frühzeitigen Einsatz der bilateralen Adrenalektomie.

Hormoninaktive Hypophysenadenome

J. Lehmberg

Eine absolute Indikation zur operativen Therapie der hormoninaktiven Adenome besteht, wenn ein Chiasmasyndrom vorliegt. Die Hypophyseninsuffizienz bedarf auf jeden Fall der Substitution, allerdings sind die Chancen auch gut, dass sich nach einer Resektion des Tumors die Hypophysenfunktion wieder erholt. Daher sollte sehr wohl in dieser klinischen Situation eine Operation erwogen werden, auch wenn die Indikation hier nicht absolut ist. Inzidentalome, dies sind Tumoren die als Zufallsbefund entdeckt werden, können weiter beobachtet werden. Allerdings muss der Patient über die Therapieoption einer frühzeitigen Operation vor Auftreten klinischer Defizite aufgeklärt werden. Die Situation einer primären Inoperabilität tritt heutzutage eigentlich nicht mehr auf, da die transsphenoidale Operation wenig körperlich belastend ist und auch Narkosen extrem sicher sind.

Nutzen und Risiken eines „off-label“ medikamentösen Therapieversuchs sollten kritisch abgewogen werden. Daten aus nichtkontrollierten Studien weisen darauf hin, dass ein Teil dieser Adenome auf den Dopaminagonisten Cabergolin anzusprechen scheint [57]. Eine effektive Therapie ist allerdings immer mit Risiken verbunden.

Hypophysenkarzinome und atypische Hypophysenadenome

W. Rachinger

Nachdem in Einzelfällen beobachtet worden war, dass das Chemotherapeutikum Temozolomid (Temodal®) bei Patienten mit Hypophysenkarzinomen ein Schrumpfen der Tumoren und eine deutliche Reduktion der Hormonproduktion induzierte, wurden

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kleine Studien durchgeführt, um die Wirkung von Temozolomid nicht nur bei Hypophysenkarzinomen, sondern auch bei atypischen Adenomen zu untersuchen. In einer Metaanalyse von bisher 44 publizierten Fällen zeigte sich, dass ein Teil der Patienten auf die Therapie mit Temozolomid anspricht, sodass für die Behandlung dieser aggressiven Hypophysentumoren in Zukunft möglicherweise eine chemotherapeutische Option zur Verfügung steht [58].

Radiotherapie von Hypophysenadenomen

W. Rachinger

Die Indikationen zur Radiotherapie der Hypophysenadenome in der Primärbehandlung oder in der Rezidivsituation sind:

- Hormoninaktive Makroadenome mit Kompression benachbarter Strukturen (besonders Chiasma opticum und Nn. optici) oder hormonaktive Tumoren, die aus klinischen Gründen nicht operativ oder medikamentös behandelt werden können.
- 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.
- Hormonaktive Hypophysenadenome, bei denen postoperativ trotz medikamentöser Behandlung der Hormonspiegel erhöht bleibt.
- Rezidive nach Mikrochirurgie, vor allem wenn sie nach kurzen Intervallen auftreten und zu wiederholten Operationen führen.

Die Technik der Radiotherapie kann unterschiedlich sein: Radiochirurgie am Gamma-Knife, Cyberknife oder am Linearbeschleuniger, stereotaktische fraktionierte Radiotherapie am Linearbeschleuniger oder dreidimensional geplante, konformale Radiotherapie am Linearbeschleuniger. Da die Hypophysenadenome gutartig, aber durch eine kritische Lokalisation zwischen verschiedenen wichtigen funktionellen Strukturen charakterisiert sind, ist eine maximal schonende Behandlung zu bevorzugen.

Es liegen relativ umfangreiche Erfahrungen mit der konventionellen Radiotherapie bei Hypophysenadenomen vor. Zahlreiche Studien dokumentierten die hohe lokale Tumorkontrolle bei hormoninaktiven Tumoren. Hormonaktive Tumoren zeigen in der Regel niedrigere 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:

- Hypophyseninsuffizienz: tritt nach konventioneller Radiotherapie mit einer Häufigkeit von circa 50–60 % auf und wird in der Regel durch eine hypothalamische Insuffizienz verursacht.
- 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.
- Sekundäres Malignom: extrem seltene Komplikation (< 0,5 %), die aber noch Jahrzehnte nach Radiotherapie auftreten kann.
- Neurokognitive Störungen: seltene Komplikationen, bei deren Entwicklung auch die Grunderkrankungen eine wichtige Rolle spielen können.
- Strahlennekrosen im Temporallappen: sehr seltene Komplikation (< 1–2 %), die aber in Einzelfällen sowohl nach der Radiochirurgie als auch nach der konventionellen Radiotherapie beobachtet wurde. 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 dokumentieren, und die Nachbeobachtungszeiten sind zu kurz. Aus diesem Grunde sollte die Radiotherapie immer in speziell ausgewiesenen Zentren mit großer Erfahrung und im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden.

Endokrinologische Verlaufskontrollen

W. Rachinger

Vor jeder Bestrahlung sollte der aktuelle Funktionszustand der Hypophyse evaluiert werden. Zum einen dient dies der Erkennung und – gegebenen-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

falls – Substitutionstherapie 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 bezüglich der Aktivität des Adenoms zu erhalten. Dies beinhaltet bei GH-produzierenden Tumoren neben GH auch IGF-1 und beim ACTH-produzierenden 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 für drei Monate nach stereotaktisch geführter Einzeldosisbestrahlung bzw. sechs Monate nach fraktionierter Radiotherapie und dann im Allgemeinen in jährlichen Intervallen bis zu 10 Jahre nach Bestrahlung erfolgen. Eine Progression der Hypophyseninsuffizienz wurde bis zum 15. Jahr nach fraktionierter Radiotherapie beschrieben. Das Resttumorvolumen wird zu den gleichen Zeitpunkten kernspintomografisch bestimmt, solange dies für sinnvoll erachtet wird.

Neurochirurgische Therapie der Kraniopharyngeome und anderer sellärer Raumforderungen

J. Lehmberg

Kraniopharyngeome sind langsam wachsende, oft zystische Tumoren. Operativ sind sie eine Herausforderung, da wichtige anatomische Strukturen wie die Nn. optici den klassischen operativen Korridor verlegen und die kleinen blutversorgenden Gefäße für die Nn. optici, die Hypophyse und den Hypophysenstiel an der Tumorkapsel fest adhärent sein können. Die Lage des Tumors in der Mittellinie und auch in direkter, gerader Trajektorie bei der transnasalen Operation lässt auch das Kraniopharyngeom zum idealen Kandidaten für den rein endoskopischen transnasalen Zugang werden. So können Patienten mit Kraniopharyngeom geheilt werden, mit weiter geringer werdendem Risiko postoperativer Defizite wie Visusminderung oder Gesichtsfeldausfall und Hypophyseninsuffizienz [59]. Bei ausgedehnten Tumoren kann auch ein kombiniertes Vorgehen mit mikroskopischer transsphenoidaler und transkranieller Operation notwendig werden.

Aufgrund des Risikos einer Schädigung der Sehnerven und der Hypophyseninsuffizienz während der operativen Resektion von Kraniopharyngeomen wurden oft konservativere Herangehensweisen gewählt. Hier sind insbesondere die Zystenpunktion und die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts bei Hydrocephalus occlusus zu nennen. Auch ist die stereotaktische Strahlentherapie eine Alternative zur Operation. Randomisierte Studien, die die unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten prospektiv vergleichen, sind in der Literatur nicht zu finden.

Hypothalamische und zerebrale Defizite bei Kraniopharyngeomen

J. Lehmberg

Hypothalamische und zerebrale Defizite lassen sich nur sehr schwer therapieren. Diese bestimmen die massiv und dauerhaft eingeschränkte Lebensqualität bei etwa 20 % der Patienten mit Kraniopharyngeomen. Hypothalamische Läsionen verursachen Störungen der Merkfähigkeit, des Antriebs und der Persönlichkeit. Ein Diabetes insipidus ist nur schwer zu kontrollieren, wenn Patienten das Durstgefühl verloren haben. Viele dieser Patienten können auch die Nahrungsaufnahme und ihren Nahrungsbedarf nicht mehr kontrollieren, woraus eine hypothalamische Adipositas, die wenig oder gar nicht therapierbar ist, resultiert.

Bei mnestischen Störungen der Patienten ist die Wichtigkeit einer Schulung der Familienangehörigen besonders hervorzuheben. Die Re-Integration dieser Patienten in die Gesellschaft kann durch entsprechende Rehabilitationsmaßnahmen, Sonderförderungen und insbesondere Hilfe durch Selbsthilfegruppen erreicht werden. Die Rolle der Familie kann gar nicht genug betont werden, da die Patienten, verursacht durch ihre Defizite, gar nicht in dem Maße für sich selbst eintreten können, wie es nötig wäre.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Radiotherapie

J. Lehmberg

Neben dem Goldstandard der Operation bietet die Hochpräzisionsstrahlentherapie eine Alternative. Nach inkompletter Resektion oder dem Rezidiv ist sie meist die Therapie der Wahl. Bei Kindern sollte die Möglichkeit einer Protonentherapie evaluiert werden. Es werden der Tumor, Tumorzysten und ein Sicherheitssaum von 1–2 mm behandelt. Die lokale Kontrolle kann bei über 95 % liegen [60]. Die Notwendigkeit einer lebenslangen Nachkontrolle bleibt nach der Strahlentherapie wie nach jeder anderen Therapie unberührt.

Hormonsubstitutionstherapie

C. J. Auernhammer

Bei Insuffizienz der hypophysären Partialfunktionen muss sowohl präoperativ als auch postoperativ substituiert werden. Im Gegensatz zu Hypophysenadenomen resultieren nach primärer Kraniopharyngeomtherapie (Operation, Radiatio) bei der überwiegenden Mehrheit von Kindern und Jugendlichen hypothalamo-hypophysäre Defizite. Insbesondere gilt dies nach Versuchen der radikalen Tumorentfernung. Ist dagegen, wie in den meisten Fällen von Hypophysenadenomen, die transsphenoidale Operation möglich, so ist mit einer weiteren Verschlechterung der HVL-Funktionen 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 mit einer 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)

C. J. Auernhammer

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 erst nach etwa 6 Wochen erfolgt eine elektive Evaluation der postoperativen Hypophysenfunktion. Nach Vorstellung beim Endokrinologen und Testung der Hypophysenfunktion kann dann über die Notwendigkeit einer dauerhaften Therapiefortführung oder ein Absetzen entschieden werden. Die endogene Kortisolproduktion beträgt 6–11 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag. Die orale Bioverfügbarkeit von Hydrokortison ist 95 %, die Serumhalbwertszeit 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 zwei Drittel der Tagesdosis am Morgen eingenommen werden. Beispiele für Substitutionsschemata sind etwa 10 mg–10 mg–5 mg oder 10 mg–5 mg–5 mg täglich p. o. Alternativ hierzu steht das retardierte Hydrokortisonpräparat Plenadren® zur Verfügung, welches einmal täglich morgens eingenommen wird.

Das Therapiemonitoring erfolgt allein durch anamnestische und klinische Zeichen des Hypokortisolismus bzw. des Hyperkortisolismus. In Stresssituationen muss eine empirisch belegte adäquate Dosisanpassung von Hydrokortison erfolgen, so z. B. bei fieberhaften Infekten eine Verdoppelung bis Verdreifachung der oralen Tagesdosis, bei Operationen 100 mg Hydrokortison i. v. und situationsadaptierte Dosisreduktion in den ersten postoperativen Tagen, bei Beatmungs- und Intensivpflichtigkeit 200 mg Hydrokortison pro Tag kontinuierlich i. v. sowie bei einer Entbindung 100 mg Hydrokortison i. v. [61–63].

Detaillierte Informationen zur Stressdosisanassung von Hydrokortison bei medizinischen Eingriffen finden sich auch auf der Homepage der *Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie* (DGE) unter „Hydrocortison Anpassung bei medizinischen Eingriffen“ http://www.endokrinologie.net/krankheiten-nebenniereninsuffizienz.php

Die Patienten müssen entsprechend geschult werden bzgl. physiologischer Funktion der Nebennieren und Stressdosisanpassung von Hydrokortison (http://adrenals.eu/de/hpa-axis/) sowie bzgl. der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Symptome einer Addison-Krise (http://adrenals.eu/de/was-ist-eine-addison-krise/) und der Notfallmedikation mit Hydrokortison zur Eigeninjektion (http://adrenals.eu/de/wie-funktioniert-die-notfallspritze/); die Schulung sollte auch die Angehörigen für Fremdhilfe (http://adrenals.eu/de/betreuer-bei-einer-addison-krise/) mit einbeziehen. Außerdem müssen die Patienten einen Notfallausweis (http://www.endokrinologie.net/files/download/glukokortikoide-notfallausweis.pdf) bzw. eine Notfallkarte (http://www.endokrinologie.net/files/download/glukokortikoide-notfallkarte.pdf) erhalten sowie als zusätzliche Notfallmedikation Hydrokortison zur Eigeninjektion rezeptiert bekommen (http://adrenals.eu/de/wie-funktioniert-die-notfallspritze/). Bei Verdacht auf eine Nebennierenkrise erfolgt – ohne weitere Verzögerung durch Diagnostik – die sofortige intravenöse Gabe von Hydrokortison. Bei gastroenteritischen Krankheitsbildern mit Vomitus und Diarrhoe muss ebenfalls zügig eine intravenöse Substitutionstherapie mit Stressdosis erfolgen; eine initiale Gabe von Hydrokortison 100 mg i. v. ist auch hier empfehlenswert.

Detaillierte Informationen zur Stressdosisanassung von Hydrokortison bei Notfallgabe finden sich auch auf der Homepage der *Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie* (DGE) unter „Informationen zur Hydrocortison Notfallgabe“ http://www.endokrinologie.net/files/download/glukokortikoide-hydrocortison.pdf

L-Thyroxin

C. J. Auernhammer

Vor Gabe von L-Thyroxin bei sekundärer Hypothyreose muss immer eine latente Nebennierenrindeninsuffizienz ausgeschlossen bzw. gegebenenfalls substituiert werden, da eine solche durch die Gabe von Schilddrüsenhormon demaskiert und verstärkt 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. Dagegen ist fT4 bei sekundärer Hypothyreose immer erniedrigt.

Die Substitutionstherapie erfolgt mit L-Thyroxin in körpergewichtsadaptierter Dosis von im Mittel 1,6 µg/kg Körpergewicht (Range: 1,5 ± 0,3 µg/kg Körpergewicht). Als Zielbereich sollte ein im oberen Normbereich gelegener fT4-Serumspiegel > 1,4 ng/ml angestrebt werden [64]. Die orale Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin ist 80 %, kann aber für verschiedene Präparate unterschiedlich sein; 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 die Substitution muss entsprechend angepasst werden.

Sexualhormone

Substitutionstherapie beim Mann

C. J. Auernhammer

Eine Androgensubstitution beim Mann mit sekundärem Hypogonadismus ist indiziert – die Indikationsstellung, Therapiedurchführung und -überwachung sollte entsprechend aktuellen Leitlinienempfehlungen durchgeführt werden [65, 66]. Therapieziel ist die Anhebung der 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 Testosteron-Gelen in Dosierungen von 25–50 mg pro Tag auf die Haut oder von 60–120 mg zum Auftragen in der Achselhöhle sowie die dreimonatliche intramuskuläre Gabe von Testosteronundecanoat 1000 mg gluteal i. m. als Depotpräparat bewährt. Weitere Therapieoptionen stellen Testosteronpflaster zur Applikation auf die Haut außerhalb des Genitalbereichs oder bukkal einzubringende Testosterontabletten dar. Das kurz wirksame Testosteronenanthat i. m. oder Testosteronundecanoat p. o. stellen dagegen keine primär zu empfehlenden Therapieoptionen dar. Das Monitoring der Testosteronsubstitution sollte entsprechend den publizierten Leitlinien der *Endocrine Society* erfolgen und beinhaltet unter anderem die regelmäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens und die digitalrektale Untersuchung [66].

Bei Männern mit Kinderwunsch und sekundärem Hypogonadismus besteht bei der Gonadotropintherapie (hCG/hMG-Therapie) ein sehr gutes Thera-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

pieansprechen mit Erfolg 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 subkutane Applikation der Gonadotropine dreimal pro Woche selbst durch. Bei Kinderwunsch muss eine gleichzeitige Testosteronsubstitution unbedingt abgesetzt werden, da diese kontraproduktiv ist.

Substitutionstherapie bei der Frau

C. J. Auernhammer

Die Östrogensubstitution bei der jüngeren Frau mit sekundärem Hypogonadismus ist bis zum Erreichen des mittleren Menopausealters 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 mit 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 beidseitiger Adnexektomie sowie Frauen mit Hypophyseninsuffizienz oder Nebennierenrindeninsuffizienz können einen Androgenmangel aufweisen und können unter einer Androgenmangelsymptomatik mit Libidoverlust im Sinne eines „Hypoactive Sexual Desire Syndromes“ (HSDS) leiden. Derzeit stehen keine zugelassenen Medikamente zur Therapie des HSDS zur Verfügung.

Ein Positionspapier der *Endocrine Society* von 2014 [67] spricht sich derzeit gegen die Diagnosestellung einer Androgendefizienz bei Frauen und gegen eine Substitution mit Testosteron oder DHEAS bei Frauen aus und stellt zunächst weiteren Forschungsbedarf fest.

Von der EMA wurde in Europa 2012 die Zulassung für das transdermale Testosteronpflaster (Intrinsa®) entzogen und das Präparat vom Markt genommen wegen unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit; die FDA hatte in den USA dagegen wegen fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit generell nie eine diesbezügliche Zulassung erteilt gehabt.

Wachstumshormon

C. J. Auernhammer

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 Mangel wird als adulter Wachstumshormonmangel bezeichnet. Die Diagnosestellung durch spezielle endokrinologische Funktionstests und die Therapieeinleitung/-überwachung müssen durch den Endokrinologen erfolgen und entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen durchgeführt werden [68]. Die Wachstumshormonsubstitution beim Erwachsenen hat eine Normalisierung des IGF-1-Serumspiegels zum Ziel und zeigt unter anderem positive Effekte auf Körperzusammensetzung, kardiovaskuläres Risikoprofil und Lebensqualität. Prospektive Studiendaten bezüglich einer günstigen Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität durch die Wachstumshormonsubstitution beim Erwachsenen stehen noch aus; retrospektive Studien deuten jedoch auf eine Normalisierung des Mortalitätsrisikos unter Wachstumshormonsubstitution hin [69].

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 [68].

Desmopressin

C. J. Auernhammer

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 (à 0,1 mg/0,2 mg) p. o. oder der besser bioverfügbaren Desmopressin-Schmelztabletten (à 60/120/240 µg) sublingual möglich. Initial erfolgt eine Dosierung zur Nacht, einige Patienten benötigen zusätzlich

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

eine Dosierung am Morgen. Gewicht und Serumnatriumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden; eine rasche Gewichtszunahme oder Hyponatriämie ist häufig Ausdruck einer Überdosierung.

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

S. Bechtold-Dalla Pozza

Raumforderungen im Bereich der Sella und parasellär stellen 8–10 % der pädiatrischen Hirntumoren dar [70]. Die Klinik hängt wie beim Erwachsenen von der Tumorgröße und -lokalisation ab. Im Kindesalter sollte die Kombination von Kopfschmerzen, Sehstörungen, vermindertem Wachstum und Polydipsie/Polyurie unbedingt an einen hypophysären Tumor denken lassen [71]. Auch unerklärte Gewichtssteigerung, Schwindel und Hörstörungen können auftreten. Hypophysäre Tumoren sind selten maligne, haben aber aufgrund ihrer Lokalisation eine signifikante Morbidität. Knapp 3 % der hypophysären Tumoren produzieren keine Hormone und werden daher erst spät als Makroadenome entdeckt.

Es ist wenig über den genetischen Hintergrund von spontanen hypophysären Tumoren bekannt, aber im Kindesalter liegt ihnen häufiger als im Erwachsenenalter eine genetische Ursache zugrunde, wie MEN Typ 1, Carney-Komplex, familiäres isoliertes Hypophysenadenom oder McCune-Albright-Syndrom. Bei Kindern finden sich hauptsächlich zwei Arten hypophysärer Tumoren: das Kraniopharyngeom und das Adenom, das verschiedene Hormone produzieren kann [72].

Kraniopharyngeome

S. Bechtold-Dalla Pozza

Das Kraniopharyngeom ist ein Fehlbildungstumor, der von ektodermalen Resten der Rathke‘schen Tasche ausgeht. Es stellt den häufigsten Tumortyp bei hypophysärer Raumforderung im Kindesalter dar und liegt intrasellär oder suprasellär. Auf das Kraniopharyngeom entfallen ca. 6–13 % aller intrakraniellen Tumoren und 55–90 % aller intrasellären Tumoren im Kindesalter [73]. Die Diagnose wird mit einem Altersgipfel zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr gestellt. Nach dem deutschen Krebsregister liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 8,6 Jahren, mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 93 % [74]. Eine Wachstumsstörung besteht meist schon circa ein Jahr vor der Diagnosestellung. In einer Analyse retrospektiver Daten konnte gezeigt werden, dass bereits am Ende des ersten Lebensjahres eine pathologische Wachstumsgeschwindigkeit bestanden hatte [75].

Histologisch findet man beim Kraniopharyngeom im Kindesalter neben dem papillären zumeist den adamantinösen Typus mit einer Mischung aus zystischen und soliden Anteilen. Mehr als 70 % dieser Kraniopharyngeome zeigen eine Mutation im β-Catenin-Gen [71].

Therapie der Wahl ist eine operative Entfernung des Tumors. Ist dies nicht möglich, steht neben einer Radiotherapie auch eine intrazystische Gabe von Interferon-α zur Verfügung [76]. Nach der Resektion des Kraniopharyngeoms kommt es selten zur vollständigen Genesung. 85–95 % der Patienten zeigen multiple endokrine Ausfälle (87 % Hypothyreose, 81 % Wachstumshormonmangel, 81 % Diabetes insipidus, 78 % Hypokortisolismus und 46 % Hypogonadismus) [77]. Die entsprechenden Hormone müssen dann substituiert werden. Ein Teil der Kinder mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel wächst dennoch normal, sodass die Entscheidung für eine Wachstumshormontherapie individuell getroffen werden muss. Zumeist entwickeln aber die Patienten zeitlich verzögert eine Wachstumsstörung, sodass eine enge klinische Verfolgung des Wachstums und weiterer anthropometrischer Daten notwendig ist.

Etwa die Hälfte der Patienten mit sellärer und/oder parasellärer Raumforderung entwickelt durch Hyperphagie und Bewegungsmangel eine Adipositas. Risikofaktoren hierfür sind der Grad des Übergewichts bei Diagnosestellung und eine hypothalame Beteiligung [74, 77]. Hierdurch erhöht sich auch das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Des Weiteren sind neuropsychologische und ophthalmologische Kontrollen, Evaluation des Schlafverhaltens sowie die Erfassung der Lebensqualität notwendig [78].

Hypophysenadenome

S. Bechtold-Dalla Pozza

Hypophysäre Adenome sind im Kindesalter sehr selten und treten zumeist sporadisch auf. Genetische Auffälligkeiten mit Mutationen im GNAS-,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

PTTG-, HMGA2- sowie FGFR-4-Gen sind beschrieben worden [79]. 3 % aller intrakraniellen Tumoren im Kindesalter entfallen auf hypophysäre Adenome, wobei es bei 50–80 % zu Gesichtsfeldausfällen und Sehstörungen und in 75–95 % der Fälle zu hypophysären Insuffizienzen kommt, vor allem Kinder unter 10 Jahren betreffend.

Am häufigsten sind ACTH-produzierende Tumoren, gefolgt von Prolaktin- und Wachstumshormon-pro-

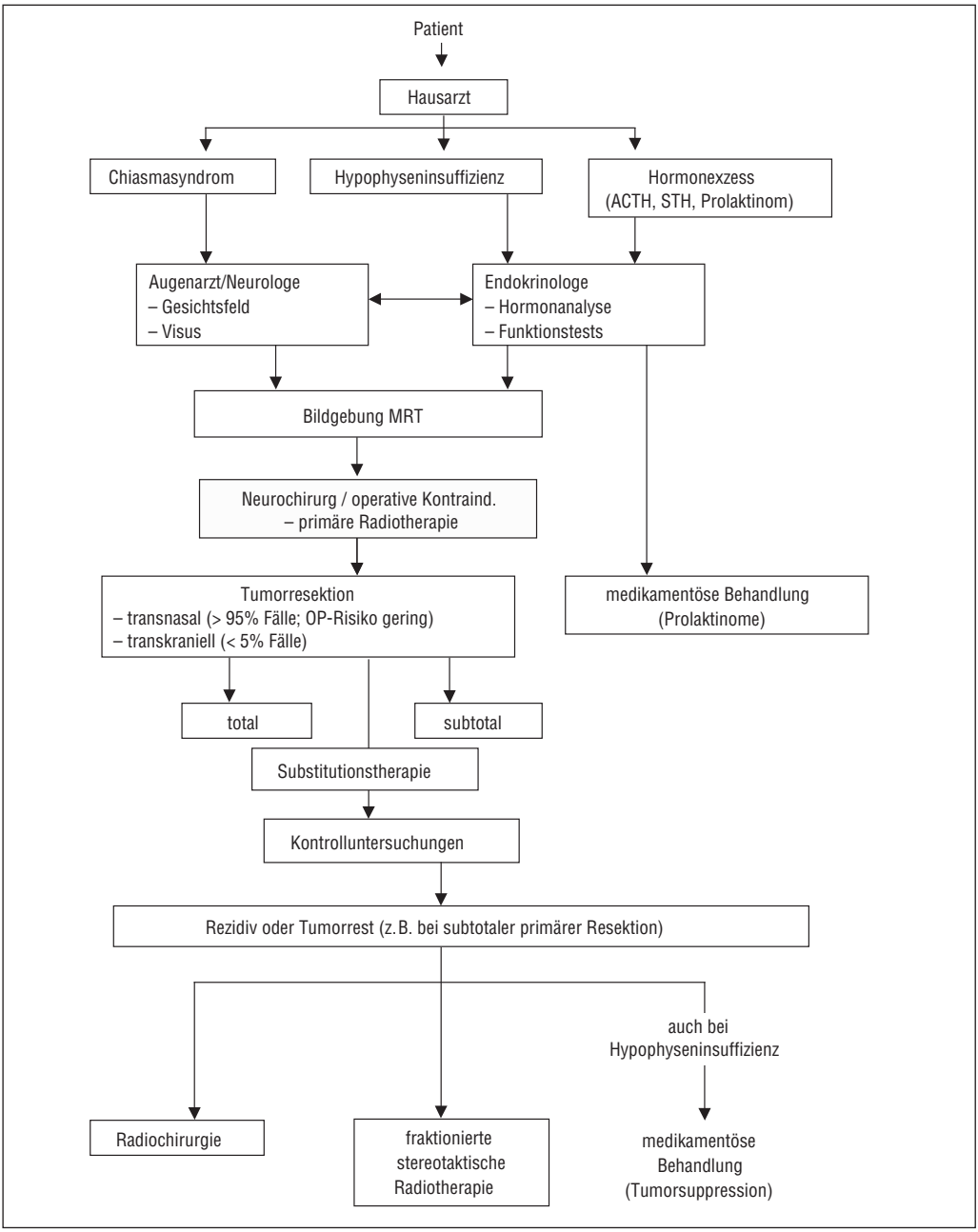


Abbildung 1. Interdisziplinäres Management von Patienten mit Hypophysentumoren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

duzierenden Adenomen. Mit zunehmendem Alter der Kinder werden aber Prolaktin- und Wachstumshormon-produzierende Adenome häufiger [79].

ACTH-produzierende Adenome finden sich primär bei prä- und frühpubertären Kindern. Die höchste Inzidenz für einen Morbus Cushing liegt bei einem Alter von 14 Jahren. Die Kinder fallen durch Wachstumsstillstand und Gewichtszunahme auf und können Symptome wie Kopfschmerzen, Hypertonus, Glukoseintoleranz, Pubertätsverzögerung, Entwicklungsbeschleunigung und Virilisie-

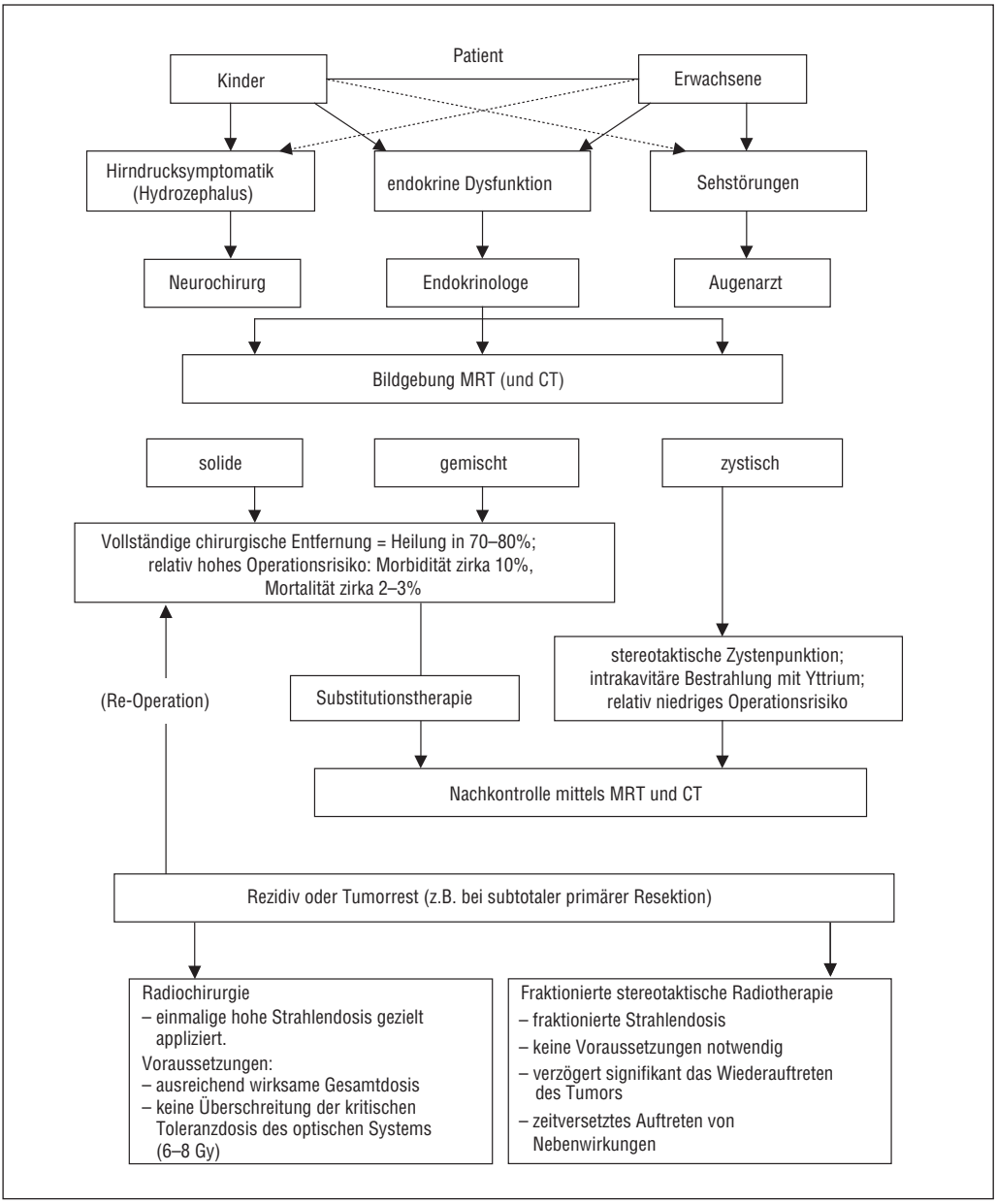


Abbildung 2. Interdisziplinäres Management von Patienten mit Kraniopharyngeomen und anderen sellären Raumforderungen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

rung zeigen. Zumeist handelt es sich um ein Mikroadenom der Hypophyse, das häufig lateral liegt. Jungen sind häufiger als Mädchen davon betroffen. Makroadenome können den Sinus cavernosus infiltrieren und eine frühe Manifestationsform des MEN Typ 1 oder McCune-Albright-Syndroms darstellen.

Wachstumshormon-produzierende Adenome machen im Kindesalter nur 5–10 % der Hypophysenadenome aus. Bei offenen Wachstumsfugen zeigen sich eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit und ein dadurch bedingt abnormes Längenwachstum. Bei verschlossenen Fugen finden sich Zeichen der Akromegalie. Meist liegt eine isolierte Mehrproduktion von Wachstumshormon in der Hypophyse vor. Selten treten sie im Zusammenhang mit einem MEN Typ 1, McCune-Albright-Syndrom, einer Neurofibromatose, tuberösen Hirnsklerose oder dem Carney-Komplex auf. Bei Kindern muss bei vermehrtem Wachstum differenzialdiagnostisch auch an Syndrome wie Wiedemann-Beckwith, adrenogenitales Syndrom, Hyperinsulinismus, Marfan, fragiles X, Pubertas praecox, Östrogenrezeptormutationen, Sotos oder Weaver gedacht werden.

Prolaktinome haben den Erkrankungsgipfel jenseits des Kindesalters. Bei präpubertären Kindern können Wachstumsstörungen, Kopfschmerzen und Gesichtsfeldeinschränkungen auftreten. Häufige Symptome bei Mädchen sind eine verzögerte Pubertätsentwicklung und Amenorrhoe. Bei Buben wird der Tumor meist später erkannt und ist dann deutlich größer, weshalb häufiger neurologische und ophthalmologische Auffälligkeiten neben Wachstums- und Pubertätsstillstand auftreten. Prolaktinome treten auch häufiger im Zusammenhang mit MEN Typ 1, Carney-Komplex oder familiären isolierten Hypophysenadenomen auf.

Allgemein muss bei Kindern und Jugendlichen die Betreuung und 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 zu vermeiden, ist eine möglichst frühzeitige Vorstellung beim Spezialisten notwendig.

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen zusammenfassend das interdisziplinäre Vorgehen bei der Diagnostik und Therapie auf.

Literatur

1 Sanno N, Teramoto A, Osamura RY et al (2003) Pathology of pituitary tumors. Neurosurg Clin N Am 14: 25–39, vi.
2 Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M et al (2007) Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol 156(2): 203–216
3 Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al (2004) The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 101: 613–619
4 Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T et al (2010) Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. J Clin Endocrinol Metab 95(9): 4268–4275
5 Garnett MR, Puget S, Grill J et al (2007) Craniopharyngioma. Orphanet Journal of Rare Diseases 2: 18
6 Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M et al (2016) Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. Endocr Pathol 27: 104–114
7 DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU et al (2004) Pathology and Genetics of tumors of Endocrine Organs. In: Kleihues P, Sobin LH (eds) World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon
8 Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P et al (2017) From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. Endocr Relat Cancer 24: C5–C8
9 Trouillas J, Roy P, Sturm N et al (2013) A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. Acta Neuropathol 126: 123–135
10 Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV 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
11 Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al (1997) Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 276: 404–407
12 Falchetti (2017) Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. F1000Res 6(pii): F1000 Faculty Rev-73
13 Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P et al (2010) Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. J Clin Endocrinol Metab 95(11): E373–E383
14 Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J et al (2015) Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab 100(9): E1242–1254
15 Schernthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA (2016) MEN1, MEN4 and Carney Complex: Pathology and molecular genetics. Neuroendocrinology 103: 18–31

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

16 Song Z-J, Reitman ZJ, Ma Z-Y et al (2016) The genome-wide mutational landscape of pituitary adenomas. Cell Research 26: 1255–1259
17 Fukuoka H, Takahashi Y (2014) The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. Neurol Med Chir 54: 943–957
18 Luomaranta T, Raappana A, Saarela V et al (2017) Factors Affecting the Visual Outcome of Pituitary Adenoma Patients Treated with Endoscopic Transsphenoidal Surgery. World Neurosurg 105: 422–431
19 Jaffe CA (2006) Clinically non-functioning pituitary adenoma. Pituitary 9: 317–321
20 Malgulwar PB, Nambirajan A, Pathak P et al (2017) Study of β-catenin and BRAF alterations in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas: mutation analysis with immunohistochemical correlation in 54 cases. J Neurooncol 133(3): 487–495
21 Janzer RC, Burger PC, Giangaspero F et al (1999) Craniopharyngioma. In: Kleihues P, Cavanee WK (eds) Pathology and Genetics of tumours of the central nervous system. International agency for Research on Cancer IARC Press, Lyon
22 Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA et al (1998) The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg 89: 547–551
23 Müller HL, Kaatsch P, Warmuth-Metz M et al (2003) Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Diagnostische und therapeutische Strategien. Monatsschr Kinderheilkd 151: 1056
24 Peuskens J et al (2014) The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 28(5): 421–453
25 Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M (2017) The genetic background of acromegaly. Pituitary 20(1): 10–21
26 Petroff D et al (2015) The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. J Clin Endocrinol Metab 100(10): 3894–3902
27 Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG et al (2015) The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol 173(5): 655–664
28 Steffensen C, Pereira AM, Dekkers OM et al (2016) Diagnosis of endocrine disease: Prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 175(6): R247–R253
29 Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 93(5): 1526–1540
30 Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al; Endocrine Society (2011) Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(4): 894–904
31 Schopohl J, Losa M, König A et al (1986) Combined pituitary function-test with four hypothalamic releasing hormones. Klin Wochenschr 64: 314–318
32 Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A et al (2002) Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. J Clin Endocrinol Metab 87(2): 581–588
33 Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC et al (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
34 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al; Endocrine Society (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(2): 273–288
35 Findling JW, Raff H (2006) Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 91(10): 3746–3753
36 Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 93(5): 1526–1540
37 Allolio B, Günther RW, Benker G 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
38 Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N et al (2010) Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. J Clin Endocrinol Metab 95(3): 1207–1219
39 Grant P, Whitelaw B, Barazi S et al (2014) Retraction: Salt and water imbalance following pituitary surgery. Eur J Endocrinol 171(6): Z1
40 Elster AD (1993) Modern imaging of the pituitary. Radiology 187: 1–14
41 Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al (2006) Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 65: 265–273
42 Schade R, Andersohn F, Suissa S et al (2007) Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 356(1): 29–38
43 Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al (2007) Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med 356(1): 39–46
44 Drake WM et al (2014) A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. J Clin Endocrinol Metab 99(1): 90–96
45 Molitch ME (2015) Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol 172(5): R205–213
46 Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al; Acromegaly Consensus Group (2010) A consensus on criteria

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 95(7): 3141–3148
47 Giustina A et al (2014) Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol 10(4): 243–248
48 Melmed S, Colao A, Barkan A et al; Acromegaly Consensus Group (2009) Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab 94(5): 1509–1517
49 Gadelha MR et al (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2(11): 875–884
50 Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al (2008) Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 93(7): 2454–2462
51 Petersenn S, Beckers A, Ferone D et al (2015) Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol 172(6): R227–239
52 Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W et al (2013) Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. Eur J Endocrinol 170(2): 283–292
53 Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al (2012) A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 366(10): 914–924
54 Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A et al (2013) Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab 98(10): 3939–3948
55 Oßwald A, Plomer E, Dimopoulou C et al (2014) Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. Eur J Endocrinol 171(2): 209–215
56 Preda VA, Sen J, Karavitaki N et al (2012) Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. Eur J Endocrinol 167(2): 137–143
57 Greenman Y, Stern N (2009) Non-functioning pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23(5): 625–638
58 Raverot G, Castinetti F, Jouanneau E et al (2012) Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 76(6): 769–775
59 Wannemuehler TJ, Rubel KE, Hendricks BK et al (2016) Outcomes in transcranial microsurgery versus extended endoscopic endonasal approach for primary resection of adult craniopharyngiomas. Neurosurg Focus 41(6): E6
60 Harrabi SB, Adeberg S, Welzel T et al (2014) Long term results after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with craniopharyngioma: maximal tumor control with minimal side effects. Radiat Oncol 9: 203
61 Quinkler M, Hahner S (2012) What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? Clin Endocrinol (Oxf) 76(1): 21–25
62 Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC et al (2016) Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. Am J Med 129: 339.e1–339.e9
63 Bornstein SR, Allolio B et al (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101: 364–389
64 Slawik M, Klawitter B, Meiser E et al (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
65 Cunningham GR, Toma SM (2011) Clinical review: Why is androgen replacement in males controversial? J Clin Endocrinol Metab 96(1): 38–52
66 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al; Task Force, Endocrine Society (2010) Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 95(6): 2536–2559
67 Wierman ME, Arlt W, Basson R et al (2014) Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 99(10): 3489–3510
68 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al; Endocrine Society (2011) Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(6): 1587–1609
69 Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI et al (2011) Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. J Clin Endocrinol Metab 96(10): 3151–3159
70 Schroeder JW, Vezina LG (2011) Pediatric sellar and suprasellar lesions. Pediatr Radiol 41: 287–298
71 Müller HL (2010) Childhood craniopharyngeoma – current concepts in diagnosis, therapy and follow up. Nat Rev Endocrinol 6: 609–618
72 Harrington MH, Casella SJ (2012) Pituitary tumors in childhood. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 19: 63–67
73 Delman BN (2009) Imaging of pediatric pituitary abnormalities. Endocrinol Metab Clin North Am 38: 673–698
74 Müller HL (2010) Childhood craniopharyngeoma: current controversies on management in diagnostics, treatment and follow-up. Expert Rev Neurother 10: 515–524
75 Müller HL, Emser A, Faldum A et al (2004) Longitudinal study on growth and body mass index before and

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

after diagnosis of childhood craniopharyngeoma. J Clin Endocrinol Metab 89: 3298–3305
76 Kilday JP, Caldarelli M, Massimi L et al (2017) Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. Neuro Oncol doi: 10.1093/neuonc/nox056 [Epub ahead of print]
77 Müller HL, Gebhardt U, Teske C et al (2011) Postoperative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngeoma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-years follow-up. Eur J Endocrinol 165: 17–24
78 Jacola LM, Conklin HM, Scoggins MA et al (2016) Investigating the role of hypothalamic tumor involvement in sleep and cognitive outcomes among children treated for craniopharyngeoma. J Pediatr Psychol 41(6): 610–622
79 Keil MF, Stratakis SA (2008) Pituitary Tumors in Childhood: an update in their diagnosis, treatment and molecular genetics. Exp Rev Neurother 8(4): 563–574

Weitere Literatur

80 Auernhammer CJ, Vlotides G (2007) Anterior pituitary hormone replacement therapy – a clinical review. Pituitary 10(1): 1–15
81 Freda PU, Wardlaw SL (1999) Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 84: 3859–3866
82 Growth Hormone Research Society; Pituitary Society (2004) 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. J Clin Endocrinol Metab 89(7): 3099–3102
83 Müller HL (2011) Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab 96(7): 1981–1991
84 Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA et al (2007) Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 92(12): 4598–4601
85 Neggers SJ, van der Lely AJ (2009) Somatostatin analog and pegvisomant combination therapy for acromegaly. Nat Rev Endocrinol 5(10): 546–552
86 Ortmann O, Dören M, Windler E; Association of Scientific Medical Societies in Germany AWMF (2011) Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT). Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. Arch Gynecol Obstet 284(2): 343–355
87 Tritos NA, Biller BM, Swearingen B (2011) Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol 7(5): 279–289

Anmerkungen

Dieses Kapitel stützt sich auf das Kapitel „Hypophysentumoren und Kraniopharyngeome“ im Manual „Hirntumoren und primäre Tumoren des Rückenmarks“ des Tumorzentrums München, 4. Auflage 2016, mit Modifikationen und Kürzungen. Dieses sollte 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 30622-7460
E-Mail: stalla@psych.mpg.de
E-Mail: schaaf@psycg.mpg.de
www.psych.mpg.de/endo
http://www.men1.de/index.html

LMU, Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
(M. Reincke, J. Schopohl)
Ziemssenstraße 1, 80336 München
E-Mail: martin.reincke@med.uni-muenchen.de
E-Mail: jochen.schopohl@med.uni-muenchen.de

LMU, Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Medizinische Klinik IV (C. J. Auernhammer)
Neurochirurgische Klinik (W. Rachinger)
Marchioninistraße 15, 81377 München
E-Mail: christoph.auernhammer@med.uni-muenchen.de
E-Mail: Walter.Rachinger@med.uni-muenchen.de

Klinikum rechts der Isar der TU München
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
(J. Lehmberg)
Ismaninger Straße 22, 81675 München
E-Mail: jens.lehmberg@tum.de

Dr. von Haunersche Kinderklinik der
LMU München
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
(S. Bechtold-Dalla Pozza)
Tel. 089 5160-2811

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Fax 089 5160-2894
E-Mail: Susanne.Bechtold@med.uni-muenchen.de

O.-A. Müller
Praxis: Georg-Reismüller-Str. 7, 80999 München
Tel. 089 8189683-0 und 08131 6119-350
E-Mail: kontakt@dachau-med.de

Netzwerk für Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e. V.
Geschäftsstelle
Waldstraße 53, 90763 Fürth
Tel. 0911 9792009-0
Fax 0911 9792009-79
E-Mail: netzwerk@glandula-online.de
www.glandula-online.de

Regionalgrupe München des Netzwerk
Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.
Frau Marianne Reckeweg
Maxhofstraße 45, 81475 München
E-Mail: m.reckeweg@t-online.de
www.hypophyse-muenchen.de

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
Geschäftsführer: Martin Then
Hopfengartenweg 19, 90518 Altdorf
Tel. 09187 9742411
Fax: 09187 9742471
E-Mail: info@endoscience.de
E-Mail: dge@endokrinologie.net
www.endokrinologie.net

Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und
Hypophysentumore der DGE
www.endokrinologie.net/ag-hypophyse.php

Deutsches Akromegalie-Register
www.akromegalie-register.de

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Tumoren der Nebenniere

F. Beuschlein, N. Reisch, O.-A. Müller, K. Hallfeldt, R. Ladurner, M. Reincke

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

Von der Nebennierenrinde können endokrin inaktive Tumoren (als häufig zufällig entdeckte sog. Inzidentalome), endokrin aktive, benigne Adenome (Produktion von Kortisol, Aldosteron, Androgenen oder Östrogenen) sowie Nebennierenrindenkarzinome ausgehen. Im Nebennierenmark finden sich benigne und maligne Phäochromozytome. Zudem kann die Nebenniere Ort metastatischer Absiedelungen anderer Primärtumoren sein.

Nebennierenzufallstumor (Inzidentalom)

Als Inzidentalome werden asymptomatische Tumoren bezeichnet, die in einer aus anderem Grund durchgeführten abdominellen Bildgebung als Zufallsbefund entdeckt werden [1]. Ein Nebennierenzufallstumor findet sich bei etwa 1–4 % der bildgebenden Untersuchungen des Abdomens [1], die Prävalenz steigt dabei mit dem Alter: Während bei Unter-30-Jährigen in 0,2 % der Fälle Inzidentalome entdeckt werden, steigt dieser Anteil bei Über-70-Jährigen auf 6,9 % [2]. Es ist anzunehmen, dass durch häufiger durchgeführte Bildgebung und sensitivere Techniken zunehmend mehr Inzidentalome diagnostiziert 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 Mehrheit 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 vor geplanter Adrenalektomie.

In chirurgischen Serien werden in bis zu 5 % der Inzidentalome Karzinome diagnostiziert, bei etwa 2,5 % Metastasen anderer Primärtumoren [3]. Die Wahrscheinlichkeit der Malignität steigt dabei 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 % und bei einer Größe über 6 cm liegt die Malignitätswahrscheinlichkeit bei über 25 % [3, 4].

Diagnostik

Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie und ENSAT soll das Ziel der Diagnostik sein, bereits bei der Erstvorstellung eine definitive Diagnose zu erreichen, um längerfristige Verlaufskontrollen zu vermeiden [5].

Eine endokrinologische Diagnostik muss in jedem Fall durchgeführt werden, um eine eventuell vorhandene endokrine Aktivität zu dokumentieren und gegebenenfalls eine perioperative Therapie (z. B. präoperative Alphablockade bei Phäochromozytomen oder postoperative Hydrokortisonsubstitution bei adrenalem Cushing-Syndrom) einzuleiten. Tabelle 1 gibt einen orientierenden Überblick. Eine Punktion ist nur in seltenen Fällen notwendig und beim Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom oder ein Phäochromozytom kontraindiziert.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Endokrinologische Diagnostik bei Inzidentalom.

Hormone	Untersuchung	Indikation
Routinelabor	Elektrolyte, Hb	bei allen Patienten
Kortisol	1-mg-Dexamethason-Hemmtest, Mitternachtskortisol (z. B. im Speichelprofil), Kortisol im 24-Std.-Sammelurin	zumindest ein Suchtest bei allen Patienten, Komplettierung und ggf. Wiederholung je nach klinischem Verdacht
Aldosteron	Aldosteron-Renin-Quotient	bei Patienten mit Hypertonie und/oder Hypokaliämie
Katecholamine	Katecholamine und Metanephrine im Sammelurin, Metanephrine im Plasma	bei allen Patienten
Sexualhormone nur bei klinischem Verdacht	17-OH-Progesteron, DHEA-S Frau: Androstendion, freies Testosteron Mann: 17β-Estradiol	bei klinischen Symptomen bzw. V. a. NN-Karzinom

Therapie

Bei endokrin inaktiven Tumoren entscheiden die Tumorgröße und bildgebende Charakteristika über das weitere Vorgehen: Bei einer Größe unter 4 cm und einer Dichte von < 10 Hounsfield units (HU) in der nativen CT sind nach den neuen Leitlinien keine weiteren bildgebenden Verlaufskontrollen erforderlich [5]. Bei Dichtewerten > 10 HU ist als Einzelfallentscheidung eine sofortige weitere Bildgebung (Chemical-Shift-MRT oder in unklaren Fällen eine FDG-PET/CT), eine Verlaufskontrolle mittels Bildgebung nach etwa 6–12 Monaten oder eine sofortige Operation empfohlen. Ein Tumor mit einer Größe von über 6 cm sollte in jedem Fall chirurgisch reseziert werden.

Tumoren zwischen 4 cm und 6 cm sollten je nach bildgebenden Charakteristika (evtl. erweitert zur MRT und/oder FDG-PET) einer Operation oder einer bildgebenden Verlaufskontrolle nach 6–12 Monaten zugeführt werden. Die Leitlinien schlagen als relevante Größenzunahme einen Grenzwert von 20 % (und mindestens 5 mm) vor. In diesen Fällen ist in aller Regel eine Operation anzustreben [5].

Bei endokrin aktiven Tumoren besteht in jedem Fall die Indikation zur chirurgischen Therapie. Differenzierter ist das Vorgehen allerdings bei Patienten mit einer autonomen Kortisolsekretion ohne eindeutige Zeichen eines Cushing-Syndroms (siehe Abschnitt „Cushing-Syndrom“). Hier entscheidet die Anwesenheit von Begleiterkrankungen (u. a. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose), bei denen ein Zusammenhang mit dem Hyperkortisolismus möglich ist. Bei Abwesenheit dieser Begleiterkrankungen ist ein konservatives Vorgehen in der Regel vorzuziehen.

Bei Eingriffen an der Nebenniere ist der minimalinvasive, d. h. laparoskopische oder retroperitoneoskopische Zugang zu begünstigen. Bei großen Voroperationen im Oberbauch, einer Tumorgröße von über 6 cm oder Malignitätsverdacht kann auch eine offene Vorgehensweise indiziert sein.

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

Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

Ein klinisch manifester Hyperkortisolismus ist in etwa 80–90 % der Fälle ACTH-abhängig (Hypophysentumoren oder ektope ACTH-Produktion; siehe Kapitel „Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen“), in ca. 10 % der Fälle ACTH-unabhängig. Letzteres ist in etwa je der Hälfte der Fälle durch ein unilaterales NN-Adenom oder NN-Karzinom bedingt, selten durch eine bilaterale makro- oder mikronoduläre NN-Hyperplasie. Eine exogene Steroidzufuhr muss anamnestisch immer ausgeschlossen werden.

Eine Sonderform stellen Patienten mit einer „möglichen autonomen Kortisolsekretion“ (frühere

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

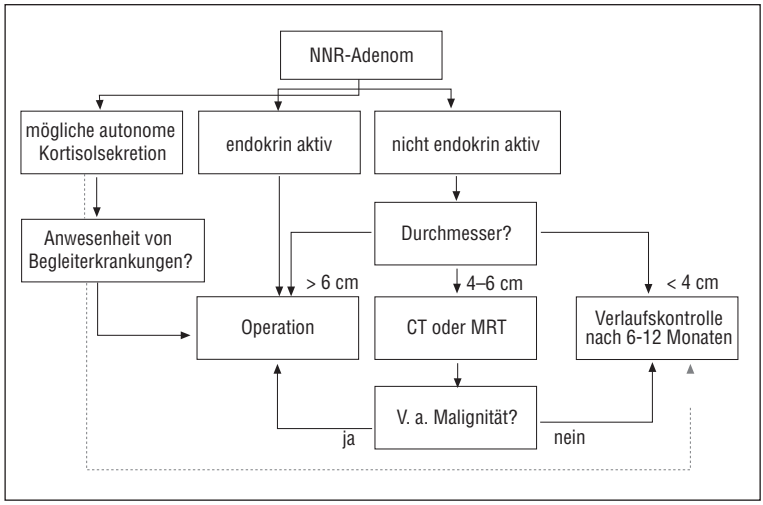


Abbildung 1. Diagnostik und Therapie bei NNR-Adenom/Inzidentalom.

Bezeichnung subklinisches Cushing-Syndrom) dar, die sich zwar durch einen biochemischen Hyperkortisolismus definieren, ohne dass jedoch die klassische klinische Symptomatik eines manifesten Cushing-Syndroms vorliegt. Nach den neueren Europäischen Leitlinien wird die Unterscheidung zwischen einer bestätigten und möglichen autonomen Kortisolsekretion alleine am Ergebnis des niedrig dosierten Dexamethason-Hemmtestes definiert (möglich: 1,8–5,0 µg/dl, gesichert: > 5,0 µg/dl und ausgeschlossen < 1,8 µg/dl) [5]. In diesen Fällen soll gezielt nach glukokortikoidassoziierten Begleiterkrankungen (Hypertonie, Adipositas, Diabetes und Insulinresistenz, Dyslipidämie und Osteoporose) gescreent und diese ggfs. behandelt werden. In Einzelfällen ist eine operative Therapie gerechtfertigt (siehe Abschnitt „Inzidentalom“).

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 Patienten mit primärer bilateraler makronodulärer Nebennierenhyperplasie (PMAH) kann in 25–50 % auch vermeintlich sporadischer Fälle eine Mutation im *ARMC5*-Gen nachgewiesen werden [6]. Die genetische Diagnostik kann deswegen für die frühzeitige Identifizierung genetisch betroffener Familienangehöriger eine klinisch relevante Rolle spielen.

Therapie

Bei Vorliegen eines unilateralen Adenoms ist die Therapie der Wahl die chirurgische Resektion, die minimalinvasiv erfolgen sollte. Wichtig sind eine perioperative Hydrokortisongabe in Stressdosis sowie eine postoperativ weitergeführte Hydrokortisonsubstitution, da ein längerer Steroidexzess nach Beseitigung der Ursache eine über Monate oder Jahre persistierende tertiäre Nebenniereninsuffizienz zur Folge hat.

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]. In den meisten Fällen ist jedoch ein operatives Vorgehen anzustreben, z. B. als zweizeitiger Eingriff mit Resektion zunächst der gemäß der Schnittbildgebung führenden Seite.

Bei ACTH-abhängiger bilateraler Hyperplasie kann eine beidseitige Adrenalektomie indiziert sein. Diese sollte minimalinvasiv und einzeitig erfolgen; in Fällen intra- oder perioperativer Kontraindikationen sollte ein zweizeitiges Vorgehen gewählt werden. Anschließend ist neben der lebenslangen Subs-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Indikation für das biochemische Screening auf einen PHA.

Indikation	Wahrscheinlichkeit für PHA
Moderate Hypertonie (Stadium 2, > 150/100 mmHg) Schwere Hypertonie (Stadium 3, > 180/110 mmHg) Therapierefraktäre Hypertonie	 13 % 17–23 %
Unter 4 Antihypertensiva kontrollierte Hypertonie	
Hypertonie + spontane (oder Diuretika induzierte) Hypokaliämie	
NN-Inzidentalom und Hypertonie	1,1–10 %, Median: 2 %
Hypertonie und Schlafapnoe	34 % bei neu diagnostizierten Patienten
Patienten mit erstgradigen Verwanden mit PHA oder positive Familienanamnese auf frühzeitig auftretende Hypertonie	

titution mit Hydrokortison auch eine Substitution mit einem Mineralokortikoid notwendig. Nach einer 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 schwerem Verlauf des Cushing-Syndroms, bei nicht operablen Patienten, zur Operationsvorbereitung oder bei Rezidiven kann eine medikamentöse Senkung des Kortisols indiziert sein. Als orale Substanz kommt neben Metyrapon und Aminogluthetimid Ketokonazol infrage [8, 9]. Mitotane inhibiert ebenfalls die Steroidbiosynthese, wirkt jedoch adrenolytisch, sodass eine Steroidsubstitution notwendig werden kann. Der Glukokortikoidrezeptorantagonist Mifepriston (RU 486) ist ebenfalls erfolgreich eingesetzt worden [10]. Als Substanz mit raschem Wirkeintritt eignet sich Etomidate in niedriger Dosierung, wobei dazu eine intravenöse Therapie erforderlich ist [11].

Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA), auch Conn-Syndrom genannt, gilt (mit einer Häufigkeit von ca. 6 % aller Bluthochdruckpatienten) als die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie. Ein unilaterales Adenom ist bei 60–90 % der Patienten mit klassischem hypokaliämischem PHA der Auslöser der Erkrankung, eine bilaterale Hyperplasie nur bei etwa 10–40 %. Umgekehrt ist bei Patienten mit normokaliämischem PHA eine bilaterale Hyperplasie mit etwa 60 % häufiger [12].

Klinik

Die klassische Symptomtrias des Conn-Syndroms umfasst eine arterielle Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose [13]. Weitere Symptome sind zum großen Teil auf die Hypokaliämie zurückzuführen; hierbei sind Muskelschwäche, Polyurie, Polydipsie, Hypernatriämie, Muskelparesen, Tetanien, Müdigkeit und Ödeme zu nennen. Eine klinische Unterscheidung zwischen einem normokaliämischen Conn-Syndrom und einer essenziellen Hypertonie ist nicht möglich.

Diagnostik

Die Indikation für das Screening auf einen PHA ist in Tabelle 2 zusammengefasst [14].

Laborchemisch kennzeichnend für den PHA ist das erhöhte Aldosteron bei gleichzeitig supprimiertem Renin. Wesentlicher Screeningparameter ist daher der Aldosteron-Renin-Quotient [15]. Dieser kann allerdings durch eine antihypertensive Therapie verfälscht werden. Betablocker, Hydrochlorothiazid und Angiotensin-II-Antagonisten sollten daher für mindestens eine Woche, Aldosteronrezeptorantagonisten für mindestens vier Wochen pausiert werden. Geringeren Einfluss auf den Aldosteron-Renin-Quotienten haben Kalziumantagonisten und periphere Alphablocker, 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 Vorlie-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gen eines PHA ist Aldosteron durch diese NaCl-Belastung nicht adäquat supprimierbar.

Wegen der meist geringen Größe aldosteronproduzierender Adenome einerseits und dem häufigen Auftreten hormoninaktiver Inzidentalome andererseits muss in den meisten Fällen zur Sicherung der Lokalisationsdiagnostik eine seitengetrennte Blutentnahme aus den Nebennierenvenen erfolgen; charakteristisch ist ein Gradient des Aldosteron-Kortisol-Quotienten von mehr als 4 : 1 bei unilateralem Adenom. Die Erfolgsquote der technisch schwierigen Sondierung der Nebennierenvenen kann durch den Einsatz einer Planungs-CT und einer Kortisolschnellmessung während des Eingriffs verbessert werden. Der Nebennierenvenenkatheter ist aber insgesamt wenigen, spezialisierten Zentren vorbehalten.

Therapie

Bei einem unilateralen aldosteronproduzierenden Tumor ist die minimalinvasive Adrenalektomie die Therapie der Wahl. In spezialisierten Zentren wird durch die Operation bei nahezu allen Patienten eine biochemische Normalisierung des zuvor bestehenden PHA erreicht [16]. Der postoperative klinische Erfolg mit vollständiger Normalisierung des Bluthochdrucks ist hingegen deutlich seltener und zeigt eine hohe Streuung (17–62 %). Wesentliche prädiktive Faktoren für eine komplette klinische Remission sind Geschlecht, Alter sowie Schwere und Dauer des Bluthochdrucks. Frauen, jüngere Patienten und solche mit kürzerer Anamnese haben die günstigsten postoperativen Verläufe [16].

Präoperativ ist eine Vorbehandlung mit einem Aldosteronantagonisten für etwa 3–4 Wochen zu empfehlen, um die unterdrückte gesunde Nebenniere zur Aldosteronproduktion anzuregen. In seltenen Fällen muss postoperativ ein Mineralokortikoid substituiert werden.

Liegt eine bilaterale Hyperplasie als Ursache des PHA vor, ist eine lebenslange medikamentöse Therapie mit einem Aldosteronantagonisten, häufig in Kombination mit anderen Antihypertensiva indiziert. Die führende Nebenwirkung von Spironolacton ist bei Männern die Ausbildung einer Gynäkomastie.

Androgen-/Östrogenüberschuss

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 Amenorrhoe, 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 17β-Estradiol.

Therapie

Therapie der Wahl ist die chirurgische Adrenalektomie. Je nach bildgebendem Befund wird wegen der hohen Malignitätswahrscheinlichkeit bevorzugt der offen-chirurgische Zugang gewählt. Zusätzlich zur Tumorresektion sollte eine systematische Lymphadenektomie erfolgen.

Nebennierenkarzinom

Epidemiologie

Karzinome der Nebennierenrinde (NNR) sind seltene, hoch maligne 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 Karzinomtodesfälle. Es findet sich ein erster Altersgipfel im Kindesalter, ein zweiter in der vierten Lebensdekade; Frauen sind insgesamt häufiger betroffen (65–90 %) [17].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Stadieneinteilung des NNR-Karzinoms (ENSAT-Klassifikation).

Stadium	TNM-Klassifikation
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1–2 N1 M0 oder T3–4 N0–1 M0
Stadium IV	T1–4 N0–1 M1

T1: Tumor ≤ 5 cm, T2: Tumor > 5 cm, T3: Tumor lokal infiltrierend, T4: Tumor in benachbartes Organ infiltrierend oder mit Tumorthrombus, N1: regionaler Lymphknotenbefall, M1: Fernmetastasen

Pathophysiologie

Der Tumorgenese liegen somatische Mutationen, chromosomale Aberrationen und epigenetische Veränderungen zugrunde. Besondere Bedeutung haben u. a. Signalkaskaden von WNT/beta-Catenin und p53. Durch aufwändige genomische Untersuchungen gelingt die Einordnung unterschiedlicher Risikogruppen [18]. Wesentliche Bedeutung als prognostischer Marker der histologischen Standarddiagnostik hat der Ki-67-Index [19].

Wesentliche klinische Risikofaktoren fehlen, ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko haben hingegen Patienten mit einem Li-Fraumeni-Syndrom (p53-Keimbahnmutation).

Klassifikation

Die Stadieneinteilung der NNR-Karzinome erfolgt nach der vom Europäischen Netzwerk für Nebennierentumoren vorgeschlagenen und validierten ENSAT-Klassifikation [20]. Diese ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Klinik

Klinisch präsentieren sich NNR-Karzinome sehr variabel, die Mehrzahl ist endokrin aktiv. Hier kommt es in 30–40 % der Fälle zur Ausbildung eines Cushing-Syndroms, in 20–30 % wird eine Virilisierung beobachtet, Feminisierung oder ein Hyperaldosteronismus sind selten [21]. Eine Mischform aus Cushing-Syndrom und Virilisierung ist bei Erwachsenen relativ häufig, im Kindesalter beobachtet man oft vermehrte Androgenproduktion mit weniger aggressivem Verlauf [17].

Bei NNR-Karzinomen mit subklinischer Hormonaktivität 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 weniger als 10 % der Fälle betroffen [22]. Eine ausgeprägte B-Symptomatik wird selten beobachtet.

Diagnostik

Labordiagnostik

Wichtig ist auch bei klinisch nicht endokrin aktiven Tumoren eine präoperative endokrinologische Evaluation (siehe Tabelle 1). Erhöhte Hormonwerte können im Verlauf als „Tumormarker“ dienen [21]. Vor einer Operation ist der Ausschluss eines Phäochromozytoms erforderlich.

Bildgebung

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

NNR-Karzinome zeigen sich in der CT-Diagnostik 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 [23], native Dichtewerte über 18 HU sind typisch für nichtadenomatöse Tumoren (NN-Karzinome, Phäochromozytome oder NN-Metastasen) [21]. Die CT ist auch in der Lokalisationsdiagnostik von Metastasen und befallenen Lymphknoten hilfreich.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Magnetresonanztomografie 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-phase und Opposed-phase) wurde in einer Studie eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von über 95 % bei der Unterscheidung von benignen Adenomen und malignen Raumforderungen erreicht [23].

Ein hoher Glukose-Uptake in der FDG-PET ist suggestiv für das Vorliegen eines Malignoms [24]. Zusätzlich ist die FDG-PET für den Nachweis von Metastasen sinnvoll. Spezifischer ist eine PET-Diagnostik mit neuen Steroidogenese-spezifischen Tracern wie Metomidate [25].

Eine Indikation zur Punktion einer Raumforderung unklarer Dignität besteht nach übereinstimmender Auffassung nur in wenigen Sonderfällen, da tödliche Komplikationen und Stichkanalmetastasen beschrieben wurden [26]. Bei Verdacht auf eine isolierte Nebennierenmetastasierung besteht eine Punktionsindikation nur, wenn die Diagnose nicht anders gesichert werden kann und eine Therapieentscheidung hiervon abhängt. Vor einer Punktion muss ein Phäochromozytom biochemisch sicher ausgeschlossen sein.

Zum Primärstaging gehören in der Bildgebung CT-Thorax und CT/MR-Abdomen. In vielen Zentren hat sich in der Primärdiagnostik sowie bei bildgebenden Verlaufskontrollen der routinemäßige Einsatz von PET/CTs durchgesetzt.

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* [27] bewährt. Liegen zwei dieser Kriterien vor, ist eine Malignität wahrscheinlich, bei vier oder mehr gesichert:

- 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

Therapie

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes stellt den einzigen kurativen Ansatz in der Therapie des NNR-Karzinoms dar. Bei fehlender Fernmetastasierung (ENSAT-Stadien I–III) ist fast immer eine Operationsindikation gegeben. Die Operation soll ohne Verletzung der Pseudokapsel des Tumors und bei Beteiligung von Nachbarorganen als En-bloc-Resektion erfolgen. Zusätzlich soll eine radikale parakavale bzw. paraaortale Lymphadenektomie unter Einbeziehung des Nierenhilus durchgeführt werden. Laparoskopische Verfahren kommen nur bei kleinen Tumoren und ausreichender Expertise in Betracht.

Bei Tumoren mit Fernmetastasierung (ENSAT-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 [28] sinnvoll ist. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben konnte bislang nicht überzeugend nachgewiesen werden [17, 29].

Lokalrezidive treten – abhängig vom initialen Tumorstadium und der Zeit – bei bis zu 65 % der anfangs unter kurativen Gesichtspunkten operierten Patienten und sehr häufig (> 80 %) simultan mit Fernmetastasen auf [26, 30, 31]. Insbesondere nach Verletzung der Tumorkapsel im Rahmen der Primäroperation ist ein Lokalrezidiv regelhaft zu erwarten.

In größeren Studien konnte ein deutlicher Vorteil der Überlebenswahrscheinlichkeit durch komplette (kurativ intendierte), auch mehrfache Resektionen eines NNR-Karzinomrezidivs gegenüber inkompletten (palliativen) Resektionen oder nichtoperativen Therapieverfahren gezeigt werden [26, 30, 32]. Eine lokale Inoperabilität wird allgemein nur bei Infiltration der großen arteriellen Gefäße (Aorta, Truncus coeliacus) gesehen. In Abhängigkeit von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

der Seitenlokalisation und der Größe des Lokalrezidivs muss bei einem Teil der Patienten mit multiviszeralen Organresektionen gerechnet werden [26, 32]. Diese Eingriffe sind unbedingt in einem entsprechenden Zentrum durchzuführen, um technisch bedingte inkomplette Resektionen oder schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden.

Strahlentherapie

Eine günstige Wirkung der Strahlentherapie ist bei Knochenmetastasen belegt [33, 34]. Die Nachbestrahlung des Tumorbetts wurde bisher nicht systematisch untersucht, ist jedoch bei fehlender Fernmetastasierung und nicht erreichter R0-Resektion sinnvoll [21]. Gestützt wird dieses Vorgehen durch retrospektiv analysierte Daten aus dem deutschen Nebennierenkarzinomregister, 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 vier bis sechs Wochen durchgeführt werden.

Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der medikamentösen Therapie nehmen adrenolytische Substanzen einen hohen Stellenwert ein. Mitotane unterbindet die Steroidbiosynthese durch Inhibition der 11β-Hydroxylase und zerstört adrenokortikale Zellen durch intrazelluläre Anhäufung toxischer Lipide [36]. Die Hormonsekretion maligner Tumoren wird dadurch in 30–70 % der Fälle gehemmt [21]. Die Dosierung von Mitotane wird von 3 × 500 mg (entsprechend einer Tagesdosis von ca. 6–15 mg/kg KG) 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 µg/ml. Höhere Dosen von Mitotane sind mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden. Hierzu gehören bei über 80 % der Patienten gastrointestinale Beschwerden (vor allem Diarrhoe), 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 Hydrokortisonsubstitution wegen der sich obligat entwickelnden Nebenniereninsuffizienz [21]. Eine zusätzliche 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 (ENSAT-Stadium IV) empfohlen [22, 29, 37]. Nur im Einzelfall ist dabei allerdings eine dauerhafte Remission zu erwarten, eine zumindest vorübergehende Tumorregression wird bei 15–60 % der Patienten beobachtet [22, 34, 38, 39]. 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 retrospektive Analyse des Einsatzes von Mitotane nach radikaler Resektion zeigte in italienischen und deutschen Zentren eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens in der adjuvant mit Mitotane behandelten Patientengruppe [40].

In der Behandlung des metastasierten NN-Karzinoms kommen neben der adrenolytischen Therapie Kombinationschemotherapie-Schemata zum Einsatz. Im Rahmen der ersten prospektiv angelegten, randomisierten Multicenterstudie zum lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Nebennierenrindenkarzinom (FIRM-ACT) wurden Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin plus Mitotane versus Streptozotocin plus Mitotane verglichen [41]. Hierbei wurde ein erhöhtes Ansprechen und längeres progressionsfreies Überleben für die Kombinationstherapie mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin gezeigt, die damit als Chemotherapie der Wahl angesehen werden kann. Als Zweitlinientherapie kann neben einer Streptozotocin-Gabe eine metronomische Therapie mit Capecitabin und 5-Fluorouracil eingesetzt werden [42].

Für einen möglichen Studieneinschluss von Patienten mit metastasiertem NN-Karzinom sollten immer spezialisierte Zentren kontaktiert werden.

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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

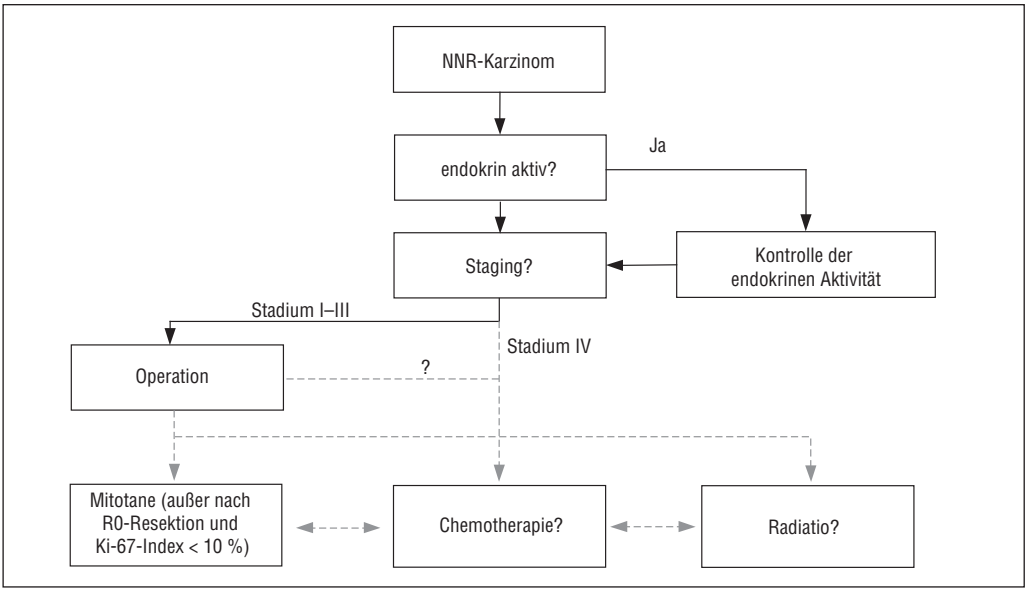


Abbildung 2. Diagnostik und Therapie bei NNR-Karzinom.

Prognose

Die Diagnose des NNR-Karzinoms erfolgt meist spät; eine frühzeitige Diagnose verbessert die Prognose. Während nach 40 Monaten noch 50 % der in den Stadien I–III diagnostizierten Patienten leben, sind es bei einer Diagnose im Stadium IV nach 40 Monaten nur noch 10 % [17, 22, 43]. Nach R0-Resektion kann mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10–45 % gerechnet werden [22, 29, 44]. Kommt es zum Lokalrezidiv, gilt: je länger die Zeit bis zum Rezidiv, desto günstiger die Prognose [17, 22]. 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 [45]. Letztere zeigen auch ein besseres Ansprechen auf Mitotane [27].

Nachsorge

Eine Nachsorgeuntersuchung sollte alle drei Monate erfolgen; hierbei kann bei primär hormonaktivem Karzinom die endokrine Funktion als Tumormarker benutzt werden. Zusätzlich ist eine CT-Bildgebung obligat, in vielen Zentren wird die CT-Diagnostik mit einer FDG-PET kombiniert. Bei Patienten unter Mitotane-Therapie müssen die Serumspiegel ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden; der Zielwert liegt bei 14–20 µg/ml.

Weitere Hinweise

Auf www.ensat.org können Patienten in einem europäischen NNR-Karzinom-Register eingetragen werden.

Metastasen der Nebenniere

Zu den häufigsten Karzinomen, die in die Nebenniere metastasieren, gehören Bronchial-, Mamma-, Kolon-, Nierenzellkarzinom sowie malignes Melanom [3, 4, 46]. Bei einer Nebennierenraumforderung, 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 Metas-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tase 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 deren gesichertem Vorliegen sollte – unter der Voraussetzung eines radikal entfernten Primärtumors und Fehlen anderer Metastasen – die Adrenalektomie erfolgen. Diese sollte vorwiegend minimalinvasiv durchgeführt werden und in jedem Fall die Resektion des umgebenden Weichgewebes beinhalten. Das Überleben nach Adrenalektomie liegt bei etwa 20–30 Monaten, ohne chirurgische Resektion bei lediglich 6–8 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt circa 25 % [3, 46].

Phäochromozytom

Beim Phäochromozytom handelt es sich um einen seltenen, überwiegend gutartigen, Katecholamine produzierenden Tumor des Nebennierenmarks oder der Paraganglien (Paragangliom).

Epidemiologie und Pathogenese

Das Phäochromozytom ist eine sehr seltene Erkrankung 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 % [47, 48].

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 Grenzstrangs und im Zuckerkandl'schen Organ [49]. Nach WHO-Definition werden 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 – insbesondere im Rahmen von Tumorsyndromen (Tabelle 4) – vorkommenden Tumoren wird auf bis zu 40 % geschätzt [50, 51]. Die Tumoren können in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Keimbahn oder somatischen Mutation in unterschiedliche Cluster eingeteilt werden, die sich auch funktionell unterscheiden [52].

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 ist dies bei Kindern und familiären Tumoren

Tabelle 4. Phäochromozytom-assoziierte Tumorsyndrome [48, 53, 54].

Syndrom (Phäo-Häufigkeit)	Gen	Anteil maligner Phäochromozytome
MEN2 (30–60 %)	RET-Protoonkogen	< 5 %
VHL (15–20 %)	VHL-Tumorsuppressorgen	5 %
NF1 (3–5 %)	NF1	12 %
PGL (10 %)	SDHB SDHC SDHD SDHA SDHAF2	31–71 % selten < 5 % selten selten
(selten)	TMEM127	selten
(selten)	MAX	selten
(selten)	MDH2	selten

MEN: multiple endokrine Neoplasie, RET: „rearranged during transfection", VHL: von Hippel-Lindau, NF: Neurofibromatose, PGL: Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrom

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

der Fall. Die Mehrzahl der Phäochromozytome ist gutartig, nur etwa 5–15 % sind maligne. 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, NF1, PGL) sind maligne Phäochromozytome selten, ausgenommen SDHB-assoziierte Phäochromozytome und Paragangliome, die bis zu 35 % maligne sind, sowie in etwa 10 % bei NF1 [47].

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 Mitoseindex oder Gefäßeinbrüche. Einen möglichen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines malignen Phäochromozytoms haben verschiedene molekulare Marker [50], eine Einzelfallprognose für das maligne Potenzial eines Phäochromozytoms ist aktuell jedoch nicht möglich.

Symptome und Befunde

Die Freisetzung von Katecholaminen (Katecholaminexzess) verursacht die typische, oft episodisch auftretende Symptomatik [47, 49, 55]. In der Regel sezernieren Phäochromozytome Noradrenalin und Adrenalin, selten auch Dopa und/oder Dopamin. 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. Ebenso häufig (in ca. 50 % der Fälle) liegt eine Dauerhypertonie vor, auch normotone Verläufe sind möglich. Das klinische Bild ist insgesamt bunt und häufig unspezifisch. Paraneoplastische Syndrome kommen vor. Typische Symptome sind:

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

Klinisch stumm verlaufende Phäochromozytome sind wahrscheinlich häufiger als früher angenommen. Ein zunehmender Anteil von Phäochromozytomen wird in der Inzidentalomdiagnostik erfasst [56]. Bei malignen Tumoren in späteren Erkrankungsstadien kann es zusätzlich zu lokalen Symptomen durch Tumorinfiltration und Fernmetastasierung 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 paradoxem Blutdruckanstieg unter antihypertensiver Therapie (vor allem unter Betablockern), bei der Manifestation einer Hypertonie unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva, bei schwerer symptomatischer Hypotonie bei Therapieeinleitung mit Alphablockern oder bei Vorliegen einer ungewöhnlich schweren Retinopathie bei neu diagnostizierter Hypertonie.

Labordiagnostik

Die Diagnose eines Phäochromozytoms wird durch den biochemischen Nachweis der Katecholaminüberproduktion gestellt, entweder der Katecholamine selbst oder deren Metaboliten. Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin werden durch die intrazelluläre Katechol-O-Methyl-Transferase zu Normetanephrin und entsprechend Metanephrin metabolisiert. Nach aktuellen internationalen Leitlinien wird mit hohem Evidenzgrad die Messung der freien Metanephrine im Plasma oder unfraktionierter Metanephrine im 24-h-Sammelurin empfohlen [57].

Bei der Interpretation der Messwerte von Katecholaminen und deren Metaboliten ist darauf zu achten,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

dass eine Reihe von Medikamenten mit den Testergebnissen interferiert. Falsch positive Werte werden bei Patienten beobachtet, die trizyklische Antidepressiva, Diuretika in hohen Dosierungen, Theophyllin oder L-Dopa einnehmen. Ebenso erhöhen Koffein- und Nikotinkonsum die Plasmakatecholaminspiegel und sollten vermieden werden. Erniedrigte Plasmakonzentrationen findet man bei Einnahme von Reserpin. ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten 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) analysiert werden. Dies ist für die Messung von Metanephrinen nicht zwingend erforderlich, in den meisten Laboren aber Standardvorgehen. Es sollte immer zusätzlich Kreatinin bestimmt werden, um eventuelle Sammelfehler detektieren zu können. Für Metanephrinmessungen im Plasma sollte die Blutabnahme nach nächtlichem Fasten und nach 15 Minuten in liegender Position durchgeführt werden. Das diagnostische Vorgehen ist in Abbildung 3 zusammengefasst. Zur Bestätigung, insbesondere bei grenzwertigen Messwerten, wird oft der Clonidinsuppressionstest eingesetzt: Clonidin, ein zentral wirksamer präsynaptischer α_2-Agonist, supprimiert unter physiologischen Bedingungen die Freisetzung vor allem von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen. Die Bestimmung der Plasmakatecholamine erfolgt als Ruhewert sowie 180 Minuten nach oraler Applikation von 300 µg Clonidin. Bei erhöhten Ausgangswerten spricht ein Abfall der Plasmakatecholamine um weniger als 50 % hoch spezifisch für ein Phäochromozytom. Durch Einhaltung der Nüchternblutentnahme in Ruhe können viele falsch positive Ergebnisse vermieden werden.

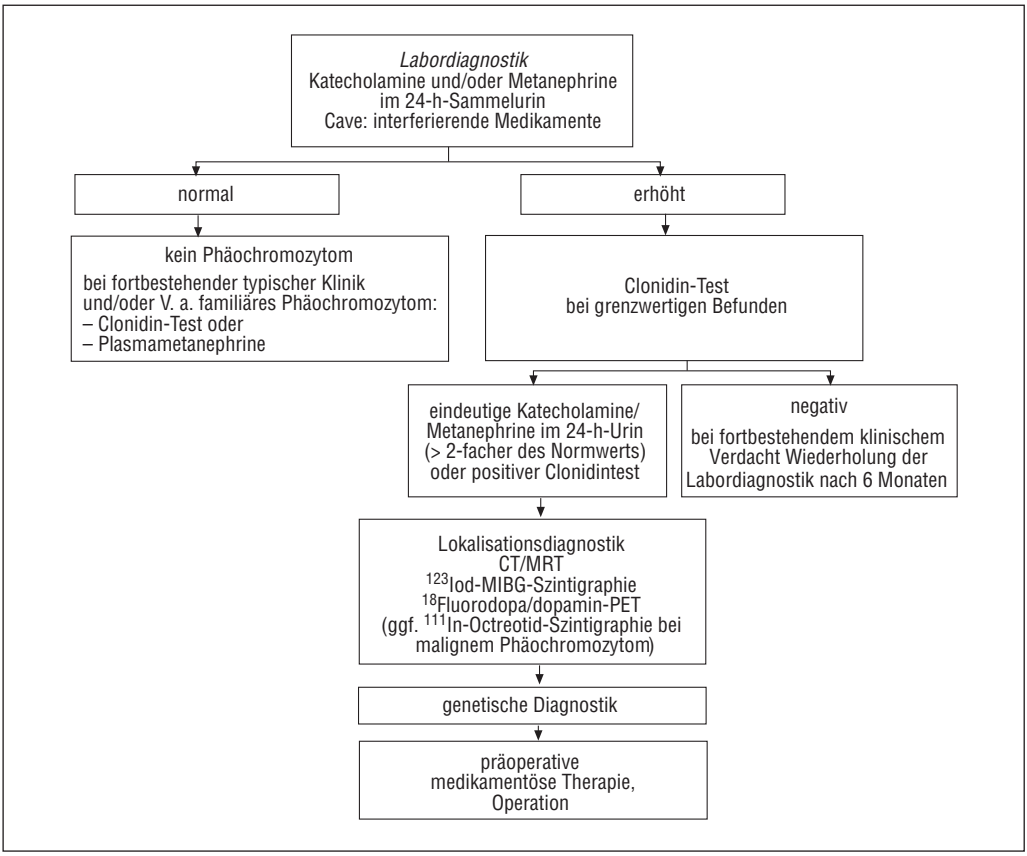


Abbildung 3. Diagnostisches Vorgehen bei Phäochromozytom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bildgebung

Basis der bildgebenden Verfahren sind die Schnittbildverfahren Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie. Die 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 %. Vorteile der CT sind die moderaten Kosten und die hohe Sensitivität. Bei adrenalen Tumoren erreicht eine Nativ-CT, gefolgt von einer kontrastmittelverstärkten CT und einer Spätphase nach Kontrastmittel, eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 92 %. Häufig kommt auch die Dünnschicht-Spiral-CT bei der Nebennierendiagnostik zum Einsatz [49, 58].

Durch die Möglichkeit der Gewebedifferenzierung mithilfe verschiedener Wichtungen zeigt sich die Magnetresonanztomografie (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, insbesondere von Gefäßinvasionen [58]. Phäochromozytome zeigen in der T2-Wichtung eine hohe Signalintensität im Vergleich zur Leber und in T1-Wichtung eine 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 von 100 % beim Ausschluss eines Phäochromozytoms [58].

Zum funktionellen Nachweis katecholaminproduzierender Tumoren werden die Iod-123-MIBG-Szintigrafie bzw. – mit besserer Sensitivität und Spezifität – die 18Fluorodopa-(oder 18Fluorodopamin)-PET eingesetzt. Die funktionelle Bildgebung dient in erster Linie der biochemischen Bestätigung des in der CT/MRT entdeckten Tumorgewebes. Außerdem können damit extraadrenal gelegene Phäochromozytome dargestellt werden, ebenso postoperativ vorhandenes Restgewebe.

Die Iod-123-MIBG-Szintigrafie ist eine mit 95–100 % sehr spezifische, mit 77–90 % jedoch weniger sensitive Methode [58]. Die beiden neueren nuklearmedizinischen Verfahren der 18Fluorodopa- oder 18Fluorodopamin-PET zeigen ebenfalls eine praktisch ausschließliche Aufnahme des radiopharmazeutischen Tracers in chromaffines Gewebe. Sie haben darüber hinaus eine höhere Sensitivität und sind der Iod-123-MIBG-Szintigrafie auch in der besseren räumlichen Auflösung überlegen [59, 60].

Bei malignem Phäochromozytom kann ergänzend die In-111-Octreotid-Szintigrafie zur Detektion von Metastasen eingesetzt werden. Diese ist der Iod-123-MIBG-Szintigrafie hinsichtlich der Sensitivität deutlich unterlegen, erlangt aber bei malignen Tumoren Bedeutung, da mit ihr Metastasen abgebildet werden können, die (z. B. durch Entdifferenzierung oder Einblutung) MIBG-negativ sind [58]. Gerade auch in SDHx-assoziierten malignen Phäochromozytomen ist zudem die FDG-PET-Bildgebung ein bildgebendes Verfahren mit hoher Sensitivität.

Genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik ist entscheidend für die sichere und frühzeitige Identifizierung von Genträgern bei familiären Phäochromozytomerkrankungen. Dies ist für Patienten sowie für Angehörige, die potenziell Genträger sind, wichtig, da so nicht nur die Chance auf 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 auftritt [51], 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. Extraadrenale Phäochromozytome werden beispielsweise häufig bei SDHB- und SDHD-Mutationen beobachtet. Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) und Neurofibromatose-1 (NF1) sind ebenfalls bekannt dafür, wogegen extraadrenale Lokalisationen von Phäochromozytomen bei MEN2 sehr unwahrscheinlich sind.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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 Phäochromozytom und Nierenzellkarzinom 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.

Die gerichtete Mutationsanalyse, die sich von der individuellen klinischen Manifestation ableitet, wird zunehmend ersetzt durch die erweiterte Sequenzierung aller Kandidatengene (targeted NGS). Es ist zu erwarten, dass sich diese Praxis nicht zuletzt wegen der Kosteneffizienz durchsetzen wird. Allerdings kann damit der Anteil von genetischen Varianten mit unsicherer funktioneller Relevanz steigen [61].

Um fundierte Aussagen über die Frequenz einzelner Mutationen treffen zu können, ist anzustreben, alle Patienten in populationsbasierte Register aufzunehmen (siehe www.ensat.org).

Therapie

Medikamentöse (präoperative) Therapie

Präoperativ muss zur Blutdruckkontrolle und Prävention hypertensiver Krisen eine ausreichend lange und suffiziente Therapie mit Alphablockern erfolgen. Medikament der Wahl ist hierzu Phenoxybenzamin, ein irreversibler, nichtselektiver Alphablocker. Die Dosierung erfolgt einschleichend über 14 Tage und unter engmaschigen Blutdruckkontrollen mit initial 2 × 5 mg pro Tag und 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 bzw. Hypotonie (häufig mit Hämatokritabfall) und Verhinderung krisenhafter Blutdruckanstiege. Als Nebenwirkungen kann es zu Tachykardien, orthostatischer Hypotonie, gastrointestinalen Beschwerden und Schwellung der Nasenschleimhaut kommen. Die letzte Phenoxybenzamindosis wird am Abend vor der geplanten Operation gegeben.

Betablocker dürfen nur nach ausreichender vorangegangener Alphablockade eingesetzt werden, da es bei Blockade von Betarezeptoren durch eine Blockade vasodilatierender β_2-Rezeptoren zu einem ausgeprägten paradoxen Blutdruckanstieg kommen kann. Betablocker werden vor allem zur Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Da diese überwiegend über β_1-Rezeptoren vermittelt sind, sollten bevorzugt selektive β_1-Rezeptorblocker wie Atenolol oder Bisoprolol verabreicht werden.

Bei hypertensiven Krisen kommen Natriumnitroprussid, Urapidil und Phentolamin (Bezug nur über die internationale Apotheke) zum Einsatz. Bei postoperativ fortbestehender Hypertonie muss an einen Resttumor und/oder Metastasen gedacht werden. Ebenfalls kann zusätzlich eine essenzielle Hypertonie vorbestanden haben oder es kann durch die Phäochromozytom-bedingte Hypertonie zu strukturellen Gefäßwandadaptationen gekommen sein [49].

Chirurgische Therapie

Im Fall von sporadischen sowie bei MEN2 oder VHL auftretenden unilateralen Phäochromozytomen bis zu einer Größe von circa 8 cm ist die minimalinvasive, laparoskopische oder retroperitoneoskopische, organerhaltende Operation das Verfahren der Wahl. Vorteile dieser beiden Zugänge sind eine geringere intraoperative Katecholaminfreisetzung, eine schnellere Rekonvaleszenz und ein niedrigerer perioperativer Analgetikaverbrauch als bei offenen Verfahren. 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 sporadischen Phäochromozytomen wird aufgrund der höheren Morbidität und Mortalität infolge der entstehenden primären Nebenniereninsuffizienz nach bilateraler totaler Adrenalektomie die einseitige subtotale Adrenalektomie und totale Adrenalektomie auf der Gegenseite oder, wenn möglich, beidseits eine organerhaltende Chirurgie favorisiert. Dabei ist auf eine suffiziente Blutversorgung der Restnebenniere zu achten. Bei allen Patienten sollte ein Langzeit-Follow-up mit jährlichen Kontrollen des Nebennierenrestgewebes hinsicht-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

lich rezidivierender Phäochromozytome sowie der biochemischen Parameter (insbesondere des Serumkortisols) 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 von inoperablen Tumoren oder Metastasen zu blockieren.

Die Operation wird so radikal wie möglich durchgeführt. Ziel ist die Kontrolle der Katecholaminsekretion durch operatives „Debulking" [62, 63]. Nahezu immer verbleibt jedoch Tumorrestgewebe.

In diesem Fall sowie bei inoperablen Tumoren kann – vorausgesetzt, der Tumor speichert MIBG – Iod-131-MIBG therapeutisch eingesetzt werden. Damit können bei 24–54 % der Patienten partielle, im Einzelfall sogar komplette Remissionen erzielt werden [50]. Die Behandlung wird sehr gut toleriert und kann bei Bedarf mehrmals wiederholt werden. Die Iod-131-MIBG-Dosis sowie die Abstände und die Anzahl der Therapiewiederholungen müssen einzelfallbezogen festgelegt werden; aktuell gibt es diesbezüglich keine einheitlichen Richtlinien.

Tabelle 5. Chemotherapieschema (CVD) bei malignem Phäochromozytom.

Wirkstoff	Dosis	Schema
Cyclophosphamid	750 mg/m^2 pro Tag i. v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m^2 pro Tag i. v., maximal 2 mg	Tag 1
Dacarbacin	600 mg/m^2 pro Tag i. v.	Tag 1–3
Wiederholung Tag 22–29, insgesamt 3 bis 6 Zyklen		

Unter dieser Therapie kann sowohl eine Verlängerung des Überlebens als auch eine Palliation der Beschwerden erreicht werden [64].

Bei fehlender oder unzureichender MIBG-Speicherung kann Octreotid (allein oder in Kombination mit Iod-131-MIBG) eingesetzt werden, da in einigen Phäochromozytomen Somatostationrezeptoren des Subtyps 2 und 3 nachgewiesen werden konnten. Zu diesem Vorgehen gibt es jedoch bisher nur sehr wenige und uneinheitliche Daten [50].

Bei fehlender Speicherung des Nuklids oder bei unbefriedigendem Ansprechen sollte chemotherapeutisch behandelt werden. Zur Chemotherapie des

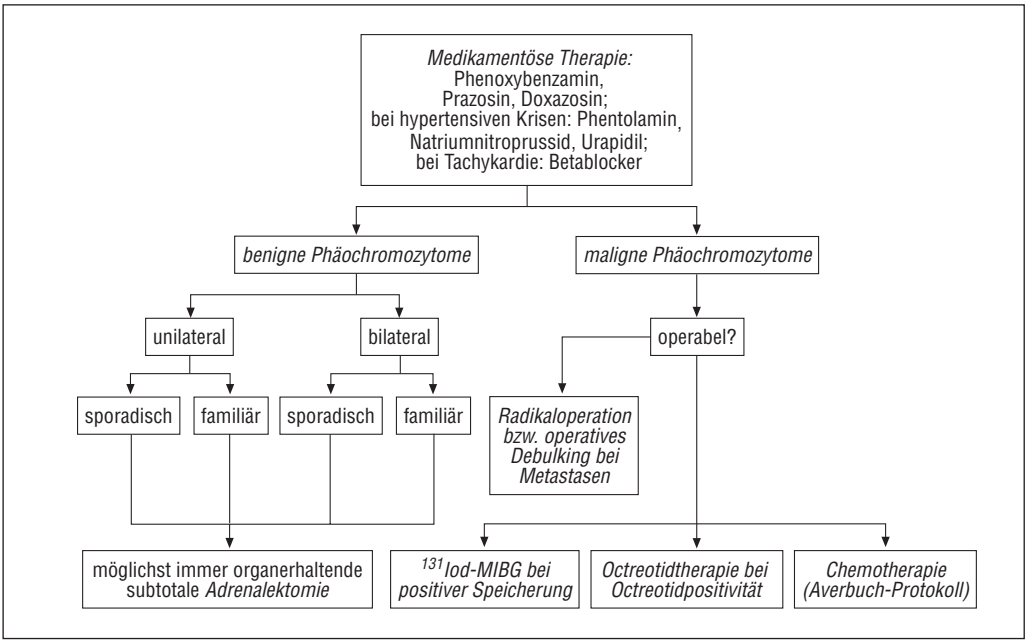


Abbildung 4. Therapeutisches Vorgehen bei Phäochromozytom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

malignen Phäochromozytoms gibt es keine evidenzbasierten Daten, das am häufigsten eingesetzte Protokoll wurde bereits 1988 von *Averbuch* et al. beschrieben [59] und ist in Tabelle 5 dargestellt.

Mit diesem Therapieregime werden folgende Therapieerfolge erzielt: Rückgang der Katecholaminsekretion in 79 %, partielle Remission in 29 %, komplette Remission in 14 % der Fälle. Möglicherweise ist auch eine Kombination von Iod-131-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.

Auf der Basis von molekularen Befunden und Einzelfallberichten stellen Tyrosinkinase-Inhibitoren mit antiangiogenetischen Effekten vielversprechende Therapieoptionen dar [60], die im Rahmen von prospektiven klinischen Studien geprüft werden. 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 [46, 61]. 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 %. Nach jüngeren europäischen Empfehlungen sollen alle Patienten mindestens 10 Jahre nach erfolgreicher operativer Therapie biochemisch verlaufskontrolliert werden (PMID: 27048283). Für genetische Merkmalsträger wird eine lebenslange Verlaufskontrolle empfohlen.

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 (www.ensat.org).

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, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY (2002) Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. Arch Surg 137(8): 948–951; discussion 952–953
5 Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al (2016) Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 175(2): G1–G34
6 Assié G, Libé R, Espiard S et al (2013) ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. N Engl J Med 369(22): 2105–2114
7 Lacroix A, N'Diaye N, Mircescu H 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): 261–726
9 Nieman LK (2002) Medical therapy of Cushing's disease. Pituitary 5(2): 77–82
10 Chu JW, Matthias DF, Belanoff J 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, Benker G, Reinwein D 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, Stowasser M, Tunny TJ 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, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM (1965) Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable 'essential' hypertension. JAMA 193: 200–206

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

14 Funder JW, Carey RM, Mantero F et al (2016) The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101(5): 1889–1916
15 Perschel FH, Schemer R, Seiler L et al (2004) Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescense immunoassays. Clin Chem 50(9): 1650–1655
16 Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P et al (2017) Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol 5(9): 689–699
17 Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB et al (2000) Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer 88(4): 711–736
18 Assié G, Letouzé E, Fassnacht M et al (2014) Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nat Genet 46(6): 607–612
19 Beuschlein F, Weigel J, Saeger W et al (2015) Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab 100(3): 841–849
20 Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al (2009) Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer 115(2): 243–250
21 Allolio B, Fassnacht M, Arlt W (2002) Maligne Tumoren der Nebennierenrinde. Internist (Berl) 43(2): 186–195
22 Luton JP, Cerdas S, Billaud L et al (1990) Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 322(17): 1195–1201
23 Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM et al (1995) Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 197(2): 411–418
24 Groussin L, Bonardel G, Silvéra S et al (2009) 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab 94(5): 1713–1722
25 Hahner S, Sundin A (2011) Metomidate-based imaging of adrenal masses. Horm Cancer 2(6): 348–353
26 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
27 Weiss LM (1984) Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 8(3): 163–169
28 Gröndal S, Cedermark B, Eriksson B et al (1990) Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. Eur J Surg Oncol 16(6): 500–506
29 Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS et al (1983) Adrenal cortical carcinoma – a continuing challenge. Surgery 94(6): 926–931
30 Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L et al (2001) Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? Arch Surg 136(5): 543–549
31 Brauckhoff M, Dralle H (2005) Wiederholungseingriffe an den Nebennieren. Chirurg 76(3): 227–237
32 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
33 Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, Norton JA (1991) Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. Arch Surg 126(4): 457–461
34 Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ 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
35 Fassnacht M, Hahner S, Polat B 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
36 Sbiera S, Leich E, Liebisch G et al (2015) Mitotane Inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 Triggering Lipid-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Adrenocortical Carcinoma Cells. Endocrinology 156(11): 3895–3908
37 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
38 Wooten MD, King DK (1993) Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer 72(11): 3145–3155
39 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
40 Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al (2007) Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 356(23): 2372–2380
41 Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med 366(23): 2189–2197
42 Sperone P, Ferrero A, Daffara F et al (2010) Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. Endocr Relat Cancer 17(2): 445–453
43 Schteingart DE (2001) Current perspective in the diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma. Rev Endocr Metab Disord 2(3): 323–333
44 Icard P, Louvel A, Chapuis Y (1992) Survival rates and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. World J Surg 16(4): 753–758

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

45 Assié G, Antoni G, Tissier F et al (2007) Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 92(1): 148–154
46 Kim SH, Brennan MF, Russo P et al (1998) The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. Cancer 82(2): 389–394
47 Yeo H, Roman S (2005) Pheochromocytoma and functional paraganglioma. Curr Opin Oncol 17(1): 13–18
48 Elder EE, Elder G, Larsson C (2005) Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10 % tumor. J Surg Oncol 89(3): 193–201
49 Manger WM, Eisenhofer G (2004) Pheochromocytoma: diagnosis and management update. Curr Hypertens Rep 6(6): 477–484
50 Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM et al (2004) Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer 11(3): 423–436
51 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346(19): 1459–1466
52 Castro-Vega LJ, Letouzé E, Burnichon N et al (2015) Multi-omics analysis defines core genomic alterations in pheochromocytomas and paragangliomas. Nat Commun 6: 6044
53 Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al (2003) von Hippel-Lindau disease. Lancet 361(9374): 2059–2067
54 Carling T (2005) Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. Curr Opin Oncol 17(1): 7–12
55 Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR et al (2006) Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab 91(3): 827–836
56 Kopetschke R, Slikso M, Kilisli A et al (2009) Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 161(2): 355–361
57 Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 99(6): 1915–1942
58 Ilias I, Pacak K (2004) Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 89(2): 479–491
59 Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS (2004) Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. Endocr Rev 25(4): 568–580
60 Hoegerle S, Nitzsche E, Altehoefer C et al (2002) Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET – initial results. Radiology 222(2): 507–512
61 NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A et al (2017) Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas. Nat Rev Endocrinol 13(4): 233–247
62 Iihara M, Suzuki R, Kawamata A et al (2003) Adrenal-preserving laparoscopic surgery in selected patients with bilateral adrenal tumors. Surgery 134(6): 1066–1072; discussion 1072–1073
63 Yip L, Lee JE, Shapiro SE et al (2004) Surgical management of hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg 198(4): 525–534; discussion 534–535
64 Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP et al (2003) Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Surgery 134(6): 956–962; discussion 962–963
65 Averbuch SD, Steakley CS, Young RC et al (1988) Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109(4): 267–273
66 Joshua AM, Ezzat S, Asa SL et al (2009) Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 94(1): 5–9
67 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
68 Plouin PF, Amar L, Dekkers OM et al (2016) European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol 174(5): G1–G10

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NET)

G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel

Epidemiologische Kenngrößen

Neuroendokrine Tumoren werden in den amtlichen Statistiken zu Inzidenz und Mortalität unter der jeweiligen Tumordiagnose subsumiert und sind in der Regel nicht separat ausgewiesen. Sie wurden in früheren Jahren als Karzinoid oder – beim Pankreas – als Inselzelltumor bezeichnet. Im Jahr 2010 hat die WHO die 4. Auflage der Klassifikation von Tumoren des Verdauungstrakts veröffentlicht und hierbei die neuroendokrinen Malignome neu klassifiziert [1]. Zu den neuroendokrinen Tumoren des Verdauungstrakts zählen Malignome von Ösophagus, Magen, Dünndarm, Kolon (inkl. Appendix), Rektum und Anus, von Leber und intrahepatischen Gallengängen, von Gallenblase und extrahepatischen Gallengängen sowie Malignome des Pankreas. Sie werden im Folgenden als gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) bezeichnet.

Die hier präsentierten Daten stammen vom Tumorregister München (TRM), das seit 1998 die bevölkerungsbezogen vollzählige Krebsregistrierung für den Regierungsbezirk Oberbayern mit Stadt und Landkreis Landshut durchführt [2]. Im Einzugsgebiet des TRM leben derzeit 4,81 Mio. Einwohner (https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php). In Tabelle 1 sind epidemiologische Kennzahlen zusammengestellt, basierend auf 2640 Patienten mit Diagnosestellung in den Jahren 1998 bis 2015 [3]. Männer sind mit 4,2 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr etwas häufiger betroffen als Frauen (3,4/100 000). Der Anteil der Männer liegt bei ca. 56 %.

Für das Gesamtkollektiv, d. h. für alle Lokalisationen zusammen, liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer bei 69,6 %, für Frauen bei 75,0 %; nach 10 Jahren sinkt sie auf 62,6 % (Männer) bzw. 63,8 % (Frauen) [4].

Die Mortalitätsrate (Weltstandard) beträgt nach den Daten des TRM für Männer 0,8/100 000, für Frauen 0,4/100 000. DCO-Fälle (DCO steht für „death certificate only", d. h. die Information stammt nur von der Todesbescheinigung) sind nicht zu verzeichnen, da in der Todesbescheinigung in der Regel keine Angabe zur Histologie der zum Tod führenden Erkrankung gemacht wird.

Das Alter bei Diagnosestellung, gemittelt für die Jahre 1998–2015, liegt für Männer bei 63,0 Jahren (Median 64,6 J.), für Frauen im Mittel bei 61,6 Jahren (Median 64,3 J.) und weist damit keine nennenswerten Geschlechtsunterschiede auf. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz sind in Abbildung 1 für die Jahrgänge 2007–2015 dargestellt. Die prozentuale Altersverteilung beschreibt die Altersverteilung (hier in Fünfjahresabständen), wie sie sich dem Kliniker im Versorgungsalltag darstellt (Balken). Die in Abbildung 1 ebenfalls dargestellte altersspezifische Inzidenz (durchgezogene Linien), jeweils bezogen auf 100 000 Männer bzw. Frauen der entsprechenden Altersgruppe, stellt das für Männer und Frauen unterschiedliche Erkrankungsrisiko dar.

Das mediane Sterbealter liegt für Frauen bei 75,4 Jahren (tumorbedingt 73,1 J.), Frauen sind damit etwa 4 Jahre älter als die Männer (71,5 Jahre, tumorbedingt 69,7 J.). Abbildung 2 zeigt neben der altersspezifischen Inzidenz für Männer und Frauen die altersspezifische Mortalität für die Gesamtgruppe der GEP-NET-Patienten sowie die etwas günstigere altersspe-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

zifische Mortalität für die Patienten, die nur einen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumor (GEP-NET) und keine weiteren Malignome hatten (in Abbildung 2 bezeichnet als „nur Einfachmal.“).

Klinische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)

Da es sich bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren um seltene Erkrankungen handelt, werden für die Beschreibung der klinischen Parameter alle 2961 Diagnosen zu 2932 Patienten aus den Jahren 1998 bis 2015 herangezogen. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Tumoren auf die verschiedenen Lokalisationen im Gastrointestinaltrakt.

Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms treten mit 33,4 % am häufigsten auf, in der Gruppe der Kolontumoren sind 395 Tumoren (13,3 % von allen, 56,3 % der Kolontumoren) an der Appendix lokalisiert.

Die in Tabelle 3 dargestellte Verteilung der Histologien berücksichtigt die WHO-Klassifikation von 2010 und spiegelt die Tatsache wider, dass bis 2010 das Karzinoid (NET G1) und das neuroendokrine Karzinom (NEC) die gängigen Bezeichnungen für

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen zu den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET).

	Kollektiv	Männer	Frauen
Neuerkrankungen			
Jährliche Neuerkrankungen im Einzugsgebiet TRM[a] (absolut)	Mittelwert 2007–2015	112	95
Inzidenz roh (ASR; TRM ICD 10: GEP-NET)[a]	1998–2015	4,2 je 100 000	3,4 je 100 000
Inzidenz Weltstandard (ASR; TRM ICD 10: GEP-NET)[a]	1998–2015	2,5 je 100 000	2,0 je 100 000
Alter			
Medianes Erkrankungsalter[a]	1998–2015	64,6 Jahre	64,3 Jahre
Mittleres Erkrankungsalter[a]	1998–2015	63,0 Jahre	61,6 Jahre
Erkrankungsalter (10 % jünger als bzw. 10 % älter als)[a]	1998–2015	45,2 bzw. 79,1 Jahre	35,7 bzw. 81,6 Jahre
Medianes Sterbealter (tumorbedingt verstorben)[a]	1998–2015	69,7 Jahre	73,1 Jahre
Überleben			
5-/10-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben GEP-NET, TRM)[b]	1988–2015	69,6 % / 62,6 %	75,0 % / 63,8 %
5-/10-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben GEP-NET, TRM)[b]	1988–2015	63,2 % / 51,3 %	69,1 % / 53,5 %
Sterbefälle			
Mortalität Weltstandard (ASR; TRM ICD 10: GEP-NET)[a]	1998–2015	0,8 je 100 000	0,4 je 100 000

[a] Tumorregister München (TRM), epidemiologische Auswertung im Internet [3]. Stand der o. a. Daten: Dezember 2016. Der DCO-Anteil (death certificate only) beträgt 0 % (GEP-NET), da auf Todesbescheinigungen in der Regel keine Histologie vermerkt ist.

[b] Tumorregister München (TRM), Auswertung zum Überleben im Internet [4]. Stand der o. a. Daten: Dezember 2016.

Im Gesamtüberleben (Overall Survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

ASR: age standardised rate

GEP-NET: Ösophagus (C15), Magen (C16), Darm (C17–C21), Leber (C22), Galle (C23, C24), Pankreas (C25)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

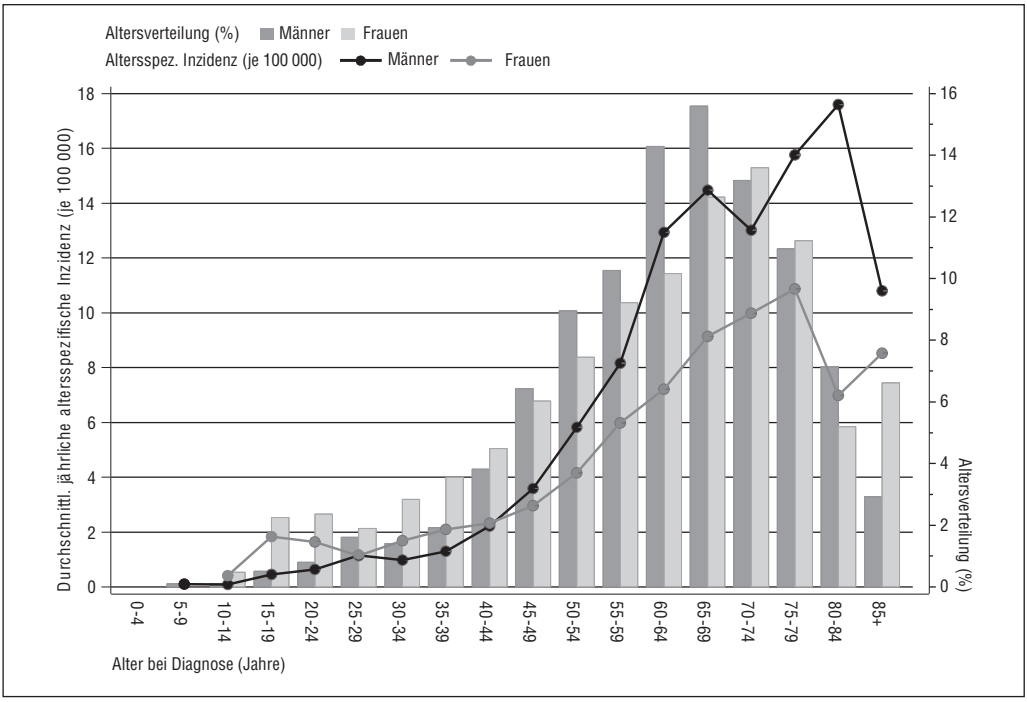


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Männer (n = 994) und Frauen (n = 846), 2007–2015.

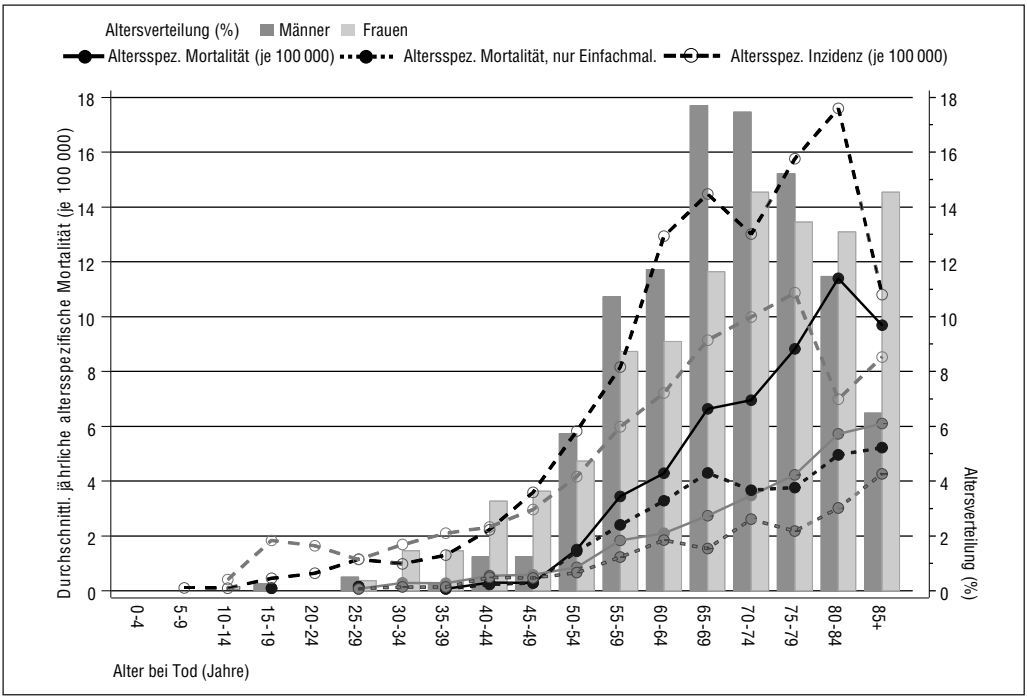


Abbildung 2. Verteilung Sterbealter und altersspezifische Mortalität für Männer (n = 401) und Frauen (n = 275), 2007–2015.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Lokalisation der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren.

Lokalisation	Häufigkeit (absolut)	Häufigkeit (%)
Ösophagus	48	1,6
Magen	354	12,0
Dünndarm	990	33,4
Kolon (inkl. Appendix)	701	23,7
Rektum	332	11,2
Anus	8	0,3
Leber	36	1,2
Gallenblase, -wege, Ampulla vateri	45	1,5
Pankreas	447	15,1

neuroendokrine Tumoren im Gastrointestinaltrakt waren. Mehr als die Hälfte der Fälle werden als NET G1 klassifiziert (G1/G2 Differenzierungsgrad), Mischformen (MANEC, mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, oder multiple Histologien) sind sehr selten.

Überlebenszeitanalysen aus dem Tumorregister München (TRM)

Die folgenden Survival-Analysen beruhen auf den Erhebungen des TRM zu Patienten mit einem gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumor, diagnostiziert als nicht synchroner Ersttumor in den Jahren 1998–2015.

In allen Abbildungen wird das sogenannte relative Überleben dargestellt. Es handelt sich dabei um einen Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (Overall Survival) werden hingegen alle Sterbefälle berücksichtigt. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bezüglich Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung. Für alle dargestellten Überlebenskurven gilt, dass sie vorzeitig enden, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen.

Unterschiede im relativen Überleben für Männer und Frauen sind in Abbildung 3 dargestellt. In der größten Gruppe der Patienten mit Dünndarmtumoren beträgt das relative 10-Jahres-Überleben für Männer 75,4 %, für Frauen 68,9 %. Beim Rektumkarzinom fällt das bessere Überleben der betroffenen Frauen auf, es beträgt 82,4 %, während es für Männer bei 53,9 % liegt.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas weisen für beide Geschlechter die schlechteste Prognose auf (relatives 5-Jahres-Überleben für Männer 52,9 %,

Tabelle 3. Lokalisation und Histologie der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (Angaben in %).

Histologie Lokalisation	NET G1, Karzinoid (n = 1556)	NET G2 (n = 253)	NEC (n = 876)	MANEC (n = 80)	Anderer Typ (n = 178)	Multiple Histologie (n = 18)	Summe (n = 2961)
Ösophagus	6,2	2,1	79,2	12,5	0	0	1,6
Magen	67,8	5,6	23,2	1,7	1,1	0,6	12,0
Dünndarm	55,7	12,8	29,3	0,4	1,3	0,5	33,4
Kolon (inkl. Appendix)	54,1	3,0	25,0	6,0	10,8	1,1	23,7
Rektum	67,8	3,6	24,7	3,0	0,3	0,6	11,2
Anus	75,0	0	25,0	0	0	0	0,3
Leber	13,9	16,7	66,6	2,8	0	0	1,2
Gallenblase, -wege etc.	24,5	4,4	57,8	13,3	0	0	1,5
Pankreas	30,5	14,3	35,1	1,1	18,8	0,2	15,1
Summe prozentual	52,6	8,5	29,6	2,7	6,0	0,6	100

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

für Frauen 60,4 %). Verglichen mit dem relativen Überleben der Gesamtgruppe der Pankreasmalignome ohne Berücksichtigung des histologischen Typs (relative 5-Jahres-Überlebensrate 11,8 % für das Kollektiv diagnostiziert ab 2007 – https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC25__G-ICD-10-C25-Pankreaskarzinom-Survival.pdf) zählen Patienten mit neuroendokrinem Pankreasmalignom zur prognostisch günstigeren Gruppe der Pankreastumoren.

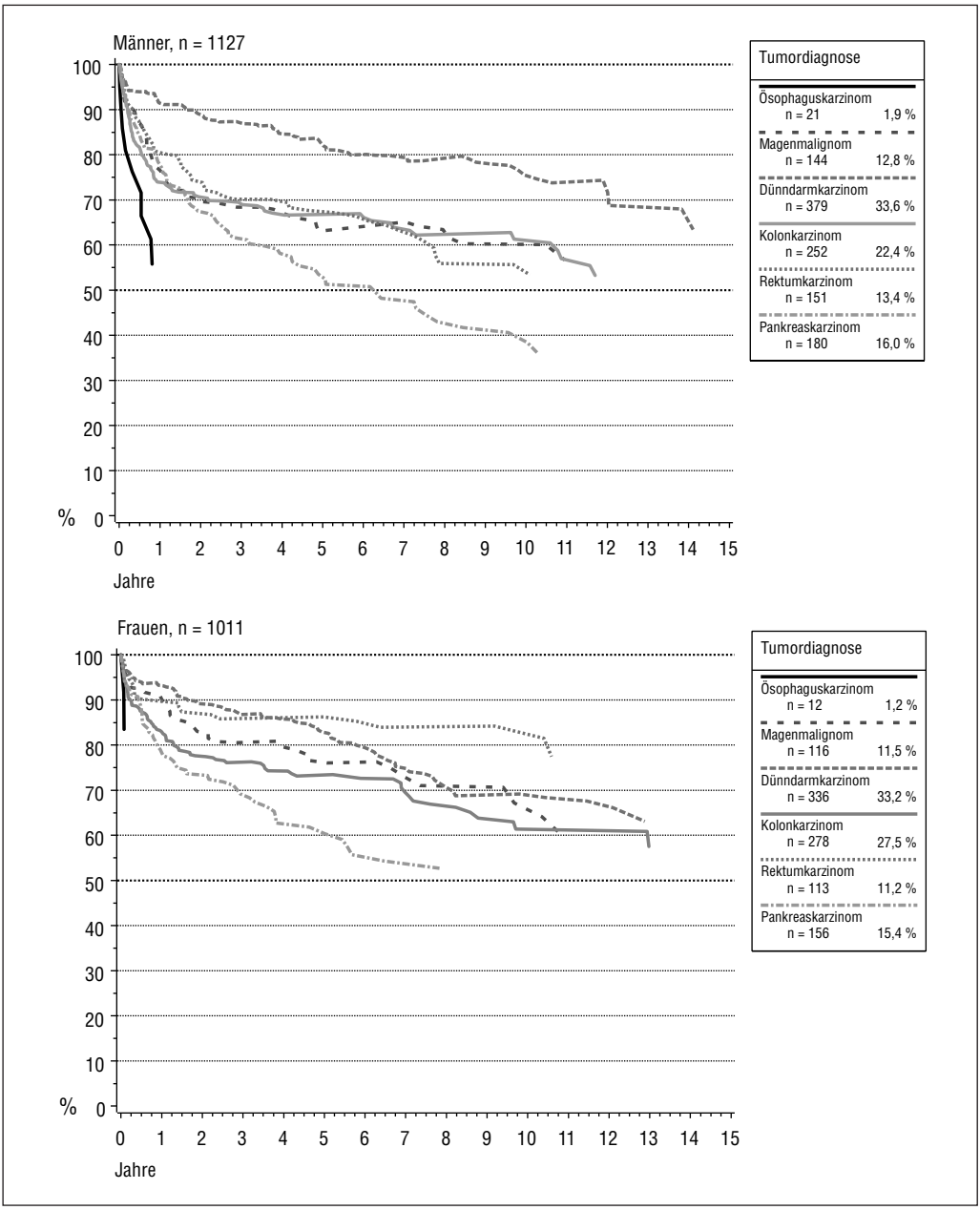


Abbildung 3. Relatives Überleben nach Tumordiagnose für Männer (n = 1127) und Frauen (n = 1011).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Abhängigkeit des Überlebens vom histologischen Typ ist in Abbildung 4 dargestellt. Die NET-G1-Tumoren – früher als Karzinoid bezeichnet – weisen die günstigste Prognose auf, im Median beträgt das beobachtete Überleben für diese Gruppe 14 Jahre, während Patienten mit NET-G2-Tumoren im Median 7,2 Jahre überleben. Das relative 10-Jahres-Überleben kann derzeit nur für die NET-

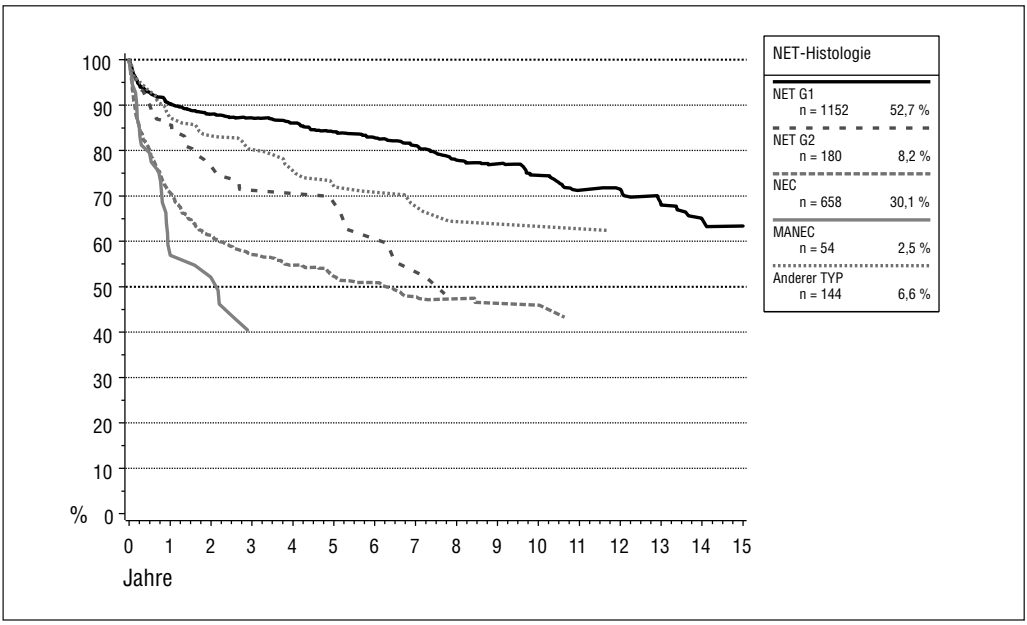


Abbildung 4. Relatives Überleben nach Histologie (n = 2188).

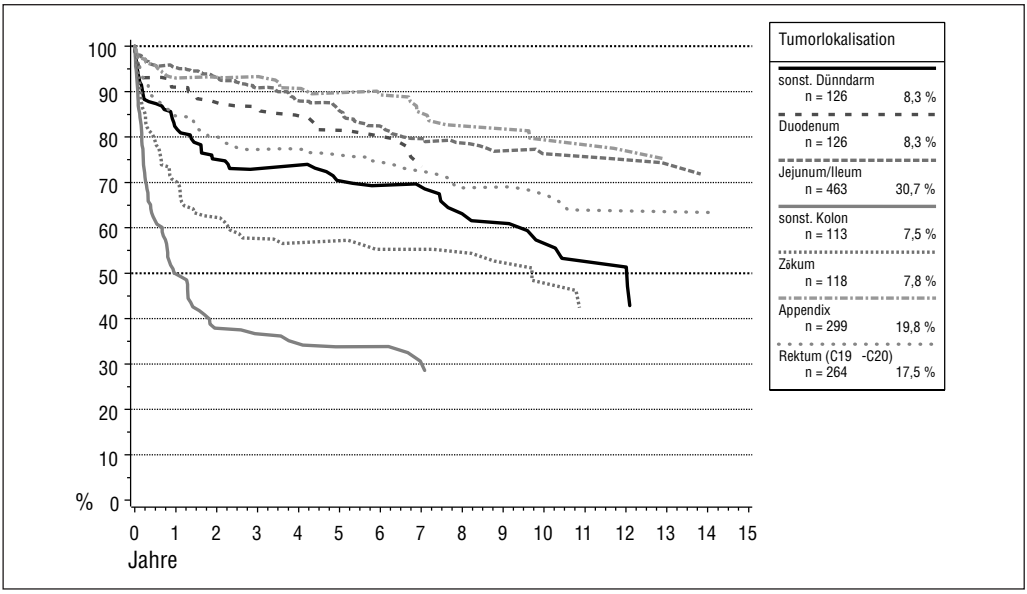


Abbildung 5. Relatives Überleben für neuroendokrine Darmtumoren (Dünndarm, Kolon, Rektum) nach Detaillokalisation (n = 1509).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

G1-Patienten mit 74,5 % ausgewiesen werden. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt für NET-G1-Patienten bei 84,2 %, für NET-G2-Patienten bei 68,5 %.

Auch neuroendokrine Tumoren des Darms unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose (Abbildung 5). Das Appendixkarzinoid mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 89,8 % und einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 79,4 % hat die beste Prognose. Im Vergleich dazu liegt das durchschnittliche relative 5-Jahres-Überleben für Kolonkarzinome, diagnostiziert ab 2007 ohne Unterscheidung nach Histologie, bei circa 67 % (https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC18__G-ICD-10-C18-Kolonkarzinom-Survival.pdf).

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 4400-74756 oder 089 4400-77750
  Fax.: 089 4400-74753
  E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de
- Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
  Bayerische Landesärztekammer
  Mühlbaurstraße 16, 81677 München
  Tel.: 089 4147209
- Unter der Internetadresse www.tumorregister-muenchen.de (oder auch www.krebsinfo.de) sind für alle Tumorerkrankungen Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survival-Analysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Außerdem finden sich hier weitere Informationen über das Tumorregister München sowie die Jahresberichte des TRM.
- Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht ein passwortgeschützter Onlinezugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen (siehe Klinik-/Arzt-Impressum).

Literatur

1 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. IARC Press, Lyon
2 Tumorregister München (TRM) (2017) http://www.tumorregister-muenchen.de
3 Tumorregister München (TRM) (2017) https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bhDNETG-GEP-NET-Gastr.ent.pankr.-neuroend.-Tumor-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf
4 Tumorregister München (TRM) (2017) https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/shDNETG-GEP-NET-Gastr.ent.pankr.-neuroend.-Tumor-Survival.pdf

Pathologie: Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems

T. Knösel, B. Konukiewitz, A. M. Schlitter, G. Assmann, T. Kirchner, G. Klöppel

Die Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems folgt einem zweistufigen Algorithmus und geht von der prinzipiellen Annahme aus, dass alle NEN ein malignes Potenzial besitzen [1–3]. Die Klassifikation der gastroenterischen NEN erfolgt nach der seit 2010 gültigen WHO-Klassifikation des Gastrointestinaltraktes [1]; die pankreatischen NEN werden nach der WHO-Klassifikation der endokrinen Organe von 2017 klassifiziert [2].

Klassifikationsalgorithmus

Im ersten Schritt des Algorithmus unterscheidet die WHO für alle Abschnitte des GEP-Systems zwischen gut und schlecht differenzierten NEN (Tabelle 4, Tabelle 5). Gut differenzierte NEN werden zusammengefasst unter dem Begriff des „neuroendokrinen Tumors“ (NET), während der Begriff des neuroendokrinen Karzinoms (NEC) alle schlecht differenzierten NEN bezeichnet. Diese werden weiter unterteilt in eine kleinzellige und großzellige Variante. Zusätzlich wird eine Gruppe von Tumoren mit Mischdifferenzierung definiert; im gastroenterischen System wird diese Gruppe als „MANEC“ (mixed adeno-neuronedocrine carcinoma), im Pankreas als „MiNEN“ (mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm) bezeichnet, wobei eine Tumorkomponente mindestens 30 % des Tumors ausmachen soll. Außerdem werden im

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Klassifikation der gastroenterischen neuroendokrinen Neoplasien nach WHO 2010.

Tumortyp	Histologische Kriterien	Grading (proliferat. Aktivität)*
Neuroendokriner Tumor – NET	gut differenzierte histologische Strukturen mit endokrinem Phänotyp	G1 (bis 2 %) G2 (3 % bis 20 %)
Neuroendokrines Karzinom – NEC	schlecht differenzierte histologische Strukturen mit Verlust des endokrinen Phänotyps	G3 (> 20 %)
Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom – MANEC	Mischung eines Adenokarzinoms mit einem NEC	G3 (> 20 %)
Hyperplasie und Präneoplasie	Hyperplasie von NE-Zellen als Tumorvorläuferveränderung	

*siehe auch Tabelle 6

Tabelle 5. Klassifikation der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien nach WHO 2017.

Tumortyp	Histologische Kriterien	Grading (proliferat. Aktivität)*
Neuroendokriner Tumor – NET	gut differenzierte histologische Strukturen mit endokrinem Phänotyp	G1 (bis 2 %) G2 (3 % bis 20 %) G3 (> 20 %)
Neuroendokrines Karzinom – NEC	schlecht differenzierte histologische Strukturen mit weitgehendem Verlust des endokrinen Phänotyps	G3 (> 20 %)
Gemischte neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasie – MiNEN	Mischung einer Neoplasie mit einer neuroendokrinen und nichtneuroendokrinen Komponente	

*siehe auch Tabelle 6

gastroenterischen System die hyperplastischen und präneoplastischen Läsionen abgegrenzt (Tabelle 4, Tabelle 5) [1, 2].

Histopathologisch zeigen die NET als gut differenzierte NEN ein typisches „endokrines Baumuster" mit solid-nestförmigem, trabekulärem, glandulärkribriformem oder ballenartigem Muster [1–3]. Die Zellen sind eosinophil und haben nur selten ein helles Zytoplasma. Die schlecht differenzierten NEN, d. h. NEC, zeigen meist solide großflächige Muster, oft mit Nekrosezonen. In der kleinzelligen Variante besitzen die Kerne ein dichtes Chromatin ohne deutlichen Nukleolus; in der großzelligen Variante tragen die Kerne einen deutlichen Nukleolus innerhalb eines aufgelockerten Chromatins umgeben von einer deutlichen Kernmembran.

Der Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung erfolgt durch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen mit Antikörpern gegen Synaptophysin und Chromogranin A [4]. Synaptophysin muss in allen NEN positiv sein, da dieses Protein Bestandteil der synaptischen (kleinen) Vesikel ist, welche unabhängig vom Hormongehalt in allen neuroendokrinen Zellen vorkommen. Chromogranin A ist ein Bestandteil der (großen) Vesikel, die die Hormone enthalten. Bei geringer Hormonspeicherung (z. B. in kleinzelligen NEC) und bei bestimmten Hormonen (z. B. in Rektum-NET) kann Chromogranin A nur gering oder überhaupt nicht nachweisbar sein. CD56 ist in den meisten NEN ebenfalls positiv, kann aber auch in einer Vielzahl anderer und meist seltener solider Tumoren beobachtet werden und ist daher kein spezifischer neuroendokriner Marker.

Im zweiten Schritt des Algorithmus muss auf Basis der Proliferationsaktivität der NEN ein Grading vorgenommen werden. Hierzu stellt die WHO zur Wahl, entweder die Zahl der Mitosen auf 10 HPF (10 high power fields = 2 mm^2) oder alternativ mit Immunhistochemie für MIB-1/Ki-67 den Proliferationsindex (in %) zu ermitteln [1, 2]. In der Praxis

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 6. Gradierung neuroendokriner Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems.

Grad	Mitosezahl (pro 10 HPF*)	MIB-1-Index (%)**
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

* 10 HPF (high power field) = 2 mm²
** MiB-1/Ki-67-Antikörper: % von 2000 Zellen im Bereich der stärksten Proliferation (sog. Hot-Spot-Region)

hat sich wegen der guten Anwendbarkeit die immunhistochemische Erfassung des Proliferationsindex MIB-1/Ki-67 bewährt. Die MIB-1-positiven Zellen lassen sich besser zählen und auch in einer Biopsie ermitteln.

Das dreistufige Grading ist zusammengefasst in Tabelle 6 dargestellt. Die NET des gastroenterischen Systems werden in NET G1 und NET G2 unterschieden, wobei der NET G1 mit dem „Karzinoid" gleichgesetzt werden kann. Der NET G2 könnte mit seinem intermediären Malignitätsgrad dem „atypischen Karzinoid" zugeordnet werden, wobei dies jedoch in der WHO-Klassifikation nicht erfolgte, da der Terminus nur für die Lunge, nicht aber für das gastroenteropankreatische Organsystem definiert ist.

In der Praxis hat sich gezeigt, dass auch (vor allem pankreatische) NET sowohl im Primarius als auch in den Metastasen einen Proliferationsindex über 20 % erreichen können, ohne dass sie ihre gut differenzierte Grundstruktur aufgeben. Diese NEN wurden in der neuen WHO-Klassifikation der endokrinen Organe von 2017 für das Pankreas aufgenommen und werden als NET G3 bezeichnet [2].

Die NEC sind per Definition als proliferationsaktive G3-NEN zu klassifizieren.

MANEC zeigen nahezu immer eine hohe Proliferation (G3), wobei der neuroendokrine Anteil oft einem großzelligen NEC entspricht. Da zum einen in seltenen Fällen die neuroendokrine Komponente gut differenziert sein kann und zum anderen der nichtneuroendokrine Anteil nicht zwingend ein Adenokarzinom sein muss, wurde in der WHO-Klassifikation der endokrinen Organe von 2017 der Begriff der MiNEN eingeführt [2].

Tabelle 7. TNM-Klassifikationen der gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Magens, des Dünndarms, der Appendix, des Kolons und des Rektums (UICC, 8. Auflage 2016) [5].

Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des MAGENS	
T – Primärtumor	
pT1	Tumor auf Mukosa oder Submukosa beschränkt und nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder misst mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung
pT3	Tumor infiltriert Subserosa
pT4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten	
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
cM0*	
pM1a	Metastasen(n) auf Leber beschränkt
pM1b	nur extrahepatische Metastasen
pM1c	hepatische und extrahepatische Metastasen

* pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 7. Fortsetzung.

Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des DUODENUMS und der AMPULLE	
T – Primärtumor	
pT1	Duodenum: Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung Ampulle: Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung und auf den Oddi-Sphinkter begrenzt
pT2	Duodenum: Tumor infiltriert Muscularis propria oder mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung Ampulle: Tumor infiltriert durch den Sphinkter in die Submukosa oder Muscularis propria des Duodenums, oder mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung
pT3	Tumor infiltriert das Pankreas oder peripankreatisches Weichgewebe
pT4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe
N – Regionäre Lymphknoten	siehe TNM-Klassifikation Magen
M – Fernmetastasen	siehe TNM-Klassifikation Magen
Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des JEJUNUMS und des ILEUMS	
T – Primärtumor	
pT1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder misst mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung
pT3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa ohne Perforation der darüber liegenden Serosa (von Jejunum und Ileum)
pT4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/ Nachbarstrukturen
N – Regionäre Lymphknoten	
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen (histologische Untersuchung üblicherweise in 12 oder mehr Lymphknoten)
pN1	Metastasen in 12 oder weniger regionären Lymphknoten
pN2	Metastasen in mehr als 12 regionären Lymphknoten oder Lymphknotenkonglomerate im Mesenterium (größer als 2 cm)
M – Fernmetastasen	siehe TNM-Klassifikation Magen
Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des KOLONS und des REKTUMS	
T – Primärtumor	
pT1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1b	Tumor > 1–2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 7. Fortsetzung.

pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder misst mehr als 2 cm in der größten Ausdehnung	
pT3	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Bindegewebe	
pT4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe	
N – Regionäre Lymphknoten	siehe TNM-Klassifikation Magen	
M – Fernmetastasen	siehe TNM-Klassifikation Magen	
Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des PANKREAS		
T – Primärtumor		
pT1	Tumor begrenzt auf das Pankreas (schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein), 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	
pT2	Tumor begrenzt auf das Pankreas (schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein), > 2–4 cm in größter Ausdehnung	
pT3	Tumor begrenzt auf das Pankreas (schließt Invasion des peripankreatischen Weichgewebes mit ein), > 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor infiltriert Duodenum oder Gallengang	
pT4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/ benachbarte Strukturen	
N – Regionäre Lymphknoten	siehe TNM-Klassifikation Magen	
M – Fernmetastasen	siehe TNM-Klassifikation Magen	
Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren der APPENDIX		
	UICC-Klassifikation	**ENETS-Klassifikation**
T – Primärtumor		
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Tumor 1 cm oder weniger; Invasion der Muscularis propria
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung	Tumor > 1–2 cm oder Infiltration der Subserosa/Mesoappendix ≤ 3 mm
pT3	Tumor mehr als 4 cm oder mit Ausbreitung in die Subserosa oder mit Ausbreitung in die Mesoappendix	Tumor > 2 cm oder Infiltration der Subserosa/ Mesoappendix > 3 mm
pT4	Tumor perforiert Peritoneum oder infiltriert andere Nachbarorgane/ Strukturen (nicht direkte Ausbreitung in die Subserosa), z. B. Bauchwand oder Skelettmuskulatur	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/ benachbarte Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten	siehe TNM-Klassifikation Magen	
M – Fernmetastasen	siehe TNM-Klassifikation Magen	

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

pTNM-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der GEP-NEN muss im Falle eines Resektionspräparats bzw. beim klinischen Staging durch eine TNM-Stratifizierung ergänzt werden. Dies ist obligat nach der derzeit gültigen TNM-Klassifikation der UICC (8. Auflage 2016 [5]) durchzuführen. Mit der aktualisierten 8. Auflage der UICC-Klassifikation wurde die bisher zur ENETS-Klassifikation diskrepante TNM für neuroendokrine Tumoren des Pankreas vereinheitlicht [5, 6]. Somit bestehen aktuell nur geringe Abweichungen bei der TNM-Klassifikation für die neuroendokrinen Tumoren der Appendix (siehe Tabelle 7) [5, 7], hier empfiehlt sich die parallele Anwendung von ENETS- und UICC-TNM-Klassifikationen im pathologischen Befundbericht. Ausgehend von den T-, N- und M-Kategorien werden Stadiengruppierungen vorgenommen, Details siehe TNM-Klassifikation [5]. Die aktuellen TNM-Klassifikationen für gut differenzierte GEP-NET sind in der Tabelle 7 aufgeführt, schlecht differenzierte NEC werden nach den jeweiligen Klassifikationen der Karzinome eingeordnet.

Hormonelle Aktivität

In einer Großzahl von GEP-NET, nicht aber NEC, lässt sich immunhistochemisch eine Hormonproduktion nachweisen [1–3]. Nur bei wenigen NET ist klinisch jedoch auch ein hormonelles Syndrom mit einem erhöhten Serumhormonwert festzustellen (z. B. Gastrinom bei Zollinger-Ellison-Syndrom): Ein funktionell aktiver bzw. 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 „NET G1/G2, Gastrin produzierend“ zu bezeichnen. Nur bei gleichzeitig vorliegendem Zollinger-Ellison-Syndrom handelt es sich bei einem solchen NET um ein Gastrinom [8].

Genetische Grundlagen

Die genetischen Grundlagen der gastroenterischen neuroendokrinen Tumoren sind bis auf die hereditären Formen nur wenig bekannt. Es scheint jedoch genetische Unterschiede in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation 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 Somatostatin-produzierende NET auftreten können. In beiden Fällen sind die betroffenen Gene bekannt und können molekulargenetisch identifiziert werden [1–3].

Sporadische NET des Pankreas zeigen häufig Alterationen im MEN1-, ATRX- oder DAXX-Gen, pankreatische NEC zeigen häufig TP53-Mutationen und/oder RB1-Deletionen [9–11].

Tumorentitäten

NEN des Magens

Die NEN des Magens sind wahrscheinlich die häufigsten GEP-NEN. Je nach zugrunde liegender Erkrankung lassen sich vier Typen unterscheiden [3]:

- Typ 1: Die meisten neuroendokrinen Tumoren des Magens sind funktionell inaktive enterochromaffin-like (ECL) Zell-NET G1 (Karzinoide), die multipel im Magenkorpus (auf dem Boden einer ECL-Zell-Hyperplasie) in Assoziation mit einer chronisch-atrophischen Autoimmungastritis (Typ-A-Gastritis) und der damit einhergehenden Hypergastrinämie vor allem bei Frauen auftreten. Da sie zum Zeitpunkt der Diagnose meist kleiner als 1 cm sind, können sie endoskopisch abgetragen werden und haben eine exzellente Prognose.
- Typ 2: multiple ECL-NET G1 (auf dem Boden einer ECL-Zell-Hyperplasie) in Assoziation mit einer multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 (MEN1) und einem Zollinger-Ellison-Syndrom bei duodenalem Gastrinom. Die Behandlung richtet sich nach der Größe der Tumoren und der Grunderkrankung.
- Typ 3: sporadisch und solitär auftretende ECL-NET G1/G2 ohne Assoziation mit einer Typ-A-Gastritis oder einer Hypergastrinämie. Viele Typ-3-NET sind größer als 2 cm und müssen reseziert werden.
- Typ 4: sporadisch und solitär auftretende NEC G3 ohne Assoziation mit einer Typ-A-Gastritis oder einer Hypergastrinämie. Diese Magen-NEN haben zum Zeitpunkt der Diagnose meist bereits metastasiert.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

NEN des Duodenums und proximalen Jejunums

Im Duodenum finden sich am häufigsten klinisch nicht funktionelle NET, in denen immunhistochemisch Gastrin, Somatostatin oder gelegentlich Serotonin nachgewiesen werden kann [3, 8]. Die klinisch funktionellen duodenalen NET sind Gastrinome, die zu einem Zollinger-Ellison-Syndrom führen. Sie entstehen sporadisch oder zu ca. 30 % im Rahmen eines MEN1-Syndroms. NET mit Somatostatinproduktion kommen im Bereich der Papille vor und sind zu ca. 30 % mit einer Neurofibromatose Typ 1 assoziiert. Auch die sehr seltenen NEC und gangliozytischen Paragangliome kommen überwiegend ampullär/periampullär vor. 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 [8]. Duodenale Gastrinome, welche überwiegend im proximalen Duodenum liegen, haben trotz geringer Größe und Beschränkung auf die Mukosa und Submukosa zum Zeitpunkt der Diagnose oft bereits zu regionalen Lymphknotenmetastasen geführt. Diese können zudem weitaus größer sein als der Primärtumor und dann fälschlicherweise, vor allem wenn sie dicht am Pankreas liegen, als primäre Pankreastumoren angesehen werden. Die sporadischen Gastrinome treten solitär auf, die MEN1-assoziierten Gastrinome sind multipel und mit einer Hyperplasie der G-Zellen verbunden. 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 NET mit Gastrinpositivität, aber ohne ein ZES, verhalten sich, wenn sie auf die Schleimhaut beschränkt sind, in den meisten Fällen benigne.

Die duodenalen NET mit Somatostatinproduktion sind bei Infiltration der Muscularis propria (und das ist meist der Fall) als maligne einzustufen.

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 gelegentlichen Infiltration der Muscularis propria generell benigne verhalten.

Die duodenalen NEC sind generell hoch maligne Neoplasien.

NEN des distalen Jejunums und Ileums

Die NET des Ileums (Midgut-Karzinoide) sind mit 25–30 % die dritthäufigsten NET des GEP-Systems [3, 12]. Sie liegen vor allem im terminalen Abschnitt des Ileums (das distale Jejunum und proximale Ileum sind kaum betroffen), lassen sich als NET G1 klassifizieren und bestehen aus EC-Zellen mit Produktion von Serotonin. In 25–40 % treten sie multipel auf, gelegentlich auch familiär. Trotz geringer Größe (1–2 cm) zeigen sie eine Invasion der Muscularis propria sowie regionale Lymphknotenmetastasen oder sogar Lebermetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 50 % und 60 %, beim Auftreten von Lebermetastasen sinkt sie jedoch auf 35 %. Das Karzinoidsyndrom als Folge der Sekretion von Serotonin tritt praktisch immer erst nach Auftreten von Lebermetastasen auf.

NEN der Appendix

Die NET der Appendix (die zweithäufigsten NET des GEP-Systems) sind meist an der Appendixspitze lokalisiert. Immunhistochemisch sind sie typischerweise serotoninpositiv. Die meisten NET der Appendix sind zwischen 1 und 2 cm groß und nicht angioinvasiv, obwohl sie nahezu alle die Appendixwand durchsetzen. Die Prognose ist günstig. Lediglich bei einer Tumorgröße > 2 cm kann in bis zu 30 % mit regionären Lymphknotenmetastasen gerechnet werden. Lebermetastasen sind Raritäten.

Becherzellkarzinoide sind als MANEC einzuordnen und haben eine deutlich schlechtere Prognose als Appendix-NET [1, 3].

NEN des Kolons und Rektums

Die NEN des Kolons sind histologisch meist großzellige NEC G3. Dementsprechend haben sie zum Zeitpunkt der Diagnose nahezu alle bereits metastasiert und sind prognostisch ungünstig [3].

Die rektalen NET (die vierthäufigsten NET des GEP-Systems) werden meist bei einer Koloskopie als kleine, bewegliche submuköse Tumoren entdeckt. Sind die rektalen NET kleiner als 1 cm und weisen keine Infiltration der Muscularis propria auf,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

haben sie eine exzellente Prognose [3]. Tumoren zwischen 1 und 2 cm weisen in etwa 5 % regionäre Lymphknotenmetastasen auf, während Tumoren > 2 cm mit Invasion der Lamina muscularis propria bereits in 70 % lymphogen metastasiert sind. Rektale NEC sind selten und prognostisch ungünstig.

NEN des Pankreas

Die meisten NEN des Pankreas sind NET [2, 3]; von diesen sind < 50 % funktionell aktiv. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik mit Hormonsekretion werden diese Tumoren als Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome und Andere bezeichnet.

Unter den funktionellen NET des Pankreas sind die Insulinome am häufigsten. Sie sind zu 95 % zwischen 1 und 2 cm groß und verhalten sich benigne. Multiple Insulinome und Insulinome im Rahmen einer MEN1 sind in etwa 10 % der Fälle zu beobachten. Sie zeigen gegenüber den solitären und sporadischen Insulinomen keine gesteigerte Malignitätsrate. Die pankreatischen Gastrinome sind meist größer als 2 cm und weisen bei Diagnosestellung bereits zu etwa 60 % lymphogene oder hämatogene Metastasen auf. Sie treten im Gegensatz zu den duodenalen Gastrinomen äußerst selten im Rahmen einer MEN1 auf [2, 8].

Nichtfunktionelle NET des Pankreas werden entweder aufgrund ihrer Größe/Metastasen klinisch symptomatisch oder zufällig entdeckt. NEC des Pankreas sind sehr selten. Immunhistochemisch sind in diesen Tumoren oft ein oder sogar mehrere Peptidhormone nachweisbar. Das 5-Jahres-Überleben nichtfunktioneller NET des Pankreas liegt bei 65 %.

Literatur

1 Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al (2010) Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH et al (eds) WHO Classification of Tumours of the Digestive System, IARC, Lyon: 13
2 Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G et al (2017) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon
3 Kloppel G (2011) Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocrine-related cancer 18(Suppl 1): S1–16
4 Kloppel G et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. Neuroendocrinology 90: 162–166
5 Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2016) UICC TNM Classification of Malignant Tumours, Wiley-Blackwell, Hoboken (New Jersey), USA
6 Rindi et al (2006) TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 449: 395–401
7 Pape UF et al (2016) ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 103: 144–152
8 Anlauf M et al (2006) Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. World Journal of Gastroenterology 12: 5440–5446
9 Scarpa et al (2017) Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. Nature 543: 65–71
10 Konukiewitz B et al (2017) Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 30: 587–598
11 Yachida S et al (2012) Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. The American journal of surgical pathology 36: 173–184
12 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97: 934–959

Pathologie: Neuroendokrine Neoplasien in seltenen Lokalisationen

T. Knösel, G. Assmann, H. Vogelsang

Epitheliale Neoplasien mit neuroendokriner Differenzierung finden sich nicht nur im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas. Ein wichtiger Manifestationsort ist die Lunge mit den typischen und atypischen Karzinoiden sowie den klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen. Ausführliche Informationen hierzu finden sich im Manual „Tumoren der Lunge und des Mediastinums“ des Tumorzentrums München [1].

In sehr geringerer Häufigkeit – teilweise als Raritäten – können neuroendokrine Karzinome aber auch in nahezu allen epitheltragenden Organen gefunden werden, zum Beispiel im Urogenitaltrakt (Ovar, Endometrium, Cervix, Vulva, Blase, Prostata, Hoden), in der Mamma und im Kopf-Hals-Bereich (Mittelohr, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Nasopharynx, Larynx, Speicheldrüsen) [2, 3, 4, 5].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei bisher immer noch nicht homogener Terminologie werden die biologisch aggressiven Tumoren oft als High-grade- von den biologisch indolenteren Low-grade-Tumoren unterschieden [4, 5]. In der Gruppe der High-grade-Tumoren werden in Anlehnung an die neuroendokrinen Tumoren der Lunge extrapulmonale groß- und kleinzellige neuroendokrine Tumoren abgegrenzt [6]. Häufig ist eine neuroendokrine Differenzierung der Tumoren mit einem aggressiven biologischen Verhalten assoziiert. Nicht selten liegen bereits bei Diagnosestellung lymphogene oder hämatogene Metastasen vor. Für eine adäquate onkologische Therapieplanung ist daher bei der Diagnosestellung am histologischen Präparat (Biopsie oder Resektat) auf eine sichere Erfassung einer möglichen neuroendokrinen Differenzierung zu achten. Dazu sind in der Regel immunhistochemische Zusatzanalysen (Chromogranin A, Synaptophysin) und gegebenenfalls ausgedehnte Tumorgewebsuntersuchungen notwendig.

Die Therapie ist am Differenzierungsgrad, Staging und der Organmanifestation oft in Analogie zu häufigeren neuroendokrinen Tumoren typischer Organmanifestationen orientiert. Hierbei kommen abwartende, operative, neoadjuvante, adjuvante und ausschließliche chemo-, radio- oder radiochemotherapeutische Therapieoptionen zur Anwendung [4, 5, 6].

Literatur

1 Huber RM (ed) (2017) Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 11. Aufl. Manuale Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag, München
2 WHO (2014) Pathology and Genetics of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC Press, Lyon
3 WHO (2016) Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon
4 Howitt BE, Kelly P, McCluggage WG (2017) Pathology of Neuroendocrine Tumours of the Female Genital Tract. Curr Oncol Rep 19(9): 59
5 Uccella S, Ottini G, Facco C (2017) Neuroendocrine neoplasms of the head and neck and olfactory neuroblastoma. Diagnosis and classification 109: 14–30
6 Volante M, Birocco N, Gatti G et al (2014) Extrapulmonary neuroendocrine small and large cell carcinomas: a review of controversial diagnostic and therapeutic issues. Hum Pathol 45: 665–673

Diagnostik: Endokrine Diagnostik und Tumormarker

C. Spitzweg, C. J. Auernhammer, B. Neu, S. Nölting, A. von Werder

5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) bei V. a. Karzinoidsyndrom

Ein Karzinoidsyndrom tritt klassischerweise bei den NET des Midgut (mit Lokalisation im Jejunum oder Ileum) mit bereits erfolgter Lebermetastasierung auf, seltener bei NET des Fore- oder Hindgut. Insgesamt ist ein Karzinoidsyndrom allerdings nur bei 5–10 % aller NET zu beobachten. Leitsymptome sind Flush (60–85 %, insbesondere im Gesicht und Oberkörper), Diarrhoe (60–80 %) und seltener Bronchospastik (< 10 %). Ein Großteil der Patienten weist rezidivierende, krampfartige Bauchschmerzen auf, die meist auf eine sogenannte „desmoplastische" Reaktion des Mesenteriums – am ehesten als Folge autokrin freigesetzter Tumorprodukte – zurückzuführen sind. Zu einer Karzinoidkrise mit intensiven Dauerflushs, Abdominalkrämpfen, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Bronchialobstruktion und Hypo- sowie Hypertension kann es durch jede Manipulation am Tumor, beispielsweise peri- und intraoperativ, im Rahmen einer Radiorezeptortherapie oder bei schweren körperlichen Belastungssituationen, kommen. Ursache des Karzinoidsyndroms sind Sekretionsprodukte des NET wie Serotonin, Kinine, Kallikrein und Prostaglandine. Aufgrund der hepatischen Clearance der Sekretionsprodukte kommt es meist erst beim Auftreten von Lebermetastasen und damit bei Umgehung des hepatischen First-pass-Effekts zum Auftreten eines Karzinoidsyndroms. Als Primärtumoren kommen neben den klassischen NET des Midgut selten auch NET des Magens, des Duodenums, der Lunge, der Appendix oder des Ovars infrage [1].

Bei entsprechendem klinischen Verdacht sollte diagnostisch eine Bestimmung des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im angesäuerten 24-h-Sammelurin erfolgen, mit einer Sensitivität und Spezifität von bis zu 70–90 % [1, 8]. Für die Diagnosestellung wird 5-HIES optimalerweise in zwei konsekutiven 24-h-Urinsammlungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Für Follow-up-Untersuchungen ist eine Bestimmung ausreichend. Dabei ist zu beachten, dass die Bestim-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mung der 5-HIES im 24-h-Urin in Abhängigkeit von der verwendeten Labormethode durch eine Reihe von Nahrungsmitteln falsch positiv beeinflusst werden kann; diese sollten entsprechend mindestens drei Tage vor der Urinsammlung gemieden werden (Kaffee, schwarzer Tee, Schokolade, Tomaten, Walnüsse, Avocado, Ananas, Bananen, Pflaumen, Auberginen). Außerdem muss beachtet werden, dass auch eine Reihe von Medikamenten zu falsch hohen oder falsch niedrigen Werten für 5-HIES führen können [8]:

- *Falsch hohe Werte für 5-HIES:* Acetaminophen, Acetanilid, Cumarin, Ephedrin, Fluorouracil, Methocarbamol, Reserpin, Cisplatin, Melphalan, Rauwolfia, Glycerylguaiakolat (in vielen Hustensäften), Phenacetin
- *Falsch niedrige Werte für 5-HIES:* Chlorpromazin, Heparin, Imipramin, Isoniazid, Levodopa, MAO-Inhibitoren, Methenamin, Methyldopa, Phenothiazin, Promethazin, trizyklische Antidepressiva, Chlorphenylalanin, Isocarboxazid, Octreotid, Streptozocin, ACTH

Darüber hinaus ist zu beachten, dass auch Komorbiditäten die 5-HIES-Messung beeinflussen können, wie bspw. Niereninsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz (falsch niedrige Werte) sowie Malabsorption bei glutensensitiver Enteropathie, Sprue, M. Whipple, zystische Fibrose (falsch hohe Werte).

Die Messung von Serotonin im Serum wird wegen der geringen Sensitivität und insbesondere geringen Spezifität nicht empfohlen [1].

Etwa 20 % der Patienten mit Karzinoidsyndrom weisen eine Herzbeteiligung in Form einer Endokardfibrose auf, die vor allem das rechte Herz betrifft und zu einer Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz sowie zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann und nicht selten die Prognose der Erkrankung bestimmt. Daher sollten bei Patienten mit Karzinoidsyndrom regelmäßige transthorakale echokardiografische Kontrollen durchgeführt und eine kardiologische Mitbetreuung frühzeitig veranlasst werden [1, 2].

Chromogranin A (CgA)

Chromogranin A ist ein saures Glykoprotein, das physiologisch in sekretorischen Granula neuroendokriner und neuraler Zellen vorkommt und gemeinsam mit Peptidhormonen, Katecholaminen und Neuropeptiden sezerniert wird. Als wichtigster Tumormarker für NET aller Lokalisationen besitzt es eine hohe Sensitivität (50–90 %) und Spezifität (83–99 %) und eignet sich daher besonders als Verlaufsparameter, wobei gezeigt werden konnte, dass die Höhe des CgA-Spiegels gut mit der Tumormasse, insbesondere mit der hepatischen Tumorlast korreliert. Hohe CgA-Spiegel erwiesen sich bei Patienten mit metastasierten, gut differenzierten NET außerdem als prädiktiver Marker für ein kürzeres Überleben [3]. Dabei muss jedoch dringend berücksichtigt werden, dass mäßige Erhöhungen des CgA-Spiegels auch durch eine Reihe anderer Ursachen bedingt sein können, insbesondere durch eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern, eine ECL-Hyperplasie des Magens bei chronisch-atrophischer Gastritis, einen primären Hyperparathyreoidismus, ein Phäochromozytom, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ein Hypophysenadenom, ein Ganglioneurom oder ein Neuroblastom. Darüber hinaus kann es zu falsch hohen Chromogranin-A-Werten bei Niereninsuffizienz, M. Parkinson, unbehandelter Hypertonie, Schwangerschaft oder Steroidtherapie kommen. Die Nahrungsaufnahme hat ebenfalls Einfluss auf die Chromogranin-A-Spiegel, weshalb diese möglichst nüchtern bestimmt werden sollten [4]. Für Verlaufskontrollen ist es wichtig zu beachten, dass die gemessenen Serumspiegel für Chromogranin A in Abhängigkeit von den verschiedenen verfügbaren Assays variieren können und daher am besten stets im gleichen Labor oder zumindest mit dem gleichen Assay bestimmt werden sollten [1, 5].

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym (Biokatalysator) des Glukosestoffwechsels. Sie kommt in verschiedenen Isoformen in den Nervenzellen (Neuronen) des Gehirns und des peripheren Nervengewebes sowie in neuroendokrinen Geweben vor. Die NSE ist bei 30–50 % aller NEN-Patienten erhöht, die Sensitivität liegt bei ca. 38 % und die Spezifität liegt bei ca. 73 %. Ein erhöhter NSE-Spiegel kann, ähnlich wie der Chromogranin-A-Spiegel, bei der Einschätzung der Prognose und dem Therapieansprechen von NEN-Patienten eine Rolle spielen. Die NSE ist vor allem bei aggressiveren NEN-Tumoren erhöht, sodass die Bestimmung in diesen Fällen hilfreich sein kann [8, 10, 11].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

72-Stunden-Hungertest bei V. a. Insulinom

Das Insulinom macht mit einer Inzidenz von 1–3/1 000 000 pro Jahr etwa 40–70 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus. 10 % der Insulinome sind maligne, 10 % treten multipel und 5–10 % im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 auf. Leitsymptome/-befunde der klassischen Whipple-Trias sind rezidivierende Nüchternhypoglykämien < 40 mg/dl mit vegetativen (Schwitzen, Schwäche, Tremor, Hungergefühl, Übelkeit, Palpitationen) und neuroglukopenischen Symptomen (Kopfschmerzen, Diplopie, Verwirrtheit, Schwindel, Lethargie, Amnesie, Krampfanfälle, Koma), die sich nach Glukosegabe rasch bessern. Aufgrund der neurovegetativen Symptomatik haben die Patienten nicht selten lange Irrwege in neurologischen oder psychiatrischen Einrichtungen hinter sich. Darüber hinaus nehmen die Patienten in der Regel aufgrund der Besserung der Symptome durch Nahrungszufuhr an Gewicht zu.

Zur Sicherung der Diagnose bei V. a. Insulinom sollte ein Hungerversuch über bis zu 72 h unter stationärer Überwachung durchgeführt werden [8]; Abbruchkriterium des Hungerversuchs ist das Auftreten einer Hypoglykämie mit Nüchternglukosespiegel < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl). Als pathologisch im Sinne einer Hypoglykämie mit inadäquater Hyperinsulinämie gelten Nüchternglukosespiegel < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl) bei gleichzeitig inadäquat erhöhten Konzentrationen von Insulin (> 6 µU/l bzw. 36 pmol/l) und C-Peptid (> 200 pmol/l), Proinsulin (> 5 pmol/l) sowie einem β-Hydroxybutyrat < 2,7 mmol/l. Diese Konstellationen sind beweisend für ein Insulinom, falls eine Hypoglycaemia factitia ausgeschlossen ist (Asservierung von Serum und Urin für die Bestimmung von Gliniden und Sulfonylharnstoffen) [5, 6]. Wenn der Hungertest nicht wegweisend ist, muss bei der Abklärung rezidivierender Hypoglykämien an eine Reihe anderer Differenzialdiagnosen gedacht werden, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind.

Gastrinbestimmung und Sekretintest bei V. a. Zollinger-Ellison-Syndrom

Das Gastrinom macht etwa 10–30 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus. Gastrinome sind dabei in 60–90 % der Fälle maligne und treten bis zu 25 % im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 auf. 50–88 % der Gastrinome sind im Duodenum lokalisiert (bei MEN1 sogar 70–100 %), wobei nur bis zu 40 % aller Gastrinome im Pankreas lokalisiert sind (insbesondere sporadische, nicht MEN1-assoziierte Gastrinome). Leitsymptome/-befunde des mit einem Gastrinom assoziierten Zollinger-Ellison-Syndroms sind abdominelle Schmerzen bei chronisch rezidivierenden Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen, Duodenum, proximales Jejunum), ösophageale Refluxkrankheit sowie wässrige Diarrhoe in 20–70 % der Fälle. Ein Zollinger-Ellison-Syndrom wird durch den Nachweis hoher Serumgastrinspiegel (> 1000 pg/ml) bei gleichzeitigem intragastralem pH < 2 bewiesen. Wichtigste Differenzialdiagnose für ein erhöhtes Serumgastrin ist die Achlorhydrie bei chronisch-atrophischer Gastritis. Weitere Ursachen einer Hypergastrinämie sind Helicobacter-pylori-Infektion, Gastric-outlet-Obstruktion, Nierenversagen und Kurzdarmsyndrom. Zur Ver-

Tabelle 8. Differenzialdiagnostik der Hypoglykämie.

Nüchternhypoglykämie		Postprandiale Hyperglykämie
mit Hyperinsulinämie	ohne Hyperinsulinämie	
Insulinom	Nebennierenrindeninsuffizienz	reaktive postprandiale Hypoglykämie
NIPHS-Syndrom* (adulte Nesidioblastose)	Wachstumshormonmangel	NIPHS-Syndrom*
Hypoglycaemia factitia	Tumorhypoglykämie	Z. n. Magenoperation
Autoimmunhypoglykämie	Sepsis	
	Leber-/Nierenversagen	
	Alkohol	

* non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

meidung falsch hoher Serumgastrinspiegel sollten Protonenpumpenhemmer für 10–14 Tage und H_2-Blocker für 2 Tage pausiert werden, wenn möglich. Nach Absetzen der Protonenpumpenhemmer kann es zu Komplikationen durch eine reaktive und überschießende Säuresekretion kommen [9]. Liegen die Serumgastrinwerte im Graubereich zwischen 100 und 1000 pg/ml (bei 60 % der Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom), wird zur Diagnosesicherung ein Sekretinstimulationstest empfohlen, wobei ein Anstieg des Serumgastrinspiegels um mehr als 120 pg/ml mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 100 % für ein Gastrinom spricht [5–8].

Seltene funktionelle pankreatische NET

- VIPom: Das VIPom macht etwa 3 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus und ist damit eine Rarität. Die typische Symptomenkonstellation sind schwere wässrige Durchfälle, häufig assoziiert mit Hypokaliämie und metabolischer Azidose. VIP-Plasmaspiegel > 200 pg/ml sind hinweisend auf ein VIPom.
- Glukagonom: Das Glukagonom macht etwa 1 % aller funktionell aktiven NET des Pankreas aus. Leitsymptome sind das Erythema necrolytica migrans in Kombination mit einem Diabetes mellitus. Hinzu kommen nicht selten abdominelle Schmerzen, Gewichtsabnahme und dystrophische Störungen wie Cheilitis, Glossitis, Nageldystrophie. Hinweisend auf das Vorliegen eines Glukagonoms ist ein Glukagonplasmaspiegel > 200 pg/ml beim nüchternen Patienten.

Literatur

1 Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) Barcelona Consensus Conference participants ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including globlet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95: 135–156

2 Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G et al (2007) Carcinoid heart disease. Circulation 116: 2860–2865

3 Arnold R, Wilke A, Rinke A et al (2008) Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 6: 820–827

4 Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF et al (2010) Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. Ann Surg Oncol 17: 2427–2443

5 O'Toole D, Grossman A, Gross D et al (2009) Mallorca Consensus Conference participants ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology 90: 194–202

6 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al (2012) Barcelona Consensus Conference participants ENETS Concensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95: 98–119

7 Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH et al (2006) Serum gastrin in Zollinger-Ellison sydrome: 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) 85: 331–364

8 Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology, in press

9 Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF (2012) The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 10(2): 199–202

10 Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M et al (1998) Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. Br J Cancer 78(8): 1102–1107

11 Van Adrichem RC, Kamp K, Vandamme T et al (2016) Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Ann Oncol 27(4): 746–747

Diagnostik: Humangenetik von NEN des Pankreas und Dünndarms (PNET/GEP-NET)

Y. Mehraein, L. Schaaf

Erbgutveränderungen (chromosomale Aberrationen und Genmutationen = genetische Mutationen) sind ein obligates Phänomen neoplastischer Zellen. Typischerweise werden im Rahmen der Tumorevolution und Tumorprogression ausgehend von initialen „Starter"-Mutationen weitere genetische Aberrationen akquiriert. Bei durchschnittlich etwa 95 % aller Neoplasien handelt es sich um sogenannte sporadische Tumoren, wobei die auslösenden genetischen Mutationen somatisch (= in einer Körperzelle) entstanden sind. Hier besteht keine Erblich-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

keit. In einem meist kleinen, nach Tumorentität aber variablen Anteil kann eine Neoplasie allerdings auch im Rahmen einer erblichen Tumordisposition auftreten. Genetische Grundlage sind hier als initiale Veränderung angeborene sog. Keimbahnmutationen (= von einem Elternteil ererbte oder in der Keimzelle neuentstandene Mutationen) in relevanten Tumorsuppressorgenen oder – seltener – Onkogenen. Anlageträger haben hier über die Lebenszeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhte Erkrankungsrisiken für – je nach Tumordisposition – bestimmte Neoplasien. Häufig disponieren erbliche Tumormutationen zu mehreren Neoplasien, entsprechend einem charakteristischen Tumorspektrum. Bezüglich einzelner Tumorarten bestehen z. T. Überschneidungen zwischen verschiedenen Tumordispositionen. Einzelne Tumorarten können also mit verschiedenen erblichen Tumordispositionen assoziiert auftreten.

Bei erblich bedingen Neoplasien ist das durchschnittliche Erkrankungsalter gegenüber gleichartigen sporadischen Tumoren im Schnitt reduziert. Es bestehen nach Ersterkrankung lebenslang weiterhin erhöhte Risiken für Zweit- oder Mehrfachneoplasien aus dem Tumorspektrum. Der Großteil bekannter erblicher Tumorsyndrome folgt einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster. Für insbesondere erstgradige Verwandte (Kinder, Geschwister, Eltern) eines Anlageträgers sind Anlageträgerrisiken für die Tumordisposition von bis zu 50 % möglich. Die Identifikation zugrunde liegender erblicher Tumordispositionen ist somit für die prospektive Betreuung und Vorsorgeempfehlung des Indexpatienten wie auch für genetische Beratung und familiäre Vorsorgeempfehlungen von erheblicher Bedeutung.

Hinweise auf eine erbliche Tumordisposition können anhand jungen Erkrankungsalters, mehrfacher oder multipler Tumorerkrankung und/oder positiver Familienanamnese gewonnen werden. Histopathologische Charakteristika des Tumors ebenso wie individuelle Verlaufsparameter und Prognose sind dagegen überwiegend nicht (bzw. nur für spezielle einzelne Tumorsyndrome) indikativ für eine erbliche Tumordisposition.

Zur Beurteilung einer möglichen erblichen Tumorneigung sind daher in erster Linie die individuelle Tumoranamnese (unter Einbeziehung von Erkrankungsalter und sämtlichen Neoplasien aus der Vorgeschichte) und eine ausführliche Stammbaumerhebung über drei Generationen erforderlich. Bei Erhebung der Eigen- und Familienanamnese muss gezielt nach bekannten weiteren ggf. auch nicht neoplastischen Organmanifestationen relevanter Tumordispositionen gefahndet werden.

Anteil erblicher Tumordispositionen bei NEN von Pankreas und Dünndarm

Entgegen einem relativ geringen Anteil (ca. 5 %) erblicher Tumorerkrankungen im Gesamtkollektiv aller Neoplasien spielen erbliche Tumordispositionen bei NEN (neuroendokrine Neoplasien) und speziell auch den NEN von Pankreas und Dünndarm (neuroendokrine Tumoren des Pankreas bzw. gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren, PNET bzw. GEP-NET) eine z. T. deutlich größere Rolle [1]. Im Kollektiv der PNET/GEP-NET sind durchschnittlich bis zu ca. 20 % im Rahmen einer angeborenen Tumordisposition erblich bedingt. Innerhalb einzelner PNET/GEP-NET variiert die Wahrscheinlichkeit für eine erbliche Ursache zwischen etwa 4 % (z. B. Darmkarzinoide), 18 % (z. B. PNET) bis zu 48 % (Dünndarm-Somatostatinome) [1]. Aufgrund des relativ hohen Anteils erblich bedingter Neoplasien sollte bei Vorliegen von PNET/GEP-NET grundsätzlich eine humangenetische Bewertung erfolgen.

Bekannte erbliche Tumordispositionen mit assoziierten PNET/GEP-NET

Bisher waren im Wesentlichen vier erbliche Tumordispositionen mit assoziiertem PNET/GEP-NET-Risiko bekannt. Zwei weitere wurden erst unlängst beschrieben. Die bezüglich Auftreten und Häufigkeit von PNET/GEP-NET weitaus relevanteste erbliche Tumorneigung ist die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) [1, 2].

Weiterhin sind das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), die Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen, NF1) und der Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) mit absteigender Häufigkeit auch mit PNET/GEP-NET assoziiert. Erst seit Kurzem ist die bezüglich Symptomausprägung MEN1-ähnliche multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4) genetisch identifiziert [4, 5]. Eine genetische Disposition speziell für multiple familiäre Dünndarmkarzinoide (familial small-intestinal NET, SI-NET)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

wurde kürzlich in einzelnen Familien beschrieben [6, 7]. Die Häufigkeit und die klinische Relevanz bezüglich NET, speziell GEP-NET, für die beiden letztgenannten Dispositionen ist bisher noch nicht zu bewerten.

Mit den o. g. Tumordispositionen sind folgende Gene assoziiert: *MEN1, VHL, NF1, TSC1/2,* MEN4 = *CDKN1B* und SI-NET = *IPMK*.

Bei diesen Genen handelt es sich jeweils um Tumorsuppressorgene. Neben der konstitutionell vorliegenden Keimbahnmutation wird in assoziierten Tumoren der jeweiligen erblichen Tumorsyndrome meist eine zweite inaktivierende Mutation als somatisch erworbene Genmutation identifiziert; teilweise liegt auch ein Verlust der zweiten Genkopie (LOH = loss of heterozygosity) vor.

Für jedes der hier dargestellten PNET/GEP-NET-relevanten Gene sind Interaktionen im mTOR-Pathway bekannt. Inaktivierende Mutationen in diesen Genen resultieren in einer generellen Aktivierung des mTOR-Pathways und sind in abhängigen Zelltypen somit grundsätzlich proliferationsfördernd.

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)

Die MEN1 ist eine relativ seltene erbliche Tumordisposition, die in erster Linie mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nebenschilddrüsenadenomen (primärer Hyperparathyreoidismus), neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas bzw. Dünndarms PNET/GEP-NET sowie mit Neoplasien des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) einhergeht. Daneben können weitere Neoplasien (z. B. NNR-Adenome, Lipome, Kollagenome, Leiomyome, Schilddrüsenadenome) auftreten [1, 8, 9]. Die Häufigkeit der MEN1 beträgt etwa 1/20 000 (1–9/100 000) (siehe auch Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2“).

Ursächlich sind inaktivierende Mutationen im Tumorsuppressorgen Menin (*MEN1*-Gen), das auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13) lokalisiert ist [10].

Die MEN1 ist autosomal-dominant erblich. Die Penetranz über die Lebenszeit ist mit > 90 % sehr hoch. Die häufigste Manifestation stellt der primäre Hyperparathyreoidismus dar. Das durchschnittliche Manifestationsalter einer MEN1 beträgt ca. 25–30 Jahre.

MEN1-Gen und MEN1

Das *MEN1*-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, dessen Genprodukt in seiner natürlichen Funktion in multiplen Interaktionen an Prozessen der Wachstumsregulation und Zellzyklusregulation in der Zelle involviert ist. *MEN1* besteht aus 10 Exons, die für 610 Aminosäuren kodieren [10]. MEN1-krankheitsrelevante Mutationen werden ohne Hotspot über das gesamte Gen gefunden. Es sind über 500 unterschiedliche Mutationen bekannt. 75 % der Mutationen bei MEN1 sind trunkierende oder Frameshift-Mutationen. Eine sichere Phänotyp-Genotyp-Korrelation existiert für die MEN1 nicht. Tendenziell scheint das Auftreten von PNET/GEP-NET bei Vorliegen klassischer trunkierender oder Frameshift-Mutationen häufiger zu sein. Patienten mit einem Teilphänotyp wie z. B. MEN1-abhängigem isoliertem familiärem Hyperparathyreoidismus zeigen überwiegend Missense-Mutationen [2]. Diese Beobachtungen sind allerdings nicht ausreichend fundiert und können nicht als Prädiktion hinsichtlich klinischer Ausprägungen einzelner Mutationen genutzt werden.

Organmanifestationen bei MEN1

Die häufigste Organmanifestation bei MEN1 ist der primäre Hyperparathyreoidismus, der bei ca. 90 % der MEN1-Anlageträger auftritt [1]. Die Hyperkalzämie ist dabei oft klinisch milde, sodass der Hyperparathyreoidismus teilweise längere Zeit unerkannt bleiben kann.

PNET/GEP-NET stellen mit einem symptomatischen Auftreten von 30–80 % die zweithäufigste MEN1-Manifestation dar [1]:

- > 80 % der MEN1-assoziieten PNET sind nonfunktional
- funktionale PNET/GEP-NET zeigen bei MEN1 folgende Differenzierungen:
  - 54 % Gastrinome
  - 18 % Insulinome
  - 3 % Glukagonome
  - 3 % VIPome
  - 0–1 % Somatostatinome
  - < 1 % GRFome
  - seltener gebildete Hormone sind v. a. ACTH, CRH, GHRH, Kalzitoninprodukte, Neurotensin, Gastroinhibitorisches Peptid
- 15 % andere Foregut-Karzinoide

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Hypophysenadenome treten bei 20–60 % der MEN1-Anlageträger auf:

- Prolaktinome sind mit 66 % der häufigste Hypophysentumor
- seltener sind Somatostatinome

Nebennierentumoren können bei 35 % der MEN1-Anlageträger gefunden werden:

- meist nonfunktionale Tumoren
- selten funktional mit NNR-Hormonproduktion

Hautmanifestationen wie z. B. Lipome, Fibrome, Kollagenome können bei gezielter Untersuchung bei bis zu 75 % der MEN1-Patienten gefunden werden [1–3].

Indikation zur MEN1-Gendiagnostik

Eine genetische MEN1-Testung ist angezeigt bei

- MEN1-typischem Tumor, < 40 Jahre und/oder multifokalem Tumor
- MEN1-typischem Tumor (unabhängig vom Alter) und positiver Familienanamnese
- zwei oder mehr MEN1-typischen Tumoren
- wiederholtem Auftreten MEN1-typischer Tumoren

Vorsorgeempfehlung bei MEN1-Patienten und familiären Risikoträgern

Für MEN1-Patienten wird eine lebensbegleitende Vorsorge hinsichtlich der wesentlichen MEN1-Risikoorgane empfohlen:

- ab dem Alter von 5 Jahren Bestimmung von Prolaktin und IGF1 im Blut (1-jährlicher Turnus) und cMRT-Bildgebung (3-jährlicher Turnus)
- ab dem Alter von 8 Jahren zusätzlich Bestimmung von PTH und Kalzium im Blut (1-jährlicher Turnus)
- ab dem Alter von 8 Jahren zusätzlich Bestimmung von Gastrin, Insulin, Proinsulin, Glukagon, pankreatischem Polypeptid (1-jährlicher Turnus) und radiologische Diagnostik (z. B. CT/MRT) von Thorax und Abdomen (2- bis 3-jährlich).

Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)

Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) ist ein erbliches Tumorsyndrom mit Disposition zu verschiedenen malignen und benignen Neoplasmen, am häufigsten retinale, zerebelläre und spinale Hämangioblastome, Nierenzellkarzinome (RCC) und Phäochromozytome [8]. Darüber hinaus treten Nieren- und Pankreaszysten und – bei männlichen Anlageträgern – epididymale Zysten und Zystadenome auf. In einem Anteil von 10–17 % werden i. d. R. nichtfunktionale PNET beobachtet [1, 8, 9]. Die Häufigkeit des VHL beträgt ca. 2–3/100 000. Ursächlich sind autosomal-dominant erbliche Mutationen im Tumorsuppressorgen *VHL*, das auf Chromosom 3 (3p25.3) lokalisiert ist. Das VHL ist in vielen Fällen bereits familiär ererbt; in 20 % durch Neumutation entstanden. Die Penetranz des VHL ist sehr hoch, wobei Anlageträger über die Lebenszeit mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Tumorausprägungen aus dem VHL-Spektrum entwickeln. Die Erstmanifestation des VHL sind sehr häufig retinale Hämangioblastome (oft multifokal oder bilateral) oder Hämangioblastome des ZNS, die in 40 % Erstsymptome des VHL darstellen.

Organmanifestationen bei VHL

Etwa 60–80 % der VHL-Patienten entwickeln ZNS-Hämangioblastome insbesondere im Bereich des Kleinhirns, aber auch im Spinalkanal oder anderen ZNS-Bereichen. Über die Lebenszeit besteht ein Risiko von 70 % für ein RCC. Phäochromozytome treten bei etwa 20 % der VHL-Patienten auf. Nonfunktionale, meist solitäre PNET werden bei 10–17 % gefunden. 10 % der Patienten entwickeln Tumoren des endolymphatischen Sackes (ELST); bei < 1 % treten zervikale Paragangliome assoziiert auf.

Abgesehen von den genannten Neoplasien sind bei vielen (ca. 70 %) VHL-Patienten Zysten im Pankreas und multiple Nierenzysten auffällig. [1, 8, 9, 11]

Diagnosestellung bei VHL

In den meisten Fällen gelingt die Diagnosestellung primär aufgrund der typischen Organmanifestationen, speziell bei Vorliegen retinaler oder ZNS-Hämangioblastome oder RCC, aber auch im Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese oder zusätzlichen Organmanifestationen. Eine Erstmanifestation eines VHL mit einem PNET ist deutlich weniger wahrscheinlich, kann aber aufgrund starker Variabilität der klinischen Ausprägung durchaus vorkommen. Im Rahmen aufmerksamer, symptombezogener klinischer Diagnostik kann bei einem scheinbar isolierten PNET die Ver-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

dachtsdiagnose eines VHL durch Erfassung weiterer Organbefunde (z. B. Nieren- oder Pankreaszysten, ELST u. a.) erhärtet werden.

Indikation für eine VHL-Gendiagnostik bei PNET

Größerer nonfunktionaler PNET *und* (eine der folgenden Indikationen):

- Alter < 40 Jahre und unauffälliges MEN1-Mutationsscreening
- mindestens 1 weitere VHL-Manifestation
- positive Familienanamnese

Vorsorgeempfehlungen bei Nachweis eines VHL

Ab dem Kindesalter sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sowie bildgebende Verfahren zur Erfassung retinaler und zerebraler Hämangioblastome angezeigt. Zusätzliche CT- und/oder MRT-Kontrollen von Nieren und Pankreas sind in regelmäßigen Abständen (1-jährlicher Turnus) lebensbegleitend zu empfehlen.

Neurofibromatose Typ 1, Morbus von Recklinghausen

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist ein Hyperproliferationssyndrom, das vorwiegend Gewebe neuroektodermalen Ursprungs betrifft. Sie wird den Phakomatosen zugeordnet. Namensgebendes Kardinalsymptom sind periphere Neurofibrome (Schwannome), die von Schwann-Zellen der Nervenscheiden v. a. im Bereich peripherer Nerven ausgehen. Daneben sind charakteristische Pigmentanomalien auffällig, in erster Linie oft multiple größere Café-au-lait-Flecken, weiterhin achsilläre und inguinale kleinfleckige Pigmentierung (axillar/inguinal freckling) und melanozytische Hamartome im Bereich der Iris (Lisch-Knötchen). Abgesehen von den dermalen Neurofibromen besteht ein erhöhtes Risiko auch für das Auftreten von plexiformen Neurofibromen, Optikusgliomen, Meningeomen und eigentlichen ZNS-Tumoren. Weiterhin sind erhöhte Risiken für das Auftreten von Phäochromozytomen, GIST-Tumoren, in geringem Prozentsatz auch GEP-NET, insbesondere Dünndarm-NET, speziell duodenalen Somatostatinomen [11, 12], medullären Schilddrüsenkarzinomen und chronisch myeloischer Leukämie assoziiert. Abgesehen davon bestehen häufig Skelettanomalien, z. B. mit Skoliose oder partiellem Großwuchs. Eine meist milde intellektuelle Beeinträchtigung mit im Vergleich zum familiären Hintergrund erniedrigter Intelligenz, Teilleistungsstörungen oder ein ADHS treten bei etwa 20 % der NF1-Patienten auf.

Die Häufigkeit der NF1 ist mit 1/4000–5000 relativ hoch. Ursächlich für die NF1 sind Mutationen im *NF1*-Gen (Neurofibromin), das auf Chromosom 17 lokalisiert ist. Die Penetranz der NF1 ist nahezu vollständig. Nahezu jeder Anlageträger einer pathogenen NF1-Mutation entwickelt Symptome der NF1-Erkrankung. Am häufigsten sind hierbei Café-au-lait-Flecken vorhanden (95 % der NF1-Patienten zeigen meist mehrere Café-au-lait-Flecken). Allerdings besteht eine auch intrafamiliär sehr variable Expressivität, sodass NF1-Anlageträger u. U. auch ausschließlich Pigmentanomalien aufweisen können.

Die NF1 wird autosomal-dominant vererbt. Bei bis zu 50 % der NF1-Patienten liegt allerdings eine in der elterlichen Keimzelle entstandene Neumutation vor.

NET bei NF1

Das Auftreten von NET im Rahmen einer NF1 ist mit < 1 % vergleichsweise selten. NF1-assoziierte NET sind sehr häufig duodenale Somatostatinome [1, 12]. Allerdings sind Somatostatinome bei anderen erblichen Tumordispositionen mit Ausprägung von NET, z. B. MEN1, selten. Etwa 48 % aller Somatostatinome sind im Rahmen einer NF1 entstanden [1, 11, 12].

Diagnosestellung der NF1

Die Verdachtsdiagnose der NF1 wird meist aufgrund der charakteristischen Hauptsymptome im Bereich der Haut gestellt. Während Neurofibrome typicherweise erst ab der Pubertät in Erscheinung treten und dann in Ausprägung und Anzahl stark variieren, sind Café-au-lait-Flecken sowie weitere typische Pigmentanomalien häufig bereits im Kindesalter vorliegende Erstsymptome der Erkrankung, die bei aufmerksamer Beachtung zur Diagnosestellung führen können. Insbesondere bei positiver Familienanamnese sind diese Erstsymptome frühzeitig indikativ für die NF1-Erkrankung. Bei gering ausgeprägter Symptomatik und fehlender Familienanamnese kann im Einzelfall eine primäre Diagnosestellung allerdings auch erst im Zusammenhang mit selteneren NF1-Manifestationen, z. B. einem Phäochromozytom oder Dünndarm-NET, erfolgen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Indikation zur NF1-Diagnostik bei GEP-NET

- Bei Vorliegen eines duodenalen Somatostatinoms.
- Bei Vorliegen eines GEP-NET und (eines der folgenden Zusatzkriterien):
  - Café-au-lait-Flecken oder Neurofibromen
  - mehreren im engeren Sinne typischen NF1-Manifestationen
  - positiver Familienanamnese

Tuberöse Sklerose, Morbus Bourneville-Pringle, Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC)

Die Tuberöse Sklerose, heute eher Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC), zählt wie die NF1 zu den Phakomatosen. Sie stellt eine Multiorganerkrankung dar, die auch mit einer erblichen Tumordisposition einhergeht. Typisch für die Erkrankung sind zum einen hamartomatöse Hirnläsionen, speziell glioneuronale Fehlanlagen im Bereich des Hirnkortex (Tuberi). Bei etwa 70 % der Patienten besteht eine Epilepsie und bei etwa 30 % eine schwere geistige Behinderung. Weiterhin typisch bei TSC sind charakteristische Hypopigmentierungen (white spots) der Haut. Patienten mit TSC entwickeln häufig ab der Pubertät multiple zentrofazial lokalisierte Angiofibrome (Adenoma sebaceum) und weitere Hautveränderungen (Shagreen-Haut). Bereits im Kindesalter bestehen erhöhte neoplastische Risiken. Typische assoziiert auftretende Tumoren sind subunguale Fibrome (Koenen-Tumoren), Rhabdomyome (z. B. kardiale Rhabdomyome, z. T. bereits bei Geburt oder pränatal nachweisbar), renale Angiomyolipome und pulmonale Lymphangioleiomyomatose. Weiterhin assoziierte Tumoren sind Nierenzellkarzinome (RCC), Ependymome, Riesenzellastrozytome und Chordome. Selten können auch funktionale oder nonfunktionale PNET/GEP-NET assoziiert auftreten [1, 13].

Die Häufigkeit der TSC beträgt ca. 1/10 000.

Ursächlich für die TSC können Mutationen in zwei unterschiedlichen Genen sein, wodurch die TSC1 und TSC2 unterschieden sind: *Tuberin* (*TSC2*; lokalisiert auf Chromosom 16p13.3) und *Hamartin* (*TSC1*; lokalisiert auf Chromosom 9q34); beide Gene wirken als Tumorsuppressorgene. Die TSC1 und TSC2 sind autosomal-dominant erblich. Nur etwa 30 % der Erkrankungen sind familiär ererbt. Ein großer Teil der TSC-Fälle ist durch Neumutation entstanden.

Indikation zur TSC-Gendiagnostik bei PNET/GEP-NET

PNET/GEP-NET und

- positive Familienanamnese für TSC
- weitere TSC-typische Manifestationen

Neuere Tumordispositionen mit Risiko für NEN von Pankreas oder Dünndarm

Ein größerer Teil von erblich bedingten NEN von Pankreas oder Dünndarm (PNET/GEP-NET) ist im Rahmen einer der oben genannten erblichen Tumordispositionen (MEN1, VHL, NF1, TSC) bedingt. Allerdings können nicht alle nach klinischen Kriterien (inkl. Stammbaumdaten) vermutet erbliche PNET/GEP-NET diesen Tumordispositionen zugeordnet werden. Hierfür werden andere, weitgehend unbekannte genetische Ursachen vermutet. In 2005 bzw. 2015 wurden mindestens zwei weitere monogen erbliche Tumordispositionen aufgrund von Mutationen in unterschiedlichen Genen identifiziert bzw. definiert: Die multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4) [4, 5] und das familiäre Dünndarm-NET (familial small-intestinal NET, SI-NET) [6, 7]. Die zu diesen relativ „neuen" Tumordispositionen vorliegenden klinischen Daten sind bisher auf noch wenige, überwiegend Einzelfallberichte gestützt. Das jeweilige klinische Spektrum und die Auftretenswahrscheinlichkeit assoziierter Neoplasien ebenso wie die absolute Häufigkeit dieser Tumordispositionen sind daher bisher noch nicht abschließend etabliert bzw. zu beurteilen. Eine prospektive Datenanalyse ist hierzu erforderlich. Die nachfolgende Zusammenfassung bezüglich der MEN4 und des familiären SI-NET sind dementsprechend präliminäre Beschreibungen bei noch reduzierter Datenlage.

Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4)

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4) ist eine erbliche Tumordisposition mit erhöhtem Risiko für die Entstehung benigner und maligner Neoplasien überwiegend endokriner Organe. Das bisher erfasste Tumorspektrum zeigt weitgehende Überschneidung mit der MEN1.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ursächlich für die MEN4 sind Mutationen im *CDKN1B*-Gen (Gen für den Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor 1B; Synonym: p27, Kip1), das auf Chromosom 12p13.1 lokalisiert ist. Die MEN4 wird autosomal-dominant vererbt.

Seit 2005 wurden mehrere Einzelfälle von MEN4 publiziert, die z. T. durch MEN1-typische Symptomatik erfasst waren. Als konstantestes Phänomen wurde bei den belegten MEN4-Anlageträgern ein primärer Hyperparathyreoidismus beobachtet.

Folgende MEN4-assoziierte Neoplasien wurden berichtet:

- Parathyreoidea-Adenome (primärer Hyperparathyreoidismus)
- PNET
- Hypophysenadenom
- Bronchialkarzinoid/Magenkarzinoid
- papilläres Schilddrüsenkarzinom
- zervikales NET-Karzinom
- renale Angiomyolipome

Indikation zur MEN4-Diagnostik
Bisher keine eindeutige Empfehlung: z. B. klinische MEN1-Verdachtsfälle (siehe o. g. Diagnostikeinschlusskriterien) ohne Nachweis einer MEN1-Mutation.

Familiäres Dünndarm-NET, familiäres small-intestinal NET (SI-NET)

Das familiäre Dünndarm-NET ist eine Disposition mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von NET des Dünndarms, Karzinoidtumoren (SI-NET), wobei insbesondere multiples multifokales Auftreten syn- oder metachroner Karzinoidtumoren beobachtet wurde.

Ursächlich für das SI-NET wurde in 2015 in einer Familie mit mehreren SI-NET-betroffenen Familienmitgliedern eine autosomal-dominant erbliche Mutation im *IPMK*-Gen (Gen für die Inositol-Polyphosphat-Multikinase) identifiziert [6].

Indikation zur *IPMK*-Gendiagnostik
Bisher keine eindeutige Empfehlung:

- z. B. bei eindeutig familiären Fällen mit wiederholtem Dünndarm-NET,
- z. B. bei multiplen oder mehrfachen Dünndarm-NET,

sofern eine MEN1 oder ggf. andere der bekannten o. g. erblichen Konditionen ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind.

Literatur

1 Jensen RT et al (2008) Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. Cancer 113(7Suppl): 1807–1843

2 Lips CJ et al (2012) Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. Clinics 67(S1): 49–56

3 Gibril F et al (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(1): 43–83

4 Pellegata NS et al (2006) Germ-line mutations in p27(Kip1) cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Nat Acad Sci 103: 15558–15563

5 Occhi G et al (2013) A novel mutation in the upstream open reading frame of CDKN1B gene causes a MEN4 phenotype. PloS Genet 9: e1003350

6 Sei Y et al (2015) A hereditary form of small intestinal carcinoid associated with a germline mutation in inositol polyphosphate multikinase. Gastroenterology 149(1): 67–78

7 Benafif S and Eeeles R (2016) Diagnosis and management of hereditary carcinoids. Recent Results. Cancer Res 205: 149–68

8 Lonser RR et al (2003) Von Hippel-Lindau disease. Lancet 361: 2059–2967

9 Blansfield JA et al (2007) Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery 142: 814–818

10 Poisson A et al (2003) Menin interacting proteins as clues towards the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Letters 189: 1–10

11 Griffiths DFR et al (1987) Duodenal carcinoids, pheochromocytoma an neurofibromatosis: islet cell tumour and phaeochromocytoma and the von Hippel-Lindau-complex: two distinctive neuroendocrine syndromes. Quart J Med 64: 769–782

12 Mao C et al (1995) Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. J Surg Oncol 59: 67–73

13 Merritt JL et al (2006) Extensive acrochordons and pancreatic islet-cell tumors in tuberous sclerosis associated with TSC2 mutations. Am J Med Genet A 140: 1669–1672

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik: Sonografie

A. Clevert, J. Rübenthaler

Die Sonografie wird meist als erstes bildgebendes Verfahren im Rahmen der Diagnostik metastatischer Leberläsionen eingesetzt, hierbei werden Multifrequenz-Schallköpfe mit einem Frequenzband von 1–9 MHz verwendet. Fokale Leberläsionen sind mit einer Prävalenz von ca. 5 % ein sehr häufiger Befund [1]. Bei 25 bis 50 % aller onkologischen Patienten liegt bereits bei der Diagnose des Primärtumors eine Lebermetastasierung vor [2]. Die Wahl der Therapie (chirurgische Resektion versus interventionelle Therapie) hängt bei Lebermetastasen ganz entscheidend von deren Größe, Anzahl und Lage ab [3]. Für die Prognosebestimmung als auch für die Wahl der Therapie ist eine zuverlässige Detektion und Charakterisierung der Leberläsionen unerlässlich [4].

In einer Metaanalyse zeigte *Kinkel* et al., dass die Detektionsrate von Lebermetastasen gastrointestinaler Malignome lediglich 55 % für die B-Mode-Sonografie betrug, während sie bei der kontrastverstärkten CT, MRT und bei der PET bei 72 %, 76 % bzw. 90 % lag [5, 6].

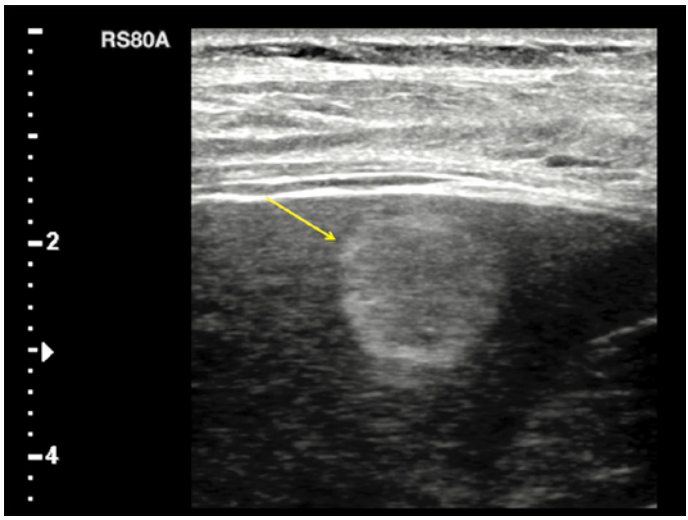


Abbildung 6. Kleine echoreiche Leberläsion (gelber Pfeil) mit einem max. Durchmesser von ca. 15 mm lässt sich in der konventionellen B-Bild-Sonografie erkennen.

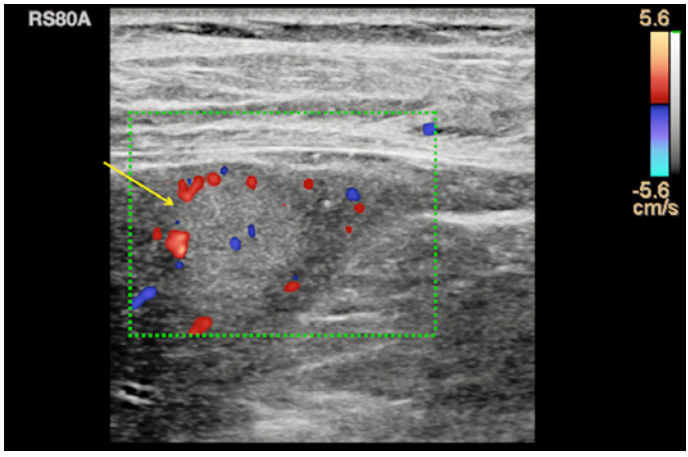


Abbildung 7. Die Läsion (gelber Pfeil) weist eine vermehrte Vaskularisation in der farbkodierten Duplexsonografie auf.

Mit der Einführung des kontrastverstärkten Ultraschalls im Jahr 2001 hat sich die diagnostische Sicherheit der Sonografie grundlegend geändert. Für die Leberdiagnostik steht als Kontrastmittel in Europa SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) zur Verfügung. Das Kontrastmittel besteht aus kleinsten Mikrobläschen, die intravenös appliziert werden. Die zentralen Bestandteile der Mikrobläschen sind das inerte Gas SF6 und die druckflexible Phosphorlipidhülle [7].

Die Vorteile des kontrastverstärkten Ultraschalls liegen in der hohen zeitlichen und örtlichen Kontrastauflösung, verbunden mit der fehlenden Anwendungseinschränkung bei Schilddrüsendysfunktion oder Niereninsuffizienz. In einer deutschen Multicenterstudie lag die diagnostische Treffsicherheit der Kontrastmittelsonografie im Vergleich zur korrekten Enddiagnose bei 90,3 %. Die Kontrastmittelsonografie erkannte maligne Läsionen mit einer Sensitivität von 95,8 % und benigne Läsionen mit einer Spezifität von 83,1 %. In dieser Studie lag die positive Voraussagekraft

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

für das Vorliegen eines malignen Tumors bei 95,4 %, die negative Voraussagekraft für das Vorliegen eines malignen Tumors lag bei 95,7 % [8].

In einer Subgruppenanalyse der deutschen Multicenterstudie lag die diagnostische Treffsicherheit der kontrastverstärkten Sonografie bei histologisch (n = 241) gesicherten Leberläsionen ≤ 20 mm bei 83,8 %. Die Sensitivität für maligne Läsionen lag bei 93,5 % und die Spezifität benigner Läsionen lag bei 66,7 %. Die positive Voraussagekraft des kontrastverstärkten Ultraschalls bei malignen Leberläsionen war 92,3 %, die negative Voraussagekraft lag bei 95,1 % [9].

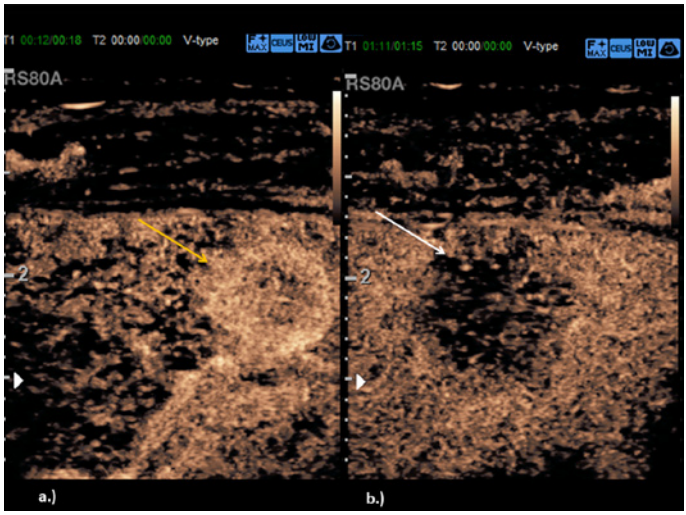


Abbildung 8. Schnelle kräftige früharterielle Kontrastmittelaufnahme (gelber Pfeil) der suspekten Läsion (a.). Die Läsion (weißer Pfeil) stellt sich mit einem deutlichem washout dar (b.). Histologisch ergab sich eine Metastase eines neuroendokrinen Pankreastumors.

Weitere Studien zeigen, dass durch die kontrastmittelverstärkte Sonografie (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) und die Technik des „contrast harmonic imaging" (CHI), ähnlich wie bei der CE-CT, diagnostische Sicherheiten von > 95 % für die Detektion von Leberläsionen und von > 90 % für deren Charakterisierung erreicht werden [10–13].

Die Abbildungen 6–8 zeigen beispielhaft die darstellbaren Eigenschaften von Leberläsionen in den unterschiedlichen Sonografietechniken.

Literatur

1 Strobel DB (2006) Diagnostik bei fokalen Leberläsionen. Deutsches Ärzteblatt 103(12): 789–793
2 Oldenburg A, Hohmann J, Foert E et al (2005) Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. Ultraschall Med 26(4): 277–284
3 Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ et al (2001) Developments in ultrasound contrast media. European radiology 11(4): 675–689
4 Regge D, Campanella D, Anselmetti GC et al (2006) Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. Clinical radiology 61(4): 338–347
5 Kinkel K, Lu Y, Both M et al (2002) Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 224(3): 748–56
6 Weskott HP (2011) Detection and characterization of liver metastases. Radiologe 51(6): 469–474
7 Greis C (2011) Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives. Radiologe 51(6): 456–461
8 Strobel D, Seitz K, Blank W et al (2008) Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice1 (DEGUM multicenter trial). Ultraschall in Med 29: 499–505
9 Strobel D, Bernatik T, Blank W et al (2011) Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (≤ 20 mm) and subcentimetric (≤ 10 mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. Ultraschall Med 32(6): 593–597
10 Clevert DA, Jung EM, Stock KF et al (2009) Evaluation of malignant liver tumors: biphasic MS-CT versus quantitative contrast harmonic imaging ultrasound. Z Gastroenterol 47: 1195–1202
11 Dörffel Y, Wermke W (2008) Neuroendocrine Tumors: Characterization with Contrast-Enhanced Ultrasonography. Ultraschall Med: 506–514
12 Nicolau C, Vilana R, Catala V et al (2006) Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. AJR Am J Roentgenol 186: 158–167
13 Ladam-Marcus V, Mac G, Job L et al (2009) Contrast-enhanced ultrasound and liver imaging: review of the literature. J Radiol 90: 93–106; quiz 107–108

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik und Therapie von NEN des Magens, Duodenums, Rektums und Pankreas: Endoskopie und Endosonographie

J. Schirra, C. Schulz, B. Neu

Lokale Primärdiagnostik, Staging und Verlaufskontrolle von NET des Magens, Duodenums und des Rektums sind die Domäne von Endoskopie und Endosonografie. Grundsätzlich werden endoskopisch detektierte Polypen abgetragen oder biopsiert. Meist handelt es sich bei NET um Zufallsdiagnosen in Endoskopien, die aus anderer Indikation durchgeführt werden. Endoskopie, Histologie mit Bestimmung von Grading, Mitoserate, Proliferationsindex und Immunhistochemie mit Färbung von Synaptophysin und Chromogranin A und ggf. Endosonografie sind Grundlage der Diagnostik und wegweisend für das Prozedere. Zu beachten ist, dass auch kleine NET des Magens, Duodenums und Rektums nahezu immer auch in der Submukosa lokalisiert sind und hier zum Teil auch entstehen. Dies bedeutet einerseits, dass eine Submukosainfiltration im Gegensatz zu epithelialen Tumoren per se kein Malignitätskriterium darstellt. Andererseits ist die Submukosabeteiligung bei der Wahl der Technik einer endoskopischen Resektion zu beachten. Das Risiko von Lymphknoten- oder Fernmetastasen nimmt mit Tumorgröße, Entdifferenzierung, Mitosenzahl, Eindringstiefe und Proliferationsindex zu.

Die Endosonografie (EUS) dient der lokalen Ausbreitungsdiagnostik und eröffnet die Möglichkeit, durch Feinnadelpunktion histologisches und zytologisches Material zur Artdiagnose zu gewinnen. NET imponieren meist durch ein homogenes, echoarmes Binnenmuster mit klar begrenzten Rändern, verstärkter Durchblutung und elastografisch harter Konsistenz. Vor allem im diagnostischen Algorithmus der NET des Magens, des Pankreas, des Duodenums und des Rektums hat die EUS einen festen Stellenwert. Die Sensitivitäten liegen um die 90 % und begründen sich auf kleinere, meist retrospektive Beobachtungsstudien [1, 2]. Zu beachten beim T-Staging ist, dass im Gegensatz zu Karzinomen, bei denen als T1-Karzinome alle auf Mukosa (T1a) und Submukosa (T1b) beschränkten Tumoren gelten, bei NET die Tumorgröße zur Einteilung herangezogen wird, nicht aber die Differenzierung zwischen Mukosa- und Submukosabefall: im Magen und Duodenum sind NET > 1 cm T2, auch wenn sie die Muscularis propria nicht infiltrieren. Im Rektum werden auf Mukosa und Submukosa beschränkte Tumoren bis 2 cm als T1 (< 1 cm T1a, 1–2 cm T1b) und > 2 cm als T2 klassifiziert; ist die Muscularis propria infiltriert, sind auch Rektum-NET < 2 cm T2 (siehe Tabelle 7 der TNM-Klassifikation im Abschnitt zur Pathologie der neuroendokrinen Tumoren).

NEN des Magens

Magenpolypen sind häufige endoskopische Befunde. NET gehören mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 0,2/100 000 zwar zu den selteneren Tumoren des Magens, repräsentieren jedoch in unterschiedlichen Studien 6–23 % aller gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren [3–7].

Die bei weitem häufigsten gastralen NET sind mit 70–80 % *NET vom Typ 1*: Sie entwickeln sich bei atrophischer Gastritis mit Achlorhydrie unter Stimulation durch reaktiv erhöhtes Gastrin aus ECL-Zellen. Etwa 80 % sind als kleine polypoide Tumoren sichtbar, etwa 20 % entwickeln sich nichtpolypoid im Schleimhautniveau und können nur bioptisch detektiert werden (Mikrokarzinoide). In der Regel sind NET Typ 1 im Fundus und Korpus lokalisiert, treten in ca. 65 % als multiple Tumoren auf und sind gewöhnlich gutartig und gut differenziert (G1) [4]. Die Metastasierungshäufigkeit korreliert mit der Tumorgröße und ist mit 2–5 % gering [7–9]. Meist handelt es sich um kleine Polypen (< 1 cm, Median 5 mm) [10]. Eine sehr ähnliche endoskopische Charakteristik zeigen *NET vom Typ 2*: Sie entstehen aus ECL-Zellen unter Stimulation einer autonomen Gastrinproduktion durch Gastrinome mit ZES unter Hyperchlorhydrie. Sie sind ebenfalls meist multipel, polypoid und klein (< 1–2 cm), neigen aber im Vergleich zu NET Typ 1 eher zu Metastasen (10–30 % vs. 2–5 % bei Diagnosestellung) [4, 7]. Im Gegensatz zu NET Typ 1 und 2 handelt es sich bei *NET vom Typ 3* um spontane (unabhängig von Gastrin), solitäre und häufig große (> 2 cm), polypoide und ulzerierte Tumoren. Bei Diagnosestellung (Biopsie) sind Metastasen in Lymphknoten oder Leber in 50–100 % zu erwarten.

Nach Gastroskopie, histologischer Sicherung der NET des Magens und Bestätigung oder Ausschluss einer gastralen Atrophie sollten durch die Endosonografie die Tumorgröße, die Infiltrationstiefe und der lokoregionäre Lymphknotenstatus zur Festle-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gung der weiteren Therapie beurteilt werden [11, 12]. Ein uT2 mit Infiltration der Muscularis propria oder ein uN1-Stadium schließt eine endoskopische Resektion aus. Dagegen können Magen-NET vom Typ 1 und 2, die kleiner als 10 mm sind (uT1), endoskopisch beobachtet werden und die, die 10 mm oder größer sind (uT2) und keine Infiltration der M. propria aufweisen, endoskopisch reseziert werden [2, 7]. Gut bis mäßig differenzierte (G1, G2) NET Typ 1 und 2 bis 2 cm Größe werden nach Möglichkeit endoskopisch entfernt [11]. Bei kleinen Polypen bis 5 mm ist die endoskopische Biopsie ausreichend. Polypen zwischen 6 und 20 mm sollten je nach lokaler Expertise und Praktikabilität mit endoskopischer Mukosaresektion (EMR) oder endoskopischer Submukosadissektion (ESD) entfernt werden, da nur diese Methoden gewährleisten, dass auch relevante Anteile von Submukosa erfasst sind, und die Möglichkeit der En-bloc-Resektion bieten [7]. Piece-meal-Resektionen sollten vermieden werden. Histologisch komplette Resektionen scheinen durch ESD eher erreicht zu werden als durch die EMR in einfacher Schlingentechnik [7, 13]. Jedoch existieren keine vergleichenden Studien hinsichtlich der diversen Formen der EMR (EMR-L: EMR in Ligaturtechnik; EMR-C: Kappenmukosektomie; EMR-P: EMR nach zirkumferenziellem Precut). Für die EMR im Magen bietet sich häufig die Kappenmukosektomie-Technik (EMR-C) an, um gut geeignete Tumoren von 10–15 mm inklusive wesentlicher Submukosaanteile en bloc und zeitsparend zu entfernen. Meistens ermöglichen EMR und ESD eine R0-Resektion des Tumors, nicht selten finden sich jedoch in den Abtragungsrändern Mikrokarzinoide.

Nach derzeitigem Kenntnisstand metastasieren NET Typ 1 < 1 cm selten [7–9]. Bei Patienten mit multiplen NET scheint es daher gerechtfertigt, die Resektion auf Polypen ≥ 1 cm zu beschränken und darüber hinaus nur die größten verbleibenden Polypen zu biopsieren [7]. Es existieren derzeit keine randomisierten Daten, die einen Vorteil einer aggressiveren endoskopischen Therapie mit Resektion aller sichtbaren Tumoren belegen [7]. Zu beachten ist, dass bei der zugrunde liegenden chronisch-atrophen Gastritis auch das Risiko für Adeno(früh)karzinome um das 3- bis 4-Fache gesteigert ist. Neben den Biopsien der Polypen werden deshalb auch Biopsien des Antrums (2 x) und Biopsien von Korpus/Fundus (4 x) empfohlen [4]. Polypen < 1 cm mit endoskopisch andersartigem Erscheinungsbild sollten gesondert biopsiert werden. Da die atrophe Gastritis eine conditio sine qua non für die Diagnose eines Magen-NET Typ 1 ist, kann es sinnvoll sein, während der Endoskopie den gastralen pH-Wert zu messen, falls die Diagnose unklar ist. Ein gastraler pH < 2 schließt eine chronisch-atrophe Gastritis aus.

Da NET Typ 1 rezidivieren, sollten nach den ENETS-Empfehlungen Kontrollgastroskopien alle 12 Monate erfolgen, bei dann fehlendem Nachweis von NET alle 24 Monate. Unter endoskopischer Überwachung und Resektion von Polypen ist die Überlebensrate 100 % [7]. Nach Resektion von NET Typ 2 werden jährliche endoskopische Kontrollen empfohlen [4]. Während das Management des NET Typ 1 allein endoskopischer Natur ist, ist die endoskopische Kontrolle bei NET Typ 2 nur ein partieller Bestandteil des Managements des zugrunde liegenden Gastrinoms evtl. im Rahmen einer MEN1. Das endoskopische Follow-up der atrophischen Gastritis sollte entsprechend des Ausbreitungsmusters nach den MAPS-Guidelines erfolgen.

Bei NET Typ 3 beschränken sich Endoskopie und Endosonografie in der Regel auf die Diagnostik (Histologie, lokale Ausbreitung, Beteiligung lokoregionärer Lymphknoten) und auf ein Follow-up analog dem von Adenokarzinomen des Magens.

NEN des Duodenums

Duodenale NET sind meistens klein (> 75 % sind < 2 cm), in der Regel singulär und auf die Mukosa/Submukosa beschränkt (Ausnahme: MEN1 mit häufig multiplen Tumoren) [4, 14, 15]. Da nur etwa 10 % funktionell aktive NET sind (= assoziiert mit einem funktionellen klinischen Syndrom, oft Gastrinome mit Zollinger-Ellison-Syndrom), handelt es sich meist um Zufallsdiagnosen bei der Endoskopie. Da funktionell aktive NET aufgrund der häufigen Metastasierung keine guten Kandidaten für eine lokale Resektion sind, ist eine vorherige endokrine Diagnostik wichtig, insbesondere zur Abgrenzung von Gastrinomen (siehe Abschnitt „Endokrine Diagnostik und Tumormarker“).

Etwa 90 % der duodenalen NET finden sich in der Pars superior und descendens (Pars 1 und 2), etwa 10–20 % davon sind in der Ampulla Vateri (Papillen-NET) und/oder periampullär lokalisiert. Leber-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

metastasen werden in weniger als 6–10 % beobachtet. Lymphknotenmetastasen liegen nach den ENETS-Leitlinien allgemein bei 40–60 % der duodenalen NET bei Diagnosestellung vor [4]. Diese hohe Rate der Lymphknotenmetastasen betrifft v. a. funktionell aktive NET: 60–70 % bei sporadischen Gastrinomen, bis zu 100 % bei Gastrinomen im Rahmen einer MEN1 [15, 16]. Hingegen ist das Lymphknotenmetastasierungsrisiko bei nichtfunktionellen duodenalen NET deutlich niedriger, v. a. wenn sie auf Mukosa/Submukosa beschränkt sind. In einer großen Serie von 295 duodenalen NET, die auf Mukosa/Submukosa begrenzt waren, hatten 184 (62 %) Tumoren eine Größe von ≤ 10 mm, 80 (27 %) waren 10,1–20 mm und 31 (11 %) > 20 mm groß. Die lymphogene Metastasierungsrate betrug 9,8 % (Größe ≤ 10 mm), 13,8 % (Größe 10,1–20 mm) bzw. 25,8 % (Größe > 20 mm) [17]. Das bedeutet, dass fast 90 % der auf die Submukosa beschränkten, nichtfunktionellen NET < 20 mm groß sind und ein Lymphknotenmetastasierungsrisiko von 11 % haben [15, 17]. In einer Untersuchung von 53 Patienten mit duodenalem NET korrelierten eine Infiltration der Muscularis propria, eine Größe > 2 cm sowie die Höhe der mitotischen Aktivität signifikant mit dem Metastasenrisiko [18].

Alle duodenalen NET ohne Fernmetastasen sollten entfernt werden [4] (Abbildung 9). Funktionell aktive duodenale NET werden aufgrund des hohen Metastasierungspotenzials nicht lokal-endoskopisch abgetragen. Der endoskopischen (Verdachts-) Diagnose eines NET im Duodenum sollte die Endosonografie folgen. Diese liefert Informationen zur Differenzialdiagnose (Infiltration), zur Tumorgröße (T-Stadium), zur Ausbreitungstiefe (Muscularis propria?) und zum lokoregionären Lymphknotenstatus [19]. Bei ausstehender Histologie kann diese ggf. auch mithilfe der endosonografischen Feinnadelpunktion gewonnen werden. Nichtfunktionelle duodenale NET sollten primär endoskopisch reseziert werden, wenn sie ≤ 1 cm (T1), gut differenziert (G1), auf die Submukosa beschränkt und ohne endosonografischen Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen sind [7, 15]. Bei endosonografisch auf die Submukosa beschränkten Tumoren zwischen 1 und 2 cm (T2) ohne Anhalt für eine paraduodenale Lymphknotenmetastasierung muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen endoskopischer und operativer Therapie erfolgen [4, 9]. Duodenale NET > 2 cm sollten aufgrund des hohen Lymphknotenmetastasierungsrisikos immer operiert werden [7]. Das Lymphknotenmetastasenrisiko von etwa 11 % der auf die Submukosa beschränkten T2-NET sollte abgewogen werden gegen die Morbidität und Letalität chirurgisch-resektiver Eingriffe und sollte das meist relativ hohe Patientenalter mit entsprechender Komorbidität berücksichtigen. Komplikationen und Morbidität bei endoskopischer Resektion sind deutlich geringer.

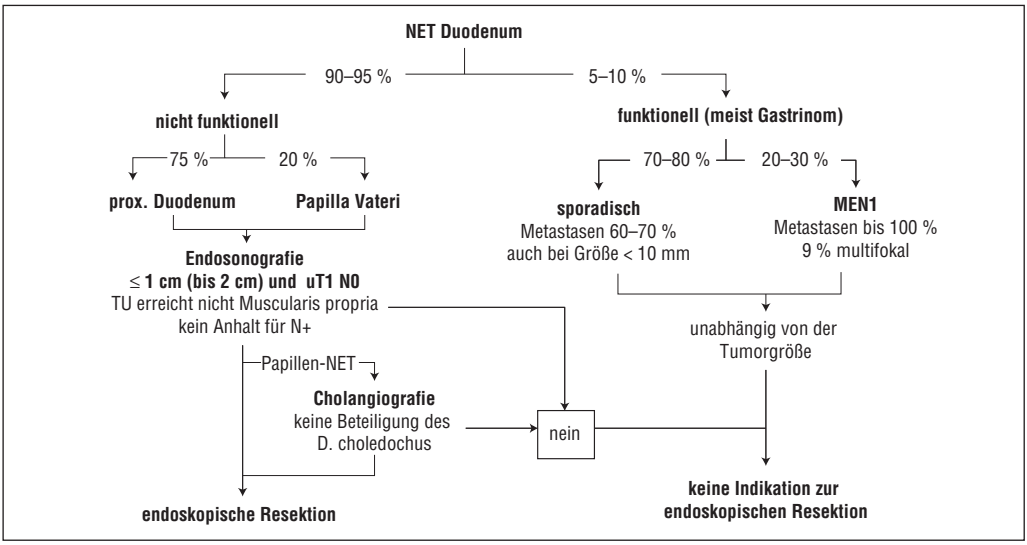


Abbildung 9. Algorithmus zur endoskopischen Resektion von duodenalen NET (Erklärung siehe Text).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Es gibt derzeit keinen Konsens bezüglich der besten Resektionstechnik, aber EMR und EMR-L sind die bevorzugten Resektionstechniken, da sie relativ einfach und zeitsparend sind. Die Kappenmukosektomie (EMR-C) sollte wegen recht hoher Perforationsgefahr im Duodenum eher zurückhaltend eingesetzt werden. Auch die ESD kann sehr erfolgreich eingesetzt werden. Allerdings ist der Zeitaufwand höher und erste Erfahrungen zeigen höhere Perforationsraten als die ESD von Läsionen anderer Lokalisationen [20]. Ein Vergleich der Techniken zeigte bei 38 Patienten eine endoskopisch komplette Resektion in 98 %, wohingegen eine histologisch komplette Resektion nur in 41 % erreicht wurde [21]. Die höchste Rate histologisch kompletter Resektionen wurde mit der ESD erreicht. Binnen eines mittleren Beobachtungsintervalls von 17 Monaten wurde in keinem der Fälle ein Rezidiv beobachtet.

Nach endoskopischer Entfernung nichtfunktioneller NET sollten Nachsorge-Endoskopien nach 6, 24 und 36 Monaten erfolgen (zusammen mit CT und Chromogranin-A-Spiegeln) [4].

Eine seltene Sonderform der duodenalen NET sind die NET der Papilla duodeni major. Nach den ENETS-Leitlinien unterscheiden sich NET der Papille von anderen duodenalen NET, da die Tumorgröße nicht mit dem Metastasenrisiko korreliert [4, 7]. Daraus wird gefolgert, Papillen-NET unabhängig von der Größe chirurgisch zu resezieren (siehe Abschnitt „Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille“). Die chirurgische versus die endoskopische Resektion wird jedoch kontrovers gesehen. Es gibt nur wenige Berichte über ampulläre NET mit jeweils sehr geringen Patientenzahlen (n = 2–12) [18, 22–25]. Hierbei wurden Tumorgrößen von 2 cm und größer mit einem Lymphknotenmetastasierungsrisiko zwischen 30 und 45 % berichtet [18, 22, 23]. Dieses Risiko ist also durchaus mit dem anderer duodenaler NET dieser Größe vergleichbar. Da Daten zu kleineren (T1, T2) und auf die Submukosa beschränkten Papillen-NET fehlen, gibt es derzeit entgegen der ENETS-Leitlinie eher keinen Hinweis, dass ampulläre NET mit einem höheren Metastasierungsrisiko einhergehen als andere duodenale NET. Insofern sollte die Wahl zwischen endoskopischer und operativer Therapie nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Wegen des hohen Metastasierungsrisikos bei Erstdiagnose sind nichtfunktionelle duodenale NET > 2 cm, neuroendokrine Karzinome (NEC, Typ 3) sowie alle funktionellen NET keine Indikation zur endoskopischen Resektion. Wenn keine Fernmetastasen vorliegen, sollten sie – ebenso wie ampulläre NET – chirurgisch reseziert werden [25].

NEN des Rektums

Rektale NET werden zunehmend bei Vorsorgekoloskopien entdeckt; bei 50 148 Vorsorgekoloskopien der polnischen Bevölkerung betrug die Rate 0,05 % [26], bei 57 819 Koloskopien der koreanischen Bevölkerung 0,17 % [27]. Es handelt sich meist um singuläre, kleine (66–80 % sind ≤ 1 cm), polypoide, häufig gelbliche Tumoren, die in der Regel (75–96 %) der Submukosa entstammen oder diese infiltrieren [28]. Multiple Rektum-NET finden sich in 2–4,5 % der Fälle [29]. Meist liegt der Proliferationsindex < 2 % (G1), wohingegen G2-Tumoren und neuroendokrine Karzinome selten sind. Rektale NET sind sehr selten funktionell aktiv (< 1 %) [28].

Bisherige Daten belegen, dass durch die Vorsorgekoloskopien rektale NET in früheren Stadien (kleinerer Primarius) entdeckt werden [28]. 75–85 % der rektalen NET sind laut SEER-Register lokalisiert [30]. Prädiktoren einer Metastasierung sind Tumorgröße, Invasionstiefe, lymphovaskuläre Invasion und Mitoserate [28, 31]. In dem westlichen SEER-Register korrelieren bei 929 Patienten mit lokalisierten rektalen NET Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose mit Tumorgröße und Invasionstiefe [32]: ≤ 10 mm: 10,5 %; 10,1–20 mm: 55 %; > 20 mm: 70 %. Selbst bei rektalen NET ≤ 10 mm hängt das Risiko für Lymphknotenmetastasen von der Infiltrationstiefe ab [32]: intramukosal: 4 %; Submukosa: 14 %; Muscularis propria: 29 %. In der größten Serie von 777 auf die Submukosa beschränkten rektalen NET des japanischen Niigata-Registers lagen Lymphknotenmetastasen in folgender Verteilung vor [17]: ≤ 5 mm: 3,7 % (n = 216), ≤ 10 mm: 9,7 % (n = 595), 10,1–20 mm: 27,6 % (n = 152), > 20 mm: 56,7 % (n = 30). Bedeutend für das Lymphknotenmetastasenrisiko scheint der Nachweis einer lymphovaskulären Invasion (LVI) zu sein [33]: So wurden bei rektalen NET ≤ 10 mm ohne LVI keine Lymphknotenmetastasen gefunden. Bei Tumoren > 10 mm ohne LVI betrug

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

das Risiko 16 %, wohingegen es bei einer Größe > 10 mm und LVI 76 % betrug.

Es existieren nur wenige Daten zum Langzeit-Follow-up nach lokaler Resektion. So wurden in einer kleinen retrospektiven Serie zwei Fälle beschrieben, in denen zwei Jahre nach R0-Resektion von rektalen NET ≤ 10 mm ohne LVI pararektale Lymphknotenmetastasen gefunden wurden [34]. In einer retrospektiven Serie von 70 Patienten, die nach lokaler Resektion im Mittel 5,8 Jahre überwacht wurden, fanden sich Fernmetastasen bei 1 von 64 Patienten (1,6 %) nach Resektion von Rektum-NET ≤ 10 mm, bei 1 von 2 Patienten nach Lokalresektion von NET der Größe 11 bis 19 mm und bei 4 von 4 Patienten (100 %) nach Resektion von NET ≥ 20 mm [35]. Es handelte sich ausschließlich um Fernmetastasen, die durch nichtinvasive Bildgebung entdeckt wurden. Endosonografie/Koloskopie entdeckte kein Lokal- bzw. lokoregionäres Rezidiv. Eine Tumorgröße ≥ 10 mm sagte einen Progress mit einer Sensitivität von 83 % und Spezifität von 98 % voraus. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (Overall Survival) für die initial lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene und metastasierte Erkrankung betrugen 94 %, 81 % und 57 % bzw. 87 %, 67 % und 32 % [35]. In einer weiteren retrospektiven Studie wurden 74 Patienten nach endoskopischer Resektion von rektalen NET über einen mittleren Zeitraum von 31 Monaten beobachtet: Es fand sich kein Rezidiv bei 50 Patienten nach Resektion von Tumoren ≤ 10 mm ohne LVI und 1 Lokalrezidiv bei 24 Patienten (4 %) nach Resektion von Tumoren > 10 mm oder LVI [36].

Abbildung 10 zeigt den Algorithmus bei rektalen NET. Rektum-NET ≤ 10 mm sollen endoskopisch entfernt werden. Ziel ist die R0-Resektion. Bei histologischem Nachweis einer lymphovaskulären Invasion sollte zweizeitig chirurgisch reseziert werden [28, 31]. Die Zangenbiopsie selbst kleiner Polypen (≤ 5 mm) ist aufgrund des submukosalen Wachstums in der Regel histologisch unvollständig [28]. Konventionelle endoskopische Resektionstechniken wie die Schlingenpolypektomie führten in einer retrospektiven Analyse von 304 Patienten in nur 60 % zu einer histologisch bestätigten R0-Resektion, selbst wenn nach endoskopischer Beurteilung die Resektion vollständig war (88 %) [37]. Diese Techniken werden nicht empfohlen [31]. Inkomplette Abtragungen können auch das Auffinden und Entfernen der kleinen Tumoren in

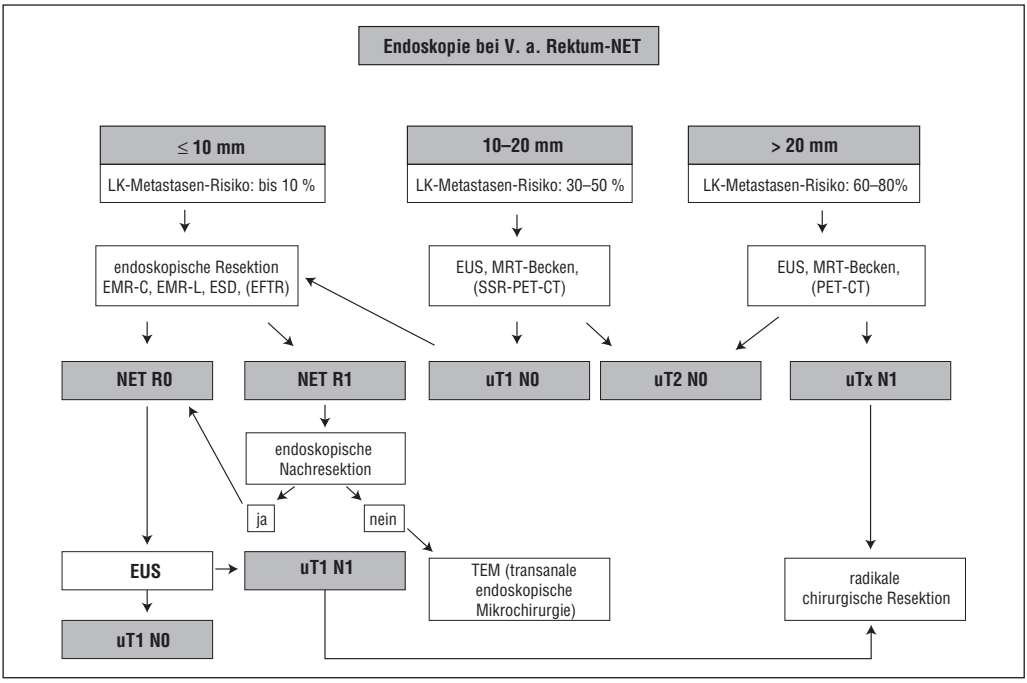


Abbildung 10. Algorithmus für rektale NET.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

späteren Endoskopien erschweren. Bei rektalen submukösen Tumoren ≤ 10 mm sollten diese in der tiefen Submukosa abgetragen werden, um möglichst auch histologisch R0-Resektionen zu erreichen. Methode der Wahl sind derzeit die Ligatur- oder Kappen-unterstützte EMR (EMR-L, EMR-C) oder die ESD. Die EMR-L erreichte in einer retrospektiven Studie mit 61 Patienten R0-Resektionen in 95 % [38]. Mehrere retrospektive Studien belegen eine Überlegenheit der endoskopischen Submukosadissektion (ESD) im Vergleich zur konventionellen EMR (nicht EMR-L oder EMR-C) mit R0-Resektionsraten der ESD von 83–100 % im Vergleich zu 53–80 % bei der konventionellen EMR [39–42]. Die EMR-C war in einer Serie von 30 Patienten der ESD hinsichtlich R0-Resektion gleichwertig (je 100 %) [39]. Bei histologisch unvollständig abgetragenen NET – und das gilt für die meisten inzidentellen Rektumpolypen, deren Biopsie einen NET ergibt – sollte ein lokales Staging erfolgen (Endosonografie) und sie sollten sehr zeitnah nachreseziert werden, auch um die Abtragungs- bzw. Biopsiestelle wiederfinden zu können. Ein Problem bei primär unvollständiger Resektion ist abgesehen von dem Wiederfinden die Vernarbung des Gewebes. In einer retrospektiven Serie von 31 Patienten konnte in 100 % solcher Fälle mit EMR-C eine R0-Resektion erreicht werden. Eine endoskopische Alternative ist die endoskopische Vollwandresektion mit dem FTRD (full thickness resection device) nach Applikation eines Over-the-scope-Clips (OTSC) zum Wandverschluss [43]. Mit dieser Technik können Resektate von im Median 24 mm Durchmesser erreicht werden [44]. Ob dadurch die R0-Resektionsrate zur Tiefe im Vergleich zu EMR und ESD sowie im Vergleich mit den transanalen endoskopisch mikrochirurgischen Techniken (TEM) und der transanalen minimalinvasiven Chirurgie (TAMIS) verbessert werden kann, ist jedoch bisher nicht ausreichend evaluiert. Derzeit scheint die Methode ein Verfahren insbesondere für initial inkomplett resezierte rektale NET zu sein.

Die Endosonografie (EUS) ist bei allen rektalen NET angezeigt. Die endosonografische Untersuchung von Läsionen oder von histologisch nachgewiesenen NET des Rektums erlauben neben der Bestimmung der Größe und der Infiltrationstiefe auch die Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten. Sie erreicht eine hohe Genauigkeit und Sensitivität (95 % bis 100 %) [2, 45].

NET ≤ 10 mm und mit fehlender Infiltration der M. propria (uT1a) haben ein geringes Metastasierungsrisiko und sollen endoskopisch reseziert werden [2, 46–49]. Wenn bei einer Koloskopie ein submuköser Tumor ≤ 10 mm entdeckt wird, kann dieser in gleicher Sitzung aus diagnostischen Gründen entfernt werden (diagnostische EMR-C oder EMR-L), um im Falle eines NET zweizeitig eine Endosonografie in Kenntnis von Histologie und Vollständigkeit der Resektion erfolgen zu lassen. Alternative ist die elektive Re-Endoskopie zur Endosonografie und Resektion im Falle des fehlenden Nachweises einer Infiltration der Muscularis propria oder vergrößerter regionaler Lymphknoten (uT1 uN0). Nach R0-Resektion und bei fehlendem LK-Nachweis in der EUS ist eine weitere lokale Diagnostik nicht erforderlich.

Bei Tumoren zwischen 10 und 20 mm ist die Datenlage nicht eindeutig [2, 50]. Aufgrund des hohen Risikos von Lymphknotenmetastasen ist deren lokale endoskopische Resektion nicht Standard. Wenn die EUS keine Infiltration der M. propria zeigt (uT1b) und weder EUS noch Becken-MRT einen Anhalt für einen Befall perirektaler Lymphknoten ergeben, sollte individualisiert unter Berücksichtigung der Morbidität des Patienten entschieden werden. Zwei retrospektive Studien weisen darauf hin, dass die Rate an Rezidiven bzw. Metastasen nach endoskopischer Resektion gering ist [35, 36].

Wir schlagen folgenden praktikablen Weg vor: Ist ein NET > 10 mm aus dem endoskopischen Befund wahrscheinlich, dann sollten primär eine DOTA-NOC/Somatostatinrezeptor-PET/CT und eine Becken-MRT erfolgen. Werden keine Metastasen gefunden, sollte eine endoskopische Resektion erfolgen, wenn die Endosonografie ein uT1 uN0-Stadium zeigt und die Resektion en bloc und mit allseits freien Resektionsrändern (R0) möglich erscheint. Ergibt die Pathologie keine R0-Resektion, sollte eine endoskopische (EFTR: endoscopic full thickness resection) oder mikrochirurgische Vollwandresektion des Bezirks erfolgen (TEM: transanale endoskopische Mikrochirurgie). Zeigt die Pathologie eine lymphovaskuläre Invasion oder perineurale Beteiligung, ist ebenfalls die chirurgische Resektion indiziert [51]. Sind vor einer endoskopischen R0-Resektion nicht PET/CT und Becken-MRT erfolgt – weil z. B. die Tumorgröße vor Resektion nicht bekannt war –, sollte diese Diagnostik nach etwa drei Monaten nachgeholt wer-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

den, um Fehldiagnosen durch Artefakte und reaktive Lymphknotenvergrößerungen nach EMR zu vermeiden. Nachteil hierbei ist, dass der Rezeptorstatus des Primarius nicht bekannt ist.

Endosonografische T2-Tumoren – auf Mukosa und Submukosa beschränkte Tumoren > 2 cm oder Tumoren < 2 cm mit Infiltration der Muscularis propria – sind primär chirurgisch zu behandeln. Sie haben bei 83 % der Patienten bereits lymphogen metastasiert und zeigen einen Befall der M. propria in 88 % der Fälle [52].

Follow-up: Nach den ENETS-Leitlinien [30, 31] gibt es nach R0-Resektion von rektalen NET G1/G2 < 1 cm ohne Lymphknotenbeteiligung oder Infiltration der Muscularis propria derzeit keine Empfehlung für ein endoskopisches Follow-up. Zwei größere retrospektive Studien ohne Nachweis von Lokalrezidiven unterstützen diese Auffassung. Aufgrund derzeit fehlender prospektiver Daten zum Langzeitverlauf und der Kenntnis aus retrospektiven Studien, dass auch initial R0-resezierte rektale NET < 1 cm noch im Verlauf zu Lymphknotenmetastasen führen können [34], sollte in Abweichung von den ENETS-Empfehlungen eine jährliche endoskopische und endosonografische Kontrolle für einen Zeitraum von 2 Jahren erfolgen. Dies gilt insbesondere beim Nachweis einer lymphovaskulären Invasion. Nach R0-Resektion von G3-NET < 1 cm sowie bei G1–3-NET von 1–2 cm werden nach ENETS jährliche Kontrollen durch Koloskopie, Endosonografie und/oder Becken-MRT empfohlen. Zu beachten ist, dass bei Nachweis von rektalen NET gehäuft synchrone Karzinome existieren [28, 30]. Im Falle einer nur partiellen Initialkoloskopie ist diese deshalb immer durch eine komplette Koloskopie zu ergänzen.

NEN des Pankreas

Obwohl sich die Erkennungsrate der modernen 64-Zeilen-CT verbessert hat, liegt die Sensitivität der EUS zur Detektion von NET im Pankreas weiterhin höher als bei der CT (93 % vs. 74 %). Die Kombination von CT und EUS entdeckte jedoch nahezu alle pankreatischen NET [53]. Der Unterschied wird bei Insulinomen und kleinen NET (< 1 cm) noch deutlicher. Bei Insulinomen liegt die Sensitivität der CT sogar unter 30 %. Dies ist durch die geringe Größe der Insulinome bei Diagnosestellung begründet (6–10 mm) [53]. Bei Insulinomen weist auch die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie nur eine geringe Sensitivität auf, da nur 50 % der Insulinome Somatostatinrezeptoren exprimieren. Eine Metaanalyse von 18 Studien mit 456 Patienten ergab für die endosonografisch bestimmte anatomische Lokalisation von pankreatischen NET eine Sensitivität von 87 %, eine Spezifität von 98 % und eine diagnostische Odds ratio von 97,7 % [54].

In einer Studie konnte durch Entscheidungsanalyse gezeigt werden, dass EUS bei der präoperativen Diagnostik kosteneffektiv ist. Sie führt zur Vermeidung weiterer invasiver Methoden, reduziert die Morbidität und den Ressourcenverbrauch [55]. Sie kann die Entscheidung zu einer chirurgischen Intervention beeinflussen und das Ausmaß des geplanten Eingriffes ändern, zumal pankreatische NET häufig auch multifokal sind [56].

Die EUS kann aber zystische NET von anderen zystischen Läsionen des Pankreas nicht abgrenzen [57, 58], bietet jedoch im Gegensatz zu allen anderen bildgebenden Verfahren die Möglichkeit der diagnostischen FNA und der ergänzenden Kontrastmittelendosonografie. Die Mehrzahl der zystischen NET sind funktionell inaktiv.

Bei heterogenem Binnenmuster und Füllungsdefekten in der Kontrastmittelsonografie (Nekrose bzw. Einblutung) sowie bei Obstruktion des Pankreashauptganges soll auf eine geringe Differenzierung und somit auf ein aggressiveres Wachstumsverhalten des Tumors rückgeschlossen werden können [59, 60].

Der Schlüssel zur endgültigen Diagnose zystischer und solider NET liegt in der zytologischen bzw. histologischen Untersuchung der Feinnadelaspiration (FNA). Die durchschnittliche Sensitivität bzw. Spezifität kleinerer Studien liegt bei 94 % bzw. 95 %, die Genauigkeit bei 80–90 % [61–66]. Bei kleineren Tumoren (< 15 mm) nimmt die Sensitivität der FNA ab. Da 10–20 % der FNA keine ausreichende Beurteilung erlauben, wurden optische Methoden zur Einordnung solider Pankreastumoren untersucht. Pankreatische NET sind typischerweise sehr hart und gut perfundiert. Eine Metaanalyse von 10 Studien mit 893 Pankreastumoren zur Untersuchung der Elastografie als Methodik zur qualitativen oder quantitativen Steifigkeit der Tumoren ergab eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 96 %, 76 %, 78 % und 95 % in der Differenzialdiagnostik

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

maligner vs. benigner Tumoren [67]. Die Elastografie ist somit ein gutes Tool zum Ausschluss maligner Tumoren, differenziert aber nicht zwischen der Tumorart. In der Kontrastmittelendosonografie zeigen die typischerweise gut perfundierten NET ein Hyperenhancement im Gegensatz zum üblicherweise hypovaskularisierten Adenokarzinom des Pankreas. Sensitivität und Spezifität lagen bei 79 % und 98 % [68]. Anhand dieses Kriteriums konnten in einer prospektiven Multicenterstudie mit 100 konsekutiven Patienten mit einem Pankreastumor alle NET vom Pankreaskarzinom oder von Tumoren bei chronischer Pankreatitis unterschieden werden [69]. In einer großen retrospektiven Studie mit 394 asymptomatischen Patienten und inzidentellem Befund kleiner solider Raumforderungen des Pankreas (≤ 15 mm) fanden sich 146 Adenokarzinome, 156 neuroendokrine Tumoren und 28 Metastasen [70]. Die kontrastverstärkte EUS erlaubte die Differenzialdiagnose von Karzinom versus Nicht-Karzinom in 86 %. 89 % der NET zeigten ein Hyper- (81 %) oder Isoenhancement (8 %), wohingegen 92 % der Karzinome ein Hypoenhancement zeigten. Zur Kombination von Elastografie und kontrastverstärkter EUS in der Artdiagnose des Pankreas-NET liegen derzeit keine Daten vor.

Literatur

1 Lin CJ, Lin WP, Chu YY et al (2009) The accuracy and features of endosonography on diagnosis of gastroduodenal carcinoids tumors. Gastrointestinal Endoscopy 69(2): S250
2 Varas MJ, Gornals JB, Pons C et al (2010) Usefulness of endoscopic ultrasonography (EUS) for selecting carcinoid tumors as candidates to endoscopic resection. Rev Esp Enferm Dig 102(10): 577–582
3 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al (2010) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 17(4): 909–918
4 Delle FG, Kwekkeboom DJ, Van CE et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. Neuroendocrinology 95(2): 74–87
5 Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 9(1): 61–72
6 Yao JC, Hassan M, Phan A et al (2008) One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26(18): 3063–3072
7 Delle FG, O'Toole D, Sundin A et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 103(2): 119–124
8 Scherubl H, Jensen RT, Cadiot G et al (2011) Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. World J Gastrointest Endosc 3(7): 133–139
9 Maasberg S, Jurgensen C, Scheerer F et al (2016) Endoscopic therapy for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Chirurg 87(4): 271–279
10 Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al (2012) Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. Neuroendocrinology 95(3): 207–213
11 Kloppel G, Scherubl H (2010) Neuroendocrine tumors of the stomach. Risk stratification and therapy. Pathologe 31(3): 182–187
12 Rindi G, Kloppel G, Couvelard A et al (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 451(4): 757–762
13 Kim HH, Kim GH, Kim JH et al (2014) The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. Gastroenterol Res Pract: 253860
14 Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT (2005) Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19(5): 675–697
15 Scherubl H, Schwertner C, Steinberg J et al (2010) Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: early tumors and their management. Z Gastroenterol 48(3): 406–413
16 Jensen RT, Niederle B, Mitry E et al (2006) Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology 84(3): 173–182
17 Soga J (2005) Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. Cancer 103(8): 1587–1595
18 Makhlouf HR, Burke AP, Sobin LH (1999) Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. Cancer 85(6): 1241–1249
19 Scherubl H, Jensen RT, Cadiot G et al (2010) Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. World J Gastrointest Endosc 2(10): 325–334
20 Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. (2012) Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. Endoscopy 2012
21 Kim GH, Kim JI, Jeon SW et al (2014) Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study. J Gastroenterol Hepatol 29(2): 318–324
22 Witzigmann H, Loracher C, Geissler F et al (2002) Neuroendocrine tumours of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy. Langenbecks Arch Surg 386(7): 525–533

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

23 Hatzitheoklitos E, Buchler MW, Friess H et al (1994) Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. Cancer 73(6): 1580–1588
24 Clements WM, Martin SP, Stemmerman G et al (2003) Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. J Gastrointest Surg 7(6): 773–776
25 Hartel M, Wente MN, Sido B et al (2005) Carcinoid of the ampulla of Vater. J Gastroenterol Hepatol 20(5): 676–681
26 Kaminski MF, Polkowski M, Regula J et al (2007) Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumors (carcinoids) among 50148 participants of the Polish colorectal-cancer screening programme. Gut 56(Suppl 3): A310
27 Jung YS, Yun KE, Chang Y et al (2014) Risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 23(7): 1406–1413
28 Scherubl H, Kloppel G (2009) Rectal carcinoids on the rise – update. Z Gastroenterol 47(4): 365–371
29 Haraguchi M, Kinoshita H, Koori M et al (2007) Multiple rectal carcinoids with diffuse ganglioneuromatosis. World J Surg Oncol 5: 19
30 Caplin M, Sundin A, Nillson O et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 95(2): 88–97
31 Ramage JK, de Herder WW, Delle FG et al (2016) NETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 103(2): 139–143
32 Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM et al (2012) Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. J Gastrointest Surg 16(3): 595–602
33 Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al (2007) Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. Gut 56(6): 863–868
34 Holinga J, Khalid A, Fasanella K et al (2012) Metastatic risk of diminutive rectal carcinoid tumors: a need for surveillance rectal ultrasound? Gastrointest Endosc 75(4): 913–916
35 Gleeson FC, Levy MJ, Dozois EJ et al (2014) Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. Gastrointest Endosc 80(1): 144–151
36 Shigeta K, Okabayashi K, Hasegawa H et al (2014) Long-term outcome of patients with locally resected high- and low-risk rectal carcinoid tumors. J Gastrointest Surg 18(4): 768–773
37 Park CH, Cheon JH, Kim JO et al (2011) Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. Endoscopy 43(9): 790–795
38 Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T et al (2008) Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. J Gastroenterol Hepatol 23(2): 218–221
39 Zhao ZF, Zhang N, Ma SR et al (2012) A comparative study on endoscopy treatment in rectal carcinoid tumors. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 22(3): 260–263
40 Park HW, Byeon JS, Park YS et al (2010) Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. Gastrointest Endosc 72(1): 143–149
41 Lee DS, Jeon SW, Park SY et al (2010) The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. Endoscopy 42(8): 647–651
42 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY et al (2010) Advantages of endoscopic submucosal dissection with needle-knife over endoscopic mucosal resection for small rectal carcinoid tumors: a retrospective study. Surg Endosc 24(10): 2607–2612
43 Al-Bawardy B, Rajan E, Wong Kee Song LM (2017) Over-the-scope clip-assisted endoscopic full-thickness resection of epithelial and subepithelial GI lesions. Gastrointest Endosc 85(5): 1087–1092
44 Schmidt A, Bauerfeind P, Gubler C et al (2015) Endoscopic full-thickness resection in the colorectum with a novel over-the-scope device: first experience. Endoscopy 47(8): 719–725
45 Zhou PH, Yao LQ, Xu MD et al (2007) Endoscopic ultrasonography and submucosal resection in the diagnosis and treatment of rectal carcinoid tumors. Chin Med J 120(21): 1938–1939
46 Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T et al (1997) Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. Endoscopy 29(1): 34–38
47 Higaki S, Nishiaki M, Mitani N et al (1997) Effectiveness of local endoscopic resection of rectal carcinoid tumors. Endoscopy 29(3): 171–175
48 Scherubl H (2009) Local therapy of rectal carcinoids: a matter of debate. Arch Surg 144(2): 195–196
49 Scherubl H (2009) Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. Endoscopy 41(2): 162–165
50 Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S et al (2005) Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum 48(2): 285–291
51 Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R (2008) Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. Arch Surg 143(5): 471–475
52 Teleky B, Herbst F, Langle F et al (1992) The prognosis of rectal carcinoid tumours. Int J Colorectal Dis 7(1): 11–14
53 Khashab MA, Yong E, Lennon AM et al (2011) EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. Gastrointest Endosc 73(4): 691–696
54 Puli SR, Kalva N, Bechtold ML et al (2013) Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. World J Gastroenterol 19(23): 3678–3684

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

55 Bansal R, Tierney W, Carpenter S et al (1999) Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. Gastrointest Endosc 49(1): 19–25
56 Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N et al (2008) The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. Can J Gastroenterol 22(10): 817–820
57 Kongkam P, Al-Haddad M, Attasaranya S et al (2008) EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. Endoscopy 40(7): 602–605
58 Hernandez LV, Mishra G, Forsmark C et al (2002) Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. Pancreas 25(3): 222–228
59 Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H et al (2010) Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. Gastrointest Endosc 71(6): 951–959
60 Akatsu T, Aiura K, Shimazu M et al (2004) Endoscopic ultrasonography of nonfunctioning pancreatic islet cell tumors with histologic correlation. Hepatogastroenterology 51(60): 1590–1594
61 Atiq M, Bhutani MS, Bektas M et al (2012) EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: a tertiary cancer center experience. Dig Dis Sci 57(3): 791–800
62 Hosoda W, Takagi T, Mizuno N et al (2010) Diagnostic approach to pancreatic tumors with the specimens of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Pathol Int 60(5): 358–364
63 Gornals J, Varas M, Catala I et al (2011) Definitive diagnosis of neuroendocrine tumors using fine-needle aspiration-puncture guided by endoscopic ultrasonography. Rev Esp Enferm Dig 103(3): 123–128
64 Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M et al (2010) EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. Gastrointest Endosc 71(7): 1185–1193
65 Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G et al (2009) EUS-FNA predicts 5-year survival in pancreatic endocrine tumors. Gastrointest Endosc 70(5): 907–914
66 Bernstein J, Ustun B, Alomari A et al (2013) Performance of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors. Cytojournal 10: 10
67 Ying L, Lin X, Xie ZL et al (2013) Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 28(9): 1434–1443
68 Kitano M, Kudo M, Yamao K et al (2012) Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol 107(2): 303–310
69 Gincul R, Palazzo M, Pujol B et al (2014) Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. Endoscopy 46(5): 373–379
70 Dietrich CF, Sahai AV, D'Onofrio M et al (2016) Differential diagnosis of small solid pancreatic lesions. Gastrointest Endosc 84(6): 933–940

Diagnostik: Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren

H. Kramer, C. Schmid-Tannwald

Radiologische diagnostische Verfahren

Im onkologischen Staging von Tumoren haben die Schnittbildverfahren neben dem Ultraschall nach wie vor einen extrem hohen und entscheidenden Stellenwert. Zu den Schnittbildverfahren gehören die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) und – in Kombination mit nuklearmedizinischen Verfahren – die Positronenemissionstomografie (PET), die PET/CT und die MR-PET. Die nuklearmedizinischen Verfahren und deren Stellenwert werden im nachfolgenden Kapitel „Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren“ 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 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 als auch in der MRT unabdingbar.

Die Spiral-Computertomografie und deren Weiterentwicklung, die Multidetektor-Computertomografie (MDCT, auch Mehrzeilen-CT oder Multi-Slice-CT) 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 – je nach Anzahl der verfügbaren Detektoren – mit einer „Schichtdicke“ (Kollimation) zwischen 0,6 mm und 2,5 mm. Um allerdings eine zu hohe Datenmenge zu vermeiden, werden üblicherweise Schichten mit 3–5 mm Dicke aus diesen Daten rekonstruiert [1, 2, 3]. Arbeiten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

haben gezeigt, dass eine Schichtdickenreduktion unter 2,5 mm die Detektion von Lebermetastasen nicht weiter verbessert [3]. Durch diese hoch auflösende 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 kann vor allem die anatomische Zuordnung und Lokalisation von Metastasen erleichtern und insbesondere bei Lebermetastasen den Bezug zu Gefäßen 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. KM-Gabe 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 Atemanhaltephase von wenigen Sekunden. Der Einsatz paralleler Bildgebungstechniken beschleunigt und verkürzt die Messzeit bei gleichzeitig höherer Ortsauflösung und dünneren Schichten. Mehrkanal-MR-Tomografen 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 der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. All diese technischen Entwicklungen haben die grundlegende Qualität der Bildgebung mit MRT weiter angehoben und werden zunehmend zum geforderten Standard.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Als bildgebende Verfahren für die Diagnose eines Primärtumors des Pankreas stehen prinzipiell der transabdominelle Ultraschall (US), die Endosonografie (EUS), die Computertomografie (CT), die Magnetresonanztomografie (MRT) und die PET zur Verfügung [5]. Alle diese Verfahren haben für sich allein genommen entweder eine zum Teil eingeschränkte Sensitivität bzw. Spezifität oder unterschiedliche Strahlenbelastung und Invasivität [5, 6]. Da aber die chirurgische Resektion dieser Tumoren zur Heilung führen kann [5], ist die Detektion und genaue Lokalisation von immenser Bedeutung, was den Wert der prätherapeutischen bildgebenden Diagnostik unterstreicht.

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 hoch auflösende 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 sowohl für die CT als auch für die MRT wünschenswert. Typische Protokolle für eine State-of-the-Art-Bildgebung des Pankreas sollten in der CT eine arterielle und eine venöse Untersuchungsphase umfassen, in der MRT eine T1w in- und opposed-phase, eine T2w und eine T1w mit Fettsättigung in axialer Schichtführung vor Kontrastmittelgabe sowie eine T1w mit Fettsättigung in der arteriellen, der portalvenösen und der spätvenösen Phase umfassen. Zusätzlich sollte eine diffusionsgewichtete Sequenz sowie eine T1w mit Fettsättigung in koronarer Schichtführung angefertigt werden. Eine T2w in koronarer Schichtführung ist optional möglich.

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 moderneren Schnittbildverfahren für diese Fragestellung zunehmend in den Hintergrund. Verfügbarkeit und Kompetenz in dieser Untersuchung sind deutlich zurückgegangen. Großer Nachteil dieser Röntgen-Durchleuchtungsmethode ist die hohe Strahlenexposition und die gegenüber den Schnittbildverfahren fehlende Darstellung der umliegenden extraluminalen und extramuralen Strukturen wie Lymphknoten, Mesenterium und Leber.

Die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie (SRS) hat einen hohen Stellenwert in der Detektion von neuroendokrinen Tumoren, vor allem ihrer Fernmetastasen [8], und wird an anderer Stelle genauer besprochen (siehe Abschnitt „Nuklearmedizinische

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bildgebung neuroendokriner Tumoren“). Sie ist allerdings aufgrund der eingeschränkten örtlichen Auflösung und der Problematik des unspezifischen Tracer-Uptakes im Darm für die Detektion und Lokalisation des Primärtumors im Abdomen nicht gut geeignet.

Auch die bisherige Diagnostik mit CT, MRT und intraarterieller Angiografie war mit früherem technischen Standard für die Detektion von Primärtumoren des Darms nicht befriedigend [6, 7, 9]. Das CT-Enteroklysma verwendet bezüglich des Vorgehens zur Dünndarmfüllung ein ähnliches Verfahren wie das MR-Enteroklysma (siehe 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 Verfahren, welches sich in den vergangenen Jahren für die Diagnostik von Dünndarmerkrankungen zunehmend etabliert hat. Es handelt sich hierbei um eine Untersuchung des Dünndarms in der MRT nach Füllung des Darms während der MRT [10, 11, 12]. Entsprechend dem herkömmlichen Doppelkontrast-Enteroklysma nach *Sellink* werden circa 2,5 l einer 0,5 %igen Lösung aus Methylzellulose und Wasser entweder über eine naso-jejunale Sonde infundiert oder über einen Zeitraum von ca. 30–45 Minuten getrunken. Die 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 erhält diese Distension für die Dauer der gesamten Untersuchung.

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 metastatische Lymphknoten der lokoregionären Lymphknotenstationen und über die Metastasierung in die Leber. Alle diese Informationen sind entscheidend für die Beurteilung einer potenziellen Resektabilität des Primärtumors des Dünndarms.

Staging der Fernmetastasierung

Thorax

Das am besten etablierte Stagingverfahren zur Detektion von Lungenrundherden ist der Röntgen-Thorax. Die Computertomografie weist gegenüber dem Röntgen-Thorax eine höhere Sensitivität auf, allerdings auch eine deutlich höhere Rate von falsch positiven Befunden. Zur Abklärung von Lungenrundherden allein kann die Computertomografie 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 Staginguntersuchung bei Primärdiagnose NET wird die CT des Thorax in der Regel in Zusammenhang mit einer CT des Abdomens angefertigt, wofür dann eine einzige Gabe von Kontrastmittel in Standarddosis ausreicht (Tabelle 9). Die sogenannte Niedrigdosis-CT oder Low-dose-CT kann bei alleiniger Untersuchung der Lunge angewendet werden. Sie reduziert die Dosis gegenüber einer Standard-CT des Thorax auf circa 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.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 9. 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
Thorax*			
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
Scan-Region	obere Thoraxapertur bis unter Rippenbogen		
Leber/Abdomen			
Leber arteriell:			
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
Scan-Dauer	30–40 sec	8–10 sec	5–8 sec
Scan-Region	Zwerchfellkuppe bis Beckenkamm		
Abdomen venös:			
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
Scan-Region	Zwerchfellkuppe bis Beckenkamm		
Rekonstruktion	multiplanar		
Schichtdicke koronar	5,0 mm	5,0 mm	5,0 mm

* Parameter für Akquisition des Thorax alleine; bei kombinierter Thorax-Abdomen-CT kann der Thorax im Anschluss an die arterielle Leberphase akquiriert werden.
** Venös
*** Arteriell

Leber und Abdomen

Ultraschall

Der Ultraschall (US) gilt weitgehend als ein Routineverfahren für die Diagnose von Lebermetastasen. Seine Sensitivität für die Detektion von Lebermetastasen wird mit etwa 40–69 % angegeben [14, 15]. Als wichtigste Nachteile der 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].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Computertomografie

Aufgrund des hypervaskularisierten Charakters der Metastasen von NET ist eine biphasische Computertomografie der Leber in früher arterieller Phase (ca. 30 Sekunden nach Injektion des KM) und in portalvenöser oder spätvenöser Phase (nach ca. 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 Diagnostik 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]. 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].

Magnetresonanztomografie

Auch für die MRT der Leber gelten die Maßgabe einer dynamischen kontrastverstärkten Untersuchung [18] und der Anspruch einer möglichst hoch auflösenden Technik. Für die standardmäßige Kontrastmitteldynamik werden Gadoliniumchelate empfohlen. Darüber hinaus verbessert die Anwendung von leberspezifischen KM die Detektion von Lebermetastasen beträchtlich [1, 2]. Zu den heute verfügbaren leberspezifischen KM gehören gadoliniumbasierte hepatozytenspezifische KM (z. B. Gd-BOPTA oder Gd-EOB) [19, 20]. 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.

Für die Diagnostik von Lebermetastasen war die CT lange Zeit das bildgebende Verfahren der Wahl. Die Einführung leberspezifischer MRT-Kontrastmittel führte jedoch in den letzten Jahren zu einer erhöhten Detektionsrate sowie zu einer deutlich verbesserten Abschätzung der intrahepatischen Tumorlast [24]. Neben der morphologischen Darstellung wurde durch die Einführung neuer CT- und MRT-Technologien inzwischen auch die zeitlich hoch aufgelöste Darstellung der Kontrastmittelanflutung ermöglicht. Dadurch kann die Tumorperfusion semiquantitativ oder sogar quantitativ abgeschätzt werden. Vor dem Hintergrund antiangiogener Therapien oder embolisierender interventioneller Verfahren wird hierbei von einem wichtigen Biomarker für das Therapieansprechen ausgegangen [25–28].

Skelett

Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (GK-MRT)

Mit Einführung moderner technischer Entwicklungen in der MRT, wie der Multi-Kanal-Technik 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 Weichteilkontrasts vor allem in der Detektion von Metastasen in 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]. Für neuroendokrine Tumoren konnte in einer Studie eine ähnliche Detektionsrate für die GK-MRT gefunden werden wie für das 68-Ga-DOTATOC-PET/CT, wobei letztere Methode bei metastatischen Lymphknoten und bei pulmonalen Herden überlegen ist [29].

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) Multi-detector-row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1,5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? Radiology 225: 137–142

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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 et al (2003) Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. Radiologe 43: 293–300
6 Horton KM, Kamel I, Hofmann L et al (2004) Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. AJR Am J Roentgenol 182: 559–567
7 Semelka RC, John G, Kelekis NL et al (1996) Small bowel neoplastic disease: demonstration by MRI. J Magn Reson Imaging 6: 855–860
8 Öberg K, Eriksson B (2005) Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumors. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 19: 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 Reson Imaging 14: 261–269
10 Herrmann KA, Zech CJ, Michaely HJ et al (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: 621–629
11 Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J et al (2000) MR imaging 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 et al (2006) Comparison of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and indium111-labeled octreotide scintigraphy in the detection of gastrointestinal carcinoid tumors: preliminary results. Am J Roentgenol 186(4 Suppl): A40 (Abstract 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 18F-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 gadoxetic 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: 743–753
22 Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R et al (2004) Hochauflösendes Ganzkörpertumorstaging unter Verwendung paralleler Bildgebung im Vergleich zur PET-CT. Erste Erfahrungen auf einem 32-Kanal-MRT-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
24 Giesel FL, Kratochwil C, Mehndiratta A et al (2012) Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. Eur J Radiol 81: 2820–2825
25 Guyennon A, Mihaila M, Palma J et al (2010) Perfusion characterization of liver metastases from endocrine tumors: Computed tomography perfusion. World J Radiol 2: 449–454
26 Ng CS, Charnsangavej C, Wei W et al (2011) Perfusion CT findings in patients with metastatic carcinoid tumors undergoing bevacizumab and interferon therapy. AJR Am J Roentgenol 196: 569–576
27 Sourbron S, Sommer WH, Reiser MF et al (2012) Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology 263: 874–883
28 Sommer WH, Sourbron S, Huppertz A et al (2012) Contrast agents as a biological marker in magnetic resonance imaging of the liver: conventional and new approaches. Abdom Imaging 37: 164–179
29 Pfannenberg C, Schraml C, Schwenzer N et al (2011) Comparison of [68Ga]DOTATOC-PET/CT and whole-body MRI in staging of neuroendocrine tumors. Cancer Imaging 11 Spec No A: S38–39

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren

H. Ilhan, A. Todica, P. Bartenstein, K. Scheidhauer, M. Mustafa

Ein Großteil Neuroendokriner Tumoren (NET) exprimiert auf der Zellmembran Somatostatinrezeptoren (SSTR). Diese Eigenschaft bildet die Basis für den Einsatz spezifischer Radioliganden für die nuklearmedizinische Bildgebung mittels Single-Photonen-Emissions-Computertomografie (SPECT) oder Positronenemissionstomografie (PET). Speziell die Tumoren des sympathochromaffinen Gewebes (Phäochromozytome, Paragangliome, Neuroblastome) sind zur Aufnahme und Speicherung von Katecholaminen befähigt und lassen sich mit Radioiod-markiertem Metaiodbenzylguanidin (I-123-MIBG) darstellen. Seltener werden zudem radioaktiv markierte Vorläufer biogener Amine wie C-11-Hydroxytryptophan (HTP) oder 18F-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) angewendet, um deren Aufnahme und Decarboxylierung durch die Aminosäuredecarboxylase zu evaluieren. Mit geeigneten Radiopharmaka ist somit eine In-vivo-Charakterisierung der biochemischen Merkmale des zu untersuchenden Tumorgewebes möglich, die nicht nur eine Lokalisation, sondern auch Aussagen zu molekularen Merkmalen und Behandlungsmöglichkeiten der neuroendokrinen Tumoren gestattet. Nuklearmedizinische Verfahren zeichnen sich hierbei durch eine vergleichsweise hohe Sensitivität, aber auch hohe Spezifität (Abgrenzung von unspezifischen/entzündlichen Veränderungen) aus.

Somatostatinrezeptor-Szintigrafie

Die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie (SRS) ermöglicht den spezifischen Nachweis SSTR-positiver NET sowie Metastasen mit hoher Sensitivität (80 % bis > 95 %, je nach Verfahren und eingesetztem Radioligand). Sehr kleine Primärtumoren und Metastasen, die mittels CT, MRT und Sonografie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, können bei hoher Rezeptorexpression insbesondere mithilfe der PET detektiert werden. Es sind fünf SSTR-Subtypen bekannt, von denen der SSTR-Subtyp 2 die wesentliche Zielstruktur für die SRS darstellt, da dieser mehrheitlich von NET exprimiert wird. Es existiert eine Vielzahl von Peptiden, sog. Somatostatinanaloga, die mit unterschiedlicher Affinität an die verschiedenen Rezeptorsubtypen binden. Liganden mit besonders hoher Affinität zum SSTR-Subtyp 2 sind v. a. DOTATATE und DOTATOC.

Die wesentlichen Indikationen zur Durchführung einer SRS sind:

- 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 (z. B. wenn Biopsie nicht möglich)
- Indikationsstellung zur Therapie mit „kalten“ oder „heißen“ (radioaktiv markierten) Somatostatinanaloga (Intensität der Rezeptorexpression und prä/intratherapeutische Dosimetrie)

Obligatorisch ist die SRS insbesondere für die Indikationsstellung zur rezeptorvermittelten Radiopeptidtherapie mit Lu-177- oder Y-90-markierten SSTR-Liganden (siehe Abschnitt zur Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren) und zu deren Verlaufskontrolle.

Patientenvorbereitung

Für die SRS ist keine spezielle Patientenvorbereitung notwendig.

Die Auswirkung einer Biotherapie mit „kalten“ Somatostatinanaloga (z. B. Octreotid, Lanreotid) 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 laufender Biotherapie genügend Rezeptoren auf den Tumoren/Metastasen für eine Bildgebung zur Verfügung. Initiale Untersuchungen fanden keine Beeinträchtigung der Sensitivität der Ga-68-DOTATATE-PET unter gleichzeitiger Biotherapie mit Somatostatinanaloga [1].

Verschiedene SRS-Verfahren

Szintigrafie und SPECT mit Indium-111-markierten Peptiden

Seit über 20 Jahren ist die szintigrafische Diagnostik der Rezeptorexpression von NET mittels radioaktiv markierter Peptide möglich. Das mit Indium-111 markierte synthetische Somatostatinanalogon In-111-DTPA-Octreotid (OctreoScan®)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 10. Diagnostische Sensitivität der Somatostatinrezeptor-Szintigrafie mit In-111-DTPA-Ocreotid (OctreoScan®) bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (nach [4]).

NET	Tumornachweisrate (%)
Gastrinome	91–100
Karzinoide	73–97
Insulinome	50–62
Glukagonome	98–100
Funktionell nicht aktive Tumoren	64–80

hat sich klinisch am weitesten etabliert. Es besitzt eine relativ hohe Affinität zum SSTR-Subtyp 2 (geringer auch zum Subtyp 5). Szintigrafische Aufnahmen werden meist als Ganzkörperszintigramme 4–6 Stunden sowie 24 Stunden nach Injektion angefertigt. Planare Untersuchungen haben im Vergleich zur SPECT-Technik eine geringere Sensitivität und sollten deshalb immer mit einer SPECT-Untersuchung kombiniert werden [2]. 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. In initialen Studien wurde eine sehr hohe Sensitivität von bis zu 95 % des OctreoScan® für hoch differenzierte NET beschrieben [3] (Tabelle 10).

Falsch positive Befunde sind aufgrund der erhöhten SSTR-Expression auf Leukozyten (meist auf aktivierten Granulozyten/Monozyten) bei putriden Infektionen, chronisch-granulomatösen Entzündungen (z. B. Sarkoidose), postoperativen Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen sowie postradiogenen Veränderungen (Strahlenpneumonitis, Pleuritis) möglich. 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. Zum Nachweis kleiner Metastasen ist daher eine zusätzliche SPECT-Aufnahme erforderlich.

Neuere Studien zeigen jedoch eine deutliche diagnostische Überlegenheit der PET/CT mit Gallium-68-markierten Somatostatinanaloga wie Ga-68-DOTATATE und Ga-68-DOTATOC [5–7]. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit stellen 99mTc-markierte Somatostatinanaloga (99mTc-HYNIC-TOC) eine interessante Alternative zu Indium-111 dar, sind der SSTR-PET jedoch ebenfalls diagnostisch unterlegen [8].

Positronenemissionstomografie mit Gallium-68-markierten Peptiden

Für die PET mit Somatostatinanaloga stehen verschiedene Ga-68-markierte Peptide zur Verfügung. Am häufigsten finden DOTATOC, DOTATATE und DOTANOC Verwendung, die trotz gewisser Unterschiede in der Affinität zum Somatostatinrezeptor(SSTR)-Subtyp 2 und der Höhe der Speicherung in der PET als äquivalent angesehen werden können [9, 10].

Die PET/CT mit Ga-68-DOTATATE und Ga-68-DOTATOC weist unter anderem auch bedingt durch die höhere örtliche Auflösung eine signifikant höhere Sensitivität als der Octreoscan auf [5, 6]. Selbst bei Patienten mit negativem oder unklarem Befund im Octreoscan weist die PET/CT mit Ga-68-DOTATATE noch eine patientenbasierte Sensitivität von 87 % und somit eine deutlich höhere diagnostische Wertigkeit auf [11]. Aufgrund dieser diagnostischen Überlegenheit kann der Einsatz des Octreoscan nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden. Die Durchführung einer PET/CT ist meist auch bei bereits durchgeführtem Octreoscan sinnvoll. Auch der Patientenkomfort ist, bedingt durch die nur einmalige Bildakquisition nach 60 Minuten, im Vergleich zum Octreoscan erhöht.

Ein weiterer Vorteil der PET ist die geringere Strahlenexposition der Patienten. Die effektive Dosis der Octreotidszintigrafie mit In-111-Octreotid beträgt 0,054 mSv/MBq (Standardaktivität: 185 MBq), wobei die Milz mit 0,57 mGy/MBq die höchste Dosis erhält (gefolgt von den Nieren mit 0,41 und der Harnblase mit 0,20 mGy/MBq). Die Strahlenexposition durch beispielsweise Ga-68-DOTATOC liegt mit 0,023 mSv/MBq deutlich niedriger [12].

Es gibt zahlreiche Studien, die den hohen Wert der SSTR-PET/CT belegen. So konnte bei kumulativ 250 Patienten mit NET gezeigt werden, dass die Ergebnisse der SSTR-PET/CT bei 46 % aller Patienten eine Änderung des therapeutischen Vorgehens zur Folge hatten [13–16]. Idealerweise sollte hierbei die PET mit einer CT kombiniert werden, da sich hiermit die höchste Sensitivität erreichen lässt [17].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Hilfreich ist die SSTR-PET/CT bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines NET. In einer Studie mit 104 Patienten konnte mit einer Sensitivität von 81 % ein NET nachgewiesen und mit einer Spezifität von 90 % ausgeschlossen werden [18]. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Primärtumorsuche bei Patienten mit Metastasen eines NET und unbekanntem Primarius. Hier gelang bei 59 % der Patienten der Nachweis des Primarius, im Vergleich zu nur 20 % in der CT [19]. Hilfreich ist die SSTR-PET/CT auch zur Patientenselektion für eine PRRT sowie zum Therapiemonitoring derselben [20, 21].

Szintigrafie und SPECT mit I-123-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 Iod-123 markiert. Für den therapeutischen Einsatz ist eine Markierung mit Iod-131 möglich. Die wichtigste Indikation für die MIBG-Szintigrafie stellt der Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms bzw. die weitere Charakterisierung zufällig entdeckter Nebennierentumoren oder extraadrenal entlang des sympathischen Grenzstrangs gelegener Tumoren (Paragangliome) dar [22]. Darüber hinaus ist das Verfahren für die Darstellung von primären und metastatischen Herden von Neuroblastomen etabliert. Ähnlich der SRS für die Radiopeptidtherapie ist die I-123-MIBG-Szintigrafie für die Indikationsstellung zur I-131-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 bei der Detektion von Karzinoiden im Vergleich zur SSTR-PET/CT deutlich geringer ist. Die MIBG-Szintigrafie sollte somit bei NET nicht primär verwendet werden. Auch bei malignen Phäochromozytomen scheint die SRS der MIBG-Szintigrafie leicht überlegen zu sein; hier sowie bei Karzinoiden und medullären Schilddrüsenkarzinomen ergeben sich durch die MIBG-Szintigrafie mitunter komplementäre Befunde. Im Allgemeinen besitzt die SSTR-PET/CT bei den letztgenannten Tumoren eine höhere Sensitivität, weshalb die MIBG-Szintigrafie nur bei negativer SSTR-PET/CT indiziert ist.

Patientenvorbereitung

Die Patienten müssen nicht nüchtern bleiben. Bei der I-123-MIBG-Szintigrafie muss die Radioiodaufnahme der Schilddrüse blockiert werden (z. B. mit Irenat® – 60 Tropfen 1 h vor Injektion und 3 × tägl. 20 Tropfen bis 3 Tage nach Applikation). Bei der I-123-MIBG-Szintigrafie wirken sich Reserpin (z. B. als Kombination in Briserin® oder Darebon®) und trizyklische Antidepressiva (Amitryptilin, Imipramin und entsprechende Derivate) nachteilig auf die Speicherung aus und sollten abgesetzt werden. Eine weniger ausgeprägte Uptake-Reduzierung wird durch Phenoxybenzamin (Dibenzyran®) verursacht; dieses Medikament kann jedoch weiter eingenommen werden. Ferner wird eine verzögerte oder herabgesetzte I-123-MIBG-Aufnahme auch bei Einnahme von Labetalol, Kalziumkanalblockern (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil), Sympathomimetika, Kokain und Phenothiazin beschrieben.

Strahlenexposition des Patienten

Die effektive Dosis der I-123-MIBG-Szintigrafie beträgt 0,014 mSv/MBq (Standardaktivität: 200 MBq).

Positronenemissionstomografie mit Vorläufern biogener Amine

Aufgrund ihrer biochemischen Fähigkeit, Aminosäuren in die Zelle aufzunehmen und in biogene Amine zu transformieren, werden NET auch als APUDome (von: amine precurser uptake and decarboxylation) bezeichnet. Diese Eigenschaft kann mit C-11-Hydroxytryptophan (HTP) oder 18F-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) bildlich dargestellt werden. Ein positiver Uptake wurde v. a. bei hoch differenzierten (Ki-67-Proliferationsindex < 5 %), Serotonin sezernierenden NET mit Karzinoidsyndrom (Sensitivität 90 %) wie auch bei Phäochromozytomen/Paragangliomen und medullären Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei erhöhten Kalzitoninwerten) beobachtet [23, 24].

Einen wesentlichen Vorteil scheinen diese Tracer auch in der Diagnostik von benignen Insulinomen (Sensitivität 90 %) zu besitzen [25], die häufig bei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnosestellung klein und in einer Vielzahl der Fälle SSTR-negativ sind. Hinsichtlich regionenbasierter Auswertungen zeigte die FDOPA-PET im Vergleich zur SRS (mit In-111-Octreotid) 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 [26].

Für andere neuroendokrine Tumoren, insbesondere funktionell nicht aktive, nicht Serotonin produzierende NET besitzen diese Verfahren mit einer berichteten Sensitivität von nur 25 % kaum einen Stellenwert [27]. Die exakten klinischen Einsatzgebiete der HTP- und FDOPA-Bildgebung 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 der SSTR-PET eine Rolle zu spielen [28].

Generell zeigt sich bei beiden Verfahren eine hohe Aktivitätsretention im Urogenitaltrakt, was zu Rekonstruktionsartefakten und einer eingeschränkten Bildqualität führen kann. Aus diesem Grund kann eine Vorbehandlung mit Carbidopa (200 mg) erwogen werden [29], welches die Aminosäuredecarboxylase-Aktivität blockieren und damit die Bildung harngängiger radioaktiv markierter Amine vermindern soll.

Patientenvorbereitung

Die Patienten müssen nicht nüchtern bleiben, eine Vorbehandlung mit Carbidopa (200 mg) kann erwogen werden (s. o.).

Strahlenexposition des Patienten

Die effektive Dosis der FDOPA-PET beträgt 0,026 mSv/MBq (aus [30], Standardaktivität: 370 MBq).

Positronenemissionstomografie mit 18F-Fluordeoxyglukose (FDG-PET)

Der Nachweis von malignen Tumoren mittels FDG-PET basiert auf der Aufnahme von FDG in die Zelle durch Glukosetransporter und der anschließenden Fixierung in der Zelle durch metabolisches Trapping nach Phosphorylierung durch das Enzym Hexokinase. Die FDG-PET ist nicht spezifisch für Tumorgewebe, 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. Bei den seltenen, gering differenzierten (G3) NET mit hoher Proliferationsaktivität weist diese Untersuchung jedoch eine gute Sensitivität auf [26, 31–33]. Initiale Studien weisen darauf hin, dass eine nachweisbare FDG-Avidität bei G1- und G2-NET mit einer schlechteren Prognose und schnellem Progress einhergeht [34]. Weitere 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 [31].

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 [30], Standardaktivität: 370 MBq).

Literatur

1 Haug AR, Rominger A, Mustafa M et al (2011) Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (68)Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med 52: 1679–1683

2 Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C et al (2010) 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37: 1441–1448

3 Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R et al (2003) Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. Ann Oncol 14: 1135–1141

4 Joseph K, Stapp J, Reinecke J et al (1992) Receptor scintigraphy in endocrine gastrointestinal and pancreatic tumors. Dtsch Med Wochenschr 117: 1025–1028

5 Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S et al (2007) Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 1617–1626

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

6 Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al (2007) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med 48: 508–518

7 Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K et al (2016) Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol 26: 900–909

8 Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B et al (2014) 68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. J Nucl Med 55: 1598–1604

9 Poeppel TD, Binse I, Petersenn S et al (2011) 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. J Nucl Med 52: 1864–1870

10 Putzer D, Kroiss A, Waitz D et al (2013) Somatostatin receptor PET in neuroendocrine tumours: 68Ga-DOTA0,Tyr3-octreotide versus 68Ga-DOTA0-lanreotide. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40: 364–372

11 Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM et al (2010) The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. J Nucl Med 51: 875–882

12 Hartmann H, Zophel K, Freudenberg R et al (2009) Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations. Nuklearmedizin 48: 201–207

13 Ambrosini V, Campana D, Bodei L et al (2010) 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med 51: 669–673

14 Ruf J, Heuck F, Schiefer J et al (2010) Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 91: 101–109

15 Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A et al (2010) The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. Ann Surg 252: 850–856

16 Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC et al (2015) Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. Ann Surg Oncol 22: 164–171

17 Ruf J, Schiefer J, Furth C et al (2011) 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. J Nucl Med 52: 697–704

18 Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ et al (2012) The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. J Nucl Med 53: 1686–1692

19 Prasad V, Ambrosini V, Hommann M et al (2010) Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37: 67–77

20 Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B et al (2010) 68Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. J Nucl Med 51: 1349–1356

21 Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G et al (2009) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. J Nucl Med 50: 1427–1434

22 Brink I, Hoegerle S, Klisch J et al (2005) Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. Fam Cancer 4: 61–68

23 Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N et al (2001) Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. Radiology 220: 373–380

24 Montravers F, Grahek D, Kerrou K et al (2006) Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? J Nucl Med 47: 1455–1462

25 Kauhanen S, Seppanen M, Minn H et al (2007) Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. J Clin Endocrinol Metab 92: 1237–1244

26 Sundin A, Garske U, Orlefors H (2007) Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21: 69–85

27 Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B et al (2009) Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36: 765–770

28 Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D et al (2007) The Role of 18F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with 111In-pentetreotide negative GEP tumours. Nucl Med Commun 28: 473–477

29 Orlefors H, Sundin A, Lu L et al (2006) Carbidopa pretreatment improves image interpretation and visualisation of carcinoid tumours with 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 60–65

30 Mejia AA, Nakamura T, Itoh M et al (1991) Absorbed dose estimates in positron emission tomography studies based on the administration of 18F-labeled radiopharmaceuticals. J Radiat Res 32: 243–261

31 Mottaghy FM, Reske SN (2006) Functional imaging of neuroendocrine tumours with PET. Pituitary 9: 237–242

32 Rufini V, Calcagni ML, Baum RP (2006) Imaging of neuroendocrine tumors. Semin Nucl Med 36: 228–247

33 Bahri H, Laurence L, Edeline J et al (2014) High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. J Nucl Med 55: 1786–1790

34 Garin E, Le Jeune F, Devillers A et al (2009) Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. J Nucl Med 50: 858–864

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Endoskopische und operative Therapie: NET des Ösophagus und NET des Magens

H. Vogelsang, F. Bösch, C. Schulz, S. von Delius, B. Neu, H.-D. Allescher

Operative Therapie – NET des Ösophagus

NET des Ösophagus sind eine Rarität. Die Angaben in der Literatur reichen von 0,04–1,4 % der gastrointestinalen NET [1, 2]. Aufgrund der Verteilung der neuroendokrinen Zellen im Ösophagus findet sich die überwiegende Mehrzahl der Tumoren im distalen Ösophagus. Dysphagie ist das häufigste Symptom, allerdings nur in einem Drittel der beschriebenen Fälle vorhanden. Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich nahezu zwei Drittel der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen.

Aufgrund der Seltenheit dieser Entität existieren in der Literatur nur Fallberichte und keine validen Therapiealgorithmen. Analog zu den übrigen gastrointestinalen NET wird eine endoskopische Resektion für Tumoren < 1 cm als sicher angesehen, da Metastasen selten sind. Tumoren > 2 cm sollten chirurgisch reseziert werden, wenn keine Fernmetastasen vorliegen. Aufgrund des Tumorsitzes im distalen Ösophagus ist eine Ösophagektomie mit Magenhochzug und systematischer Lymphadenektomie indiziert. Ob eine neoadjuvante Chemotherapie einen Überlebensvorteil bringt, kann aufgrund der geringen publizierten Fallzahlen nicht abschließend beantwortet werden.

Operative Therapie – NET des Magens

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 (CAG) mit Verlust der Hauptzellen, was zur Achlorhydrie des Magens führt (Magen-NET Typ 1). 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 (Magen-NET Typ 2) (Abbildung 11). Die Hypergastrinämie führt zur Hyperplasie (linear, mikronodulär, adenomatoid) und gegebenenfalls zur Dysplasie [3, 4].

Zielstruktur des Hyperplasiereizes durch die Hypergastrinämie ist die enterochromaffin-ähnliche (ECL-)Zelle, wodurch es zur Ausbildung von meist kleinen, überwiegend (77 %) weniger als 1 cm großen und häufig (60 %) multiplen neuroendokrinen Tumoren in Korpus und Fundus kommt, die gemäß der älteren Nomenklatur als Karzinoide, bei multiplem Auftreten auch als Karzinoidose bezeichnet wurden (Abbildung 12). Bei allein histologischem Nachweis wird von „Mikrokarzinoiden“ und multipel von „Mikrokarzinoidose“ gesprochen.

Da diese neuroendokrinen Tumoren Typ 1 selten eine Größe über 1 cm und damit selten die Muscularis propria erreichen, ist das Auftreten von Lymph-

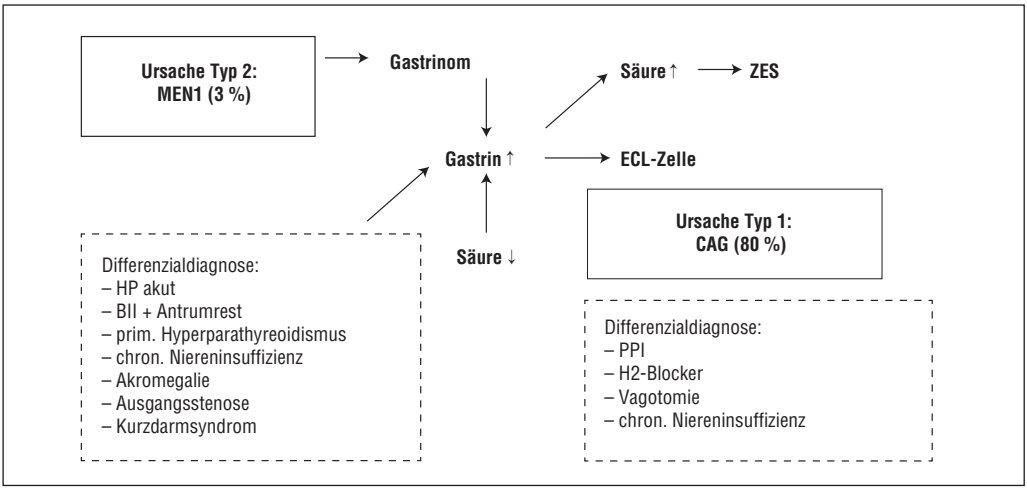


Abbildung 11. Pathophysiologie der ECL-Zell-NET des Magens.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

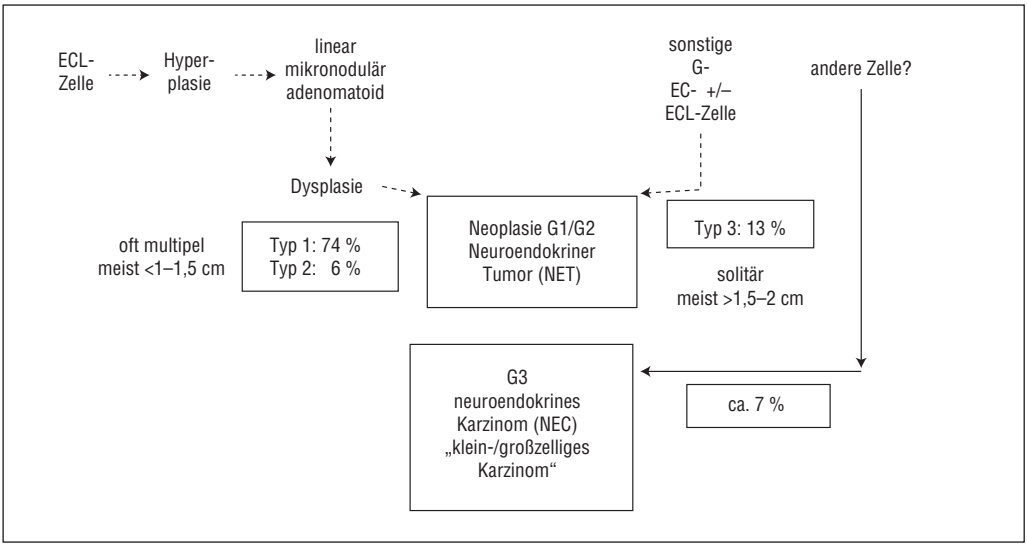


Abbildung 12. Pathologie der NET/NEC des Magens.

knoten- oder hämatogenen Metastasen selten. Sie weisen alle Kriterien eines benignen Verhaltens auf und sollten daher allenfalls diagnostisch endoskopisch reseziert und einer entsprechenden Verlaufsbeobachtung zugeführt werden (Tabellen 11–13). Bei Vorliegen von Malignitätskriterien (Angioinvasion, Lymphgefäßinvasion) oder dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist die Resektion indiziert. Diese Resektion kann laparoskopisch oder konventionell als Magenteilresektion mit einer lokalen Lymphadenektomie erfolgen. Das Risiko von Lymphknotenmetastasen korreliert direkt mit der Tumorgröße [5]. Bei neuroendokrinen Tumoren auf dem Boden der chronisch-atrophen Gastritis (Typ 1 Magen-NET) ist zu berücksichtigen, dass das Auftreten der inkompletten bzw. kompletten intestinalen Metaplasie mit einem erhöhtem Risiko für ein Adenokarzinom des Magens assoziiert ist [4]. Die Rezidivrate nach endoskopischer Abtragung ist sehr hoch. Das rezidivfreie Überleben beträgt durchschnittlich 24 Monate, bei einem Gesamtüberleben von 100 % [6].

Im Rahmen der neuroendokrinen Magentumoren bei MEN1-Erkrankung (Typ 2 Magen-NET, bei 23–29 % der MEN1-Erkrankungen) kommt es zu einer schweren hypertroph-hypersekretorischen Gastropathie mit Magenwandverdickung. Die Behandlung der Grunderkrankung steht hier im Vordergrund. Zu den Besonderheiten der Magen-NET siehe Kasten [4]. Da diese neuroendokrinen Tumoren auch Größen über 1–2 cm und damit die Muscularis propria erreichen können, besteht hier eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung (Tabellen 11 und 12). Daher muss in Einzelfällen über eine 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 13) [7–11].

Besonderheiten der Magen-NET:

- Selten funktionelle Aktivität (Histamin, selten Serotonin)
- Differenzialdiagnose der Hypergastrinämie
- Adenokarzinomrisiko bei chronisch-atropher Gastritis (CAG) mit intestinaler Metaplasie
- Ausschluss MEN1/Zollinger-Ellison-Syndrom
- Endoskopische oder minimalinvasive Therapie unter Beachtung der Prognosefaktoren
- Mikrokarzinoidose und Lebermetastase! (möglich, aber selten)
- Mischtumoren/Kollisionstumoren (selten)
- Stellenwert der Antrektomie bisher gering

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Auch ohne Hypergastrinämie und konsekutive Hyperplasie können sporadische neuroendokrine Tumoren aus ECL-Zellen entstehen (Typ 3 Magen-NET), die in jeder Lokalisation des Magens und meistens solitär zu finden sind (Abbildung 12). Ihre Größe ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig über 2 cm und sie weisen oft Kriterien einer Malignität auf (Tabelle 11). Daher ist nur bei kleinen solitären ECL-Tumoren ohne Hypergastrinämie eine endoskopische Resektion ausreichend. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bedarf es einer onkologischen Resektion mit systematischer D2-Lymphadenektomie (Tabelle 13). Diese Tumoren werden behandelt wie Adenokarzinome des Magens. Bei entsprechender Größe und Vorliegen maligner Kriterien ist mit hämatogenen Metastasen zu rechnen, die, wenn möglich, einer chirurgischen Maßnahme zuzuführen sind (Tabelle 12). Die Mehrzahl dieser Typ-3-NET entspricht einem G2-NET 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 Tumoren entsprechen einem G3-Differenzierungsgrad, werden als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet und auch nach den onkologischen Regeln eines Adenokarzinoms des Magens behandelt (Abbildung 12, Tabelle 13) [4, 12]. NEC des Magens sollten postoperativ einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden [6].

Grundsätzlich und insbesondere für Tumoren über 1 cm ist, ergänzend zur Endoskopie, die Endosonografie die geeignete Methode zur Bestimmung der

Tabelle 11. Gut differenzierte endokrine Neoplasie (ECL-Zell-NET).

Kriterien	Benignes Verhalten	Malignes Verhalten
Ausdehnung	Mukosa/Submukosa	Muscularis propria
Angioinvasion	nein	ja
Mitosen	nein/wenige	ja/viele
Größe	< 1 cm	> 1 cm
ECL-Typus	Typ 1/2	Typ 3

Tabelle 12. Metastasierung und Prognose der ECL-Zell-NET des Magens.

Magen-NET	Lymphknotenmetastasen	Hämatogene Metastasen	Letalität
Typ 1	5 %	2,5 %	gering
Typ 2	30 %	10 %	10 %
Typ 3	71 %	69 %	27 %

Tabelle 13. Therapie der ECL-Zell-NET des Magens.

Kriterien	Typ 1	Typ 2	Typ 3
< 1 cm und günstige Prognosefaktoren	Überwachung/(EMR)	Überwachung/(EMR) (Therapie der Grunderkrankung)	(EMR)/ESD/ (EFTR/LER)
1–2 cm und günstige Prognosefaktoren	EMR/ESD*/ (EFTR/LER)	EMR/ESD*/(EFTR/LER) (Therapie der Grunderkrankung)	LER/(offene Resektion)
> 2 cm oder ungünstige Prognosefaktoren	(LER)/Resektion mit LA	Resektion mit LA (Therapie der Grunderkrankung)	Resektion mit LA

EMR: endoskopische Mukosaresektion, ESD: endoskopische Submukosadissektion, EFTR: endoscopic full thickness resection, LER: laparoskopisch-endoskopische Resektion +/- Sentinellymphknotendissektion, Resektion: subtotale Magenresektion oder Gastrektomie, LA: systematische Lymphadenektomie
* Endosonografisch ohne Infiltration der Muscularis propria

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Infiltrationstiefe. Eine Infiltration jenseits der Submukosa sollte ein weiteres Staging einschließlich Schnittbilddiagnostik und Somatostatinrezeptor-Darstellung induzieren. Im Rahmen einer pH-Messung im Nüchternsekret oder einer pH-Metrie kann die Hypo- oder die Hyperazidität des Magens bei Typ-1- bzw. Typ-2-Tumoren nachgewiesen werden. Die vorliegende Autoimmunerkrankung bei Typ-1-Tumoren bedarf ggf. der weiteren Abklärung. Eine Chromograninbestimmung im Serum kann zur Verlaufsbeurteilung insbesondere bei NET (G1/G2) eingesetzt werden.

Eine Verlaufsbeobachtung benigner Befunde ist in 2-jährlichen Abständen, bei rezidivierenden Befunden in jährlichen Abständen, bei malignen und metastasierten Befunden in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad und vom Tumorstadium in 3- bis 6-monatigen Abständen angeraten [4, 12, 13].

Alle zuvor erwähnten neuroendokrinen Tumoren des Magens sind hormonell inaktiv. Nur wenige neuroendokrine Tumoren gehen von der Enterochromaffinzelle, der Gastrin- oder Ghrelinzelle aus und können dann entsprechend Serotonin, Gastrin, Ghrelin oder ACTH intrazellulär bilden bzw. sezernieren. Typ-3-NET können insbesondere bei ausgedehnter Lebermetastasierung zu einem Histamin-assoziierten atypischen Karzinoidsyndrom führen [4].

Während einerseits die endoskopische Resektion kleiner neuroendokriner Tumoren (bis maximal sechs) unter diagnostischen Gesichtspunkten unumstritten ist und andererseits für größere G1/G2-NET bzw. neuroendokrine Karzinome (NEC, G3) eine resektive Maßnahme bzw. eine Gastrektomie mit systematischer Lymphadenektomie die Standardtherapie darstellt, kann für Tumoren mittlerer Größe (1–2 cm) auch ein minimalinvasives 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 vornehmen zu können (Tabelle 11). Hiervon abhängig erfolgt eine Verlaufsbeobachtung oder ergänzende resektive Maßnahme. Zukünftig könnte ggf. eine ergänzende Sentinellymphknotenexstirpation über das Ausmaß der Lymphadenektomie entscheiden (Tabelle 13).

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 ca. 80 % der Fälle effektiv, wird aber kaum durchgeführt. Alternativ ist eine Somatostatinanaloga-Therapie denkbar [14–16].

Zusammenfassung

Die überwiegende Anzahl neuroendokriner Tumoren des Magens ist funktionell inaktiv und entsteht 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 Tumorgröße eine diagnostische Sicherheit erzielen. Neuroendokrine Karzinome sind groß und selten, ihre chirurgische Therapie folgt den Regeln der onkologischen Magenchirurgie.

Literatur

1 Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of P, Cho MY, Kim JM, Sohn JH et al (2012) Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (gep-nets) in Korea 2000–2009: Multicenter study. Cancer Res Treat 44: 157–165

2 Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 79: 813–829

3 Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W et al (1988) Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. Digestion 41: 185–200

4 Solcia E AR, Capella C et al (2010) Neuroendocrine neoplasms of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al (eds) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon, pp 64–68

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

5 Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K et al (2016) Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 22: 6817–6828
6 Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A et al (2016) Enets consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 103: 119–124
7 Gibril F, Schumann M, Pace A et al (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
8 Norton JA, Melcher ML, Gibril F et al (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
9 Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al (1999) Ecl cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 116: 532–542
10 Rindi G, Bordi C, Rappel S et al (1996) Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: Pathogenesis, pathology, and behavior. World J Surg 20: 168–172
11 Vogelsang H SC, Schirra J, Auernhammer JC (2009) Neuroendokrine Tumoren in Magen und Rektum – aus Sicht der Endoskopie und Chirurgie. Verdauungskrankheiten 30: 133–145
12 Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G et al (2006) Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. Neuroendocrinology 84: 158–164
13 Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al (2012) Type I gastric carcinoids: A prospective study on endoscopic management and recurrence rate. Neuroendocrinology 95: 207–213
14 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E et al (2012) Enets consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. Neuroendocrinology 95: 74–87
15 Eckhauser FE, Lloyd RV, Thompson NW et al (1988) Antrectomy for multicentric, argyrophil gastric carcinoids: A preliminary report. Surgery 104: 1046–1053
16 Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D et al (1992) Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. Gastroenterology 102: 1409–1418

Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille

R. Ladurner, A. Kleespies, A. Novotny, S. von Delius, M. K. Angele

NET des Duodenums

Duodenale NET machen ca. 2 % aller GEP-NET und 1–3 % aller duodenalen Tumoren aus [1]. 90 % der duodenalen NET finden sich im 1. und 2. Duodenalabschnitt [2]. Eine kurative Resektion ist bei den meisten Patienten möglich, da nur 9 ± 6 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen haben [2]. Befallene regionale Lymphknoten finden sich bei 40–60 % der Patienten. 60 % aller duodenalen NET sind Gastrinome, 15–20 % Somatostatinome und 20 % nichtfunktionelle NET. Seltener sind gangliozytische Paragangliome und undifferenzierte duodenale neuroendokrine Karzinome [1, 3]. Die meisten der Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose sehr klein (1–2 cm) und auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt. Sie treten sporadisch oder hereditär (MEN1) auf. Die Diagnose erfolgt häufig als Zufall im Rahmen einer Endoskopie aus anderer Indikation. Periampulläre NET können zu Ikterus führen, weitere Symptome können eine Anämie oder eine Obstruktion mit Übelkeit und Erbrechen sein.

Die Therapie von NET im Duodenum ist abhängig von der Lokalisation und der Tumorgröße. Die Therapieoptionen reichen von endoskopischen Resektionsverfahren über die transduodenale lokale Exzision bis zur partiellen Pankreatikoduodenektomie als PPPD oder Whipple-Operation.

Langzeitüberlebensdaten im Rahmen größerer Studien sind für keines der oben genannten Verfahren verfügbar, hauptsächlich aufgrund geringer Inzidenz. Duodenale NET sollten bei allen Patienten reseziert werden. Ausnahmen sind Patienten, bei denen durch eine fortgeschrittene Metastasierung oder auf dem Boden von Komorbiditäten eine deutliche Einschränkung der Lebenserwartung bzw. ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko vorliegt.

Für die Planung des operativen Vorgehens liegt folgender therapeutischer Algorithmus vor [4, 5]:

1. Tumoren < 1 cm außerhalb der Papillenregion ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen sollten endoskopisch reseziert werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

2. Bei Tumoren mit einer Größe zwischen 1 cm und 2 cm wird die adäquate Therapie kontrovers diskutiert. Zeigt sich in der präoperativen Abklärung eine Lymphknotenmetastasierung, sollte eine chirurgische Resektion angestrebt werden.
3. Bei Tumoren > 2 cm oder Lymphknoten-positiven Tumoren jeder Größe sollte die chirurgische Resektion angestrebt werden (Ausnahmen siehe oben). Tumoren im ersten Abschnitt des Duodenums (Bulbus duodeni) sollten, wenn möglich, chirurgisch lokal exzidiert werden, im zweiten und dritten Abschnitt (absteigender Teil und Pars horizontalis) ist meist eine Pankreatikoduodenektomie erforderlich. Tumoren im vierten Abschnitt des Duodenums können durch eine Segmentresektion mit primärer Anastomosierung entfernt werden. Die Operation wird durch eine Lymphknotendissektion (Ligamentum hepatoduodenale, Pankreasoberrand, retropankreatisch) komplettiert.

Besonderheit – Tumoren im Bereich der Papille

Tumoren in der Papillenregion bedürfen nach ENETS-Leitlinie unabhängig von ihrer Größe einer chirurgischen Resektion im Sinne einer Pankreatikoduodenektomie. Ggf. kann bei sehr kleinen Tumoren eine transduodenale Papillenresektion durchgeführt werden. Besteht in der präoperativen Abklärung der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, sollten diese systematisch mitreseziert werden. In Einzelfällen kann bei G1-Tumoren < 2 cm eine endoskopische Abtragung erfolgen [4, 5].

Chirurgische Strategie bei Gastrinom

Präoperativ muss geklärt werden, ob der Tumor sporadisch (70 %) oder hereditär (30 %, MEN1-assoziiert) ist, da sich die operative Taktik unterscheidet (siehe Abschnitt „Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom“). Bei sporadischen Gastrinomen handelt es sich meist um solitäre Primärtumoren im Duodenum (60 %) oder im Pankreas (40 %), während bei MEN1-Patienten überwiegend multiple Duodenalwandgastrinome (90 %) nachweisbar sind, mit gelegentlich zusätzlichen endokrinen Tumoren im Pankreaskopf (z. B. Insulinome oder andere Peptidome). Patienten mit Duodenalgastrinomen haben in 40–60 % positive Lymphknoten. Bei sporadischen Gastrinomen ist die Resektion des Tumors und der zugehörigen Lymphknoten das einzige therapeutische Verfahren mit kurativem Ansatz. Durch die chirurgische Resektion wird das Auftreten von Lebermetastasen reduziert, die die größte prognostische Bedeutung in Bezug auf das Langzeitüberleben haben (15-Jahres-Überlebensrate 98 % nach Resektion vs. 74 % nach konservativer Therapie) [6]. Eine grundsätzliche Duodenotomie zum Ausschluss von kleinen submukösen Gastrinomen wird noch kontrovers diskutiert, sollte aber bei MEN1 und unauffälligem Pankreas durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Effektivität der Protonenpumpeninhibitoren zur Säureblockade ist eine Gastrektomie bzw. subtotale Gastrektomie bei Patienten mit Gastrinom nicht mehr indiziert.

Bei 30 % der Patienten mit sporadischen Gastrinomen ist eine präoperative Lokalisationsdiagnostik nicht möglich. Eine Indikation zur chirurgischen Exploration sollte interdisziplinär und mit dem Patienten diskutiert werden. Wird die Indikation zur Resektion gestellt, sollte das gesamte Abdomen exploriert, ein intraoperativer Ultraschall des Pankreas und zusätzlich eine Duodenotomie durchgeführt werden. Des Weiteren ist eine Lymphknotendissektion zumindest im Gastrinomdreieck indiziert. Die blinde Resektion bei Negativexploration ist obsolet, da auch bei sehr hohen Gastrinwerten durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern eine gute Lebensqualität mit vertretbarer Prognose erreichbar ist.

Zur Nachsorge nach kurativer Resektion sind die regelmäßige Kontrolle der Nüchterngastrinspiegel sowie die Durchführung eines Sekretintests ausreichend.

Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom

Bei Patienten mit MEN1-assoziiertem Zollinger-Ellison-Syndrom ist die Rezidivrate nach Resektion ohne Pankreaskopfresektion 90 %. Ursache hierfür ist die multifokale Lokalisation der Gastrinome im Duodenum. Häufig sind Lymphknotenmetastasen und zusätzliche hormoninaktive pankreatische NET vorhanden. Vor dem Hintergrund dieser Rezidivraten und der exzellenten Lebenserwartung bei Tumoren < 2 cm wird die chirurgische Resektion im Gegensatz zu sporadischen Gastrinomen kontrovers diskutiert [7]. Dennoch ist die chirurgische Resektion auch bei diesen Patienten die einzige

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Möglichkeit zur Heilung und muss daher interdisziplinär abgewogen werden. Für Patienten mit Tumoren > 2 cm wird die chirurgische Resektion (Pankreatikoduodenektomie) generell empfohlen [8, 9]. Obwohl in Studien eine langfristige Hormonkontrolle dokumentiert wurde, ist der Nutzen für das Langzeitüberleben unklar.

Beim Zollinger-Ellison-Syndrom wird oft zunächst der Hyperparathyreoidismus behandelt, da hierbei die Hyperkalzämie die Hypergastrinämie verstärkt.

Literatur

1 Fendrich V, Bartsch DK (2016) Chirurgische Therapie gastroduodenaler neuroendokriner Neoplasien 87: 280–287
2 Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT (2005) Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19(5): 675–697
3 Holzer K (2014) Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren. Chirurg 85: 731–744
4 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E et al (2012) Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. Neuroendocrinology 95(2): 74–87
5 Delle Fave G, O´Toole D, Sundin A et al (2016) Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 103: 119–124
6 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al (2006) Surgery increases survival in patients with gastrinoma. Ann Surg 244(3): 410–419
7 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al (2012) Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95(2): 98–119
8 Fendrich V, Langer P, Waldmann J et al (2007) Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. Br J Surg 94(11): 1331–1341
9 Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al (2013) Partial Pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 257: 308–314

Operative Therapie: NET des Pankreas

A. Kleespies, M. K. Angele, A. Novotny, R. Laduner, J. Werner

Bei neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse (PNET) stellt die operative Resektion die einzige kurative Behandlungsmethode dar. Im Unterschied zu den häufigen duktalen Pankreaskarzinomen sind PNET oft benigne (z. B. Insulinom) oder zeigen in ihrer malignen Form einen wesentlich günstigeren Verlauf. Dies führte in den letzten Jahren zur Entwicklung differenzierter chirurgischer Resektionsverfahren, welche von einer lokalen Enukleation von Insulinomen bis hin zu ausgedehnten Tumordebulking-Operationen bei hepatisch metastasierten PNET reichen [1, 2, 3].

Operative Therapie des Insulinoms

Insulinome stellen die häufigsten endokrinen Tumoren des Pankreas dar (25 %) und sind in 90 % der Fälle benigne. Hieraus ergibt sich die günstige Prognose von Insulinomen mit einer Heilungsrate von weit über 90 %. Stark vereinfacht gilt also die 10-%-Regel: etwa 10 % der Insulinome sind maligne (meistens einhergehend mit einer Tumorgröße > 2 cm), etwa 10 % treten multipel auf und ebenfalls 10 % kommen im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 1 vor [1].

Die Lokalisationsdiagnostik von Insulinomen ist nicht trivial und erfolgt sowohl prä- als auch intraoperativ. Endosonografie (EUS), hochauflösende Spiral-CT, MRT und PET/CT gehören heute zur präoperativen Standarddiagnostik, wobei die EUS mit bis zu 90 % die höchste Sensitivität besitzt. Im Gegensatz zu anderen PNET lassen sich nur 25–30 % aller Insulinome präoperativ durch DOPA-PET/CT oder Ga-68-DOTATATE-PET/CT erfolgreich lokalisieren [4, 5]. In einem kleinem Prozentsatz (5–10 % der Fälle) gelingt die präoperative Lokalisation des Insulinoms nicht [1]. Insulinome sind meist vollständig intrapankreatisch gelegen, sodass auch die intraoperative Lokalisation nicht selten erschwert ist. Es muss daher immer das gesamte Pankreas operativ freigelegt und digital palpiert werden (10 % multiple Tumoren). In Kombination mit einer hochauflösenden intraoperativen Sonografie der Bauchspeicheldrüse kann so aber der größte Teil der Insulinome erfolgreich lokalisiert werden. Ist durch die übliche prä- und intra-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

operative Diagnostik keine Sicherung der Tumorlokalisation möglich, können zusätzlich ein intraoperatives Insulin-Sampling sowie die Messung des hepatovenösen Insulingradienten nach selektiver intraarterieller Kalziuminjektion oder auch eine Schnellschnittdiagnostik hilfreich sein [1, 6]. Ist auch auf diese Weise eine Sicherung des Tumors nicht möglich, ist von einer blinden Resektion abzusehen. Nach Beendigung der Operation ist eine erneute intensive Zusatzdiagnostik an einem spezialisierten Zentrum erforderlich [1, 7].

Viele kürzlich publizierte Studien konnten zeigen, dass die chirurgische Exploration und Resektion von Insulinomen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit einer Heilungsrate von 98–100 % vergesellschaftet ist [8–12]. Sie ist daher immer anzustreben, solange eine Fernmetastasierung präoperativ ausgeschlossen ist. Grundsätzlich gilt beim Insulinom die parenchymsparende und lokale Resektion als Goldstandard. Ist der Tumor mindestens 2–3 mm vom Pankreasgang entfernt, kann eine lokale Enukleation der i. d. R. abgekapselten Tumoren durchgeführt werden. Bei großen Tumoren, bei engem Kontakt zum Pankreasgang oder bei Gangaufstau ist jedoch die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel mit einem längerem Verlauf wahrscheinlich, sodass hier in Abhängigkeit von der Lokalisation eine zentrale Segmentresektion, eine Links- oder eine klassische Pankreaskopfresektion (z. B. nach Whipple) durchgeführt werden sollte [1, 7]. Eine Lymphknotendissektion ist bei fehlendem Malignitätsverdacht nicht erforderlich [7]. Ist eine exakte präoperative Lokalisation der Insulinome möglich, kommen auch zunehmend laparoskopische Resektionsverfahren zum Einsatz. Systematische Übersichtsarbeiten lassen vermuten, dass durch laparoskopische OP-Verfahren sowohl für das sporadische Insulinom als auch im Rahmen einer MEN1 vergleichbare Ergebnisse bei vergleichbarer perioperativer Morbidität erzielt werden können [13–16].

Erhärtet sich der Malignitätsverdacht intraoperativ, so ist eine radikale Resektion mit peripankreatischer Lymphadenektomie durchzuführen. Aufgrund der vorteilhaften biologischen Charakteristika maligner Insulinome können aber auch eine Leberresektion synchroner Metastasen oder eine multiviszerale Resektion indiziert sein, sofern es technisch und vom Allgemeinzustand des Patienten her möglich ist. Auch bei nicht mehr R0-resektablen Tumoren kann zur Minderung der Hormonsekretion und der damit verbundenen Symptomatik ein palliatives Tumordebulking unter Abwägung der zentrumseigenen und eingriffsbezogenen Morbidität und Mortalität durchgeführt werden. Somit sind 5-Jahres-Überlebensraten von 67 % (R2) bis 76 % (R0–R1) bei guter Lebensqualität erzielbar [17].

Multiple Insulinome treten in der Regel im Rahmen einer MEN1 auf und bedürfen einer differenzierten Therapie (siehe Abschnitt „Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom“).

Eine adulte Nesidioblastose muss als Rarität bei der Differenzialdiagnose eines Hyperinsulinismus berücksichtigt werden. Bei vermuteter diffuser Erkrankung des Inselzellorgans ist die duodenumerhaltende subtotale Pankreasresektion unter Belassung eines Saums Pankreasgewebe im duodenalen C ein mögliches Operationsverfahren. Diese Operation sollte ausschließlich an spezialisierten Zentren nach intensiver Diagnostik und Nutzen-Risiko-Abschätzung durchgeführt werden. Der damit einhergehende pankreatoprive Diabetes (Typ IIIc) ist allerdings gerade bei älteren Patienten mit einer nicht unerheblichen Morbidität vergesellschaftet.

Chirurgische Strategie bei Gastrinom

Präoperativ muss geklärt werden, ob es sich um ein sporadisches (70 %) oder ein hereditäres Gastrinom handelt (30 %, MEN1-assoziiert), da sich die operative Taktik in diesen beiden Fällen unterscheidet (siehe Abschnitt „Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom“). Bei sporadischen Gastrinomen handelt es sich meist um solitäre Primärtumoren im Duodenum (60 %; siehe auch Kapitel „Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille“) oder im Pankreas (40 %), während bei MEN1-Patienten überwiegend multiple Duodenalwandgastrinome (90 %) nachweisbar sind, mit gelegentlich zusätzlichen endokrinen Tumoren im Pankreaskopf (z. B. Insulinome oder andere Peptidome). Eine Langzeitheilung durch die Operation kann beim sporadischen Zollinger-Ellison-Syndrom in 20–45 %, bei MEN1-assoziertem ZES jedoch nur in 0–1 % erzielt werden [1].

Bei sporadischen Gastrinomen ist die Resektion des Tumors und der zugehörigen Lymphknoten das einzige therapeutische Verfahren mit kurativem

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ansatz. Durch die chirurgische Resektion kann das spätere Auftreten von Lebermetastasen reduziert werden, was von signifikanter prognostischer Bedeutung ist (15-Jahres-Überlebensrate 98 % nach Resektion vs. 74 % nach konservativer Therapie eines Gastrinoms) [18]. Alle Patienten mit sporadischen Gastrinomen ohne medizinische Kontraindikationen sollten daher einer chirurgischen Therapie zugeführt werden [19]. Die chirurgische Strategie entspricht hierbei der des Insulinoms. Auch beim Gastrinom wird intraoperativ das gesamte Pankreas mobilisiert, bidigital palpiert und sonografisch untersucht.

Gastrinome müssen im Gegensatz zu Insulinomen als potenziell bösartig eingestuft werden. Deshalb sollte neben einer radikalen Resektion immer eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden [1]. Die Resektionsverfahren sind vergleichbar denen des Insulinoms. Ist der Tumor 2–3 mm vom Pankreasgang entfernt, kann ggf. eine Enukleation durchgeführt werden. Ansonsten wird je nach Lokalisation eine zentrale Segment-, Links- oder Pankreaskopfresektion durchgeführt [7]. Whipple'sche Operationen und erweiterte Resektionen sind aber nur in Ausnahmefällen nötig, wenn ein lokal fortgeschrittenes Wachstum, Rezidive oder Resttumoren vorliegen. Bei einer Beteiligung großer Viszeralgefäße muss die Operation in einem spezialisierten Zentrum durch erfahrene Pankreaschirurgen durchgeführt werden [1]. Eine grundsätzliche Duodenotomie zum Ausschluss von weiteren kleinen submukösen Gastrinomen wird kontrovers diskutiert, sollte aber bei MEN1 und unauffälligem Pankreas durchgeführt werden. Alternativ kann eine intraoperative Endoskopie mit Diaphanoskopie gute Ergebnisse bringen. Ein laparoskopisches Vorgehen in Anlehnung an Insulinome wird nicht empfohlen. Aufgrund der hohen Effektivität der Protonenpumpeninhibitoren zur Säureblockade ist eine Gastrektomie bzw. subtotale Gastrektomie bei Patienten mit Gastrinom nicht mehr indiziert.

Im Unterschied zum Insulinom konnte für Gastrinome gezeigt werden, dass die präoperative Bildgebung mittels Gallium-68-markierter Somatostatinanaloga (DOTATATE/DOTATOC/DOTANOC) in Kombination mit einer PET/CT eine sehr hohe Sensitivität und auch Spezifität besitzt. Ga-68-DOTATATE- oder -DOTATOC-PET/CT werden daher für die präoperative Lokalisationsdiagnostik bei ZES generell empfohlen [1, 20]. Bei 30 % der Patienten mit sporadischen Gastrinomen ist eine exakte präoperative Lokalisation jedoch nicht möglich. Bestehen keine Kontraindikationen zur chirurgischen Exploration, sollte das gesamte Abdomen exploriert, ein intraoperativer Ultraschall des Pankreas, eine intraoperative Endoskopie mit Diaphanoskopie und ggf. auch eine Duodenotomie durchgeführt werden. Des Weiteren ist auch hier eine Lymphknotendissektion zumindest im Gastrinomdreieck indiziert. Die blinde Resektion bei Negativexploration ist jedoch obsolet, da auch bei sehr hohen Gastrinwerten durch die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren eine gute Lebensqualität mit vertretbarer Prognose erreichbar ist.

Zur Nachsorge nach kurativer Resektion sind die regelmäßige Kontrolle der Nüchterngastrinspiegel sowie die Durchführung eines Sekretintests ausreichend.

Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom

Bei MEN1-Patienten treten in 30–75 % NET des Pankreas auf (Gastrinome 20–60 %, Insulinome 30 %, nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren 50 %) und sind für etwa 50 % der tumorbedingten Todesfälle von MEN1-Patienten verantwortlich.

Insulinome treten hier in der Regel multifokal auf. Ziel der chirurgischen Resektion ist die Kontrolle der Insulinsekretion durch Exzision möglichst aller Insulinome. Präoperativ ist eine Lokalisation der Insulinome in Abgrenzung zu den bei MEN1 ebenfalls häufig vorhandenen hormoninaktiven (nonfunctional) NF-PNET schwierig. Eine Lokalisation kann durch intraarterielle Kalziuminjektion mit Lebervenen-Insulin-Sampling gelingen. Ist eine exakte Lokalisation dennoch nicht möglich, wird in einigen Zentren eine ausgedehnte Pankreaslinksresektion mit ggf. zusätzlicher Enukleation von Tumoren aus dem Pankreaskopf angestrebt. Es gibt Stimmen, die aufgrund der Multifokalität und der damit verbundenen geringen Heilungschancen einer Operation bei diesen Patienten kritisch gegenüberstehen.

Bei Patienten mit MEN1-assoziiertem Zollinger-Ellison-Syndrom ist die Rezidivrate nach Resektion ohne Pankreaskopfresektion hoch. Ursache hierfür ist die multifokale Lokalisation der Gastrinome im Duodenum (siehe Kapitel „Operative Therapie: NET des Duodenums/der Papille"). Häufig sind

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lymphknotenmetastasen und zusätzliche hormoninaktive pankreatische NET vorhanden. Vor diesem Hintergrund und der exzellenten Lebenserwartung bei Tumoren < 2 cm wird die chirurgische Resektion im Gegensatz zu sporadischen Gastrinomen kontrovers diskutiert [1, 7]. Dennoch ist die chirurgische Resektion auch bei diesen Patienten die einzige Möglichkeit zur Heilung und muss daher interdisziplinär abgewogen werden. Für Patienten mit Tumoren > 2 cm wird die chirurgische Exploration und Tumorresektion (auch die Pankreatikoduodenektomie) generell empfohlen [21–27]. Obwohl in Studien eine langfristige Hormonkontrolle dokumentiert wurde, ist der Nutzen für das Langzeitüberleben aber unklar.

Operative Therapie bei seltenen hormonaktiven NET

Resektionen mit kurativer Zielsetzung sind, wenn technisch möglich, immer indiziert. Präoperativ sollte eine Kontrolle der hormonassoziierten Symptome erfolgen. Neben der Pankreasresektion sollte eine ausgedehnte Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Eine bilaterale Adrenalektomie kann bei ausgewählten Patienten mit Cushing-Syndrom auf dem Boden eines ektopen ACTH-Syndroms bei nicht reseziertem NET indiziert sein.

Fortgeschrittene hormonaktive NET

Die Therapieentscheidung bei diesen Patienten muss individuell festgelegt werden. Eine chirurgische Resektion von Metastasen, insbesondere in der Leber, zur Symptomkontrolle erscheint sinnvoll, wenn mehr als 90 % der Tumormasse reseziert werden können. Ggf. können interventionelle Verfahren wie z. B. RFA die Effektivität erhöhen [1, 28].

Operative Therapie bei nichtfunktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren

Die Inzidenz von nichtfunktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren (NF-PNET) ist insbesondere durch die Zunahme hochauflösender Bildgebung signifikant gestiegen. Kürzlich publizierte Fallserien lassen vermuten, dass 60–90 % aller neu diagnostizierten PNET nichtfunktionelle Tumoren sind [29, 30]. Hypervaskularisierte Herde in der CT oder MRT, speichernde Läsionen in der FDG- oder Gallium-68-DOTATATE-PET/CT, Läsionen in der Endosonografie (EUS), EUS-Biopsiebefunde sowie erhöhte Serumspiegel von Chromogranin A und pankreatischem Polypeptid (PP) führen häufig zur Verdachtsdiagnose. Auch wenn sich NF-PNET im Allgemeinen durch eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu den duktalen Adenokarzinomen auszeichnen, ist ihr biologisches Verhalten äußerst variabel. Manche wachsen sehr langsam und metastasieren kaum, andere zeigen eine rasche Progression mit früher Metastasierung in Lymphknoten und Leber.

Die Tumorgröße und das Vorhandensein von Lymphknoten- und Lebermetastasen hat prognostische Bedeutung [1]. Tumoren ≤ 2 cm erweisen sich in nur 6 % als maligne [30]. Auch das Fehlen spezifischer Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose scheint prognostisch günstig zu sein [1]. Ein hoher Proliferationsindex (Ki-67 > 5 %) ist hingegen als Hinweis auf ein aggressives Tumorverhalten zu werten (G2/G3) und geht im Verlauf häufig mit einem Tumorprogress und einer Metastasierung einher [1, 30]. Auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten scheint prognostisch relevant zu sein (lymph node ratio) [1].

Bei Tumoren > 2 cm sollte prinzipiell eine radikale onkologische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie durchgeführt werden [1, 2]. Präoperativ wird ein exaktes Staging mittels CT und SRS oder Ga-68-DOTATATE-PET/CT gefordert [2]. Das Resektionsausmaß richtet sich hier nach der Tumorlokalisation. Größere NF-PNET im Pankreaskopf werden i. d. R. mittels Pankreatikoduodenektomie reseziert (Operation nach Whipple oder pyloruserhaltender Whipple), Tumoren im Korpus oder Schwanz durch eine Pankreaskorpus- oder Pankreaslinksresektion. Alternativ kann in ausgewählten Fällen mit kleineren Tumoren auch eine Pankreassegmentresektion durchgeführt werden. Eine regionale Lymphadenektomie gehört aber auch hier zum Standard [2]. Im Bereich der Pankreaslinksresektionen hat sich bei kleineren Tumoren auch die laparoskopische Resektion etabliert. Unverzichtbar ist in diesem Zusammenhang aber die korrekte onkologische Resektion und Lymphknotendissektion [2]. Prospektive Daten zur onkologischen Gleichwertigkeit des laparoskopischen OP-Verfahrens sind jedoch bislang nicht verfügbar und müssen gefordert werden [31].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Analog zum duktalen Pankreaskarzinom wird in einer aktuellen Konsensusleitlinie empfohlen, auch PNET anhand ihrer Lagebeziehung zu den großen Viszeralgefäßen in resektable, irresektable und borderline-resektable PNET zu unterscheiden [2]. NF-PNET mit Okklusion oder Ummauerung der A. mesenterica superior, der A. hepatica oder des Truncus coeliacus sowie Tumoren mit längerstreckigem Verschluss der V. mesenterica superior gelten hiernach als irresektabel und NF-PNET mit Kontakt zu oben genannten Gefäßen ohne Okklusion als borderline-resektabel. Solche Patienten sollten in erfahrenen Zentren operiert werden. High-grade-NF-PNET (G3) und neuroendokrine Karzinome (NEC) des Pankreas werden analog zu anderen NEC systemisch chemotherapiert. Die chirurgische Therapie spielt hier eine untergeordnete Rolle [32].

Tumoren < 2 cm mit ausreichend Sicherheitsabstand zum Pankreasgang können häufig auch enukleiert werden. Voraussetzung ist das genaue präoperative Staging und die genaue Lokalisation mittels präoperativer Endosonografie und MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie) zum sicheren Ausschluss eines Gangbezugs [2]. Eine regionale Lymphknotendissektion sollte aber auch im Rahmen einer Enukleation erfolgen und suspekte Lymphknoten mittels Schnellschnittdiagnostik untersucht werden [2].

Aufgrund der vergleichsweise günstigen Prognose kleiner NF-PNET (≤ 2 cm) muss bei asymptomatischen Low-grade-Tumoren (G1, niedrig G2) das operative Risiko individuell gegen den Nutzen der Resektion abgewogen werden [1]. Alter, Komorbidität und Wunsch des Patienten sowie Lage des Tumors (z. B. im Pankreaskopf) und Gangbezug oder Gangaufstau finden hier Berücksichtigung [2, 33]. Im Falle eines abwartenden Vorgehens (z. B. bei MEN1) ist eine engmaschige Kontrolle mittels Endosonografie, MRT, CT und ggf. PET/CT durchzuführen (alle 3 Monate im ersten Jahr und alle 6 Monate bis zum 3. Jahr). Bei Größenzuwachs um 0,5 cm oder einer Tumorgröße von über 2 cm besteht die prinzipielle Indikation zur onkologischen Resektion [1, 32].

Bei MEN1-Patienten liegt ein multifokales Tumorwachstum vor, der Nutzen einer Resektion kleiner Tumoren ist daher limitiert. Das chirurgische Vorgehen sollte deshalb vornehmlich die Resektion von Läsionen > 2 cm beinhalten, da kleinere Tumoren eine geringe Tendenz zur Malignität besitzen. Das Ausmaß der chirurgischen Intervention reicht jedoch auch hier von der Enukleation bis zur kompletten Pankreatektomie [20] (siehe Abschnitt „Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom“).

In spezialisierten Zentren werden bei fortgeschrittenen Tumoren auch ausgedehnte Operationen mit Leberresektion, lokalem Gefäßersatz und Resektion umliegender Organe (Niere, Nebenniere, Magen, Kolon) durchgeführt. Dieses individualisierte chirurgische Vorgehen wurde in diesem Jahr nun auch durch eine interdisziplinäre Konsensusleitlinie für G1/G2-PNET bestätigt. Voraussetzung für dieses erweiterte chirurgische Therapiekonzept ist, dass in der präoperativen Bildgebung eine radikale Resektion mit kompletter Entfernung des Tumors möglich erscheint und keine extraabdominellen Metastasen vorliegen [2]. So können bei R0-Resektionen, unabhängig vom Ausmaß der Operation, 5-Jahres-Überlebensraten von über 60 % erreicht werden. Bei einer perioperativen Mortalität < 5 % (Pankreaskopf-) bzw. < 1 % (Pankreasschwanzresektion) und einer Morbidität zwischen 20 und 30 % scheint dieses Konzept vertretbar [2, 21].

Für rein palliative Debulking-Operationen gibt es bislang keine ausreichende Evidenz [7]. Dennoch kann in ausgewählten Fällen auch eine Debulking-Operation in Erwägung gezogen werden, wenn hierdurch eine Verhinderung tumorbedingter Komplikationen erzielt werden kann. Die elektive Resektion von Lebermetastasen ist dann gerechtfertigt, wenn dabei eine Reduktion der Tumorlast von mehr als 90 % möglich ist. Bei Vorliegen irresektabler Lebermetastasen kann bei gut differenzierten Tumoren (G1) des Pankreaskorpus und -schwanzes jedoch auch eine Resektion des Primarius erwogen werden [2].

Literatur

1 Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 103: 153–171

2 Partelli A, Bartsch DK, Capdevila J et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: Surgery for small intestinal

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

and pancreatic neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology doi: 10.1159/000464292 [Epub ahead of print]
3 Kaltsas G, Caplin M, Davies P et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology doi: 10.1159/000461583 [Epub ahead of print]
4 Sharma P, Arora S, Dhull VS et al (2015) Evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. Abdom Imaging 40: 299–309
5 Sharma P, Arora S, Karunanithi S et al (2016) Somatostatin receptor based PET/CT imaging with 68Ga-DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma. Q J Nucl Med Mol Imaging 60(1): 69–76
6 Cho MY, Kim JM, Sohn JH et al (2012) Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000–2009: Multicenter Study. Cancer Res Treat 44: 157–165
7 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al; Barcelona Consensus Conference participants (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95(2): 98–119
8 Crippa S, Partelli S, Zamboni G et al (2014) Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Surgery 155(1): 145–153
9 Peranteau WH, Palladino AA, Bhatti TR et al (2013) The surgical management of insulinomas in children. J Pediatr Surg 48(12): 2517–2524
10 Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M et al (2014) A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. Pancreas 43(5): 675–686
11 Guo Q, Wu Y (2013) Surgical treatment of pancreatic islet cell tumor: report of 44 cases. Hepatogastroenterology 60(128): 2099–2102
12 Knigge U, Hansen CP (2012) Surgery for GEP-NETs. Best Pract Res Clin Gastroenterol 26(6): 819–831
13 Su AP, Ke NW, Zhang Y et al (2014) Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. J Surg Res 186(1): 126–134
14 Sciuto A, Abete R, Reggio S et al (2014) Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy for insulinoma: experience of a single center. Int J Surg 12(Suppl 1): S152–155
15 Fernández-Cruz L, Martínez I, Cesar-Borges G et al (2005) Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1. J Gastrointest Surg 9(3): 381–388
16 Al-Kurd A, Chapchay K, Grozinsky-Glasberg S et al (2014) Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 20(17): 4908–4916
17 Pavel M, O'Toole D, Costa F et al (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology 103: 172–185
18 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al (2016) Surgery increases survival in patients with gastrinoma. Ann Surg 244(3): 410–419
19 Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al (2012) Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic zollinger-ellison syndrome. Ann Surg 256: 509–517
20 Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 95: 120–134
21 Fendrich V, Langer P, Waldmann J et al (2017) Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. Br J Surg 94(11): 1331–1341
22 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al; Barcelona Consensus Conference participants (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95(2): 98–119
23 Ito T, Igarashi H, Jensen RT et al (2013) Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. Curr Opin Gastroenterol 29(6): 650–661
24 Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al (2013) Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 257(2): 308–314
25 Bartsch DK, Albers M, Knoop R et al (2013) Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Neuroendocrinology 98(4): 290–298
26 Krampitz GW, Norton JA (2013) Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. Adv Surg 47: 59–79
27 Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al (2010) NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas 39(6): 735–752
28 Reddy SK, Clary BM (2017) Neuroendocrine liver metastases. Surg Clin North Am 90(4): 853–861
29 Lee LC, Grant CS, Salomao DR et al (2012) Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. Surgery 152(6): 965–974

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

30 Bettini R, Partelli S, Boninsegna L et al (2011) Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. Surgery 150(1): 75–82
31 Kleespies A, Renz BW, Werner J (2017) Was gibt es Neues in der Pankreaschirurgie? In: Jähne, Königsrainer, Südkamp et al (Hrsg) Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2017. Ecomed Medizin, pp 48–73
32 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al (2016) ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. Neuroendocrinology 103: 186–194
33 Capelli P, Fassan M, Scarpa A (2012) Pathology – grading and staging of GEP-NETs. Best Pract Res Clin Gastroenterol 26(6): 705–717

Operative Therapie: NET von Jejunum/Ileum, Appendix und Kolon

F. Bösch, K. Hofmann, H. Vogelsang, D. Krenz, R. Ladurner, M. K. Angele

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Jejunums/Ileums

Oft handelt es sich bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms um gut differenzierte, Serotonin produzierende enterochromaffine (EC-)Tumoren. Der relative Anteil an den neuroendokrinen Tumoren beträgt insgesamt circa 20–35 % [1]. Somit sind Dünndarm-NET etwa zehnmal häufiger als NET des Pankreas oder Magens und neben der Appendix (ca. 40 % der GEP-NET) die häufigste Lokalisation. Dies spiegelt sich auch in den Daten der *Connecticut Tumor Registry* wider, in der 1260 Dünndarmtumoren eingeschlossen wurden [2]. Hier zeigte sich lokalisationsabhängig ein Anteil von Karzinoiden bei Tumoren im Ileum von 50 %, während im Duodenum 50 % Adenokarzinome nachweisbar waren. Erste klinische Symptome äußern sich vorrangig als unspezifische abdominelle Schmerzen [3]. Im Gegensatz zu GIST-Tumoren, die klinisch häufig durch Blutungsepisoden auffallen, oder Lymphomen des Dünndarms, welche oft zur Perforation führen, induzieren Dünndarmkarzinoide oft das klinische Bild des Ileus [4]. So wird die Diagnose Dünndarm-NET 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 Darms [5]. Ansonsten führt die desmoplastische Reaktion manchmal zu abdominellen Schmerzattacken, die häufig nicht richtig interpretiert und erst spät zum Zeitpunkt der Laparoskopie oder Laparotomie ätiologisch geklärt werden. Diese häufig unspezifische und späte klinische Symptomatik erklärt die annähernd 100-fach höhere Inzidenz postmortal und lässt auf eine hohe Dunkelziffer an Dünndarm-NET schließen [6, 7].

Bei Vorliegen einer Flush-Symptomatik ist in der Regel bereits eine Lebermetastasierung eingetreten. Das Karzinoidsyndrom mit Flush, Diarrhoe, Rechtsherzklappenfibrose und Bronchialobstruktion tritt bei etwa 20 % der Patienten auf [8]. Daher sollte bei Patienten mit Karzinoidsyndrom immer präoperativ die Vorstellung beim Kardiologen zur transthorakalen Echokardiografie mit der Fragestellung einer Endokardfibrose erfolgen. Eine präoperative Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga ist bei funktionell aktiven NET zur Vermeidung einer Karzinoidkrise sinnvoll (siehe Abschnitt „Besonderheit der Anästhesie bei neuroendokrinen Tumoren“).

Die 5-Jahres-Überlebensrate korreliert mit dem Tumorstadium und beträgt 80–100 %, falls der Tumor auf den Dünndarm beschränkt ist. Im Falle von lokalen Lymphknotenmetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70–80 % und sinkt auf 35–70 % bei Vorliegen von Fernmetastasen [1].

Operative Strategie

Lokal begrenzte Tumoren

Bei Patienten mit lokal begrenzten neuroendokrinen Tumoren im Bereich des Jejunums und Ileums (Stadium I–III) sollte generell eine onkologische Resektion (Dünndarmsegmentresektion und Lymphknotendissektion) durchgeführt werden. Bei Tumoren im Bereich des terminalen Ileums ist für eine onkologisch korrekte Lymphknotendissektion zumeist eine zusätzliche Hemikolektomie erforderlich. Die Bedeutung der Lymphknotendissektion ergibt sich aus der Tatsache, dass bei bis zu 84 % der Patienten mit Dünndarmkarzinoiden < 1 cm Durchmesser Lymphknotenmetastasen beschrieben werden [9]. Bei Tumoren > 2 cm ist nahezu immer von Lymphknotenmetastasen auszugehen [1]. Die radikale lokoregionäre Lymphknotendissektion mit Resektion des Primärtumors führt verglichen mit der alleinigen Primariusresektion zu einem deutlich verbesserten Gesamtüberleben [10]. Bei Patienten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mit Lymphknotenmetastasen um die A. mesenterica superior wird eine hohe Lymphknotendissektion unter Belassung der Äste bzw. des Hauptstamms der Arterie empfohlen. Nach kurativer Resektion eines Dünndarm-NET wird keine adjuvante Therapie durchgeführt. Minimalinvasive Resektionen müssen die gleichen Standards bei der Lymphknotendissektion gewährleisten; sie sind für multilokuläre Tumoren ungeeignet und sollten nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden [11].

Multilokulärer Tumorsitz

Auch bei multilokulärem Tumorsitz nach CT, SRS oder bei der intraoperativen Palpation (bis 20 % der Patienten) ist eine chirurgische Resektion zur Vermeidung von lokalen Komplikationen sinnvoll [1].

Indikation zur Nachresektion

Da Rezidive häufig von im Rahmen der Erstoperation nicht entfernten Lymphknoten ausgehen, sollte bei inadäquater Primärtherapie ohne zentrale Lymphadenektomie eine Nachresektion in einem Zentrum mit entsprechender Expertise erfolgen. Intraoperativ müssen NET-Zweittumoren (20–40 % der Fälle) durch sorgfältige Exploration ausgeschlossen werden. Routinemäßig sollte postoperativ zur Komplettierung des Stagings und zum Ausschluss von Zweitmalignomen (Kolonkarzinomen) eine Koloskopie erfolgen.

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 [12]:

- 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.

Fortgeschrittene Dünndarm-NET

Patienten mit metastasierten NET des Dünndarms können in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. Besteht die Möglichkeit zur kurativen Resektion des Primärtumors und der Filialisierung, sollten beide Lokalisationen simultan oder zweizeitig mit kurativer Intention reseziert werden.
2. Bei Vorliegen eines Ileus steht die Symptomkontrolle durch limitierte Darmresektionen zur Wiederherstellung der Passage im Vordergrund. Therapieziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität unter palliativer Intention. 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.
3. Für Patienten, bei denen eine kurative Resektion des Primärtumors und der Metastasen nicht möglich ist, sollte die Primärtumorresektion, ggf. auch als Tumordebulking angestrebt werden, da dies mit einer besseren Prognose einhergeht [1]. Dies betrifft sowohl die Verbesserung des Gesamtüberlebens (kein Nachweis einer eindeutigen Kausalität – Bias der Patientenselektion) als auch eine signifikante Reduktion von tumorassoziierten Symptomen auch bei manifester Lebermetastasierung. Die chirurgische Resektion hat das Ziel, dass die Lebermetastasen die einzige persistierende Tumormanifestation bleiben, um so die Patienten für systemische und/oder lokoregionäre Therapiemaßnahmen zu qualifizieren. Zusammenfassend muss für diese Patienten ein individualisiertes, multimodales Therapiekonzept entwickelt werden [13].

Eine Cholezystektomie wird in einigen Zentren präemptiv durchgeführt, da die Rate der symptomatischen Cholezystolithiasiden bei Dünndarm-NET insbesondere unter SSA-Therapie erhöht ist [14].

Neuroendokrine Tumoren des Meckel-Divertikels

Es handelt sich um extrem seltene Tumoren. Auch kleine NET im Meckel-Divertikel können metastasieren. NET im Divertikel sind durch Dünndarmresektion und Lymphknotendissektion des zugehörigen Lymphabstromgebiets zu behandeln.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Neuroendokrine Tumoren der Appendix

NET der Appendix werden meist zufällig anlässlich einer laparoskopischen oder offenen Appendektomie anhand der Histologie diagnostiziert und sind mit einer Gesamthäufigkeit von circa 40 % die häufigsten NET überhaupt. Die häufigere Diagnosestellung bei Frauen korreliert mit deren höheren Appendektomierate. 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.

Zwei Drittel der Appendix-NET sind bei Diagnosestellung < 1 cm und nur wenige (etwa 10 %) > 2 cm [15]. Nur bei Tumoren > 2 cm ist eine relevante Metastasierungsrate von bis zu 40 % beschrieben; Tumoren < 1 cm metastasieren nahezu nie.

Chirurgische Strategie

1. Für Tumoren < 1 cm (T1 ENETS, T1a UICC) ist die offene oder laparoskopische Appendektomie ausreichend und kurativ. Ausnahmen sind eine inkomplette Resektion im Bereich der Basis der Appendix bzw. eine Infiltration der Mesoappendix um > 3 mm.
   Eine systematische Nachsorge ist nicht erforderlich.
2. Für hoch differenzierte Tumoren (Ki-67-Index ≤ 2) mit einem Durchmesser von 1–2 cm ist die Appendektomie ausreichend.
   Bei Tumoren mit 1–2 cm Durchmesser, R1- oder R2-Resektion, Mesoappendixinfiltration > 3 mm (T2 ENETS), höherer Proliferationsrate (G2–3, Ki-67-Index ≥ 3), einer Gefäßinvasion und/oder einer Lymphgefäßinvasion ist eine Hemikolektomie indiziert. Der Hemikolektomie rechts ist der Vorzug gegenüber der Ileozökalresektion zu geben, da diese nicht zu einer angemessenen Entfernung des zugehörigen Lymphabflussgebiets führt.
   Für diese Tumoren sollte eine Nachsorge nach 6 Monaten, 12 Monaten und dann jährlich erfolgen.
3. Tumoren > 2 cm sollten immer mit einer Hemikolektomie therapiert werden.
   Eine systematische Nachsorge ist erforderlich (s. o.).

Indikation zur Nachoperation

Da die meisten Appendix-NET eine inzidentelle Diagnose im Rahmen einer Appendektomie sind, erfolgt die operative Sanierung häufig als Komplettierungsoperation. Die Nachresektion im Sinne einer Hemikolektomie rechts sollte innerhalb von 3 Monaten nach der Primärresektion erfolgen und kann mit vergleichbar gutem Ergebnis laparoskopisch durchgeführt werden.

Zu beachten ist bei dieser Therapieempfehlung 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 [16]. Postoperativ ist aufgrund der hohen Inzidenz (13–33 %) kolorektaler Karzinome zum Ausschluss eines Zweitmalignoms routinemäßig eine totale Koloskopie durchzuführen.

„Goblet-cell"-Karzinoid der Appendix

Bei Goblet-cell-Karzinoiden (Becherzellkarzinoiden) liegt eine Sonderform vor, die regelhaft einen deutlich aggressiveren Verlauf zeigt. Aufgrund des aggressiven Wachstums wird bei histologischem Nachweis eine Hemikolektomie rechts durchgeführt [1]. Bei Patientinnen wird eine beidseitige Adnexektomie empfohlen, obwohl aufgrund der geringen Patientenzahl ein eindeutiger Nutzen nicht nachgewiesen ist. Für Patienten mit einem Goblet-cell-Karzinoid < 1 cm und einem Ki-67-Index ≤ 2 % wird eine individualisierte Therapieplanung unter Abwägung der Morbidität nach Hemikolektomie rechts und dem potenziellen Nutzen empfohlen. Für diese Patientengruppe kann daher eine alleinige Appendektomie als ausreichend angesehen werden. Im Falle einer Peritonealkarzinose kann möglicherweise durch Zytoreduktion und anschließende HIPEC (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) eine Verbesserung der Prognose erzielt werden.

Neuroendokrine Tumoren des Kolons

In Europa sind 4–7 % der neuroendokrinen Tumoren im Kolon lokalisiert (Inzidenz: 0,06 auf 100 000 Einwohner). Hierbei überwiegt der Tumorsitz im rechten Kolon. 30 bis 40 % dieser Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert (Leber, Lymphknoten, Peritoneum). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 43–50 % [3]. Die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

meisten NET des Kolons sind bei Diagnosestellung > 5 cm groß, schlecht differenziert und fallen durch intestinale Obstruktion und Gewichtsverlust auf.

Die chirurgische Therapie richtet sich nach der Tumorgröße: Entsprechend den Leitlinien können Tumoren bis zu einer Größe von 2 cm endoskopisch abgetragen werden. Lymphknotenmetastasen bei Tumoren < 1 cm werden in ca. 4 % gesehen. Zeigt sich hier eine inkomplette Resektion oder eine G3-Differenzierung, muss eine onkologische Kolonresektion inklusive Lymphadenektomie entsprechend dem Tumorsitz analog dem Adenokarzinom durchgeführt werden. Besteht bei der endoskopischen Polypektomie der Verdacht auf Malignität, sollte eine Markierung der Abtragungsstelle erfolgen, um bei einer etwaigen Resektion die Abtragungsstelle besser lokalisieren zu können [3, 17].

Tumoren mit 1–2 cm Durchmesser können endoskopisch abgetragen werden. Sollte der Verdacht auf positive Lymphknoten bestehen, sollte der onkologischen Resektion allerdings der Vorzug gegeben werden.

Tumoren > 2 cm bzw. bei Infiltration der Muscularis propria werden mittels einer onkologischen Kolonresektion therapiert.

Lediglich Patienten, bei denen ein gut differenzierter (G1) Tumor < 1 cm ohne Invasion der Lymph-, Blutgefäße und/oder der Muscularis komplett abgetragen wurde, bedürfen keiner Nachsorge. Sämtliche anderen Patienten werden in eine strukturierte Nachsorge mit Koloskopie und Schnittbildgebung überführt. Die ENETS-Leitlinien empfehlen eine Nachsorge für 10 Jahre [7].

Bei Patienten mit Obstruktion der Darmpassage ist eine Resektion ggf. auch als palliatives Debulking anzustreben.

Literatur

1 Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) Enets consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95: 135–156

2 Hatzaras I, Palesty JA, Abir F et al (2007) Small-bowel tumors: Epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the Connecticut tumor registry. Arch Surg 142: 229–235

3 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al (2010) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society Classification: An analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 17: 909–918

4 Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F et al (2005) Small bowel tumours in emergency surgery: Specificity of clinical presentation. ANZ J Surg 75: 997–999

5 Druce MR, Bharwani N, Akker SA et al (2010) Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel. QJM 103: 177–185

6 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

7 Caplin M, Sundin A, Nillson O et al (2012) Enets consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 95: 88–97

8 Akerstrom G, Hellman P, Hessman O et al (2005) Management of midgut carcinoids. J Surg Oncol 89: 161–169

9 Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall 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

10 Landry CS, Lin HY, Phan A et al (2013) Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. World J Surg 37: 1695–1700

11 Niederle B, Pape UF, Costa F et al (2016) Enets consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. Neuroendocrinology 103: 125–138

12 Oberg K, Kvols L, Caplin M et al (2004) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 15: 966–973

13 Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al (2012) Enets consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 95: 157–176

14 Norlen O, Hessman O, Stalberg P et al (2010) Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. World J Surg 34: 1361–1367

15 Pape UF, Niederle B, Costa F et al (2016) Enets consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). Neuroendocrinology 103: 144–152

16 Schmidbauer S, Ladurner R, Juckstock H et al (2001) Surgical and adjuvant therapy of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and their metastases. A retrospective analysis of personal patient group. Chirurg 72: 945–952

17 Al Natour RH, Saund MS, Sanchez VM et al (2012) Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis in colon carcinoids and can be used to select patients for endoscopic resection. J Gastrointest Surg 16: 595–602

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Therapie: NET des Rektums

R. Ladurner, H. Vogelsang, D. Krenz, F. Bösch, K. Hofmann, M. K. Angele

18 % aller neuroendokrinen Tumoren sind im Rektum lokalisiert (Inzidenz: 0,86 auf 100 000 Einwohner). Rektale neuroendokrine Neoplasien sind damit die dritthäufigste, im asiatischen Raum mit Inzidenzen zwischen 48 und 66 % sogar die häufigste neuroendokrine Neoplasie [1–4]. Die Diagnose erfolgt meist als Zufallsbefund im Rahmen einer Endoskopie. Rektale NET fallen als kleine, runde, mobile submuköse Tumoren mit intakter Mukosa und einem typischen gelblichen Aussehen auf. Bei Diagnosestellung sind ⅔ der Tumoren < 1 cm und 90 % < 2 cm. Der Anteil hormonaktiver Tumoren im Kolon oder Rektum ist gering (< 10 %). Spätsymptome sind peranale Blutungen, Schmerzen bei der Defäkation oder Änderung der Stuhlgewohnheiten.

Biopsien sollten regelhaft erfolgen, können aber aufgrund des submukösen Tumorsitzes negativ ausfallen.

Aufgrund des Fehlens prospektiv-randomisierter Studien stützen sich die endoskopischen und chirurgischen Therapiealgorithmen auf die Empfehlungen von Experten (Konsensus-Leitlinien der amerikanischen (NANATS) und europäischen (ENETS) Fachgesellschaften) [5–7].

Die Prognose lässt sich am besten auf dem Boden der Tumorgröße und einer möglichen Invasion der Muscularis propria beurteilen. Zur Abschätzung der Tumorgröße sind die Endosonografie und die MRT geeignet. Weitere Prognoseparameter sind das histologische Grading (G1, G2, G3), Angioinvasion und Metastasierung. G1 entspricht einer Mitoserate von < 2 % bzw. in der Immunhistochemie einem Ki-67-Wert < 3 %, G2 entspricht einer Mitoserate von 2–20 % bzw. einem Ki-67-Wert von 3–20 % und G3 entspricht einer Mitoserate von > 20 % bzw. einem Ki-67-Wert > 20 %, jeweils pro 10 HPF (high power fields).

- Tumoren ≤ 10 mm mit guter Differenzierung (G1, G2) sollten endoskopisch abgetragen werden [6]. Das Risiko für Metastasen ist < 3 %. Bei Risikokonstellationen (Angioinvasion, Infiltration der Muscularis propria oder G3) ist eine radikale Resektion mit Lymphknotendissektion im Sinne einer anterioren Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision (TME) erforderlich. Bei Komorbiditäten ist eine endoskopische oder transanale Resektion als Alternative zu diskutieren.
- Bei Tumoren zwischen 10,1 und 20 mm liegt das Risiko für Lymphknotenmetastasen bei 26–40 %, bei Infiltration der Lamina muscularis propria bis zu 54 %. Auch das Risiko für Fernmetastasen steigt (4–30 %) [8]. Präoperativ sollte eine MRT des Rektums und eine CT von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Gut differenzierte Tumoren < 15 mm (ohne Angioinvasion, ohne Infiltration der Muscularis propria und mit einem Proliferationsindex < 2 %) können analog den Rektum-NET ≤ 10 mm endoskopisch abgetragen werden [4, 9]. Bei allen anderen Tumoren ist eine radikale Resektion mit Lymphknotendissektion im Sinne einer anterioren bzw. tief anterioren Rektumresektion mit TME analog dem Rektumkarzinom notwendig. Bei Komorbiditäten kann eine endoskopische oder transanale Resektion als Alternative diskutiert werden.
- Bei einem Tumor > 20 mm liegt meist bereits eine Infiltration der Lamina muscularis propria vor. Das Metastasierungsrisiko liegt zwischen 57–80 %. Bei Fehlen von Fernmetastasen ist eine radikale Resektion mit Lymphknotendissektion indiziert.
- Bei Fernmetastasen sollten die Optionen einer Resektion von Leber- und Lungenmetastasen bei resektablem gut differenziertem Primärtumor diskutiert werden. Bei Blutungen oder Obstruktion können eine palliative Resektion oder palliative nicht chirurgische Therapiekonzepte erwogen werden [5, 6]. In jedem Fall ist für diese Patienten das Vorgehen häufig eine Individualentscheidung (multidisziplinäres Tumorboard).

Literatur

1 Choi HH, Kim JS, Cheung DY et al (2013) Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? World J Gastrointest Endosc 5(10): 487–494
2 Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd et al (2015) National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw 13(1): 78–108
3 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A et al (2011) The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 40(1): 1–8

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

4 Radulova-Mauersberger O, Stelzner S, Witzigmann H (2016) Rektale neuroendokrine Tumoren: chirurgische Therapie. Chirurg 87: 292–297
5 Caplin M, Sundin A, Nillson O et al (2012) Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 95(2): 88–97
6 Ramage JK, De Herder W, Delle Fave G et al (2016) Vienna consensus conference participants ENETS Consensus Guidelines Update for colorectal neuroendocrine neoplasms Neuroendocrinolgy 103: 139–143
7 Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB et al (2013) Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas 42: 557–577
8 De Mestler L, Brixi H, Gincul R et al (2013) Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. Endoscopy 45: 1039–1046
9 Eick J, Steinberg F, Schwertner C et al (2016) Neuroendokrine Tumoren des Rektums: Endoskopische Therapie. Chirurg 87: 288–291

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebertransplantation bei nichtresektablen Metastasen eines GEP-NET

M. Guba, M. K. Angele

Die Richtlinien für die Transplantation von nichtresektablen Metastasen von GEP-NET-Tumoren wurden in der aktuellen Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation neu geregelt. Bisher wurden Patienten ohne definierte Kriterien für die Indikationsstellung und das Management in der NSE(non-standard exception)-Kategorie transplantiert; d. h. zwei von der Bundesärztekammer bestellte Gutachter entschieden auf der Basis der eingereichten Unterlagen über die Priorisierung der Patienten auf der Leberwarteliste. Die aktuelle Richtlinie regelt nun auf der Basis der verfügbaren Evidenz über eine neu etablierte SE die Priorisierung dieser Patienten auf der Warteliste [1].

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind oft hormonell aktive Tumoren, von denen ca. 75 % im gastroenteropankreatischen System (GEP) vorkommen. GEP-NET sind selten, mit einer Inzidenz von insgesamt ca. 1–5/100 000 [2]. Sie unterscheiden sich bezüglich diagnostischer und therapeutischer Strategie deutlich von den weitaus häufiger vorkommenden Adenokarzinomen des Verdauungstraktes, da sie eine Untergruppe von prognostisch günstig verlaufenden NET aufweisen, die selbst bei Metastasierung in die Leber noch von einer Lebertransplantation profitieren können und dabei eine gute Prognose haben. Der Grund dafür ist, dass diese Untergruppe der GEP-NET sich biologisch anders als z. B. metastasierte Adenokarzinome des Verdauungstraktes verhalten, welche aufgrund ihrer schlechten Prognose eine Kontraindikation für die Lebertransplantation darstellen. Eine systematische Regelung, wie NET einer Lebertransplantation zugeführt werden können, existiert nicht, ist aber notwendig, da aufgrund der geringen Fallzahl je Transplantationszentrum und der damit verbundenen lediglich kasuistischen Erfahrung die komplexe leitlinienkonforme und interdisziplinäre Therapiestrategie für die Indikation zur Lebertransplantation in Deutschland zur Optimierung der Erfolgsaussichten geregelt werden muss.

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (GEP-NET) sind mit einer Inzidenz von 1,9–5,25 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner/Jahr selten [2–4]. Die Tumorbiologie und das klinische Verhalten unterscheiden sich bei GEP-NET deutlich von dem anderer gastrointestinaler Karzinome. Der entscheidende prognostische Faktor für GEP-NET ist der mitotische Index (Zellteilungsindex), der mit den Parametern Ki-67/MIB in der Histologie gemessen wird [3]. Nur Tumoren mit einem hohen Differenzierungsgrad G1 (Ki-67 < 2 %)/G2 (Ki-67 < 20 %) eignen sich beispielsweise für eine chirurgische Therapie, schlecht differenzierte Tumoren (G3, Ki-67 ≥ 20 %) profitieren in erster Linie von einer Chemo- oder Systemtherapie [5–7].

Neben der Tumorlast spielen für die klinische Symptomatik von GEP-NET die von ihnen produzierten Hormone und deren biologische Aktivität eine Rolle. Die daraus resultierenden Syndrome werden z. B. als Zollinger-Ellison-Syndrom und Karzinoidsyndrom bezeichnet und gehen auf die durch den Tumor im Übermaß produzierten neuroendokrinen Botenstoffe (z. B. Gastrin, Serotonin, Insulin, Somatostatin) zurück. Gut differenzierte Tumoren zeigen wegen des geringen Zellteilungsindex (Ki-67/MIB) ein langsames, oft über Jahre erfolgendes Wachstum und werden vor allem dann, wenn sie nicht durch hormonassoziierte Symptome auffallen und ohne Beschwerden verlaufen, erst spät – oft in metastasierten Stadien – diagnostiziert. Aufgrund dieser klinischen Charakteristika mit unspezifischen oder fehlenden klinischen Symptomen hat die Hälfte aller Patienten zum Zeitpunkt der Diag-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nose bereits ein Tumorstadium mit einer Lebermetastasierung erreicht. Diese ist meist so ausgeprägt, dass eine kurative Resektion zum Diagnosezeitpunkt nicht mehr möglich ist.

Trotz dieser ausgedehnten Befunde ist aber ein Überleben, selbst in diesem Stadium, noch über viele Jahre möglich. Dies setzt voraus, dass ein interdisziplinär abgestimmtes Diagnose- und Managementprogramm implementiert wird, das in einer interdisziplinären NET-Tumorkonferenz diskutiert und festgelegt wird (in der Regel unter Beteiligung von Chirurgie, Endokrinologie, Gastroenterologie, Hämatologie, Pathologie, Radiologie, Nuklearmedizin sowie Transplantationsmedizin). Die Grundsätze für die Therapie wurden u. a. von der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) und der *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) als Leitlinien formuliert [5]. Vor diesem Hintergrund und speziell im Falle einer Therapieentscheidung für eine Lebertransplantation ist eine Registrierung im deutschen NET-Register (www.net-register.org) zu fordern, damit langfristig die Versorgungs- und Ergebnisqualität gewährleistet wird. Wenn ein Patient die Registrierung verweigern sollte, ist dies zu dokumentieren. Eine Transplantation kann in diesem Fall, wenn die Transplantationskonferenz dies entscheidet, dennoch erfolgen.

Die Therapie von GEP-NET umfasst Chirurgie und konservative Maßnahmen. Zur Vermeidung lokaler Komplikationen wie einen Darmverschluss wird auch im metastasierten Stadium die Entfernung des Primärtumors empfohlen [8, 9]. Als konservative (medikamentöse) Therapie eignet sich zum Beispiel die Gabe von Somatostatinanaloga [10, 11]. Die medikamentöse Therapie orientiert sich an der Primärlokalisation des Tumors und seinem Differenzierungsgrad (Zellteilungsindex) und kann auch Chemotherapeutika, Sunitinib oder mTOR-Inhibitoren sowie die Radiopeptidtherapie umfassen [3]. Sofern der Gesamtzustand des Patienten und die Verteilung der Lebermetastasen eine sichere Leberresektion zulassen, sollte versucht werden, die Lebermetastasen vollständig zu entfernen. Eine Leberresektion in kurativer Intention führt zu einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber auch des Gesamtüberlebens der Patienten [6]. Bei hormonaktiven Tumoren kann zur Symptomkontrolle auch eine drastische Reduktion der Tumormasse (Debulking) von Lebermetastasen Vorteile bringen. Aber selbst nach radikalen Resektionen erleidet ein Großteil der Patienten ein Tumorrezidiv in der Restleber.

Im Gesamtkonzept aller therapeutischen Maßnahmen beim GEP-NET bietet die Lebertransplantation die Möglichkeit einer potenziell kurativen Entfernung aller Metastasen, ohne dabei den funktionellen Erhalt des Organs Leber berücksichtigen zu müssen. Allerdings ist auch nach Lebertransplantation ein Rezidiv der Tumorerkrankung möglich. Die Abwägung einer Indikation für die Lebertransplantation erfolgt unter Berücksichtigung der Prognose bei den o. g. medikamentösen Verfahren, des Zellteilungsindex (mitotischer Index: Ki-67/MIB), des Zustandes des Patienten, der Lokalisation des Primärtumors, der metastatischen Ausbreitung und der unmittelbaren Folgen einer ausgedehnten Lebermetastasierung. Ein Nutzen ist nur dann gegeben, wenn wahrscheinlich ist, dass ein längeres und besseres Überleben des Patienten als bei den etablierten (multimodalen) Therapiestrategien zu erwarten ist. Diese Abwägung setzt wiederum eine interdisziplinäre NET-Tumorkonferenz in Zusammenarbeit mit der Transplantationskonferenz voraus. Aufgabe ist es dabei, die Patientengruppe zu identifizieren, die profitiert, und den optimalen Zeitpunkt der Lebertransplantation zu determinieren.

Obwohl die Lebertransplantation beim GEP-NET gelebte Praxis der Transplantationsmedizin ist und an vielen Zentren weltweit durchgeführt wird, fehlt bislang eine prospektiv evaluierte randomisierte Studie, die das Überleben gegenüber Resektion oder (multimodalen) stadienadaptierten Behandlungskonzepten direkt untersucht hat. In den vergleichenden Studien, bei denen die Resektion oder ein nicht chirurgisches Therapieverfahren als Vergleichsgruppe herangezogen wurde, war das 5-Jahres-Patientenüberleben in beiden Gruppen vergleichbar mit dem Vorteil eines besseren rezidivfreien Überlebens der Lebertransplantationspatienten [12, 13]. In den publizierten Fallserien variiert das 5-Jahres-Überleben mit 36–90 % und das 5-Jahres-tumorfreie-Überleben mit 17–77 % erheblich, mit einem medianen 5-Jahres-Patientenüberleben von 55 % und einem medianen tumorfreien Überleben von 27 %, was ungefähr den Ergebnissen der Transplantation bei anderen malignen Erkrankungen entspricht (z. B. HCC) [14]. Da es bislang keine verbindlichen Indikations- und Auswahlstandards gibt, erklärt sich die hohe Schwankungsbreite der Ergebnisse einerseits

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 14. Lebertransplantation bei GEP-NET: Überleben und tumorfreies Überleben.

Studie	Lit.	Zeitraum	n	5-Jahres-Überleben (%)	tumorfreies 5-Jahres-Überleben (%)
Le Treut et al.	[15]	1998–1994	31	36	17
Lehnert et al.	[16]	1981–1997	103	47	24
Le Treut et al.	[17]	1989–2005	85	47	20
Rosenau et al.	[18]	1982–1997	19	80	22
Sher et al.	[19]	1988–2012	85	52	k. A.
Gedaly et al.	[14]	1988–2008	150	49	32
Nguyen et al.	[13]	1988–2011	184	49,2	k. A.
Nguyen et al.	[13]	2002–2011	110	58	k. A.
Le Treut et al.	[20]	1982–2009	213	52	30
Le Treut et al.	[20]	2000–2009	106	59	39
Olausson et al.	[21]	1997–2005	15	90	18
Frilling et al.	[22]	1992–2006	15	67	48
Mazzaferro et al.	[23]	1970–2006	24	90	77
Nobel et al.	[24]	2002–2014	91	63	k. A.

Einige Studien weisen überlappende Patientenkollektive auf; k. A.: keine Angabe.

aus den individuellen Kriterien in den Zentren und andererseits durch die kleinen Fallzahlen mit kurzen Nachbeobachtungszeiträumen. Da oft hohe Rezidivraten und auch frühzeitige Rezidive berichtet werden, ist eine Standardisierung dringend erforderlich. Tabelle 14 fasst die Ergebnisse publizierter Fallserien zur Transplantation bei GEP-NET zusammen.

Aus der wissenschaftlichen Literatur lassen sich folgende Kriterien für einen Erfolg einer Lebertransplantation bei hepatisch metastasiertem GEP-NET ableiten, die in ähnlicher Form auch in den Allokationsgrundsätzen (exception priority) für den GEP-NET in den USA (*United Network for Organ Sharing*, UNOS) Anwendung finden:

- nichtresektable, auf die Leber begrenzte Metastasen eines hoch differenzierten GEP-NET (G1 und Ki-67/MIB ≤ 10 %) mit portalvenöser Drainage
- stabile Erkrankung seit > 6 Monaten nach Resektion des Primärtumors und evtl. extrahepatischer Befunde bei SE-Beantragung
- Bestätigung der Transplantationsindikation durch eine NET-Tumorkonferenz

Die bisherigen Ergebnisse der Lebertransplantation bei nichtresektablen Lebermetastasen beziehen sich auf ein individuell selektioniertes Krankengut. Meist wurden die Patienten einer Lebertransplantation nach dem Versagen alternativer Therapieverfahren zugeführt. Als Risikofaktoren für eine hohe Tumorrezidivrate und ein schlechtes Patientenüberleben gelten ein hohes Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, eine Tumorlast in der Leber > 50 %, ein hoher Ki-67-Proliferationsindex, ein nicht resezierter Primärtumor, ein Primärtumor, der nicht im Abstromgebiet der Pfortader liegt, und eine extrahepatische Tumormanifestation [25]. Keiner dieser Prognosefaktoren wurde bisher in einer prospektiven Studie validiert.

Die Richtlinie verzichtet auf die Festlegung einer strikten Altersgrenze aufgrund prinzipieller Überlegungen und der fehlenden Datenlage. Das Ausmaß des Tumorbefalls ist durch Bildgebung nur ungenau zu bestimmen und auch mit modernsten Verfahren werden 50 % der später histologisch gefundenen Metastasen in der primären Bildgebung nicht detektiert [26]. Aufgrund dieser Beobachtung und einer fehlenden Validierung des Einflusses der hepatischen Tumorlast auf das Rezidivrisiko nach Transplantation wird die Tumormasse nicht als Kriterium

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

angewendet. Entscheidend ist aber eine Begrenzung der Metastasen ausschließlich auf die Leber. Die Beurteilung der Lebermetastasierung erfolgt mit einer Computertomografie mit einem triphasischen Kontrastmittel (KM-CT) und/oder einer Magnetresonanztomografie (MRT) mit leberspezifischem Kontrastmittel (KM). Da Metastasen außerhalb der Leber schwer zu detektieren sind, werden hier funktionelle nuklearmedizinische Verfahren eingesetzt. Der Ausschluss extrahepatischer Metastasen erfolgt durch Positronenemissionstomografie (PET) oder Somatostatinrezeptor-Szintigrafie oder DOTA/DOTATOC-Szintigrafie. Die Beschränkung auf GEP-NET mit portalvenöser Drainage (Lebermetastasen eines NET ausgehend von tiefem Rektum, Ösophagus, Lunge, Nebenniere und Schilddrüse qualifizieren nicht für SE-Punkte) trägt der Tatsache Rechnung, dass hier die Metastasierungswege nicht portal, sondern über die systemische Zirkulation eine hohe Wahrscheinlichkeit nichthepatischer Metastasierungen bedingen. Eine biologisch stabile Tumorerkrankung, die eine hohe Aussicht auf Rezidivfreiheit nach Lebertransplantation nahelegt, zeichnet sich dadurch aus, dass mindestens 6 Monate vor der Listung und nach Primärtumorentfernung (und ggfs. z. B. Lymphknotenentfernung) kein Progress der Erkrankung eintritt.

- Die Re-Zertifizierung erfolgt alle 3 Monate nach Maßgabe des NET-Boards durch ein geeignetes bildgebendes Verfahren.
- Das Auftreten einer extrahepatischen Progression (z. B. Lymphknotenpositivität) führt zur Delistung. Nach einem 6-monatigen extrahepatisch tumorfreien Intervall ist eine erneute Listung möglich.
- Das Auftreten extrahepatischer Metastasen in soliden Organen (z. B. Lunge, Knochen) führt zum permanenten Ausschluss von der Lebertransplantation.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung erfordert die Betreuung eines gelisteten Patienten 3-monatige Kontrollen, deren Modalität je nach der Biologie des Tumors durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz diskutiert und festgelegt wird. 3 Monate entsprechen damit auch dem Re-Zertifizierungszeitraum. In diesem Zeitraum kann es zum Progress der Erkrankung kommen, der einen Transplantationserfolg infrage stellen kann. Daher wird der Patient bei Auftreten von extrahepatischen Tumormanifestationen von der Liste genommen. Kann allerdings durch chirurgische oder medikamentöse Verfahren erneut eine extrahepatische Tumorfreiheit erreicht werden, gilt wiederum das zweite Listungskriterium und eine erneute Listung ist möglich. Ein permanenter Ausschlussgrund von der Lebertransplantation im Falle des GEP-NET sind alle Metastasen in soliden Organen, einzige Ausnahme ist die Leber bei Tumoren mit portalvenöser Drainage wie oben ausgeführt, bei denen die Prognose unter Beachtung der anderen genannten Faktoren günstig ist.

Eine Analyse der UNOS-Datenbank zeigt, dass HCC-Patienten und NET-Patienten mit Lebermetastasen ein vergleichbares Überleben nach Lebertransplantation aufweisen (150 NET vs. 4693 HCC) [14]. Basierend auf diesen Daten und analog zur Verfahrensweise bei UNOS erscheint daher ein initialer matchMELD von 15 % und eine Höherstufung alle 3 Monate um 10 % 3-Monats-Mortalität gerechtfertigt. Die damit verbundene Wartezeit ist bei einem biologisch langsam wachsenden Tumor vertretbar. Anders als beim HCC ist die Zahl der GEP-NET geringer und dadurch der Effekt auf die Allokation gering, zumal aktuell die meisten GEP-NET-Patienten über eine NSE (non-standard exception) transplantiert werden, die den gleichen initialen matchMELD und die gleiche Progression anwendet. Es wird wichtig sein, den Effekt dieser Richtlinie zum GEP-NET festzustellen und die Ergebnisse auszuwerten, um die Frage zu beantworten, ob und wie Patienten – wie es die verfügbaren publizierten Fallserien vermuten lassen – von der Lebertransplantation profitieren. Neben der interdisziplinären Aufstellung des Behandlungsteams einschließlich NET-Tumorkonferenz ist die eingangs genannte Bedingung der Partizipation im Rahmen des deutschen NET-Registers zur Sicherstellung dieses Punktes wichtig.

Derzeit liegen keine randomisierten, prospektiven Studien vor, ob die Lebertransplantation für Patienten mit nichtresektablen Lebermetastasen eines GEP-NET einen Überlebensvorteil im Vergleich zu alternativen nichtchirurgischen oder multimodalen Therapien darstellt. Aktuell werden allerdings ohne definierte Kriterien für die Indikationsstellung und das Management von GEP-NET in der Transplantationsmedizin Patienten in der Kategorie der NSE-Priorität transplantiert. Mit den hier eingeführten SE-Kriterien wird die Möglichkeit geschaffen, die-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

jenigen Patienten mit einer vermutlich guten Prognose unter standardisierten und transparenten Kriterien einer Lebertransplantation zuzuführen. Außerhalb dieser SE-Kriterien sollten keine Lebertransplantationen beim GEP-NET durchgeführt werden. Die erfolgten Transplantationen sollen zur Qualitätssicherung und Weiterentwicklung der Richtlinie zentral im deutschen NET-Register dokumentiert werden.

Literatur

1 Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG-Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation, in: Deutsches Ärzteblatt 2016: 20

2 Modlin IM et al (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 9(1): 61–72

3 Oberg K et al (2012) Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23(Suppl 7): 124–130

4 Schott M et al (2011) Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. Dtsch Arztebl Int 108(18): 305–312

5 Pape UF et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95(2): 135–156

6 Pavel M et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 95(2): 157–176

7 Salazar R et al (2012) ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. Neuroendocrinology 95(2): 71–73

8 Ahmed A et al (2009) Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. Endocr Relat Cancer 16(3): 885–894

9 Givi B et al (2006) Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. Surgery 140(6): 891–897; discussion 897–898

10 Caplin ME et al (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 371(3): 224–233

11 Rinke A et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27(28): 4656–4663

12 Frilling A et al (2009) Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. Br J Surg 96(2): 175–184

13 Nguyen NT et al (2011) Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. Int J Hepatol: 742890

14 Gedaly R et al (2011) Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. Arch Surg 146(8): 953–958

15 Le Treut YP et al (1997) Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. Ann Surg 225(4): 355–364

16 Lehnert T (1998) Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. Transplantation 66(10): 1307–1312

17 Le Treut YP et al (2008) Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. Am J Transplant 8(6): 1205–1213

18 Rosenau J et al (2002) Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. Transplantation 73(3): 386–394

19 Sher LS et al (2015) Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. J Surg Oncol 112(2): 125–132

20 Le Treut YP et al (2013) Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. Ann Surg 257(5): 807–815

21 Olausson M et al (2007) Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Liver Transpl 13(3): 327–333

22 Frilling A et al (2006) Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. Liver Transpl 12(7): 1089–1096

23 Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J (2007) Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? J Hepatol 47(4): 460–466

24 Nobel YR, Goldberg DS (2015) Variable Use of Model for End-Stage Liver Disease Exception Points in Patients with Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver and Its Impact on Patient Outcomes. Transplantation 99(11): 2341–2346

25 Fan ST et al (2015) Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. HPB (Oxford) 17(1): 23–28

26 Elias D et al (2010) Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a “thin slice” pathological examination: they are many more than you think. Ann Surg 251(2): 307–310

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Lebermetastasenchirurgie und Peritonealkarzinose

A. Novotny, M. Albertsmeier, M. Martignoni, M. Guba, M. K. Angele

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET), insbesondere jene pankreatischen oder intestinalen Ursprungs, sind häufig bereits bei Diagnosestellung metastasiert. Das Vorhandensein von Metastasen stellt den wichtigsten Prognosefaktor nach der Tumorgraduierung dar [1–3]. Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Leber und/oder Lymphknoten [4].

Nach aktueller Datenlage aus europäischen Schwerpunktzentren sind 44 % bis 73 % aller GEP-NET bei Diagnosestellung bereits metastasiert [5–7]. Diese relativ hohen Metastasierungsraten mögen jedoch Ergebnis einer gewissen Patientenselektion aufgrund des Zentrumseffekts sein. In der größten US-amerikanischen epidemiologischen Datenbank (SEER) wird der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung mit 27 % angegeben [3].

Das Vorhandensein von Fernmetastasen scheint neben dem Tumorstadium (T-Stadium) auch von der Tumorgraduierung (G1: 21 %, G2: 30 %, G3: 50 %) und der Primärtumorlokalisation (Pankreas: 64 %, Zökum: 44 %, Kolon: 32 %, Dünndarm: 30 %) abzuhängen. Die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) metastasierter NET G1–G2 betrug in der aktuellsten Auswertung der SEER-Datenbank 35 % und < 5 % bei schlecht differenzierten (G3) NET/NEC [3]. In spezialisierten Zentren übersteigt die 5-JÜR metastasierter NET des Mitteldarmes jedoch 50 % [5, 8–10], während bei metastasierten P-NET von 5-JÜR zwischen 40 % und 60 % berichtet wird [5, 11, 12].

Negative Prognosefaktoren im Stadium IV sind, neben dem Vorhandensein von allgemeinen Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen und ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, eine Karzinoid-Herzerkrankung, das Vorhandensein von Knochenmetastasen [8], eine hohe Tumorlast bzw. eine hohe Anzahl von Metastasen in der Leber, schnelles Tumorwachstum und das Vorhandensein von extrahepatischen Fernmetastasen [2, 13–16]. Auch scheinen sehr hohe Chromogranin-A(CgA)-Serumspiegel mit einem schlechten Überleben assoziiert zu sein [17–19]. Metastasierte NEC G3 haben generell eine schlechte Prognose, unabhängig vom Vorliegen von Lebermetastasen [20].

Zur Therapie eines Lokalrezidivs eines GEP-NET nach bereits erfolgter primärer Resektion oder isolierter metachroner Metastasen gibt es keine Daten aus prospektiven, randomisierten Studien. Die Datenlage, wie sie sich anhand retrospektiver Studien und Expertenmeinungen darstellt, lässt jedoch Empfehlungen der Kategorie 2A (niedriges Evidenzlevel, einheitlicher Konsens) nach den Kriterien des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) bezüglich der allgemeinen chirurgischen Prinzipien der Behandlung eines solchen Falles zu (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf). Hierbei sei nochmals darauf hingewiesen, dass sich diese Konzepte auf NET G1/G2 beziehen; bei metastasierten NEC oder G3-NET sind ausgedehnte chirurgische Resektionen in der Regel nicht sinnvoll:

- Eine Resektion des Lokalrezidivs und/oder isolierter Fernmetastasen sollte immer angestrebt werden, wenn eine komplette Entfernung technisch möglich ist und der Allgemeinzustand des Patienten es erlaubt. Dies gilt auch für Metastasen, die sich ggf. primär als technisch irresektabel darstellten, jedoch durch ein gutes Ansprechen auf eine nichtchirurgische Therapie resektabel wurden.
- Ein palliativchirurgisches Vorgehen im Sinne eines Tumordebulkings stellt eine Alternative zu lokoregionalen Therapien dar und kann bei therapierefraktären funktionalen Tumoren (systemische Effekte) sinnvoll sein. Bei nichtfunktionalen Tumoren kann ein Tumordebulking bei Vorliegen von lokalen Symptomen und fehlendem Tumorprogress über 6 Monate in Erwägung gezogen werden [4].
- Eine chirurgische Resektion progredienter Läsionen kann im Einzelfall auch bei gemischtem Therapieansprechen auf systemische Therapien eine Option sein. Ein solcher Individualentscheid sollte jedoch nur im interdisziplinären Konsens (NET-Tumorboard) getroffen werden.

Zur Anwendung kommen hier, je nach Lokalisation des Tumorrezidivs bzw. der Metastase, die etablierten chirurgisch-onkologischen Techniken, wie sie auch bei der Resektion des Primärtumors zur Anwendung kommen (siehe dort). Aufgrund der zu erwartenden Verwachsungen nach bereits erfolgter

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Primäroperation sind diese Eingriffe jedoch in der Regel technisch anspruchsvoller und entsprechend zeitaufwändiger. Demnach sollten sie in einem Zentrum mit entsprechender Expertise in der chirurgischen Behandlung von GEP-NET durchgeführt werden.

Bevor ein Patient als irresektabel eingestuft und auf die palliative Behandlungsschiene verwiesen wird, sollte eine interdisziplinäre Re-Evaluation des Falles in einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Dies gilt besonders für Rezidive im Bereich der Mesenterialwurzel, welche sich oft als gefäßumscheidende Lymphknotenkonglomerate mit begleitender desmoplastischer Reaktion des Mesenteriums darstellen. Hierbei handelt es sich in der Regel – im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren – um eine Ummauerung der Gefäße und nicht um eine tatsächliche Tumorinvasion der Gefäßwand, sodass dies bei NET nicht unbedingt Irresektabilität bedingt [21].

Die klinischen Symptome, wie partielle intestinale Obstruktion und/oder mesenteriale Ischämie, sind oft schwer von anderen gastrointestinalen Symptomen wie beim Karzinoidsyndrom zu unterscheiden.

Die chirurgische Therapie dieser Läsionen ist sehr aufwändig, da sie eine vorsichtige Dissektion und Dekompression der Mesenterialgefäße erfordert [22, 23]. Auch kann im Einzelfall durch nichtchirurgische Therapieverfahren eine Regression des Befundes herbeigeführt werden, was ihn dann sekundär chirurgisch angehbar macht [24–26]. Wenn technisch ohne größeren Aufwand durchführbar und nicht bereits im Rahmen des Primäreingriffs erfolgt, sollte im Rahmen des Rezidiveingriffs im Hinblick auf eine eventuelle zukünftige selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder transarterielle Chemoembolisation (TACE) eine Cholezystektomie durchgeführt werden, um die Komplikation einer Gallenblasennekrose zu vermeiden [27]. Der früher oft als Argument für die prophylaktische Cholezystektomie ins Feld geführte cholestasefördernde Effekt der Somatostatinanaloga scheint de facto weniger ausgeprägt zu sein als zunächst angenommen [28].

Lebermetastasenchirurgie

Aufgrund der Tendenz der NET, präferenziell in die Leber zu metastasieren, kommt der Behandlung von Lebermetastasen eine besondere Bedeutung zu. Im Speziellen das Vorhandensein von Lebermetastasen ist ein wichtiger Prognoseparameter. Es konnte gezeigt werden, dass das Überleben von Patienten mit Lebermetastasen im Vergleich zu jenen ohne Leberbeteiligung deutlich schlechter war [16, 29, 30]. Für Gastrinome konnte gezeigt werden, dass sich auch die Ausprägung des Leberbefalls auf das Überleben auswirkt (10-JÜR von 16 % für eine diffuse Lebermetastasierung vs. 80 % für eine limitierte Lebermetastasierung mit < 5 Metastasen pro Leberlappen, 85 % für das metachrone Auftreten von Lebermetastasen) [31]. Der generell negative prognostische Einfluss von Lebermetastasen ist unabhängig vom Primärtumorsitz, wenn auch abhängig von der Lokalisation des Primärtumors eine Fernmetastasierung unterschiedlich häufig zu beobachten ist (s. o.).

Das klinische Erscheinungsbild von hepatisch metastasierten GEP-NET ist von der exzessiven Produktion von Hormonen und/oder Monoaminen durch die Tumorzellen geprägt, welche entsprechend typische Syndrome zur Folge haben (z. B. Karzinoidsyndrom, Zollinger-Ellison-Syndrom etc.). Bei Patienten mit funktionell nicht aktiven Tumoren ist die Symptomatik meist durch den raumfordernden Effekt der Lebermetastasen selbst bedingt (z. B. unspezifische Abdominalbeschwerden, Gewichtsverlust etc.), dementsprechend werden sie oft zufällig diagnostiziert (Sonografie der Leber bei laborchemischer Erhöhung der Cholestaseparameter im Routinelabor). Patienten mit funktionell inaktiven Tumoren werden in der Hälfte der Fälle durch die hepatische Metastasierung auffällig [16].

Eine *Voraussetzung für die Lebermetastasenchirurgie* ist das Vorliegen eines gut oder mäßig differenzierten Tumors (NET G1/G2). Hierbei ist bei technischer Resektabilität, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors, ein kurativer Ansatz zugrunde zu legen [20, 32]. Bei Vorliegen von Lebermetastasen eines NEC oder G3-NET wird die Metastasenresektion im Allgemeinen nicht empfohlen [33], kann aber im Individualentscheid bei Vorliegen von isolierten, gut resektablen Metastasen erwogen werden [20].

Der Nutzen der Lebermetastasenchirurgie bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Verbesserung der Lebensqualität ist in der Literatur gut dokumentiert. Eine komplette Resektion der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lebermetastasen (R0/R1) von NET des Mittel- und Hinterdarms war in allen Serien mit einem besseren Langzeitüberleben verknüpft [34–37]. Hierbei wird von 5-JÜR von 60–80 % berichtet, während Patienten unter konservativer Therapie 5-JÜR von nur 30 % erreichten [38, 39]. Da jedoch zu diesem Thema prospektive Studien fehlen, sind diese Daten natürlich in Hinblick auf eine gewisse Patientenselektion für eine chirurgische Therapie (besserer AZ, weniger weit fortgeschrittene Tumorerkrankung etc.) vorsichtig zu interpretieren. Die berichteten Mortalitätsraten sind mit 0–5 % relativ niedrig und auch die Morbiditätsraten um 30 % sind akzeptabel [20]. Die spezifischen Symptome im Falle eines funktionell aktiven Tumors zeigten nach operativer Therapie bei 95 % der Patienten eine Besserung [40].

Von *Steinmüller* et al. wurden drei unterschiedliche Muster des metastatischen Leberbefalls beschrieben, welche es in Hinblick auf das weitere Therapiekonzept zu unterscheiden gilt [32]:

- A: Lebermetastasen in einem Leberlappen oder auf zwei benachbarte Segmente beschränkt (20–25 % der Fälle); in der Regel chirurgisch resektabel;
- B: Lebermetastasen mit einem „komplexen Befallsmuster"; z. B. Befall hauptsächlich auf einen Leberlappen beschränkt, jedoch kleine Satellitenherde im kontralateralen Leberlappen (10–15 % der Fälle); meist einer chirurgischen Therapie zugänglich, evtl. in Kombination mit ablativen Verfahren;
- C: diffuse, multifokale Lebermetastasen (60–70 % der Fälle); in der Regel keine chirurgische Indikation;

Zur Abschätzung der intrahepatischen Ausdehnung der Metastasen ist die Durchführung einer MRT der Leber zu empfehlen [41]. Neben der Kenntnis des intrahepatischen Befallsmusters sollte vor einer chirurgischen Therapie eine histologische Sicherung mit immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen (siehe dort) angestrebt werden. Des Weiteren sollte ein Staging bezüglich der Ausdehnung des Primärtumors und eventueller extrahepatischer Metastasen (siehe dort) durchgeführt werden. Ergänzt wird das präoperative Staging ggfs. durch laborchemische Untersuchungen zur Funktionalität, eine Bestimmung von Tumormarkern und/oder eine humangenetische Diagnostik zur Suche nach vererblichen Syndromen [20].

Für eine Lebermetastasenresektion in *kurativer Zielsetzung* sollte es sich um einen gut differenzierten NET handeln (G1/G2) und es sollten keine Hinweise auf extrahepatische Metastasen und/oder das Vorliegen einer diffusen oder irresektablen Peritonealkarzinose in der Bildgebung (CT, PET/CT) bestehen. Zudem sollte präoperativ eine Karzinoid-Herzerkrankung mittels Herzecho ausgeschlossen werden. Die zu erwartende Mortalität sollte 5 % nicht übersteigen. Ein resektabler Primärtumor sollte, wenn noch nicht erfolgt, abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten im Rahmen desselben Eingriffs oder ggfs. zweizeitig reseziert werden.

Abbildung 13 zeigt den Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei Vorliegen von Lebermetastasen eines NET ohne extrahepatische Manifestation, angelehnt an die aktuellen ENETS Consensus Guidelines [4].

Die *Art des chirurgischen Eingriffs* hängt nicht nur von technischen Gesichtspunkten wie Anzahl der Lebermetastasen und deren Lokalisation in Bezug auf relevante intrahepatische Strukturen ab, sondern auch vom Volumen und der Qualität des verbleibenden Leberparenchyms. Die laborchemische Syntheseleistung und der intraoperative Aspekt des Lebergewebes lassen Rückschlüsse auf die Qualität des verbleibenden Lebergewebes zu. Im Zweifel kann hier auch eine Biopsie mit histopathologischer Untersuchung weiterhelfen (Steatosegrad etc.). Zusätzlich können hier Leberfunktionstests (z. B. ICG-Clearance, C-13-Methacetin-Atemtest etc.) hilfreich sein. Im Falle einer gesunden Leber können bis zu 65–70 % des gesamten Lebervolumens entfernt werden, ohne eine hepatische Insuffizienz zu induzieren [42, 43].

Die klassischen anatomischen Segmentresektionen und Hemihepatektomien sowie atypischen Resektionen können in diesem Zusammenhang auch mit intraoperativen ablativen Verfahren, wie der HFTT, Mikrowellenablation oder IRE (irreversible Elektroporation), kombiniert werden. Die Verwendung der intraoperativen Sonografie ist zur Detektion okkulter Metastasen, Lokalisation tiefliegender Metastasen und Überwachung der Ablation essenzieller Bestandteil des Eingriffs. Bei unilobärem Befall und zu kleiner Restleber stehen Verfahren wie die Pfortaderembolisation oder Pfortaderligatur auf der befallenen Seite zur Hypertrophieinduktion der Restleber im Rahmen der Resektion des Primärtumors zur Verfügung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

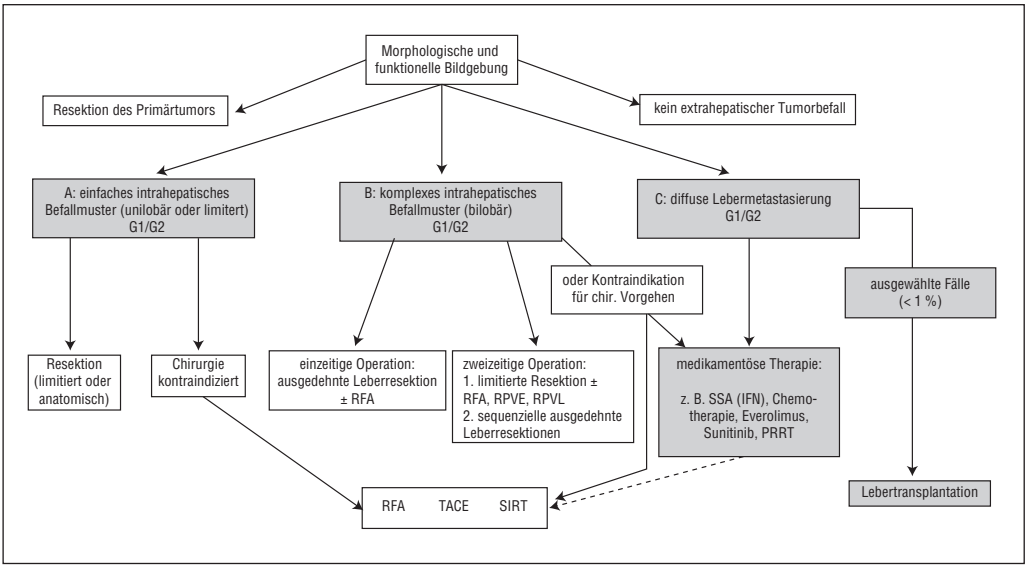


Abbildung 13. Behandlungsalgorithmus für Lebermetastasen ohne extrahepatische Tumormanifestation [4]. SSA: Somatostatinanaloga, RFA: Radiofrequenzablation, RPVE: Embolisation der rechten Portalvene, RPVL: Ligatur der rechten Portalvene, PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, SIRT: selektive interne Radiotherapie.

Auch zweizeitige Resektionen mit zunächst Sanierung einer Seite und intraoperativer Pfortaderligatur der Gegenseite mit diffusem Befall sind im Einzelfall zur kompletten Sanierung der Leber möglich [32]. Dieses Ziel kann ebenfalls mit sequenziellen Leberresektionen erreicht werden, für welche eine zum Ersteingriff vergleichbare Mortalität und Morbidität gezeigt werden konnte [44–46]. Zum Erreichen einer noch schnelleren Hypertrophie eines Leberlappens ist die sog. ALPPS-Methode (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), die Kombination der Pfortaderligatur mit einem In-Situ-Split [47], beschrieben. Die Anwendung dieser Verfahren setzt jedoch eine entsprechende Expertise voraus und kann deshalb nicht landläufig empfohlen werden. In ausgesuchten Fällen kann auch ein initial irresektabler Befund nach Downstaging in einem interdisziplinären Konzept einer chirurgischen Resektion zugänglich werden [24–26].

Die *zeitliche Abfolge der chirurgischen Eingriffe* orientiert sich beim mehrzeitigen Vorgehen daran, ob es sich um synchrone oder metachrone Metastasen handelt. Im Falle unilobärer Metastasen kann die Leberresektion mit nur gering erhöhtem operativem Risiko zusammen mit der Resektion des Primärtumors erfolgen [33, 38]. Im Falle ausgedehnter oder komplexer Leberresektionen ist zur Reduktion des operativen Risikos ein zweizeitiges Vorgehen zu bevorzugen (z. B. zunächst Resektion des Primärtumors und der linksseitigen Lebermetastasen, danach Durchführung einer rechtsseitigen Hemihepatektomie 8–9 Monate später zur Entfernung der rechtsseitigen diffusen Metastasierung) [44, 48, 49]. Metachrone Metastasen können in der Regel einzeitig reseziert werden.

Bei allen resezierenden oder ablativen Verfahren bei Patienten mit Karzinoidsyndrom sollte eine spezifische perioperative Therapie mit Somatostatinanaloga erfolgen, um eine intra- oder postoperative Karzinoidkrise zu vermeiden [50, 51].

Nach Lebermetastasenresektion ist leider eine *relativ hohe Rezidivrate* zu beobachten, welche im Median nach 16–20 Monaten auftritt. Nach 5 Jahren ist bei etwa 50–60 % der Patienten ein Rezidiv nachweisbar [32].

Bei Vorliegen irresektabler Lebermetastasen kann dennoch die Resektion des Primärtumors sinnvoll sein, um lokalen Komplikationen wie Ileus, desmoplastische Reaktion des Mesenteriums und Blutungen vorzubeugen. Die weiteren therapeutischen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bemühungen können sich dann voll auf die Lebermetastasen konzentrieren. Empfehlenswert ist hierbei auch die simultane Durchführung einer Cholezystektomie (s. o.).

Für die Entscheidung zur *palliativen Lebermetastasenresektion* ist die Funktionalität des Tumors ein entscheidender Faktor. Bei mit endokrinen Syndromen assoziierten NET wird, wann immer sinnvoll möglich, eine chirurgische Reduktion der Tumormasse angestrebt [20]. Die inkomplette chirurgische Tumorreduktion im Sinne einer R2-Resektion ist nur in Ausnahmefällen indiziert, kann aber in selektionierten Patienten (mit funktionell aktiven Tumoren nach Versagen der medikamentösen Therapie) die Lebensqualität verbessern. In der Literatur wird von einer langanhaltenden Besserung der spezifischen Symptome im Median von 19,3–45,5 Monaten berichtet [37, 40].

Debulking-Operationen umfassen sowohl die Resektion der Lebermetastasen, des Primärtumors und Lymphknotenfiliae als auch offene ablative Therapieverfahren mit dem Ziel, > 90 % des Tumorvolumens zu entfernen [40, 52]. Ein palliatives chirurgisches Vorgehen kann auch im Individualentscheid bei lokaler Schmerzsymptomatik durch die raumfordernde Wirkung der Lebermetastasen oder bei zu erwartenden Problemen bei Progress einzelner Metastasen (z. B. Kompression von Lebervenen oder Pfortader) erwogen werden.

Die Sinnhaftigkeit eines Debulkings bei Patienten mit asymptomatischen neuroendokrinen Lebermetastasen kann nicht abschließend beurteilt werden, da bis dato keine Vergleichsstudien mit systemischen Therapien existieren [4]. In einem systematischen Review von *Saxena* et al. unter Einschluss von 29 Studien und > 1400 Patienten war die Resektion neuroendokriner Lebermetastasen mit einem guten 10-Jahres-Überleben von 42 % vergesellschaftet. Das progressionsfreie Überleben nach 10 Jahren betrug jedoch nur 1 % [53]. Dies unterstreicht den letztlich palliativen Charakter der Lebermetastasenchirurgie neuroendokriner Tumoren.

Peritonealkarzinose

In einer Auswertung der US-amerikanischen SEER-Datenbank von 2003 wird die Prävalenz der Peritonealkarzinose bei Patienten mit intestinalen NET (in diesem Fall Karzinoiden) mit 13,6 % angegeben [54]. Die beiden in der Literatur publizierten Serien von 1996 und 2008 überblicken insgesamt 48 Fälle von Patienten mit peritoneal metastasierten NET und berichten von einer Prävalenz von 10 bzw. 33 % [55, 56]. Hierbei handelte es sich überwiegend um Tumoren des Mitteldarmes (73 bzw. 54 % der Fälle). Etwa die Hälfte der Patienten war klinisch asymptomatisch oder zeigte unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein. Der peritoneale Befall wird folglich in den meisten Fällen nicht klinisch, sondern im Rahmen bildgebender Untersuchungen oder während der chirurgischen Exploration diagnostiziert [57]. Hierbei sind mit den bildgebenden Standardverfahren (CT, MRT, PET) in der Regel erst peritoneale Knoten > 1 cm morphologisch darstellbar [58]. In neueren umfangreichen Serien wurden mit ca. 17 % ähnliche Prävalenzraten berichtet [7, 59].

Zur intraoperativen Dokumentation der Ausdehnung des intraabominellen Befalls wird entsprechend der ENETS Consensus Guidelines [60] der „abdominal gravity PC score“ (GPS) (Tabelle 15) empfohlen, da eine peritoneale Metastasierung von NET in der Regel mit lymphatischen und anderen Fernmetastasen, vor allem Lebermetastasen, einhergeht. Demnach umfasst der GPS neben der Klassifikation der lymphatischen Metastasierung auch die Ausdehnung der Lebermetastasierung und des peritonealen Befalls nach der Gilly-Klassifikation [61] (Tabelle 16).

Die Datenlage zur chirurgischen Therapie einer peritonealen Metastasierung ist noch dünner als jene für die Lebermetastasenchirurgie. Eine chirurgische Therapie sollte jedoch aus folgenden Gründen in Betracht gezogen werden [60]:

- Vermeidung einer Darmobstruktion oder Invagination
- Vermeidung der Folgen einer Desmoplasie des Mesenteriums mit Retraktion und Ummauerung viszeraler Gefäße
- Vermeidung einer Rektumkompression von extern durch Abtropfmetastasen im Douglasraum
- Vermeidung einer gastrointestinalen Tumorblutung
- Vermeidung einer segmentalen portalen Hypertension (Obstruktion der Milzvene)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 15. Von der ENETS vorgeschlagenes GPS-System zur Klassifikation des intraabdominellen Tumorbefalls basierend auf der Assoziation von Peritonealkarzinose (PC) mit Lymphknotenmetastasen und Lebermetastasen [60].

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
LK-Metastasen	lokalisiert[a]	regional[b]	fern, intraabdominal (retroperitoneal, Lig. hepatoduodenale)	extraabdominal
Lebermetastasen	kein makroskopischer Befall	ein Lappen, < 5 Herde	beide Lappen, 5–10 Herde	beide Lappen, > 10 Herde
PC[c]	kein makroskopischer Befall	Gilly I–II, resektabel	Gilly III–IV, resektabel	Gilly I–IV, irresektabel
GPS-Grad A: 0–3 Punkte, GPS-Grad B: 4–6 Punkte, GPS-Grad C: 7–9 Punkte				

[a] lokalisiert: erste, an das Tumorareal angrenzende LK-Station
[b] regional: zweites, nachgeschaltetes Lymphabflussgebiet
[c] Die Diagnose PC setzt, zum Ausschluss von Patienten mit nichtmalignem Aszites, den Nachweis von malignen Zellen in der Peritonealbiopsie und/oder eine positive Zytologie voraus.

Tabelle 16. Die Gilly-Klassifikation der Peritonealkarzinose [61] basiert auf der Größe der Tumorknoten und ist, im Vergleich zu anderen gebräuchlichen Klassifikationen, in Bezug auf die peritoneale Ausdehnung vereinfacht (lokalisiert vs. diffus).

Gilly-Stadium	Definition
Stadium 0	kein makroskopisch sichtbarer Befall
Stadium I	Tumorknoten < 5 mm Durchmesser, auf eine Region der Abdominalhöhle beschränkt
Stadium II	Tumorknoten < 5 mm Durchmesser, diffus in der gesamten Abdominalhöhle verteilt
Stadium III	lokalisierter oder diffuser Tumorbefall mit einem Knotendurchmesser zwischen 5 mm und 20 mm
Stadium IV	lokalisierte oder diffuse Tumormassen (> 2 cm Durchmesser)

Patienten mit Gilly-Stadium III und IV haben einen makroskopisch fortgeschrittenen peritonealen Befall, was in der Regel mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Wie auch bei der chirurgischen Behandlung von Lebermetastasen sollte bei der chirurgischen Behandlung der Peritonealkarzinose eine individuelle Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erfolgen [62].

In der größeren der beiden publizierten Serien war die Peritonealkarzinose unbehandelt in 40 % der Fälle direkte Todesursache. Aus diesem Grunde schlagen die Autoren, trotz einer hohen Morbidität von 47 % – hauptsächlich bedingt durch eine simultane Resektion der peritonealen Herde und der Lebermetastasen in der betreffenden Serie –, eine chirurgische Entfernung sowohl der Peritonealkarzinose als auch der Leberfiliae vor, wann immer technisch durchführbar [56]. Dieselbe Gruppe konnte auch zeigen, dass sich das Vorhandensein einer resektablen Peritonealkarzinose mit gleichzeitiger Resektion von Lebermetasten bezüglich des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens nicht signifikant von Patienten unterscheidet, bei welchen nur Lebermetastasen entfernt werden mussten [35].

Ohne von adäquaten Studien untermauert zu sein, geht die *derzeitige Expertenmeinung* dahin, dass eine Resektion der peritonealen Absiedlungen zusammen mit eventuell vorhandenen Lebermetastasen bei akzeptablem operativen Risiko in spezialisierten Zentren zu empfehlen ist [60]. Ein operatives Vorgehen mit zu erwartender niedriger Morbidität sollte bei *Patienten in gutem Allgemeinzustand mit GPS-Grad A oder B* in Betracht gezogen werden (z. B. limitierte Leberresektion und peritoneale Debulking-Operation). Patienten mit Peritonealkarzinose, bei denen zudem eine ausgedehnte Leberresektion nötig ist (z. B. bilobäre Metastasen), qualifizieren nur im Individualentscheid nach interdisziplinärer Evaluation für ein chirurgisches Vorgehen. In einem solchen Fall ist dann eher ein mehrzeitiges Konzept zu bevorzugen [32, 63].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bezüglich des technischen Vorgehens sollte zunächst eine offene Exploration des Abdomens mit Evaluation des Befallsmusters und der Möglichkeit einer makroskopisch vollständigen Resektion erfolgen. Scheint eine solche nicht möglich, kann eine Palliativoperation (z. B. intestinale Umgehungsoperation, Debulking größerer peritonealer Tumorknoten) zur Vermeidung postoperativer lokaler Komplikationen durchgeführt werden [60].

Im *kurativen Ansatz* sollten alle peritonealen Regionen akribisch inspiziert und von Tumorknoten befreit werden. Alle makroskopischen peritonealen Tumorauflagerungen werden hierbei zerstört, wobei auch Elektrokoagulation und Argon-Beamer-Koagulation zur Anwendung kommen können [64]. Einige Strukturen und Organe, wie beispielsweise das große Netz, die Appendix oder die Gallenblase, können hierbei problemlos entfernt werden. Bei Frauen in der Menopause ist es nach entsprechender präoperativer Aufklärung und Einwilligung der Patientin empfehlenswert, beide Ovarien zu entfernen; dies erfolgt bei jüngeren Patientinnen nur bei Tumorbefall. Je nach Befallsmuster wird ggfs. eine Peritonektomie durchgeführt [65, 66].

Nach erfolgter Resektion wird empfohlen, statt Angabe des R-Status das Ausmaß der Zytoreduktion entsprechend des CCR-Status (completeness of cytoreduction) zu dokumentieren [61]:

- CCR-0: keine makroskopischen Tumorknoten mehr sichtbar
- CCR-1: residuelle mikroskopische Tumorknoten < 2,5 mm
- CCR-2: residuelle Tumorknoten zwischen 2,5 mm und 2,5 cm
- CCR-3: residuelle makroskopische Tumorknoten > 2,5 cm

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass bei peritonealen Karzinosen anderer Tumorentitäten (kolorektales Karzinom, Pseudomyxoma peritonei, Ovarialkarzinom) der Hauptprognosefaktor für das Gesamtüberleben nicht das Ausmaß der Peritonealkarzinose vor Resektion war, sondern der CCR-Status nach Resektion [57, 61, 64, 67]. Hierbei war ein CCR-Status von 0 oder 1 nach zytoreduktiver Chirurgie mit einem signifikant besseren Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem CCR-2-Status vergesellschaftet [57, 61, 67]. Im Falle einer peritonealen Karzinomatose neuroendokrinen Ursprungs ist wohl eher ein erreichbarer CCR-0-Status als Voraussetzung für eine sinnhafte zytoreduktive Chirurgie anzusetzen [68]. Dieses Vorgehen scheint sich insbesondere bei einem PCI (peritoneal carcinomatosis index) nach *Sugarbaker* < 20 für GPS-A-Patienten und einige ausgewählte GPS-B-Patienten anzubieten [60, 69]. NET des Ileums oder der Appendix scheinen aufgrund ihrer Tumorbiologie optimale Kandidaten für ein solches Vorgehen. Eine gute Differenzierung und ein langsamer Tumorprogress sind auch hier positive Selektionskriterien für eine chirurgische Therapie [68]. Im Rahmen einer sinnvollen Patientenselektion ist auch intraoperativ das Befallsmuster (nodulär, fusiform, infiltrativ) [68] zu beachten.

Bei GPS-C-Patienten, Patienten mit ausgedehntem Leberbefall, multiplen Metastasenlokalisationen (insbesondere Knochenmetastasen) oder Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und/oder mit schweren Begleiterkrankungen ist eine zytoreduktive Chirurgie peritonealer Herde im Allgemeinen nicht sinnvoll [68]. Das Vorhandensein hormonaler Symptome sollte die Entscheidung zur Durchführung einer zytoreduktiven Chirurgie im Bereich des Peritoneums grundsätzlich nicht beeinflussen, da diese meist auf eine hepatische Metastasierung zurückzuführen und durch die peritoneale Zytoreduktion nicht zu bessern sind. Es bleibt aber festzuhalten, dass irresektable Lebermetastasen eine Kontraindikation zur chirurgischen Zytoreduktion der Peritonealkarzinose darstellen [68].

Die Evidenzlage zur Anwendung einer zusätzlichen HIPEC (hypertherme intraperitonale Chemoperfusion) ist insgesamt spärlich. Die einzige relevante Serie, die zu diesem Thema publiziert wurde, konnte keinen Vorteil für die HIPEC nachweisen und ist durch inhomogene Vergleichsgruppen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt [70]. Die publizierte peritoneale Rezidivrate von 55 % nach 5 Jahren deutet jedoch auf eine im Vergleich zu anderen Tumorentitäten (kolorektale Tumoren etc.) eingeschränkte Wirksamkeit hin [70]. Aus diesem Grunde ist die HIPEC derzeit außerhalb von Studien für peritoneal metastasierte NET nicht zu empfehlen.

Wie auch bei der Lebermetastasenresektion sollte bei Patienten mit Karzinoidsyndrom vor Resektion peritonealer Tumorabsiedlungen eine perioperative Behandlung mit Somatostatinanaloga erfolgen (s. o.).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 La Rosa S, Klersy C, Uccella S et al (2009) Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. Hum Pathol 40(1): 30–40

2 Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J et al (2008) Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 113(2): 256–265

3 Yao JC, Hassan M, Phan A et al (2008) One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26(18): 3063–3072

4 Pavel M, Costa F, Capdevila J et al (2016) ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology 103(2): 172–185

5 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al (2010) Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). Ann Oncol 21(9): 1794–1803

6 Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J et al (2008) Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 15(4): 1083–1097

7 Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D et al (2009) Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. Neuroendocrinology 89(2): 217–222

8 Strosberg J, Gardner N, Kvols L (2009) Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. Neuroendocrinology 89(4): 471–476

9 Ahmed A, Turner G, King B et al (2009) Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. Endocr Relat Cancer 16(3): 885–894

10 Jann H, Roll S, Couvelard A et al (2011) Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. Cancer 117(15): 3332–3341

11 Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K et al (2008) Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. Clin Cancer Res 14(23): 7798–7803

12 Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W et al (2008) Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. Ann Oncol 19(5): 903–908

13 Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27(28): 4656–4663

14 Durante C, Boukheris H, Dromain C et al (2009) Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. Endocr Relat Cancer 16(2): 585–597

15 Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al (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

16 Panzuto F, Nasoni S, Falconi M et al (2005) Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer 12(4): 1083–1092

17 Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M et al (1997) Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. Ann Oncol 8(7): 685–690

18 Ardill JE (2008) Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. Ann Clin Biochem 45(Pt 6): 539–559

19 Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF et al (2010) Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann Surg Oncol 17(9): 2427–2443

20 Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 95(2): 157–176

21 Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D et al (2002) Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. Am Surg 68(8): 667–671; discussion 71–72

22 Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al (2010) The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas 39(6): 753–766

23 Ohrvall U, Eriksson B, Juhlin C et al (2000) Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. World J Surg 24(11): 1402–1408

24 Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W et al (2009) Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. World J Gastroenterol 15(46): 5867–5870

25 Stoeltzing O, Loss M, Huber E et al (2009) Staged surgery with neoadjuvant 90Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor. Langenbecks Arch Surg 395(2): 185–192

26 Whitney R, Tatum C, Hahl M et al (2011) Safety of hepatic resection in metastatic disease to the liver after yttrium-90 therapy. J Surg Res 166(2): 236–240

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

27 Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95(2): 135–156
28 Toumpanakis C, Garland J, Marelli L et al (2009) Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. Aliment Pharmacol Ther 30(7): 733–740
29 Madeira I, Terris B, Voss M et al (1998) Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. Gut 43(3): 422–427
30 Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L et al (2005) Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. Ann Oncol 16(11): 1806–1810
31 Yu F, Venzon DJ, Serrano J et al (1999) Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol 17(2): 615–630
32 Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M et al (2008) Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 87(1): 47–62
33 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al (2016) ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. Neuroendocrinology 103(2): 186–194
34 Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J (2003) Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. J Am Coll Surg 197(1): 29–37
35 Elias D, Lasser P, Ducreux M et al (2003) Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. Surgery 133(4): 375–382
36 Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al (2000) Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? J Am Coll Surg 190(4): 432–445
37 Chen H, Hardacre JM, Uzar A et al (1998) Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? J Am Coll Surg 187(1): 88–92; discussion 3
38 Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al (2005) Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg 241(5): 776–783; discussion 83–85
39 Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A et al (2005) Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases. J Chir (Paris) 142(4): 208–219
40 Sarmiento JM, Que FG (2003) Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am 12(1): 231–242
41 Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology 90(2): 167–183
42 Hemming AW, Reed AI, Howard RJ et al (2003) Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. Ann Surg 237(5): 686–691; discussion 91–93
43 Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R et al (2003) The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? Liver Transpl 9(9): S18–25
44 Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P et al (2001) Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. World J Surg 25(6): 689–692
45 Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M et al (1994) Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol 12(7): 1491–1496
46 Adam R, Bismuth H, Castaing D et al (1997) Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 225(1): 51–60; discussion 2
47 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al (2012) Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg 255(3): 405–414
48 Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al (2004) A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Ann Surg 240(6): 1037–1049; discussion 49–51
49 Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK et al (2003) Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. J Am Coll Surg 197(1): 164–170
50 Oberg K, Kvols L, Caplin M et al (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
51 Farling PA, Durairaju AK (2004) Remifentanil and anaesthesia for carcinoid syndrome. Br J Anaesth 92(6): 893–895
52 Ahlman H, Wangberg B, Jansson S et al (2000) Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Digestion 62(Suppl 1): 59–68
53 Saxena A, Chua TC, Perera M et al (2012) Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. Surgical oncology 21(3): e131–e41
54 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97(4): 934–959
55 Vasseur B, Cadiot G, Zins M et al (1996) Peritoneal carcinomatosis in patients with digestive endocrine tumors. Cancer 78(8): 1686–1692
56 Elias D, Sideris L, Liberale G et al (2005) Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis from well-dif-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ferentiated digestive endocrine carcinomas. Surgery 137(4): 411–416
57 Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ et al (2006) Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. Ann Surg 243(2): 212–222
58 Dromain C, de Baere T, Lumbroso J et al (2005) Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 23(1): 70–78
59 Norlén O, Stålberg P, Öberg K et al (2012) Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. World J Surg 36(6): 1419–1431
60 Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G et al (2010) ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 91(4): 333–340
61 Gilly FN, Cotte E, Brigand C et al (2006) Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. Eur J Surg Oncol 32(6): 597–601
62 Sugarbaker PH (2005) A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Semin Oncol 32(6 Suppl 9): S68–73
63 Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O et al (2008) Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. Ann Surg 247(4): 659–665
64 Glehen O, Osinsky D, Beaujard AC et al (2003) Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies. Surg Oncol Clin N Am 12(3): 729–739, xiii
65 Sugarbaker PH (2004) Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. Oncology (Williston Park) 18(2): 207–219; discussion 220–222, 227–228, 230
66 Sugarbaker PH (2004) Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. Oncology (Williston Park) 18(1): 51–59
67 Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al (2003) Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 21(20): 3737–3743
68 De Mestier L, Lardiere-Deguelte S, Brixi H et al (2015) Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 101(2): 105–111
69 Au JT, Levine J, Aytaman A et al (2013) Management of peritoneal metastasis from neuroendocrine tumors. J Surg Oncol 108(6): 385–386
70 Elias D, David A, Sourrouille I et al (2014) Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). Surgery 155(1): 5–12

Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie: Interventionelle Radiologie – lokal ablative und lokoregionäre Verfahren hepatischer Filiae bei NET

P. M. Paprottka, C. G. Trumm, K. Scheidhauer, A. R. Haug, M. Dobritz, T. K. Helmberger

Das Spektrum der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Durch den Einsatz aggressiver lokaler Behandlungsmethoden konnte eine wesentliche Verbesserung der klinischen Symptome sowie des Überlebens gezeigt werden. Leider sind jedoch nur circa 10–25 % der Patienten einer primären chirurgischen Resektion zugänglich [1].

Die bildgesteuerte perkutane Tumorablation zur lokalen Behandlung einzelner bzw. weniger nicht resektabler bzw. operabler primärer und sekundärer maligner Lebertumoren hat in den letzten Jahren daher zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zu den bildgesteuerten lokalen Ablationsverfahren zählen insbesondere die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA).

Durch transarterielle Therapien wie die blande Embolisation (TAE) und die Chemoembolisation (TACE) konnte bei Patienten mit multiplen neuroendokrinen Lebermetastasen bereits eine Verlängerung des Überlebens sowie eine Besserung der klinischen Symptome erreicht werden [1–5]. Zudem scheinen bei fachgerechter Durchführung der Radioembolisation (RE, Synonym „selektive interne Strahlentherapie“, SIRT) [6, 7] die akuten und subakuten Toxizitäten deutlich geringer ausgeprägt als bei anderen Embolisationsverfahren der Leber zu sein [8–11].

Allgemein gültige Therapieregime zur Behandlung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren gibt es gegenwärtig nicht. Die Wahl des für den Patienten jeweils geeignetsten Therapieverfahrens sollte in einem interdisziplinären Team (Tumorboard) erfolgen. Dabei sind die interventionell-radiologischen Verfahren nicht als Konkurrenz zu einem chirurgischen oder systemischen Vorgehen zu sehen, sondern erweitern das Armamentarium der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, aus dem für jeden Patienten, angepasst an den Krankheitsverlauf, einzelne oder verschiedene Methoden in Kombination ausgewählt werden können.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abhängig von der Zielsetzung (Palliation oder Symptomreduktion vs. Debulking zur Konditionierung für ein operatives Vorgehen) können somit unterschiedliche Therapieregime abgeleitet werden. Dabei sollte für Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren ein besonderes Augenmerk auf die Symptomreduktion gelegt werden. Abhängig von der Tumorlast der Leber, dem Vorliegen extrahepatischer Metastasen und dem Performancestatus des Patienten stehen als etablierte bildgesteuerte interventionell-radiologische Verfahren zur lokalen Tumorablation RFA/MWA und zur lokoregionären Tumorablation bei multiplen Lebermetastasen die transarteriell durchgeführten Verfahren ([Chemo] embolisation, Radioembolisation) zur Verfügung.

Lokal ablative Verfahren: RFA/MWA

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden mehrere bildgesteuerte Methoden der thermischen Tumorablation wie RFA/MWA klinisch getestet. Die RFA ist als Verfahren mit der größten verfügbaren wissenschaftlichen Datengrundlage etabliert bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) im Frühstadium, wenn weder eine Lebertransplantation noch eine chirurgische Resektion möglich ist. Überdies entwickelt sich die RFA zunehmend zur Behandlungsalternative bei inoperablen Patienten mit einer limitierten hepatischen Metastasierung [12]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei sorgfältiger Patientenauswahl die RFA eine komplette Tumorablation ermöglicht und so das Gesamtüberleben verlängert werden kann.

Die perkutane Alkoholinstillation (PEI) sowie die Kryoablation haben als lokal ablative Verfahren zur Behandlung primärer und sekundärer maligner Lebertumoren weitgehend an Bedeutung verloren. Während die PEI bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms aufgrund schlechterer Ansprechraten weitgehend durch die RFA ersetzt wurde, zeichnet sich die Kryoablation gegenüber der RFA nachteilig vor allem durch höhere Komplikationsraten wie Nachblutungen aufgrund größerer Sondendurchmesser und der fehlenden Koagulation kleinerer Gefäße aus.

Den perkutan einsetzbaren Thermoablationsverfahren (RFA, MWA) ist gemeinsam, dass Gewebe durch die eingebrachte Energie auf 60–100°Celsius erhitzt und durch die eintretende Koagulationsnekrose irreversibel zerstört wird.

Das Wirkprinzip der RFA im Besonderen besteht in einer Wärmeinduktion durch hochfrequenten Wechselstrom, der eine Ionenbewegung in der Umgebung der Ablationselektrode auslöst und somit Reibungswärme verursacht. Über Konduktion breitet sich die Wärme auf umgebendes Gewebe aus. Das Ausmaß der thermischen Schädigung hängt dabei sowohl von der erreichten Gewebetemperatur als auch von der Einwirkdauer ab. Eine Gewebserhitzung auf 50–55 °C für 4 bis 6 Minuten hat einen irreversiblen Zellschaden zur Folge. Im Temperaturbereich zwischen 60 und 100 °C wird eine nahezu sofortige Koagulationsnekrose des Gewebes induziert. Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der RF-Ablationselektroden können inzwischen Ablationsareale von 5–7 cm Durchmesser erreicht werden.

Die Indikation zur Durchführung einer RFA/MWA wird von der Fachgesellschaft (*Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe*) für gegeben angesehen, wenn bis zu fünf Lebermetastasen vorliegen, wobei der Maximaldurchmesser der einzelnen Läsionen jeweils nicht über 3 cm liegen sollte. Ferner besteht eine RFA-Indikation, wenn eine chirurgische Resektion der Lebermetastasen nicht möglich ist bzw. der Patient ein hohes Risikoprofil im Hinblick auf eine Operation in Vollnarkose hat [13].

Die Kontraindikationen der RFA/MWA umfassen eine aktive Infektion, eine therapierefraktäre Koagulopathie, einen ausgeprägten Aszites, eine intrahepatische Cholestase, eine vorliegende biliodigestive Anastomose (relativ, aufgrund des erhöhten Risikos einer bakteriellen Besiedlung bzw. Superinfektion des Ablationsareals) und extrahepatische Tumormanifestationen. Ausgewählte Patienten mit hepatischen und pulmonalen Metastasen in begrenztem Ausmaß können einer perkutanen Ablation zugeführt werden, sofern die extrahepatische Tumorlast als kurabel eingeschätzt wird.

Neben der Möglichkeit der intraoperativen oder laparoskopischen Durchführung erfolgt die Radiofrequenzablation in den meisten Zentren perkutan in Lokalanästhesie und Analgosedierung mit standardmäßigem Monitoring kardiopulmonaler Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung). Gemäß der Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) ist eine Behandlung mit einem ASA-Score ≤ III möglich.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Positionierung der Elektroden erfolgt in der Regel unter sonografischer oder CT- bzw. CT-fluoroskopischer (Durchleuchtung), in wenigen Zentren unter MR-Kontrolle. Bei stark vaskularisierten Metastasen kann es sinnvoll sein, der Thermoablation eine selektiv durchgeführte transarterielle Embolisation voranzustellen.

Die Schnittbildgebung (CT, MRT, PET/CT) sollte vor der Durchführung von lokal ablativen Maßnahmen die Lagebeziehung jeder einzelnen Tumorläsion zu den folgenden anatomischen Umgebungsstrukturen klären:

- Eine RFA/MWA von oberflächlichen, kapselnahen Lebermetastasen ist technisch möglich, obwohl ihre Behandlung eine ausreichende Erfahrung voraussetzt und üblicherweise mit einer höheren Komplikationsrate verbunden ist.
- Eine Thermoablation von oberflächlichen Leberfiliae in enger Nachbarschaft zu Anteilen des Gastrointestinaltrakts muss vermieden werden. Das Kolon weist im Vergleich zum Magen oder Dünndarm eine besondere Affinität für thermisch bedingte Perforationen auf. Spezielle Techniken wie die intraperitoneale Injektion von Raumluft können in Einzelfällen zur Isolierung sinnvoll sein.
- Eine RFA/MWA von Metastasen nahe des Leberhilus erhöht das Risiko einer thermischen Verletzung der Gallenwege.
- In Lagebeziehung zur Gallenblase kann in erfahrener Hand eine RFA/MWA möglich sein, sie führt häufig jedoch zu einer selbstlimitierenden iatrogenen Cholezystitis.
- In der Nähe von großen Lebergefäßen ist eine RFA/MWA möglich, da der Blutfluss die Gefäßwand in der Regel vor einer thermischen Verletzung schützt. Andererseits besteht durch die gefäßnahe Konvektion und den damit verbundenen Temperaturverlust ein erhöhtes Risiko der inkompletten Ablation und des späteren Randrezidivs.

Die kontrastverstärkte CT und MRT gelten als Standardmodalitäten zur Dokumentation des Behandlungsergebnisses der lokal ablativen Therapie. Ein sinnvolles Standardprotokoll zum Follow-up nach RFA/MWA beinhaltet CT- bzw. MRT-Untersuchungen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten sowie für die nachfolgenden drei Jahre in 6-Monats-Intervallen.

Trotz der zunehmenden Etablierung der RFA/MWA für die Behandlung des HCC oder von Lebermetastasen sind bislang nur wenige Daten zur RFA/MWA bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren verfügbar. Eine der größeren Serien [14] umfasst lediglich 34 Patienten, bei denen allerdings 234 Tumoren abladiert wurden. In der Studie wurden 6 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 lag bei 1,6 Jahren. Major-Komplikationen wurden nicht beobachtet. Eine weitere Publikation derselben Arbeitsgruppe umfasst Ergebnisse über einen 10-Jahres-Zeitraum [15]. In dieser Studie wurden insgesamt 63 Patienten eingeschlossen. Auch hier lag die Anzahl der Patienten mit einem signifikanten (durchschnittlich 11 Monate andauernden) Rückgang der Symptome bei knapp 80 %. 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. Obwohl die genannten Studien das hohe Potenzial der RFA bei der Behandlung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren untermauern, sind weitere randomisierte klinische Studien zum Vergleich der chirurgischen Resektion und der RFA bei ausgewählten Patienten notwendig [16].

Transarterielle Embolisation (TAE)/transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die anatomisch-pathologische Grundlage für die transarterielle Chemo- bzw. die blande Embolisation besteht in der dualen Gefäßversorgung der Leber über die Arteria hepatica und die Pfortader, wobei die Lebertumoren überwiegend über die Leberarterie, das gesunde Leberparenchym hingegen überwiegend über die Pfortader versorgt werden.

Ferner wird die transarterielle Therapie durch die Hypervaskularisation der meisten Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren begünstigt. Je nach Ausmaß der Metastasierung erfolgt die Embolisation zentral über die rechte oder linke Leberarterie (z. B. bei diffusem bzw. multifokalen Befall) oder superselektiv mit Sondierung einzelner Tumor-Feeder. Bei einer hohen Tumorlast der Leber sollte eine primäre Embolisation beider Leberlappen unterbleiben, da ansonsten ein deutlich prolongiertes Postembolisationssyndrom zu erwarten ist und schlimmstenfalls ein Leberversagen droht. Durch

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

die selektive bzw. superselektive Injektion des Embolisats über die A. hepatica und deren periphere Gefäßäste werden dabei die Tumoren von ihrer Blutversorgung abgetrennt und somit eine Ischämie der Metastasen erreicht. Zahlreiche Studien untermauern, dass dieses Vorgehen nicht nur eine Tumormassenreduktion bewirkt, sondern zudem die Hormonspiegel und die den Patienten belastenden Symptome reduziert [1, 3, 17, 18].

Etablierte Indikationen zur Durchführung der TAE sind aufgrund ihrer hormonellen Aktivität symptomatische Metastasen [17], ein Kapselschmerz aufgrund des Volumens der Metastasen [3] sowie ein schneller Progress der Lebermetastasen [1].

Obwohl inzwischen zahlreiche Studien die Wirksamkeit sowohl der blanden transarteriellen Embolisation (TAE) als auch der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren belegen, konnten bislang keine signifikanten Vorteile der Chemoembolisation gegenüber der alleinigen arteriellen Embolisation nachgewiesen werden. In zwei Übersichtsarbeiten [1, 17] kommen die Autoren zu dem Schluss, dass für die TAE und die TACE keine Unterschiede hinsichtlich des Überlebens der Patienten bzw. der Symptomreduktion bestehen. Lediglich bei Vorliegen von Metastasen des Inselzellkarzinoms konnte mit der TACE ein (nicht signifikanter) Trend hin zu einem längeren Überleben und einer längeren TTP nachgewiesen werden [3].

Auch der geeignete Zeitpunkt für die Durchführung einer Embolisation ist derzeit nicht abschließend geklärt. Allerdings zeigen Studien, dass sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ergibt, wenn die TAE vor bzw. nach der medikamentösen Therapie zum Einsatz kommt [2, 3]. Die Verwendung von (Polyvinylalkohol-, PVA-)Partikeln zur Embolisation der tumorversorgenden Gefäße ist hingegen von zentraler Bedeutung, da eine Embolisation mit Lipiodol allein als nicht ausreichend angesehen wird.

Allgemein wird eine Tumorlast der Leber von deutlich über 50 % des Lebervolumens als Kontraindikation angesehen, da bei den betroffenen Patienten ein deutlich schlechteres Outcome und kein Erfolg hinsichtlich eines längeren Überlebens zu erwarten ist [1].

Der Erfolg (gemessen als medianes Überleben) der TAE variiert von Studie zu Studie erheblich und liegt zwischen 13 und 80 Monaten – jedoch sind die behandelten Patientenkohorten sehr heterogen [1]. Das Ansprechen der Symptome sowie der biochemischen Marker der Patienten auf die TAE wird allerdings mit bis zu 80 % angegeben [18].

Radioembolisation/selektive interne Strahlentherapie

Im Gegensatz zur konventionellen TAE/TACE beruht das Wirkprinzip der Radioembolisation auf einer Kombination von interstitieller Strahlentherapie und arterieller Mikroembolisation. Bei der Therapie selbst werden kleine biokompatible Harz- (SIR-Spheres®, Sirtex Medical Ltd, Lane Cove, Australien) bzw. Glasmikrosphären (TheraSphere®, MDS-Nordion Inc, Ontario, Kanada), die den Betastrahler Yttrium-90 tragen, über einen transarteriellen Zugangsweg superselektiv in die Leberarterien injiziert. Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen im und um das Tumorgewebe.

Die Injektion der Mikrosphären in die Leberarterie ermöglicht somit die Applikation des Radionuklids Yttrium-90 im Bereich der Lebermetastasen mit einer Gewebedurchdringung der Betastrahlung von bis zu 11 mm. Hierdurch kann im Tumor eine hohe lokale Strahlendosis erreicht werden, das umgebende normale Lebergewebe wird jedoch weitgehend geschont. Da die Therapie potenziell auch gesundes Lebergewebe schädigt, ist eine gute Leberfunktion Voraussetzung. Derzeit werden ein Gesamtbilirubinwert von unter 2 mg/dl sowie eine maximale Erhöhung der Transaminasen auf das Fünffache der Norm als Grenzwerte angesehen.

Ausschlusskriterium für die Radioembolisation ist eine vorangegangene perkutane Strahlentherapie der Leber aufgrund von nicht kalkulierbaren kumulativen Effekten. Von einer Radioembolisation sollte auch abgesehen werden, wenn extrahepatische Metastasen vorliegen, da die betroffenen Patienten nicht von der Durchführung der Radioembolisation profitieren und mit alternativen nuklearmedizinischen Verfahren sehr gute Ergebnisse zu erwarten sind. Im Gegensatz zur TACE gilt bei der Radioembolisation die Pfortaderthrombose nicht mehr als absolute Kontraindikation [19].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Die Indikationsstellung zur Radioembolisation sollte fächerübergreifend nach ausführlicher Evaluation mittels klinischer Untersuchung, Laborparametern, PET/CT, MRT und 99mTc-MAA-Injektion erfolgen. Vorbereitung und Durchführung der Y-90-Mikrosphären-Radioembolisation wurden ausführlich in der Literatur beschrieben [7]. Aufgrund möglicher schwerwiegender, durch die extrahepatische Implantation der Mikrosphären bedingter Nebenwirkungen (Strahlenulkus, Strahlenenteritis, Strahlenpneumonitis etc.) ist vor Durchführung der Radioembolisation der prätherapeutische Verschluss sämtlicher von der A. hepatica ausgehender extrahepatischer Arterien obligat, falls die Gefahr einer Non-Target-Embolisation gegeben ist [6]. Daher sollte die Therapie nur in enger Kooperation von in der minimalinvasiven Tumortherapie erfahrenen interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt werden.

Die Radioembolisation konnte bereits bei Lebertumoren und Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren [19–22] deutliche Erfolge aufweisen. Innerhalb der letzten Jahre wurden zusätzlich insgesamt fünf retrospektive [23–27] und zwei prospektive Studien [28, 29] zur Radioembolisation bei Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren veröffentlicht.

Die vorliegenden Daten sind bezüglich des Therapieansprechens nach 3 bzw. 6 Monaten inhomogen. Die Verteilungen zwischen complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) und progressive disease (PD) sind signifikant unterschiedlich. Bei Betrachtung der Krankheitskontrollrate (disease control rate DCR = CR + PR + SD) der folgenden retro- bzw. prospektiven Studien fallen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf: 90 % bzw. 94 % bei *Rhee* et al. [27], 85,9 % bei *Kennedy* et al. [24], 99 % bei *Kalinowski* et al. [28] und 97,5 % bei *Paprottka* et al. [26].

Die Symptomkontrolle als weiterer entscheidender therapeutischer Zielpunkt bei Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren wurde leider nur in drei Studien [25, 26, 28] berücksichtigt. Die hierbei beobachtete Verbesserung der prätherapeutisch symptomatischen Patienten von 75 % bei *King* et al. [25], 86 % bei *Kalinowski* et al. [28] und 94,5 % bei *Paprottka* et al. [26] ist sehr vielversprechend, da die Lebensqualität der Patienten durch die Radioembolisation nachweisbar zu verbessern ist und diese Resultate vergleichbar bzw. tendenziell besser als die Ergebnisse nach TAE (87 % [4]/60 % [30]), TACE (70 % [31]/90 % [32]/96 % [33]) und anderen radioaktiven Therapien, z. B. Y-90-DOTA-Lanreotid (61 % [34]) und I-131-MIBG (49 % [35]), sind.

Obwohl die Studien teilweise deutlich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des medianen Überlebens aufweisen, kann man zusammenfassend sagen, dass bei diesen stark vortherapierten Patienten selbst das niedrigste mediane Überleben von 28 Monaten als deutlicher Therapieerfolg zu werten ist. Wenn man die medianen Überlebensraten von Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren nach TAE [3, 4], TACE [3, 32] und anderen Therapien mit radioaktiven Substanzen, z. B. Y-90-DOTA-Lanreotid [34] und I-131-MIBG [35], betrachtet, wird zudem erkennbar, dass diese deutlich niedriger als bei Einsatz der Radioembolisation sind.

Die prognostischen Faktoren in Bezug auf das Überleben der Patienten nach Radioembolisation wurden ausschließlich in der Studie von *Cao* et al. ausgewertet [23]. Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben eine geringe Tumorlast, das weibliche Geschlecht, gut differenzierte Tumoren, eine fehlende extrahepatische Tumorlast sowie eine PR oder SD nach 3 Monaten [23]. Diese Prädiktoren stehen im Einklang mit bereits zuvor veröffentlichten Studien zur TACE.

Literatur

1 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 1250

2 Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM et al (1998) Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. Cancer 83(11): 2293–2301

3 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

4 Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J et al (2006) Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. Ann Surg Oncol 13(4): 572–581

5 Ruszniewski P, Malka D (2000) Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

digestive endocrine tumors. Digestion 62(Suppl 1): 79–83
6 Paprottka PM, Jakobs TF, Reiser MF, Hoffmann RT (2012) Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 35(3): 454–462
7 Salem R, Thurston KG (2006) Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. J Vasc Interv Radiol 17(10): 1571–1593
8 Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M et al (2011) Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. Neuroendocrinology 93(4): 223–229
9 Gray B, Van Hazel G, Hope M et al (2001) Randomised trial of SIR-spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol 12(12): 1711–1720
10 Murthy R, Nunez R, Szklaruk J et al (2005) Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. Radiographics 25(Suppl 1): S41–55
11 Paprottka PM, Schmidt GP, Trumm CG et al (2011) Changes in normal liver and spleen volume after radioembolization with (90)Y-resin microspheres in metastatic breast cancer patients: findings and clinical significance. Cardiovasc Intervent Radiol 34(5): 964–972
12 Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB et al (2009) Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. J Vasc Interv Radiol 20(7 Suppl): S342–347
13 Crocetti L, de Baere T, Lencioni R (2010) Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. Cardiovasc Intervent Radiol 33(1): 11–17
14 Berber E, Flesher N, Siperstein AE (2002) Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. World J Surg 26(8): 985–990
15 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
16 Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D et al (2009) Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. Cochrane Database Syst Rev 15(2): CD007060
17 Garrot C, Stuart K (2007) Liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin North Am 21(3): 545–560; ix–x
18 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
19 Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al (2011) Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. Hepatology 54(3): 868–878
20 Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A et al (2012) Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. Cardiovasc Intervent Radiol 35(1): 105–116
21 Jakobs TF, Hoffmann RT, Tatsch K et al (2008) Therapieresponse von Lebertumoren nach selektiver interner Radiotherapie. Radiologe 48(9): 839–849
22 Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I et al (2009) Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. Eur Radiol 19(4): 951–959
23 Cao CQ, Yan TD, Bester L et al (2010) Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. Br J Surg 97(4): 537–543
24 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al (2008) Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. Am J Clin Oncol 31(3): 271–279
25 King J, Quinn R, Glenn DM et al (2008) Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. Cancer 113(5): 921–929
26 Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al (2012) Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cardiovasc Intervent Radiol 35(2): 334–342
27 Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM et al (2008) 90Y radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. Ann Surg 247(6): 1029–1035
28 Kalinowski M, Dressler M, König A et al (2009) Selective internal radiotherapy with yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. Digestion 79(3): 137–142
29 Saxena A, Chua TC, Bester L et al (2010) Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. Ann Surg 251(5): 910–916
30 Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA et al (1994) The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. Ann Intern Med 120(4): 302–309
31 Therasse E, Breittmayer F, Roche A et al (1993) Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. Radiology 189(2): 541–547

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

32 Clouse ME, Perry L, Stuart K et al (1994) Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. Digestion 55(Suppl 3): 92–97
33 Brown KT, Koh BY, Brody LA et al (1999) Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. J Vasc Interv Radiol 10(4): 397–403
34 McStay MK, Maudgil D, Williams M et al (2005) Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. Radiology 237(2): 718–726
35 Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP et al (2004) Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. Cancer 101(9): 1987–1993

Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems

Die medikamentöse Therapie stellt bei nicht mehr operablen neuroendokrinen Tumoren (NET) und bei allen neuroendokrinen Karzinomen (NEC) eine wichtige Behandlungsoption dar. Die medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) beinhaltet sechs Module:

- Biotherapie mit Somatostatinanaloga oder Interferon-alpha zur effizienten Symptomkontrolle beim Karzinoidsyndrom und zur Tumorstabilisierung bei neuroendokrinen Tumoren mit niedrigem Proliferationsindex Ki-67
- Palliative Chemotherapie zur antiproliferativen Therapie bei neuroendokrinen Tumoren (NET) des Pankreas und in ausgewählten Indikationen auch bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenterointestinalen Systems
- Adjuvante und palliative Chemotherapie bei neuroendokrinen Karzinomen (NEC) des gastroenteropankreatischen Systems unabhängig von der Primariuslokalisation
- Palliative „targeted therapy“ bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des gastroenterointestinalen Systems
- Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren
- Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasierung

Neben den medikamentösen Therapieansätzen stehen als weitere Therapieoptionen bei ausschließlich oder prädominant hepatischer Metastasierung lokal ablative und lokoregionäre Verfahren (siehe Abschnitt „Lokal ablative und lokoregionäre Verfahren hepatischer Filiae bei NET“) und als systemische Therapieoption bei Somatostatinrezeptorpositiven Tumoren die peptidvermittelte Radiorezeptortherapie mit Lutetium-177-markierten Somatostatinanaloga (siehe Abschnitt „Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren“) zur Verfügung. Die individuell optimale Therapieoption bzw. Therapiesequenz sollte vorzugsweise in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.

Biotherapie

C. Spitzweg, R. Arnold, C. J. Auernhammer, A. von Werder, S. Nölting

Lang wirksame 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 endokrin aktiven Tumoren des Gastrointestinaltrakts“ sind derzeit in Deutschland Octreotid 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 hinsichtlich ihrer antisekretorischen Wirkung und Symptomkontrolle als äquieffektiv einzustufen [1, 2].

Die Wirkung von Somatostatinanaloga 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 von Octreotid und Lanreotid von Bedeutung ist, da diese vor allem an SSTR2 und SSTR5 binden. Im Rahmen der Therapie gastrointestinaler endokriner Tumoren wurden die lang wirksamen Somatostatinanaloga zunächst eingesetzt, um die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Hormonsekretion der Tumorzellen zu hemmen und dadurch die hormonvermittelten klinischen Symptome zu lindern [1, 2].

Somatostatinanaloga zur Symptomkontrolle

Beim Karzinoidsyndrom (Diarrhoe, Flush) führen Somatostatinanaloga durch Hemmung der tumoralen Hormonfreisetzung bei etwa 70 % aller Patienten zu einer deutlichen Symptombesserung/-linderung und werden hier als Erstlinientherapie empfohlen [1–6].

Das kurz wirksame Octreotid (50–100 µg 2–3 x/Tag, ggf. mit Eskalation über 3–4 Tage bis zu 600 µg/Tag) ist Medikament der Wahl zur Therapieeinleitung/Verträglichkeitsprüfung von Somatostatinanaloga vor Umsetzen auf ein lang wirksames Depotpräparat (Octreotid LAR, in der Regel 10–30 mg i. m. alle 4 Wochen; Lanreotid-Autogel 60–120 mg tief s. c. alle 4 Wochen) sowie zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise [3, 6]. Bei Patienten mit schlechter Kontrolle des Karzinoidsyndroms unter diesen Standarddosierungen kann eine Dosiseskalation versucht werden durch Verkürzung des Injektionsintervalls auf drei- oder zwei-wöchentlich oder zusätzliche Injektion von kurz wirksamem Octreotid (100–200 µg 2–3 x/Tag) [6].

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, 6]:

- vor der Intervention: 200 µg Octreotid s. c. 1 Stunde vor OP
- während/nach der Intervention: 50–100 µg pro Stunde Octreotid i. v. für 24–48 Stunden

Bei Patienten, deren Karzinoidsymptomatik (Diarrhoe, Flush) durch Somatostatinanaloga allein nicht ausreichend kontrolliert wird, sollten weitere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Hier sind als Therapieversuch eine Add-on-Kombinationstherapie mit Interferon-alpha zur weiteren Hemmung der Hormonsekretion oder auch eine TACE oder SIRT zur Reduktion der hepatischen Tumorlast in Erwägung zu ziehen (siehe hierzu auch Abschnitt „Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET“).

Somatostatinanaloga zur Tumorkontrolle

In-vitro-Untersuchungen, tierexperimentelle Untersuchungen sowie die klinische Erfahrung aus retrospektiven Studien deuteten schon länger darauf hin, dass die Somatostatinanaloga auch antiproliferative Effekte bei der Therapie hoch differenzierter neuroendokriner Tumoren aufweisen. In retrospektiven Studien bewirken Somatostatinanaloga bei etwa 40–50 % aller Patienten mit hoch differenzierten GEP-NET eine Tumorstabilisierung, während Remissionen allenfalls vereinzelt zu erwarten sind [1, 6, 7, 8].

Mittlerweile ist auch die Zulassung der Somatostatinanaloga (Octreotid, Lanreotid) zur rein antiproliferativen Therapie bei funktionell nicht aktiven neuroendokrinen Tumoren erfolgt. Dies beruht für Octreotid auf den Daten der PROMID-Studie, einer placebokontrollierten Phase-IIIb-Studie bei 85 therapienaiven Patienten mit inoperablen neuroendokrinen Tumoren des Midgut. Die Applikation von Octreotid LAR 30 mg (gluteal i. m. alle 28 Tage) versus Placebo führte in der Therapiegruppe zu einer signifikanten Verlängerung der mittleren Zeit bis zur Tumorprogression von 14,3 versus 6,0 Monaten [9]. Es ist dabei zu beachten, dass die Patienten zu 95 % einen Ki-67-Proliferationsindex < 2 % aufwiesen und etwa 75 % der Patienten eine Tumorlast der Leber < 10 % hatten [9]. Vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse und den Empfehlungen der aktuellen NCCN-Leitlinien (NCCN Guidelines, neuroendocrine tumors, 2017) sowie ENETS-Leitlinien [5, 6] erfolgte die Zulassung für die Therapie mit Octreotid LAR auch bei funktionell nicht aktiven NET des Jejunums/Ileums sowie NET mit unklarem Primarius.

Die Daten der CLARINET-Studie, einer placebokontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Lanreotid-Autogel bei nicht funktionell aktiven enteropankreatischen NET, zeigen darüber hinaus für Lanreotid-Autogel eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (mittleres PFS im Therapiearm noch nicht erreicht vs. 18 Monate im Placeboarm) für Midgut-NET sowie für pankreatische NET und NET mit unklarem Primarius mit einem Ki-67 bis zu 10 % mit nachgewiesener Effektivität nicht nur bei Patienten mit hepatischer Tumorlast < 25 %, sondern auch bei Tumorlast > 25 % [10]. Auf dem Boden dieser Daten erfolgte die Zulassung von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lanreotid-Autogel zur antiproliferativen Therapie bei NET des Midgut, Pankreas und bei NET mit unklarem Primarius mit einem Ki-67 Index bis 10 %.

Im Sinne einer individuellen Einzelfallentscheidung können auch höhere Dosierungen der Somatostatinanaloga eingesetzt werden bei mildem Progress unter Standarddosierung und begrenzter Tumorlast, beispielsweise durch Verkürzung des Injektionsintervalls auf alle 2–3 Wochen. In der NETTER-Studie wurde im Kontrollarm 60 mg Octreotid LAR alle 4 Wochen injiziert mit dem Ergebnis einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei zuvor signifikant progredienten Patienten, was auf eine effektive Steigerung der antiproliferativen Wirkung durch Dosissteigerung der Somatostatinanaloga hinweist [11]. Allerdings sind Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien hierzu abzuwarten.

Ob ein früher Therapiebeginn bereits bei Diagnosestellung oder ein verzögerter Therapiebeginn erst nach einer initialen Watch-and-wait-Periode mit Dokumentation des Tumorwachstums zu favorisieren ist und ob eine der Therapiestrategien tatsächlich zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen kann, bleibt derzeit offen [5, 6]. Ob der Surrogatparameter progressionsfreies Überleben (PFS) auf die harten Endpunkte Overall Survival (OS) und Quality of Life (QOL) positiv rückschließen lässt, ist ebenfalls ungeklärt.

Die Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga plus Interferon-alpha stellt keinen Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle von NET dar (Evidenzklasse I, drei randomisierte prospektive Studien) [1, 5, 6, 12–15] und sollte nicht primär durchgeführt werden.

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Somatostatinanaloga umfassen vor allem Flatulenz, Diarrhoe, Steatorrhoe, Hyperglykämie und Cholezystolithiasis, wobei klinisch signifikante Nebeneffekte mit niedriger Inzidenz auftreten und nur selten zum Therapieabbruch führen. Zum Therapiemonitoring werden unter anderem Ruhe-EKG, Sonografie der Gallenblase (nur Baseline), Bilirubin, Transaminasen, Glukose und HbA1c, fT4 und TSH, Vitamin B12 und Vitamin D empfohlen [3, 6, 16].

Alpha-Interferon

Seit Jahrzehnten ist die antivirale sowie antitumorale Aktivität von Interferonen (IFN) bekannt und seit etwa 20 Jahren werden Alpha-Interferone auch bei der Therapie gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren eingesetzt. Dabei führt Alpha-Interferon nicht nur zu einer Linderung der durch die Hormonfreisetzung bedingten klinischen Symptomatik, sondern weist insbesondere auch antiproliferative Eigenschaften auf [6, 17].

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 Tumorremission beobachtet werden [1, 7]. Eine kürzlich publizierte große kontrollierte Studie bei fortgeschrittenen „Karzinoidtumoren“, in der die zwei Therapiearme Octreotid LAR 20 mg (alle 21 Tage) + Bevacizumab (15 mg/kg alle 21 Tage) vs. Octreotid LAR 20 mg (alle 21 Tage) + Interferon-alpha-2b (3 × 5 Mio IE pro Woche) miteinander verglichen wurden, unterstützt die antiproliferative Wirksamkeit von IFN, auch wenn die Interpretation der Studienergebnisse aufgrund der fehlenden wichtigen Kontrollarme eingeschränkt ist [18]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird Alpha-Interferon bei neuroendokrinen Tumoren (G1 und G2) mit progredientem Tumorwachstum diskutiert und zur antiproliferativen 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, aber die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöht, die ein weites Spektrum umfassen und nicht selten zum Therapieabbruch führen:

- frühe Nebenwirkungen: grippeähnliche Symptome, Diarrhoe, Anorexie, Übelkeit, Kopfschmerzen
- Langzeitnebenwirkungen: chronische Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Leberenzymerhöhung, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Haarausfall, Panzytopenie, Abnahme der Libido, Dermatitis, Hypertriglyzeridämie, Autoimmunerkrankungen, Depressionen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ERSTER GEGEN NET*

* **Erste zugelassene Therapie:** Siehe Fachinformation Sandostatin® LAR® / Datum der Erteilung der Zulassung (08.12.1999) und Fachinformation Somatuline Autogel® / Datum der Erteilung der Zulassung (18.05.2005)

Sandostatin® 100 µg/- 500 µg/- 1000 µg, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion) Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10 mg/- 20 mg/- 30 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Wirkstoff: Octreotid. **Zusammensetzung:** Synthetisches Somatostatin-Analogon. Sandostatin 100/- 500 µg: 1 Ampulle mit 1 ml enthält: 100 / 500 µg Octreotid (als Octreotidacetat). Sandostatin 1000 µg: 1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält: 1000 µg Octreotid (200 µg/1 ml) (als Octreotidacetat). Sonstige Bestandteile: Ampullen mit 100 µg oder 500 µg/1 ml enthalten Milchsäure, Mannitol (E421), Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke; Durchstechflaschen mit 1000 µg/5 ml (200 µg/1 ml) enthalten Milchsäure, Phenol, Mannitol (E421), Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke. Sandostatin LAR-Monatsdepot 10/ -20/ -30 mg: 1 Durchstechflasche mit 241/482/723 mg Pulver enthält: 10 / 20 / 30 mg Octreotid (als Octreotidacetat). Sonstige Bestandteile: Pulver (Durchstechflasche): Mannitol (E421), Poly(glykolsäure-co-milchsäure) (45:55). Lösungsmittel (Fertigspritze): Carmellose-Natrium, Mannitol (E421), Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Sandostatin: 1. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon(GH)- und IGF-1-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie keinen ausreichenden Erfolg zeigte. Sandostatin ist ferner bei Akromegalie-Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 2. Zur Behandlung von Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z. B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Sandostatin ist keine antitumorale Therapie und wirkt bei diesen Patienten nicht kurativ. 3. Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen. 4. Zur Notfallbehandlung um Blutungen gastro-ösophagealer Varizen bei Patienten mit Zirrhose zu stillen und dem Wiederauftreten solcher Blutungen vorzubeugen. Sandostatin ist hier in Verbindung mit einer spezifischen Behandlung wie einer endoskopischen Sklerotherapie anzuwenden. 5. Zur Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome, - wenn sich die Sekretion nach der Operation und/oder Radiotherapie nicht normalisiert hat, - bei Patienten, für die eine Operation unangemessen ist, - bei bestrahlten Patienten, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. Sandostatin LAR-Monatsdepot: 1. Behandlung von Patienten mit Akromegalie, bei denen ein chirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff keinen Erfolg zeigte, oder zur Überbrückung, bis eine Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). 2. Behandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z. B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). 3. Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden. 4. Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome, - wenn sich die Sekretion nach der Operation und/oder Radiotherapie nicht normalisiert hat, - bei Patienten, für die eine Operation unangemessen ist, - bei bestrahlten Patienten, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen einen d. sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Nebenw. aus klin. Studien: *Sehr häufig:* Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz, Kopfschmerzen, Gallensteine, Hyperglykämie, Reaktionen a. d. Einstichstelle. *Häufig:* Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, entfärbter Fäzes, Schwindel, Hypothyreose, Störungen d. Schilddrüsenfunkt, Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit, Asthenie, erhöhte Transaminasen-Werte, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Dyspnoe, Bradykardie. *Gelegentlich:* Dehydratation, Tachykardie. Nebenw. aus d. Spontanerfassung *(Häufigkeit od. Kausalzusammenhang nicht zuverlässig bestimmbar):* Anaphylaxie, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen. Urtikaria. Akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestatischer Ikterus. Arrhythmie. Erhöhter Spiegel d. alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel d. Gamma-Glutamyl-Transferase. Bei Pat. mit Akromegalie u Karzinoidsyndrom wurden EKG-Veränderungen beobachtet. **Warnhinweis:** Sandostatin: Enthält Natriumhydrogencarbonat. Sandostatin LAR-Monatsdepot: Enthält Carmellose-Natrium. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben** siehe Fachinformationen. Stand: März 2016 (MS 04/16.13). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0; Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

NOVARTIS

Octreotid/I.M. INJEKTION
Sandostatin® LAR®
MONATSDEPOT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

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 [19]; pegyliertes Interferon wird 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 bei den seltenen Patienten, die Somatostatinanaloga nicht vertragen oder bei Patienten mit NET, die keine SSTR-Expression aufweisen [1, 3, 5, 6].

Systemische Chemotherapie

C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder

Die meisten Untersuchungen systemischer Chemotherapien zur Behandlung gastroenteropankreatischer NET wurden an nur kleinen Fallzahlen durchgeführt, zogen unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des therapeutischen Effekts heran und differenzierten häufig nicht zwischen neuroendokrinen Tumoren extrapankreatischen Ursprungs (Karzinoiden) und neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, die große Unterschiede bezüglich ihrer Tumorbiologie und Prognose aufweisen. Daher muss die Bewertung bisher durchgeführter Studien vorsichtig vorgenommen werden.

Vor dem Beginn einer antiproliferativen Therapieplanung bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des gastroenteropankreatischen Systems müssen die Klassifikation (neuroendokriner Tumor, NET, versus neuroendokrines Karzinom, NEC), das Grading (G1, G2, G3; mittels immunhistochemischer Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67, MIB-1-Antikörper) sowie bei NET die Primariuslokalisation, die Tumorlast und die individuelle Wachstumsdynamik festgestellt werden.

Bei NET des Pankreas ist die Chemotherapie ein etablierter Bestandteil des Therapiealgorithmus [20].

Im Gegensatz hierzu sollen Chemotherapieansätze bei extrapankreatischen gastrointestinalen NET nur bei dokumentiertem Tumorprogress erwogen werden, wenn der NET auf keine der für diese Indikation gut etablierten anderweitigen Behandlungsmöglichkeiten anspricht [20, 21].

Bei extrapulmonalen NEC ist unabhängig von der Primariuslokalisation immer eine möglichst zeitnahe Chemotherapie mit Platin/Etoposid in adjuvanter oder palliativer Indikation indiziert [22].

Die nachfolgend genannten Chemotherapieansätze stellen die derzeitigen Standardtherapien nach den aktuellen ENETS-Leitlinien 2016/2017 [6, 20, 22, 23] bzw. in der Literatur derzeit neu diskutierte Chemotherapieprotokolle dar.

Karzinoide

Bei den Karzinoiden des Gastrointestinaltrakts (neuroendokrinen G1-/G2-Tumoren extrapankreatischen Ursprungs) ist die systemische Chemotherapie nur wenig effektiv [1, 16, 24, 25]. Untersuchungen mit einzelnen Zytostatika, wie Streptozotocin, Doxorubicin, Fluorouracil, Dacarbazin, Aktinomycin und Cisplatin, sowie verschiedenen Kombinationstherapien zeigten jeweils nur Ansprechraten von im Mittel weniger als 15 % [24]. Die klassischen Chemotherapieprotokolle mit STZ/5-FU und Dacarbazin wiesen bei Karzinoiden ebenfalls keine höheren Ansprechraten auf und führten zu einem enttäuschenden progressionsfreien Überleben von nur 4–5 Monaten [24, 26].

Diese Ergebnisse der klassischen Chemotherapieprotokolle sind schlechter als die Therapieergebnisse bei Karzinoiden mit Interferon-alpha [27] oder mit Everolimus [28–30].

Die Chemotherapie mit den bisher verfügbaren klassischen Zytostatika stellt deshalb bei Karzinoiden (neuroendokrinen Tumoren extrapankreatischen Ursprungs) – und hier insbesondere den häufigen neuroendokrinen Tumoren des Jejunums/Ileums – nach der ENETS-Leitlinie nur eine Ultima ratio nach Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen dar [1, 5, 20].

Für mögliche Therapiesequenzen bei neuroendokrinen Tumoren des Jejunums/Ileums siehe auch Abbildung 14.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

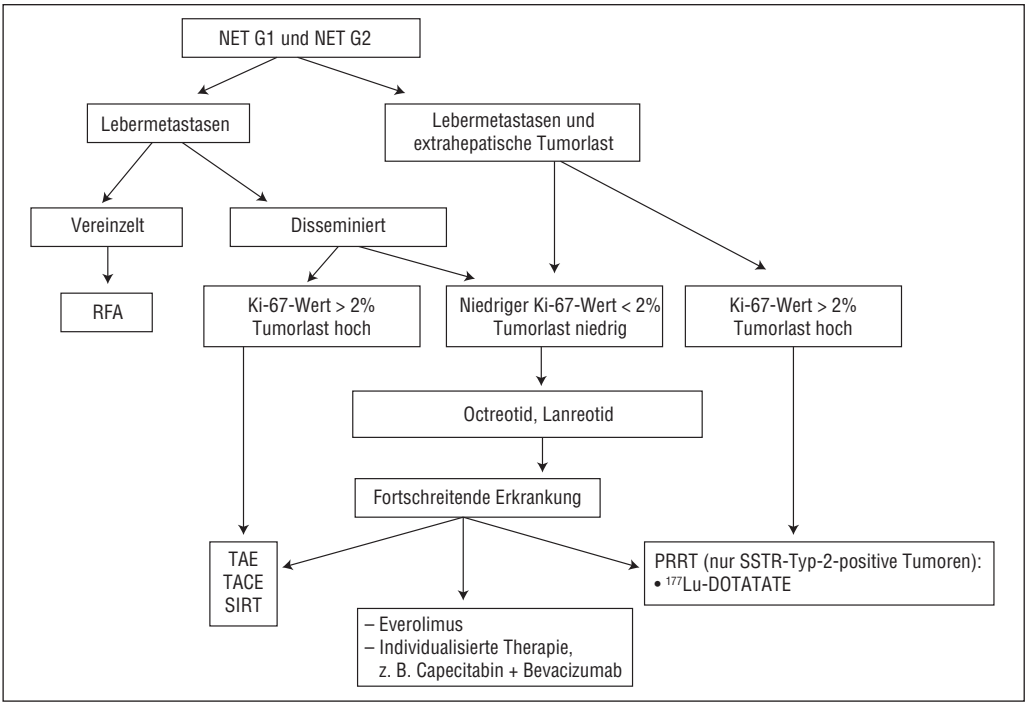


Abbildung 14. Therapieoptionen bei inoperablen metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Jejunums/Ileums (adaptiert mit freundlicher Genehmigung aus [16]).

Falls alle etablierten Therapieoptionen bei NET des Jejunums/Ileums ausgeschöpft sind, oder bei rasch progredienten höherproliferativen NET des Jejunums/Ileums kann eine Chemotherapie mit Capecitabin plus Bevacizumab [31], mit Oxaliplatin-haltigen Regimen, wie CAPOX oder FOLFOX [32, 33], oder mit FOLFOX plus Bevacizumab [34] als individualisierte Therapie im Sinne eines individuellen Heilversuchs in Erwägung gezogen werden.

Neuroendokrine Pankreastumoren

Bei den neuroendokrinen G1-/G2-Tumoren des Pankreas stellen Chemotherapieprotokolle mit Streptozotocin/5-Fluorouracil oder mit Capecitabin/Temozolomid oder mit Dacarbazin den derzeitigen Chemotherapiestandard nach ENETS-Leitlinie dar (Tabelle 17) [1, 5, 16, 20, 23], wenngleich alle Chemotherapieprotokolle keinen diesbezüglichen Zulassungsstatus haben und somit formal einen individuellen Heilversuch darstellen.

Die Chemotherapie ist bei hoher initialer Tumorlast oder nachgewiesener Tumorprogression indiziert und wird in den ENETS-Leitlinien als Erstlinientherapie bei progredienten NET G1/G2 des Pankreas empfohlen [1, 5, 16, 20, 23, 35]. Für mögliche Therapiesequenzen bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas siehe auch Abbildung 15.

Die Streptozotocin/5-FU-Chemotherapie bei pankreatischen NET zeigte in mehreren aktuellen Fallserien eine ORR von 28–34 %, eine DCR (ORR + SD) von 72–92 % und ein mittleres PFS von 16–23 Monaten [1, 16, 36–38]; Streptozotocin/5-FU ist die empfohlene Standardchemotherapie bei pankreatischen NET laut ENETS-Leitlinie 2016/2017 [20, 23].

Wir empfehlen eine prospektive Dihydropyrimidine(DPD)-Mutationsanalyse vor jedem Ersteinsatz von Fluoropyrimidinen wie 5-FU oder Capecitabin [39, 40].

Voraussetzung für ein Streptozotocin-haltiges Chemotherapieschema ist eine regelrechte Nierenfunktion; vor jedem Zyklus muss eine erneute Evaluation der Nierenfunktion und der Ausschluss einer Proteinurie erfolgen [35]. Streptozotocin ist hoch

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 17. Chemotherapieprotokolle für neuroendokrine Tumoren des Pankreas [5, 16].

Zytostatikum	Dosierungsschema
Streptozotocin − cave: Nephrotoxizität – Nierenfunktion/Proteinuriediagnostik vor jedem neuen Zyklus! − hoch emetogen – Triple-Antiemese mit NK1-Antagonist Aprepitant, 5-HT3-Antagonist und Dexamethason!	500 mg/m^2 i. v. Infusion (über 2 Stunden) Tag 1–5
5-Fluorouracil − Empfehlung zur DPD-Mutationsanalyse vor Therapiebeginn!	400 mg/m^2 i. v. Bolus Tag 1–5 Wiederholung: alle 6 Wochen (Tag 43)
Dacarbazin − hoch emetogen – Triple-Antiemese mit NK1-Antagonist Aprepitant, 5-HT3-Antagonist und Dexamethason!	650–850 mg/m^2 als Infusion (über 60–90 Minuten) Tag 1 Wiederholung: alle 4 Wochen (Tag 29)
Temozolomid	150–200 mg/m^2 1-mal täglich zur Nacht, Tag 10–14 (= 5 Tage)
Capecitabin − Empfehlung zur DPD-Mutationsanalyse vor Therapiebeginn!	600–750 mg/m^2 2-mal täglich, Tag 1–14 (= 14 Tage) Wiederholung: alle 4 Wochen (Tag 29)

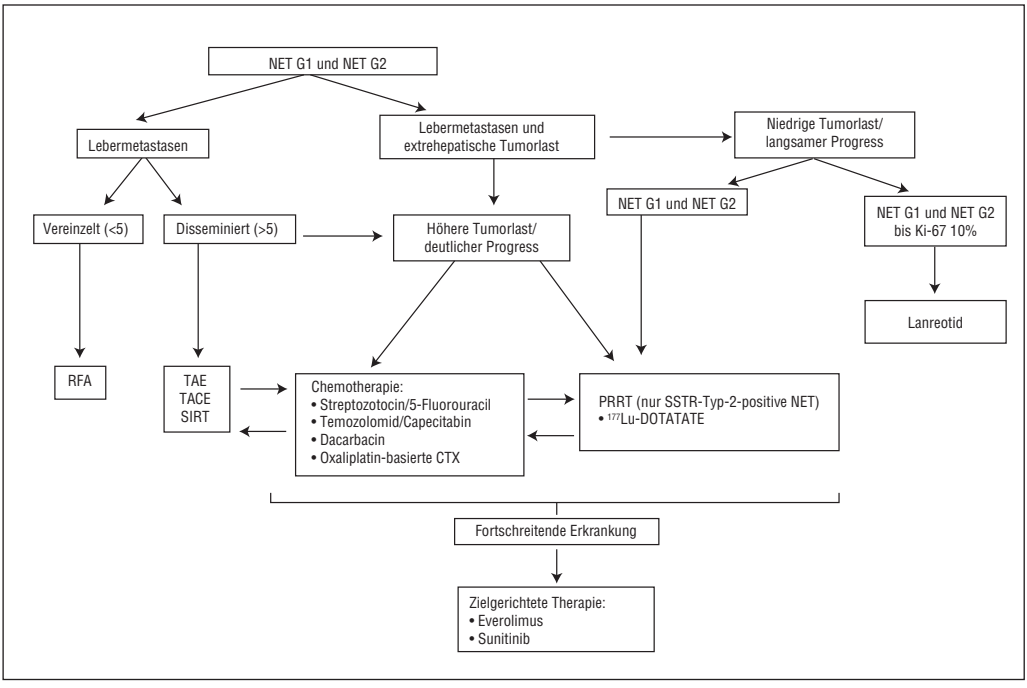


Abbildung 15. Therapieoptionen bei inoperablen metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (adaptiert mit freundlicher Genehmigung aus [16]).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

emetogen! Eine dreifache antiemetische Prophylaxe mit dem NK1-Antagonisten Aprepitant, einem 5-HT3-Antagonisten und Dexamethason wird gemäß den Leitlinien von ASCO, ESMO und MASCC [16, 41, 42] empfohlen.

Eine in den letzten Jahren neu etablierte Therapieoption stellt Capecitabin/Temozolomid als orales Chemotherapieregime bei pankreatischen NET dar. Temozolomid ist eine orale Prodrug von Dacarbazin und wird zum selben aktiven Metaboliten weiter metabolisiert [1, 43, 44].

Cives et al. berichteten in der bisher größten Fallserie von 143 Patienten mit NET des Pankreas unter Chemotherapie mit Capecitabin/Temozolomid eine ORR von 54 % und eine DCR (ORR + SD) von 89 % mit einem mittleren PFS von 17 Monaten [45].

Ein einfach durchzuführendes Chemotherapieprotokoll ohne signifikante Nephrotoxizität stellt die Monotherapie mit Dacarbazin dar [1, 16, 35]. Hier sind bei Patienten mit pankreatischen NET in der Erstlinientherapie mit Dacarbazin 850 mg/m^2 Tag 1, Wiederholung alle 28 Tage, Ansprechraten von 35 % in der Literatur beschrieben worden [35]; ein modifiziertes Therapieschema mit Dacarbazin 650 mg/m^2 Tag 1, Wiederholung alle 28 Tage, zeigte bei Patienten mit pankreatischen NET eine ORR von 32 % bzw. ein PFS von 10 Monaten [46] und wird auch von den aktuellen ENETS-Leitlinien als Therapieoption aufgeführt [23, 35].

Auch Dacarbazin ist hoch emetogen! Es wird gemäß den Leitlinien der ASCO, ESMO und MASCC eine dreifache antiemetische Prophylaxe mit dem NK1-Antagonisten Aprepitant, einem 5-HT3-Antagonisten und Dexamethason empfohlen [16, 41, 42].

Neuroendokrine Karzinome (NEC)

Die klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinome (NEC G3 entsprechend der WHO-Klassifikation 2010) des gastroenteropankreatischen Systems werden nach den ENETS-Leitlinien in der adjuvanten Therapie und in der palliativen Erstlinientherapie mit Cisplatin/Etoposid behandelt [22, 23].

Falls in den seltenen Fällen der „limited disease“ eine R0-Resektion erfolgt ist, sollte eine adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen Cisplatin/Etoposid in Analogie zum SCLC durchgeführt werden [22]. Eine Debulking-Operation bei „extensive disease“ ist bei dieser Tumorentität dagegen nicht sinnvoll.

Im metastasierten Stadium werden als palliative Chemotherapie sechs Zyklen Cisplatin/Etoposid empfohlen. 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 Therapiezyklen erfolgen [47].

Die Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Etoposid stellt die empfohlene Standardtherapie dar [1, 5, 16, 35, 48–51]. Bei den gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (Grading G3) des gastroenteropankreatischen Systems ist das initiale Ansprechen auf Cisplatin/Etoposid hoch, allerdings beträgt die mittlere Remissionsdauer nur 6–9 Monate. Generell ist die Prognose bei NEC des GEP-Systems ungünstig und unter Chemotherapie mit Platin/Etoposid zeigen sich ORR von 31 %, DCR 64 %, ein medianes PFS von 4 Monaten und ein medianes OS von 11 Monaten mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von nur 14 % und einer 3-Jahres-Überlebensrate von nur 9,5 % [52].

Ersatzprotokolle mit Carboplatin AUC5/Etoposid anstatt Cisplatin/Etoposid sollten bei Kontraindikationen gegen Cisplatin – insbesondere leichter bis moderater Niereninsuffizienz – zum Einsatz kommen [48–51, 53]. Eine große retrospektive Fallserie zeigte gleiche Behandlungsergebnisse bei NEC des GEP-Systems unter Carboplatin/Etoposid versus Cisplatin/Etoposid [52].

Zweitlinienprotokolle nach Therapieversagen von Platin/Etoposid bei NEC des GEP-Systems sind bisher nicht etabliert [54].

Als mögliche Zweitlinienprotokolle werden in den ENETS-Leitlinien [22] derzeit FOLFOX oder FOLFIRI [55, 56] sowie CAPTEM [57] genannt. Für Topotecan berichten dagegen zwei kleine Fallserien in der Zweitlinientherapie von extrapulmonalen NEC eher enttäuschende Ergebnisse mit einem medianen PFS von nur 2,1 Monaten [58, 59], sodass – im Gegensatz zum kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom der Lunge (SCLC) – Topotecan in der Zweitlinie von extrapulmonalen NEC eher nicht empfohlen werden kann.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

HALTEN SIE DIE PROGRESSION IM ZAUM

Somatuline Autogel® 120 mg ist zugelassen zur Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren.#1

DAS EINZIGE SSA*
MIT ZULASSUNG ZUR 1ST-LINE-ANTITUMORTHERAPIE FÜR PANKREAS- UND MIDGUT-NET#1,2

Zugelassen zur Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

* SSA: Somatostatin-Analogon

1. Aktuelle Fachinformation IPSEN Pharma GmbH, Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg
2. Caplin ME et al., NEJM 2014; 371(3):224-233

Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg – Injektionslösung in einer Fertigspritze Wirkstoff: Lanreotid **Zusammensetzung:** 60 mg / 90 mg / 120 mg Lanreotid, als Acetat. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke und Eisessig (zur pH-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die Spiegel des Wachstumshormons (GH) und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) anormal bleiben oder bei Patienten, die aus anderen Gründen eine medikamentöse Behandlung benötigen. Das Ziel der Behandlung bei Akromegalie ist eine Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel und, sofern möglich, eine Normalisierung dieser Werte. Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren. Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Somatostatin, ähnliche Peptide oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Diarrhoe, weiche Stühle*, Schmerzen im Bauchraum, Cholelithiasis. Häufig: ALAT erhöht*, ASAT abnorm*, ALAT abnorm*, Bilirubinspiegel erhöht*, Blutzuckerspiegel erhöht*, glykosyliertes Hämoglobin erhöht*, Gewichtsabnahme, pankreatisches Enzym erniedrigt**, Sinusbradykardie*, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie**, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Flatulenz, abdominale Distension, abdominales Unbehagen, Dyspepsie, Steatorrhoe**, Alopezie, Hypotrichose*, Hypoglykämie, verringerter Appetit**, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Asthenie, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Verdickung, Verhärtung, Knötchen, Pruritus), biliäre Dilatation*, Schmerzen des Bewegungsapparates**, Myalgie**. Gelegentlich: ASAT erhöht*, alkalische Phosphatase erhöht*, Bilirubinspiegel abnorm*, Natriumspiegel erniedrigt*, entfärbter Stuhl*, Hitzewallungen*, Insomnie*. *Basiert auf Studien mit Akromegalie-Patienten, **basiert auf Studien mit GEP-NET-Patienten. Nach Markteinführung (Häufigkeit unbekannt): Pankreatitis, allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und Überempfindlichkeit). **Verschreibungspflichtig** IPSEN Pharma GmbH, 76275 Ettlingen. Stand der Information: Februar 2015 Zul.-Nr.: 61332.00.00 / 61332.01.00 / 61332.02.00

Somatuline Autogel® Lanreotid

IPSEN

SOM-DE-000210 August 2017

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

www.ipsen-pharma.de

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Gut differenzierte neuroendokrine G3-Tumoren (NET G3)

Ob die seltenen gut differenzierten neuroendokrinen G3-Tumoren (nach WHO-Klassifikation 2010) wie gut differenzierte neuroendokrine G1-/G2-Tumoren des Pankreas (nach WHO-Klassifikation 2010) therapiert werden sollen oder vorzugsweise wie gering differenzierte neuroendokrine Karzinome G3 (nach WHO-Klassifikation 2010), ist derzeit offen, da keine ausreichende Datenlage existiert. Es gibt wenig Evidenz, dass ein neuroendokriner Tumor in ein neuroendokrines Karzinom übergehen könnte; vielmehr wird am ehesten eine völlig verschiedene Tumorgenese aus jeweils unterschiedlichen Stammzellen postuliert [60].

In einer großen Fallserie von 252 Patienten mit neuroendokrinem Karzinom G3 des GEP-Systems zeigte ein platinhaltiges Chemotherapieschema bei Tumoren mit Ki-67 < 55 % nur in 15 % eine ORR, während bei Tumoren mit Ki-67 > 55 % in 42 % eine ORR eintrat [52]. Dennoch war das Gesamtüberleben der Patienten bei Tumoren mit Ki-67 < 55 % signifikant besser als bei einem Ki-67 > 55 % (14 vs. 10 Monate) [52, 56], bei analysierten 37 NET G3 mit medianem Ki-67 von 30 % und 167 NEC mit medianem Ki-67 von 70 %. Unter Chemotherapie mit Platin/Etoposid war die DCR 33 % bei den NET G3 und 68 % bei den NEC. Dennoch war das Gesamtüberleben der Patienten mit NET G3 signifikant besser als mit NEC (98,7 Monate versus 17 Monate) [56].

Vor dem Hintergrund der geringen Responseraten von NET G3 auf Platin/Etoposid-basierte Chemotherapieprotokolle werden in den aktuellen ENETS-Leitlinien für diese seltene Tumorentität der NET G3 Chemotherapieprotokolle mit FOLFOX, FOLFIRI bzw. bei pankreatischen NET G3 mit CAPTEM oder Streptozotocin/5-FU favorisiert [20, 22, 54].

Becherzellkarzinoide

Für metastasierte Goblet-cell-/Becherzellkarzinoide der Appendix wird in der Literatur – bei insgesamt sehr spärlicher Datenlage – in Analogie zum kolorektalen Adenokarzinom eine palliative Chemotherapie mit 5-Fluorouracil-basierten Chemotherapieschemata (z. B. FOLFOX) angeraten [4, 61, 62].

Während bei peritoneal metastasierten NET die Datenlage zur hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion (HIPEC) keinen eindeutigen Vorteil zeigen konnte [63, 64] und in den NANETS-Leitlinien 2017 nicht empfohlen wird [65], erscheint im Gegensatz hierzu die Datenlage für die HIPEC bei Becherzellkarzinoiden vielversprechender [66–68], sodass die HIPEC bei Becherzellkarzinoiden der Appendix in Erwägung gezogen werden sollte [61].

Antiproliferative molekular zielgerichtete Therapie

C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, J. Mayerle, A. von Werder

Inoperable oder progrediente NET G1/G2 des Pankreas

Für inoperable oder metastasierte progrediente neuroendokrine Tumoren G1/G2 des Pankreas sind jeweils der mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) 10 mg/Tag p. o. und der Multityrosinkinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) 37,5 mg/Tag p. o. als Monotherapie zugelassen. In den jeweiligen Zulassungsstudien zeigten Everolimus versus Placebo bei 410 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (11,0 versus 4,6 Monate) [69] und Sunitinib versus Placebo bei 171 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (11,4 versus 5,5 Monate) [70]. Die objektive Tumoransprechrate betrug jeweils nur 5 % [69] bzw. 9 % [70], während Tumorstabilisierungen häufig zu beobachten waren.

Die ENETS-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der beiden molekular zielgerichteten Substanzen vornehmlich erst nach stattgehabter Chemotherapie [5, 6, 20], wenngleich darauf hinzuweisen ist, dass es keine Vergleichsstudien zwischen Chemotherapie und molekular zielgerichteter Therapie gibt und auch keinerlei Studien zur optimalen Therapiesequenz.

Die SEQTOR-Studie (NCT02246127) vergleicht als Phase-III-Studie die Effizienz von STZ/5-FU versus Everolimus bei pankreatischen NET.

Für die in den ENETS-Leitlinien vorgeschlagene Therapiesequenz sprechen unseres Erachtens nach insbesondere die erzielbaren objektiven Ansprech-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

raten unter Chemotherapie bei pankreatischen NET, welche vor allem bei hoher Tumorlast mit Remissionsdruck von therapeutischem Interesse sind. Für mögliche Therapiesequenzen bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas siehe auch Abbildung 15.

Die Therapie mit Everolimus oder Sunitinib ist jeweils mit spezifischen Nebenwirkungsprofilen assoziiert und muss – ebenso wie die klassische Chemotherapie – von einem onkologisch erfahrenen Arzt überwacht werden inkl. Nebenwirkungsmanagement [6, 71, 72]. Die Auswahl zwischen den beiden Substanzen ergibt sich vornehmlich durch das jeweilige spezifische Nebenwirkungsprofil und mögliche individuelle Kontraindikationen. Bei Therapieversagen kann aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte der beiden Substanzen ein Wechsel auf die jeweils andere Substanz erfolgen [73].

Inoperable oder progrediente extrapankreatische NET

Für inoperable oder metastasierte progrediente neuroendokrine Tumoren extrapankreatischen Ursprungs (Gastrointestinaltrakt oder Lunge) besteht ebenfalls eine Zulassung für den mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) 10 mg/Tag p. o.

In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie mit Everolimus versus Placebo bei 302 Patienten mit funktionell nicht aktiven extrapankreatischen neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge (typische/atypische Karzinoide der Lunge) zeigte sich unter Everolimus eine signifikante Verlängerung des PFS mit 11,0 versus 3,9 Monate [29].

In einer anderen placebokontrollierten Phase-III-Studie bei 429 Patienten mit progredienten neuroendokrinen Tumoren mit Karzinoidsyndrom zeigte die Kombination Everolimus 10 mg/Tag p. o. plus Octreotid LAR 30 mg alle 28 Tage i. m. versus Placebo plus Octreotid LAR 30 mg alle 28 Tage i. m. dagegen nur einen nichtsignifikanten Trend zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) mit 16,3 versus 11,4 Monate (HR 0,77; 95 %-CI 0,59–1,00) [28].

Der Einsatz von Everolimus bei gastrointestinalen NET sollte nach Versagen von Biotherapie und Radiorezeptortherapie oder bei SSTR-negativen NET – noch vor Erwägung einer konventionellen Chemotherapie – angestrebt werden [20, 21].

Symptomatische Therapie bei funktionell aktiven NET

C. Spitzweg, R. Arnold, R. Schmidmaier, C. J. Auernhammer, A. von Werder

Karzinoidsyndrom

Beim Karzinoidsyndrom (Diarrhoe, Flush) führen Somatostatinanaloga durch Hemmung der tumoralen Hormonfreisetzung bei etwa 70 % aller Patienten zu einer deutlichen Symptombesserung/-linderung und werden hier als Erstlinientherapie empfohlen [1–5].

Für Patienten mit therapierefraktärem Karzinoidsyndrom steht mit dem Serotonin-Synthese-Hemmer Telotristat (LX1606) (Hemmung der peripheren Tryptophan-Hydroxylase) seit Kurzem ein Ersatzmedikament zur Verfügung. Auf dem Boden zweier vielversprechender kleiner Phase-I/II-Studien konnte in der placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie (TELESTAR) bei 135 Patienten mit unter Somatostatinanaloga inadäquat kontrolliertem Karzinoidsyndrom gezeigt werden, dass die 5-HIES-Level im 24-h-Urin sowie die Diarrhoefrequenz signifikant gesenkt werden konnten unter Telotristat (250 mg oder 500 mg, 3 x/Tag) [74]. Die FDA-Zulassung und EMA-Zulassung für Telotristat (Xermelo®) erfolgte in 2017.

Die sehr seltene histamininduzierte Flushsymptomatik bei gastralen Karzinoiden lässt sich mit H_1- und H_2-Rezeptor-Antagonisten behandeln. Bei schwer zu behandelnden Durchfällen können auch Serotoninantagonisten eingesetzt werden (beispielsweise Ondansetron 2×8 mg pro Tag oder Methysergid $2–4 \times 2$ 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 Nikotinamidmangel auftreten, der zu Pellagra-ähnlichen Hautläsionen führt und eine Nikotinamidsubstitution erforderlich macht (z. B. Nicotinsäureamid 200 mg Jenapharm® Tbl.).

Insulinome

Zunächst sei für die medikamentöse Therapie von funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Pankreas auf die entsprechenden ENETS-Leitlinien 2016 und 2017 verwiesen [75–77].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prä-/perioperativ oder falls die chirurgische Therapie eines Insulinoms nicht möglich ist, sollen durch Ernährungsberatung mit regelmäßiger Einnahme kohlenhydrathaltiger Nahrung (zum Beispiel der zusätzliche Einsatz von modifizierten Kohlenhydraten mit langsamer Glukosefreisetzung wie Glycosade®) und ggf. kontinuierliche i. v. Glukosegabe Hypoglykämien vermieden werden.

Diazoxid

Häufig kommt Diazoxid (Proglicem®) zur medikamentösen Therapie der durch Insulin bedingten Hypoglykämieneigung zum Einsatz. Diazoxid supprimiert die Insulinfreisetzung durch direkten Angriff an der Betazelle der Langerhans-Inseln und Öffnung des ATP/ADP-abhängigen Kaliumkanals (SUR1/KIR6.2) und stimuliert zusätzlich die hepatische Glukoneogenese. Mittlerer Dosisbereich bei Erwachsenen: 50–300 mg/Tag, gelegentlich bis zu 600 mg/Tag, verteilt auf 2–3 Einzelgaben pro Tag; Plasmahalbwertszeit: 24–36 Stunden; Elimination: Niere. Die Therapie mit Diazoxid beim Insulinom ist in etwa 50 % der Fälle wirksam; bei malignen Insulinomen scheint die Ansprechrate jedoch deutlich niedriger zu liegen. Signifikantes Nebenwirkungsspektrum: Flüssigkeitsretention (deshalb häufig in Kombination Gabe von Hydrochlorothiazid), Natriumretention, Hypokaliämie, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Nausea, Vomitus, Anorexie, Hirsutismus, Hautausschlag, Photosensibilität, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hyperglykämie, Ketoazidose, hyperosmolares Koma.

Somatostatinanaloga

Somatostatinanaloga (z. B. 50–200 µg Octreotid dreimal täglich s. c.) können zur Kontrolle der Hypoglykämieneigung beim Insulinom ebenfalls versucht werden. Die Wirkung ist dabei abhängig von der Expression der Somatostatinrezeptor-Subtypen 2 und 5 (SSTR2, SSTR5). Die Therapie mit Somatostatinanaloga beim Insulinom ist in etwa 50–60 % der Fälle wirksam; bei malignen Insulinomen scheint die Ansprechrate jedoch deutlich niedriger zu liegen. Durch die gleichzeitige somatostatininduzierte Hemmung der Freisetzung des Insulin-gegenregulatorischen Hormons Glukagon aus den Alphazellen der Langerhans-Inseln kann die Hypoglykämiesymptomatik sogar noch verstärkt werden.

Prednisolon

Prednisolon kann auch zur Kontrolle der Hypoglykämieneigung beim Insulinom versucht werden und ist in bis zu einem Drittel der Fälle wirksam.

Chemotherapie

Die zytotoxische Chemotherapie mit Streptozotocin- oder Temozolomid-basierten Therapieschemata beim malignen Insulinom kann mit zur Hypoglykämiekontrolle beitragen.

Everolimus

Everolimus, welches für progrediente inoperable/metastasierte neuroendokrine Tumoren des Pankreas zugelassen ist, führt bei Patienten mit Insulinom rasch zu einer Beseitigung der Hypoglykämieneigung und kann – als bekannte Nebenwirkung – sogar zu Hyperglykämien führen [78–81]. Der Einsatz von Everolimus beim inoperablen malignen Insulinom erscheint somit sehr vielversprechend und kann zur Stoffwechselkontrolle beitragen.

Gastrinome

Zunächst sei für die medikamentöse Therapie von funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Pankreas auf die entsprechenden ENETS-Leitlinien 2016 und 2017 verwiesen [75–77].

Die Säurehypersekretion beim Gastrinom und ihre Folgeerscheinungen (peptische Ulzera, wässrige, sekretorische Diarrhoe) lassen sich zuverlässig mit Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol) beherrschen [75]. Die hierfür notwendigen und empfohlenen hohen Startdosierungen entsprechen in etwa für Omeprazol 60 mg einmal täglich bei sporadischem Zollinger-Ellison-Syndrom und 40–60 mg zweimal täglich beim Zollinger-Ellison-Syndrom auf dem Boden einer MEN1 [75]. Die notwendige Dosis muss dabei individuell ermittelt und so gewählt werden, dass die basale Säuresekretion, gemessen am Morgen vor der nächsten Einnahme des Protonenpumpenhemmers, unter 10 mmol/h liegt (alternativ eventuell pH-Metrie: Ziel-pH 4–5). Die hierfür notwendigen Dosierungen sind im Mittel 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 [82].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Obwohl 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 empfohlen [75], sondern der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren bevorzugt [75]. Beim metastasierten inoperablen Gastrinom kommt den Somatostatinanaloga dagegen potenziell eine Rolle als antiproliferative Substanz zu.

Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)

Somatostatinanaloga sind initial die Therapie der Wahl, um bei den meisten Patienten die wässrige Diarrhoe zu kontrollieren [75]; unserer Erfahrung nach ist bei akuten Exazerbationen des Verner-Morrison-Syndroms häufig die initiale Gabe von Octreotid i. v. notwendig. Interferon-alpha kann alternativ eingesetzt werden [75]. Bei Versagen der alleinigen Biotherapie zur Symptomkontrolle müssen frühzeitig zytoreduktive Chirurgie, lokal ablative Verfahren, PRRT (peptide receptor radiotherapy) und Chemotherapie/molekular zielgerichtete Therapie mit in Erwägung gezogen werden [75].

Glukagonom

Somatostatinanaloga sind initial die Therapie der Wahl zur Symptomkontrolle [75]. Interferon-alpha kann alternativ eingesetzt werden [75]. Bei Versagen der alleinigen Biotherapie zur Symptomkontrolle müssen frühzeitig zytoreduktive Chirurgie, lokal ablative Verfahren, PRRT (peptide receptor radiotherapy) und Chemotherapie/molekular zielgerichtete Therapie mit in Erwägung gezogen werden [75].

Ektopes Cushing-Syndrom

Primäre Therapieansätze müssen gegen den zugrunde liegenden Tumor gerichtet sein. Mögliche Therapieoptionen zur medikamentösen Hemmung der Sekretion von ACTH und/oder Kortisol sind Somatostatinanaloga plus Cabergolin, Ketoconazol und Metyrapon, Pasireotid, Mifepriston oder Mitotane [83, 84].

Antiresorptive Therapie bei Knochenmetastasen

C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Böck, V. Heinemann, R. Schmidmaier, A. von Werder

Die Häufigkeit von Knochenmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren wird in der Literatur bisher mit 7–15 % angegeben [85, 86]; durch die höhere Sensitivität neuer SSTR-spezifischer PET/CT-Verfahren muss jedoch eine deutlich höhere Prävalenz angenommen werden. Da die Knochenmetastasierung Ausdruck einer disseminierten Erkrankung ist, muss die Indikation zu einer systemischen antineoplastischen Therapie überprüft werden [85]; der mögliche Stellenwert antineoplastischer Therapieansätze, wie z. B. einer Chemotherapie bei NET des Pankreas/neuroendokrinen Karzinomen [85] oder einer Radiorezeptortherapie bei SSTR-positiven NET [85, 87], ist hier zu beachten.

Die ENETS-Leitlinien 2010 zu Knochenmetastasen empfehlen auch den zusätzlichen Einsatz von Bisphosphonaten bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und ossärer Metastasierung [85], wenngleich entsprechende Therapiestudien in diesem speziellen Patientenkollektiv fehlen. Neben Bisphosphonaten in onkologischer Indikation ist auch der monoklonale Anti-RANKL-Antikörper Denosumab (Xgeva®) zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie zugelassen [88]. Denosumab ist bei Knochenmetastasen solider Tumoren äquieffektiv zu einer Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure [88, 92]. Eine Überlegenheit eines Therapiekonzepts über das andere ist bisher nicht gezeigt.

Die Rate an therapieassoziierten Kiefernekrosen ist unter Denosumab und Zoledronsäure nicht signifikant unterschiedlich [89]. Zur Risikominimierung ist immer eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. Sanierung und Abheilung des Zahnstatus vor Therapieeinleitung zu fordern [90, 92]. Bei Bisphosphonaten muss die Dosierung an die Nierenfunktion/GFR angepasst werden [90]. Unseres Erachtens nach ist Denosumab – bei fehlender Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion – insbesondere bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min eine wertvolle neue Therapieoption.

Bei Einsatz von Bisphosphonaten oder Denosumab in onkologischer Indikation ist auch auf das Risiko

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

der Hypokalzämieentwicklung und der Notwendigkeit der zeitgleichen Supplementierung von Vitamin D3 und Kalzium zur Risikominimierung zu achten!

Generell sollten bei Patienten mit ossär metastasierten NEN auch die allgemeinen Grundsätze der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (AWMF-Registernummer: 032/054OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLl_S3_Supportiv_2017-05.pdf) bei Knochenmetastasen beachtet und eine Abstimmung der verschiedenen medikamentösen, strahlentherapeutischen [91] und chirurgischen Ansätze bei Knochenmetastasen erfolgen.

Leitlinienorientierte individuelle Therapieplanung

C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, A. von Werder, R. Schmidmaier

Die palliative Therapie von neuroendokrinen Tumoren muss individualisiert erfolgen. Wenngleich viele der einzelnen Therapieansätze bei NET mittlerweile evidenzbasiert durch klinische Phase-III-Studien gesichert sind – z. B. Somatostatinanaloga (PROMID, CLARINET), PRRT mit 177Lu-DOTATATE (NETTER-1), Everolimus (RADIANT-3, RADIANT-4, RADIANT-2), Sunitinib (NCT00428597), Telotristat Ethyl (TELESTAR) –, existieren in Ermangelung von randomisierten vergleichenden Head-to-Head-Studien bisher noch keine evidenzbasierten Therapiealgorithmen. Erste internationale multizentrische Head-to-Head-Studien wie die SEQTOR-Studie (NCT02246127) oder die COMPETE-Studie (NCT03049189) bei pankreatischen NET werden derzeit unter Beteiligung deutscher Studienzentren durchgeführt und sind somit national verfügbar.

Die Therapie sollte sich an den aktuellen ENETS- und NANETS-Leitlinienempfehlungen und Therapiealgorithmen orientieren und in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden. Eine deutschsprachige S2k-Leitlinie zur Therapie von NEN des gastroenteropankreatischen Systems unter Federführung der DGVS und Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften ist ebenfalls derzeit in Vorbereitung (Publikation für Ende 2017 im AWMF-Register erwartet). Von einzelnen Zentren derzeit empfohlene Therapiealgorithmen sind in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt. Um allen Patienten den Zugang zu allen Diagnose- und Therapiemodalitäten zu ermöglichen, sollte eine Vorstellung der Patienten an spezialisierten Zentren erfolgen, wo ein gemeinsames integratives Behandlungskonzept erstellt werden kann.

Aktuelle Empfehlungen (https://www.aerzteblatt.de/archiv/192247/Supportive-Therapie-bei-onkologischen-Patienten) und Leitlinien zur supportiven Therapie bei Tumorpatienten wie die AWMF-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“ (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-054OL.html) sollten beachtet werden.

Bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden und Best Supportive Care als einzig mögliche Therapie sollte eine Anbindung an die Palliativmedizin erfolgen und eine leitliniengerechte diesbezügliche Therapie interdisziplinär angestrebt werden – S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf) [93–95].

Literatur

1 Auernhammer CJ, Göke B (2011) Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. Gut 60: 1009–1021
2 Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al (2010). Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 31: 169–188
3 Oberg K, Ferone D, Kaltsas G et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy: 209–213
4 Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95(2): 135–156
5 Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 95: 157–176
6 Pavel M, Valle JW, Eriksson B et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology 105: 182–196

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

7 Plöckinger U, Wiedenmann B (2007) Neuroendocrine tumors Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21: 145–162
8 Strosberg J, Kvols L (2010) Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 16: 2963–2970
9 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27: 4656–4663
10 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 371: 224–233
11 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017) Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 376: 125–135
12 Fazio N, De Braud F, Delle Fave G et al (2007) Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? Annals of Oncology 18: 13–19
13 Arnold R, Rinke A, Klose KJ et al (2005) Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol 3: 761–771
14 Faiss S, Pape UF, Böhmig M et al (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
15 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: 573–574
16 Auernhammer CJ, Spitzweg C, Heinemann V et al (2012) Medicinal therapy of metastasized neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Internist (Berl) 53: 167–176
17 Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E (2015) GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol 172: R31–46
18 Yao JC, Guthrie KA, Moran C et al (2017) Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. J Clin Oncol 35: 1695–1703
19 Pavel ME, Baum U, Hahn EG et al (2006) Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. J Interferon Cytokine Res 26: 8–13
20 Pavel M, O'Toole D, Costa F et al (2016) Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 103: 172–185
21 Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM et al (2017) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas 46: 707–714
22 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al (2016) ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology 103(2):186–194
23 García-Carbonero R, Rinke A, Valle JW et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. Neuroendocrinology 105: 197–210
24 Vilar E, Salazar R, Pérez-García J et al (2007) Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 14: 221–232
25 Lamarca A, Elliott E, Barriuso J et al (2016) Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? Cancer Treat Rev 44: 26–41
26 Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al, ECO Group (2005) Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol 23: 4897–4904
27 Dahan L, Bonnetain F, Rougier P et al (2009) Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. Endocr Relat Cancer 16: 1351–1361
28 Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al (2011) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 378: 2005–2012
29 Yao JC, Fazio N, Singh S et al (2016) Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 387: 968–977
30 Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R et al (2017) Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. Neuroendocrinology, DOI: 10.1159/000477585 [Epub ahead of print]
31 Mitry E, Walter T, Baudin E et al (2014) Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) a

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

phase II non-randomised trial. Eur J Cancer 50: 3107–3115
32 Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R et al (2016) Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. Neuroendocrinology 103: 806–814
33 Faure M, Niccoli P, Autret A et al (2017) Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. Mol Clin Oncol 6: 44–48
34 Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L et al (2016) Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. Pancreas 45: 1394–1400
35 Eriksson B, Annibale B, Bajetta E et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 90(2): 214–219
36 Krug S, Boch M, Daniel H et al (2015) Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms – Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. PLoS ONE 10: e0143822
37 Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C et al (2015) Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. Neuroendocrinology 103(3–4): 345–353
38 Dilz LM, Denecke T, Steffen IG et al (2015) Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer 51: 1253–1262
39 Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ et al (2016) Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. Eur J Cancer 54: 40–48
40 Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS et al (2015) Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 16: 1639–1650
41 Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al (2011) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 29: 4189–4198
42 Roila F, Herrstedt J, Aapro M et al (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 21: v232–243
43 Arnold R, Rinke A, Schmidt C et al (2005) Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19: 649–656
44 Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH et al (2015) Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. Neuroendocrinology 101: 274–288
45 Cives M, Ghayouri M, Morse B et al (2016) Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 23: 759–767
46 Mueller D, Krug S, Majumder M et al (2016) Low dose DTIC is effective and safe in pretreated patients with well differentiated neuroendocrine tumors. BMC Cancer 16: 645
47 Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al (2017) ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. Neuroendocrinology 105: 226–235
48 Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G et al (2006) Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology 84(3): 212–215
49 Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM et al (2008) Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. Neuroendocrinology 87: 40–46
50 Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS et al (2010) The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. Pancreas 39: 799–800
51 Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al (2011) Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society – abridged version. Pneumologie 65: e51–75
52 Sorbye H, Welin S, Langer SW et al (2013) Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. Ann Oncol 24: 152–160
53 Di Meglio G, Massacesi C, Radice D et al (2010) Carboplatin with etoposide in patients with extrapulmonary 'aggressive' neuroendocrine carcinoma. J Clin Oncol 28
54 Rinke A, Gress TM (2017) Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers. Digestion 95: 109–114
55 Hadoux J, Malka D, Planchard D et al (2015) Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. Endocr Relat Cancer 22: 289–298
56 Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH et al (2015) Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer 22: 657–664
57 Welin S, Sørbye H, Sebjornsen S et al (2011) Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. Cancer 117: 4617–4622
58 Olsen IH, Knigge U, Federspiel B et al (2014) Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. J Cancer 5: 628–632
59 Apostolidis L, Bergmann F, Jäger D et al (2016) Efficacy of topotecan in pretreated metastatic poorly differentiated extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. Cancer Med 5: 2261–2267
60 Schimmack S, Svejda B, Lawrence B et al (2011) The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg 396: 273–298
61 Lamarca A, Nonaka D, Lopez Escola C et al (2016) Appendiceal Goblet Cell Carcinoids: Management Considerations from a Reference Peritoneal Tumour Service Centre and ENETS Centre of Excellence. Neuroendocrinology 103(5): 500–517
62 Rossi RE, Luong TV, Caplin ME et al (2015) Goblet cell appendiceal tumors – Management dilemmas and long-term outcomes. Surg Oncol 24: 47–53
63 Elias D, David A, Sourrouille I et al (2014) Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). Surgery 155(1): 5–12
64 Goéré D, Passot G, Gelli M et al (2017) Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). Int J Hyperthermia 33: 520–527
65 Howe JR, Cardona K, Fraker DL et al (2017) The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. Pancreas 46: 715–731
66 Radomski M, Pai RK, Shuai Y et al (2016) Curative Surgical Resection as a Component of Multimodality Therapy for Peritoneal Metastases from Goblet Cell Carcinoids. Ann Surg Oncol 23: 4338–4343
67 Randle RW, Griffith KF, Fino NF et al (2015) Appendiceal goblet cell carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Surg Res 196: 229–234
68 McConnell YJ, Mack LA, Gui X et al (2014) Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: An Emerging Treatment Option for Advanced Goblet Cell Tumors of the Appendix. Ann Surg Oncol 21: 1975–1982
69 Yao JC, Shah MH, Ito T et al (2011) Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 364: 514–523
70 Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al (2011) Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 364: 501–513
71 Grünwald V, Weikert S, Pavel ME et al (2013) Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. Onkologie 36: 295–302
72 Valle JW, Faivre S, Hubner RA et al (2014) Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Cancer Treat Rev 40: 1230–1238
73 Angelousi A, Kamp K, Kaltsatou M et al (2017) Sequential Everolimus and Sunitinib Treatment in Pancreatic Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours Resistant to Prior Treatments. Neuroendocrinology, DOI: 10.1159/000456035 [Epub ahead of print]
74 Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME et al (2017) Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 35: 14–23
75 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Karger Publishers: 98–119
76 Kaltsas G, Caplin M, Davies P et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology, DOI: 10.1159/000461583 [Epub ahead of print]
77 Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al (2016) Consensus Guidelines Update for the Management of Functional p-NETs (F-p-NETs) and Non-Functional p-NETs (NF-p-NETs). Neuroendocrinology 103: 1–26
78 Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC (2009) Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med 360: 195–197
79 Fiebrich HB, Siemerink EJM, Brouwers AH et al (2011) Everolimus Induces Rapid Plasma Glucose Normalization in Insulinoma Patients by Effects on Tumor As Well As Normal Tissues. Oncologist 16: 783–787
80 Chandra P, Yarandi SS, Khazai N et al (2010) Management of intractable hypoglycemia with Yttirum-90 radioembolization in a patient with malignant insulinoma. Am J Med Sci 340: 414–417
81 Ong GSY, Henley DE, Hurley D et al (2010) Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol 162: 1001–1008
82 Auernhammer CJ, Göke B (2007) Medical treatment of gastrinomas. Wien Klin Wochenschr 119: 609–615
83 Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM et al (2008) Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 93: 2454–2462
84 Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al (2012) A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. N Engl J Med 366: 914–924
85 Kos-Kudła B, O'Toole D, Falconi M et al (2010) ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 91(4): 341–350
86 Van Loon K, Zhang L, Keiser J et al (2015) Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. Endocr Connect 4: 9–17
87 Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F et al (2011) Response and long-term control of bone metastases after

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. J Nucl Med 52: 1197–1203
88 Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29: 1125–1132
89 Saad F, Brown JE, Van Poznak C et al (2012) Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 23: 1341–1347
90 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al (2008) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 19: 420–432
91 Lutz S, Balboni T, Jones J et al (2017) Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 7: 4–12
92 Coleman R, Body JJ, Aapro M et al (2014) ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 25(Suppl 3): iii124–137
93 Alt-Epping B (2017) Choosing wisely at the end of life: Recommendations of the German Society for Palliative Medicine (DGP). Internist (Berl) 58(6): 575–579
94 Cherny NI (2014) ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. Ann Oncol 25(Suppl 3): iii143–152
95 Schrijvers D, Cherny NI (2014) ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. Ann Oncol 25(Suppl 3): iii138–142

Konservative/nichtoperative Therapieoptionen: Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren

H. Ilhan, K. Scheidhauer, A. Todica, P. Bartenstein

Therapieprinzip

Die Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren (Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, PRRT) dient der Behandlung inoperabler oder metastasierter neuroendokriner Tumoren [1]. Grundlage der PRRT ist die regelhafte Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) auf der Zelloberfläche differenzierter neuroendokriner Tumoren. Analog zu nuklearmedizinischen diagnostischen Verfahren wie der Somatostatinrezeptor-PET (z. B. Ga-68-DOTATOC-PET/CT) oder der Somatostatinrezeptor-Szintigrafie mit In-111-DTPA-Octreotid (DTPAOC, OctreoScan®), die Positronenemitter oder γ-Emitter als diagnostische Substanzen einsetzen, wird bei der PRRT ein Somatostatinanalogon mit einem therapeutisch wirksamen β-emittierenden Radionuklid gekoppelt. Nach systemischer Applikation reichert sich das Radiopharmazeutikum innerhalb kürzester Zeit in hoher Aktivität in Somatostatinrezeptor-überexprimierendem Tumorgewebe an und wird dort über längere Zeit gespeichert. Das ungebundene Radiopharmakon wird aus den meisten Normalgeweben rasch ausgewaschen und wird hauptsächlich renal, zu einem geringeren Anteil auch hepatobiliär ausgeschieden. Somit können im Idealfall hohe tumorizide Energiedosen im Tumorgewebe erreicht werden, wohingegen die meisten Normalgewebe einer wesentlich geringeren Strahlung ausgesetzt sind.

In klinischer Anwendung sind aktuell hauptsächlich die β-Emitter Lu-177 (Lutetium) in Form von Lu-177-DOTATATE und Y-90 (Yttrium) als Y-90-DOTATOC. Die von Y-90 emittierten β-Partikel haben eine hohe Energie (2,27 MeV) und somit eine hohe Reichweite im Gewebe (max. 12 mm, entsprechend ca. 160 Zelldurchmessern). Y-90 erscheint daher theoretisch für die Therapie größerer Tumoren und Metastasen geeignet und aufgrund des guten Kreuzfeuereffekts können selbst bei inhomogener Anreicherung des Radiopharmazeutikums im Tumor auch benachbarte Tumorzellen erreicht werden, die keine gute Tracerspeicherung aufweisen (z. B. bedingt durch inhomogene Perfusion oder teils entdifferenzierte Tumoranteile, die keine ausreichende SSTR-Expression mehr zeigen).

Im Gegensatz hierzu emittiert Lu-177 β-Strahlung mit geringerer Energie (0,50 MeV) und entsprechend geringerer Gewebereichweite (max. 2 mm, entsprechend ca. 25 Zelldurchmessern). Dies hat in der Theorie Vorteile in der Behandlung von kleineren Tumormanifestationen und Mikrometastasen, da in diesem Fall ein größerer Anteil der Energiedosis im Tumorgewebe absorbiert wird. Darüber hinaus ist durch den geringeren Kreuzfeuereffekt die Strahlenexposition der Nieren aufgrund der renalen Elimination des Radiopharmakons mit teilweiser tubulärer Rückresorption reduziert, was eine geringere Nephrotoxizität zur Folge hat. Ein weiterer Vorteil von Lu-177 ist eine zusätzliche γ-Emission (208 keV und 113 keV), die posttherapeutische Szintigrafien zur Therapiekontrolle und Dosimetrie ermöglicht.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nicht nur β-Emitter, sondern auch mit dem Auger-Elektronen-Emitter In-111 gekoppelte Somatostatinanaloga wurden bereits zur PRRT neuroendokriner Tumoren evaluiert; dieses Radionuklid ist jedoch aufgrund geringerer Ansprechraten im Vergleich zu Y-90 und Lu-177 zur PRRT neuroendokriner Tumoren weniger weit verbreitet.

Die β-Emitter Y-90 oder Lu-177 werden über den Chelator DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure) an das Somatostatinanalogon gekoppelt, was eine sehr stabile Verbindung zwischen dem Radiometall und der Peptidstruktur vermittelt; auf diese Weise wird die Abspaltung des Radionuklids und somit eine unerwünschte Verteilung des freien Radionuklids in vivo minimiert.

Verschiedene Somatostatinanaloga sind in klinischem Gebrauch, die sich durch den Austausch einzelner Aminosäuren voneinander unterscheiden. Sie besitzen unterschiedliche Affinitätsprofile zu den fünf Subtypen des Somatostatinrezeptors; gemeinsam ist ihnen jedoch, dass sie eine hohe Affinität zum SSTR-Subtyp 2 aufweisen, der auf NET am häufigsten überexprimiert ist. Die aktuell am häufigsten verwendeten Radiopharmazeutika zur PRRT neuroendokriner Tumoren sind Lu-177-DOTATATE und Y-90-DOTATOC, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Weitere Radiopharmazeutika wie z. B. Y-90-DOTATATE oder Y-90-DOTALAN werden ebenfalls zur PRRT verwendet, die verfügbare Datenlage für diese Substanzen ist jedoch geringer.

Effektivität

Erste Therapien mit In-111-DTPAOC wurden bereits in den 1990er-Jahren durchgeführt. Hierbei konnte teilweise eine symptomatische Besserung bei Patienten mit metastasierten NET erreicht werden, die Raten des objektiven radiologischen Ansprechens waren jedoch gering (in der Regel < 10 % PR). In-111-DTPAOC konnte in kumulativen Gesamtaktivitäten bis 100 GBq appliziert werden, bei höheren Aktivitäten traten jedoch gehäuft schwerwiegende hämatotoxische Nebenwirkungen auf (MDS, Leukämie) [2, 3].

Höhere objektive Ansprechraten können mit den heute zur PRRT weiter verbreiteten β-Emittern Y-90 und Lu-177 erreicht werden.

Über die Effektivität der PRRT mit Y-90-DOTATOC wurden mehrere Studien publiziert, ein direkter Vergleich ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen klinischen Protokolle (z. B. Unterschiede in der verwendeten kumulativen Gesamtaktivität, der Zahl der Zyklen und der Einschlusskriterien) schwierig. Zusammengefasst lagen die Ansprechraten (CR + PR) meist in einem Bereich zwischen 10 % und 30 % [1]. So wurden z. B. in einer der größeren Studien mit 58 Patienten (dosiseskaliertes Konzept, kumulative Aktivität 1,7–32,8 GBq) folgende Ansprechraten für Y-90-DOTATOC beobachtet: 0 % CR, 9 % PR, 12 % MR (minor remission), 61 % SD und 19 % PD [4].

Es bestehen konkrete Hinweise, dass durch den Einsatz von DOTATATE statt DOTATOC eine höhere Energiedosis im Tumorgewebe erreicht werden kann [5]. In der größten publizierten Studie zur PRRT mit Lu-177-DOTATATE wurde die Effektivität der Therapie an 310 Patienten evaluiert. Die Patienten wurden mit kumulativ 22–30 GBq Lu-177-DOTATATE behandelt. In dieser Studie wurden folgende Remissionsraten beobachtet: 2 % CR, 28 % PR, 16 % MR, 35 % SD und 20 % PD. Prognostisch positive Faktoren für ein Therapieansprechen waren hierbei eine hohe Speicherung in der prätherapeutischen SSTR-Bildgebung, ein Karnofsky-Index > 70 % und eine geringe Metastasenzahl in der Leber. Die mediane TTP (time to progression) nach Beginn der Therapie betrug 40 Monate bei Patienten, die eine Remission oder einen stabilen Verlauf unter Therapie zeigten (CR + PR + MR + SD). Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 46 Monaten nach Beginn der Therapie, das mediane disease-related Survival betrug > 48 Monate. Drei Patienten, die vor PRRT als inoperabel eingestuft wurden, konnten 6–12 Monate nach Therapie erfolgreich operiert werden [1, 6]. Bezüglich der Lebensqualität konnten durch die PRRT insbesondere Schmerzen, Fatigue, Übelkeit, Appetitverlust und Diarrhoe deutlich verbessert werden [7].

In der kürzlich veröffentlichen Phase-III-Studie NETTER-1 konnte bei 229 Patienten mit NET des Mitteldarmes (Midgut-NET) ein signifikant längeres PFS nach einer PRRT mit Lu-177-DOTATATE gegenüber einer alleinigen Biotherapie mit Octreotid LAR nachgewiesen werden [8]. Nach Randomisierung erhielten die Patienten im PRRT-Arm 4 Zyklen Lu-177-DOTATATE im Abstand von

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

8 Wochen und 30 mg Octretoid LAR alle 4 Wochen und im Kontrollarm eine Hochdosisbiotherapie mit 60 mg Octreotid LAR alle 4 Wochen. Das mediane PFS war in der PRRT-Gruppe noch nicht erreicht und betrug 8,4 Monate in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,21; 95 %-CI 0,13–0,33; $p < 0{,}001$). In einer Interimsanalyse konnte zudem ein um 60 % niedrigeres Sterberisiko nach PRRT gegenüber der alleinigen Biotherapie nachgewiesen werden. Die Ansprechraten (CR + PR) lagen bei 18 % in der PRRT-Gruppe und 3 % in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}0004$).

Ein direkter Vergleich der therapeutischen Effektivität der verschiedenen Radionuklide und Somatostatinanaloga ist jedoch nicht möglich, da diesbezüglich bisher keine kontrollierten, randomisierten vergleichenden Studien vorliegen.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der PRRT umfassen häufiger zumeist milde verlaufende, selbstlimitierende akute und subakute Nebenwirkungen, zu einem geringeren Teil wurden jedoch auch schwerwiegende nephrotoxische und hämatotoxische Spätfolgen beobachtet.

In einer der größten Studien zur PRRT mit Lu-177-DOTATATE wurden die Nebenwirkungen der Therapie an 504 Patienten evaluiert. Als akute Nebenwirkungen (innerhalb von 24 h nach Applikation des Radiopharmazeutikums) wurden Übelkeit (25 %), Erbrechen (10 %) und abdominelle Beschwerden (10 %) beobachtet. Als subakute Nebenwirkungen (4–8 Wochen nach Therapie) traten höhergradige (WHO-Grad III–IV) hämatotoxische Nebenwirkungen nach 3,6 % der Lu-177-DOTATATE-Applikationen (bzw. auf Patientenbasis berechnet bei 9,5 % der Patienten) auf, wobei diese signifikant häufiger bei einer prätherapeutisch bereits eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) waren. Außerdem wurde ein temporärer Haarausfall (WHO-Grad I, reversibel, kein vollständiger Haarverlust) in ca. 60 % der Fälle beschrieben. In 1,4 % der Fälle wurden schwerwiegende späte Nebenwirkungen (Lebertoxizität oder das Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms) beobachtet, die in 1,0 % in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der PRRT standen. Niereninsuffizienzen traten nach PRRT mit Lu-177-DOTATATE in 0,4 % der Fälle auf, standen jedoch wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Therapie [1, 6]. In der NETTER-1-Studie zeigten 12,6 % der Patienten höhergradige (Grad III–IV) hämatotoxische Nebenwirkungen, insbesondere Lymphopenien in 9 % der Fälle [8]. In der Kontrollgruppe mit alleiniger Biotherapie zeigten sich keine höhergradigen hämatotoxischen Nebenwirkungen.

Im Vergleich zu Lu-177-DOTATATE bestehen für Y-90-DOTATOC Anhaltspunkte für ein höheres Nephrotoxizitätsrisiko. So beobachteten *Valkema* et al. nach einer PRRT mit Lu-177-DOTATATE eine mittlere jährliche Reduktion der Kreatinin-Clearance um 3,8 %, verglichen mit 7,3 % nach Y-90-DOTATOC. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus stellten hierbei Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer Niereninsuffizienz dar [9]. In einer Studie mit 1109 Patienten, die mit Y-90-DOTATOC behandelt worden waren, wurden chronische Nierenschädigungen (WHO-Grad IV–V) in 9,2 % der Fälle beschrieben [10].

Daher sollte insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenfunktionseinschränkung (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) eine strenge Indikationsstellung für Y-90-DOTATOC und Abwägung gegen eine potenziell weniger nephrotoxische Therapie mit Lu-177-DOTATATE erfolgen.

Indikationen

Da komplette Remissionen bei einer PRRT neuroendokriner Tumoren selten sind, ist diese Therapieform grundsätzlich als palliativ anzusehen und potenziell kurativen Therapieansätzen ist daher der Vorzug gegenüber der PRRT zu geben.

Indikationen für eine PRRT bestehen bei metastasierten oder inoperablen NET, wenn eine kurative Resektion oder ein effektives operatives Tumordebulking (> 90 % der Tumorlast) nicht möglich ist. Bei Lebermetastasen sind zudem die Möglichkeiten einer Metastasenresektion und lokal ablativer Therapieverfahren (HFTT, Chemoembolisation, SIRT) zu prüfen.

Außerdem sollte vor Indikationsstellung zur PRRT eine Biotherapie mit Somatostatinanaloga ausgeschöpft sein, also z. B. ein Progress der Erkrankung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

unter Biotherapie, eine durch Biotherapie nicht beherrschbare klinische Symptomatik oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Biotherapie vorliegen.

Vor PRRT muss mittels molekularer Bildgebung (Somatostatinrezeptor-Szintigrafie oder PET) die erhöhte SSTR-Expression und somit Speicherkapazität des Tumors für das Radiopharmazeutikum belegt werden. Hierzu wird als Kriterium eine höhere Speicherintensität des Tumors im Vergleich zur physiologischen Anreicherung in normalem Lebergewebe herangezogen [1]. Eine niedrige Proliferationsrate ist mit einer zumeist hohen SSTR-Expression und somit einer guten Erfolgsaussicht einer PRRT verbunden, sodass im Allgemeinen eine Proliferationsrate < 20 % als Indikation zur PRRT angenommen wird. Bei höheren Dedifferenzierungsgraden (Proliferationsraten > 20 %) scheinen jedoch andere Therapieformen (z. B. Chemotherapie) erfolgversprechender als eine PRRT und sollten dieser vorgezogen werden.

Da die Indikationsstellung zur PRRT von mehreren Fachdisziplinen abhängig ist, sollte sie im interdisziplinären Konsensus vorgenommen werden. Voraussetzungen sind:

- metastasierte oder inoperable NET
- kein effektives Tumordebulking (> 90 % der Tumorlast) möglich
- lokal ablative Verfahren (HFTT, TACE, SIRT) nicht erfolgversprechend
- Biotherapie ausgeschöpft (Progress, therapierefraktäre Symptomatik, Unverträglichkeit)
- niedrige Proliferationsrate (< 20 %)
- Nachweis einer ausreichenden SSTR-Expression in der PET oder Szintigrafie (Tumorspeicherung > Leberspeicherung)
- interdisziplinärer Konsensus
- Patienteneinverständnis

Kontraindikationen

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der PRRT bestehen Kontraindikationen bei höhergradiger Einschränkung der Nierenfunktion, der Knochenmarkfunktion und der Leberfunktion. Da die PRRT in mehreren Zyklen durchgeführt wird und Therapieeffekte erst nach mehreren Wochen bis Monaten zu erwarten sind, ist die PRRT nur bei entsprechend hoher Lebenserwartung des Patienten bei Therapiebeginn (> 3–6 Monate) sinnvoll zu erwägen. Wie bei allen nuklearmedizinischen Therapieverfahren stellen Schwangerschaft oder Stillzeit absolute Kontraindikationen dar.

Kontraindikationen zur PRRT sind [1]:

- Lebenserwartung < 3–6 Monate
- Karnofsky-Index < 50 %
- höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)
- moderate bis höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- höhergradige Nierenfunktionseinschränkung
  - Kreatinin-Clearance < 50 ml/min
- höhergradige Knochenmarkfunktionseinschränkung
  - Hb < 8 g/dl
  - Thrombozyten < 75 000/ml
  - Leukozyten < 2000/ml
- höhergradige Leberfunktionseinschränkung
  - Bilirubin > 3-facher oberer Normwert
  - Albumin < 25 g/l
  - aPTT > 1,5-facher oberer Normwert

Patientenvorbereitung und Durchführung

In Deutschland muss die Therapie aus gesetzlichen Gründen in einer nuklearmedizinischen Therapiestation mit einem entsprechend den verwendeten Radionukliden zugelassenen Kontrollbereich durchgeführt werden.

Sofern klinisch vertretbar, sollte eine Biotherapie vor PRRT abgesetzt werden, um eine potenzielle Absättigung der Somatostatinrezeptoren und somit eine Einschränkung der Aufnahme des Radiopharmazeutikums durch den Tumor zu minimieren. Lang wirksame Somatostatin-Depotpräparate sollten 6 Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt (bzw. wenn nötig auf kurz wirksame Präparate umgestellt), kurz wirksame Präparate dann einen Tag vor der PRRT abgesetzt werden [1].

Während der Applikation der PRRT ist eine Aminosäureinfusion zur Reduktion der Re-Absorption des Radiopharmazeutikums im proximalen Nierentubulus erforderlich. Hierdurch kann die Strahlenexposition der Niere als dosislimitierendes Risikoorgan minimiert werden. In der Regel werden hierzu 1000 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung mit je 2,5 % L-Arginin und 2,5 % L-Lysin über 4 Stunden als

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ko-Infusion zur PRRT verabreicht, wobei in der Literatur auch andere Schemata beschrieben wurden [1].

Therapieschemata

Weder für Lu-177- noch für Y-90-markierte Radiopharmazeutika existieren kontrollierte, randomisierte Studien bezüglich der optimalen kumulativen Aktivität, der Zykluszahl und des Zyklusabstands. Daher bestehen keine Leitlinien zu den Therapieschemata und die Durchführung ist in vielen Zentren abhängig von der bisherigen klinischen Erfahrung und individuellen Falleinschätzungen [1].

Als Anhaltspunkt zur Dosisfindung betrug die Knochenmarkdosis in einer Dosimetriestudie nach einer Applikation von Lu-177-DOTATATE im Mittel ca. 0,07 mGy/MBq [11], in anderen Studien sogar noch weniger (0,03–0,04 mGy/MBq) [12–14], sodass bei einer angenommenen maximal tolerablen kumulativen Knochenmarkdosis von 2 Gy rechnerisch kumulativ etwa 30 GBq Lu-177-DOTATATE appliziert werden können. In der bisher größten Studie zu Lu-177-DOTATATE hat sich eine Fraktionierung der Dosis in 4 Zyklen zu je ca. 7,4 GBq bewährt, wobei die Zyklen in einem Intervall von 6–10 Wochen durchgeführt wurden [6]. In der NETTER-1-Studie wurde eine Standardtherapieaktivität von 7,4 GBq Lu-177-DOTATATE pro Therapiezyklus im Abstand von 8 Wochen verabreicht [8]. In Anlehnung an die S1-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin* liegen gängige Intervalle zwischen zwei Zyklen sowohl für Lu-177- als auch für Y-90-markierte Radiopharmazeutika bei etwa 3 Monaten [15].

Aus der relativ geringen Rate an schwereren Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Lu-177-DOTATATE lässt sich schließen, dass ein Teil der Patienten mit den derzeit üblicherweise applizierten Schemata untertherapiert ist und bei diesen Patienten auch höhere kumulative Aktivitätsmengen appliziert werden könnten, um somit höhere Ansprechraten auf die Therapie zu erzielen, ohne das Risiko für das Auftreten schwererer Nebenwirkungen zu erhöhen. Diese Therapiekonzepte erfordern jedoch an jeden Patienten individuell angepasste Therapieschemata, die auf der Basis posttherapeutischer Dosimetriemessungen am Patienten berechnet werden müssen. Diese sind aufgrund der zusätzlichen γ-Emission mit Lu-177 praktikabler durchzuführen als mit Y-90 und sind Gegenstand aktueller Forschung.

Die Kombination der PRRT mit Radiosensitizern hat bereits vielversprechende erste Ergebnisse in der Kombination von In-111-DTPAOC mit 5-FU gezeigt [16]. Eine Kombination der im Vergleich hierzu noch wirksameren Lu-177-DOTATATE-Therapie mit dem oral verfügbaren 5-FU-Prodrug Capecitabin ist daher besonders aussichtsreich. In einer Studie mit 30 PNET-Patienten konnte ein medianes PFS von 48 Monaten nach 4 Zyklen PRRT in Kombination mit einer Capecitabin und Temozolomid enthaltenden Chemotherapie nachgewiesen werden [17]. Kontrollierte, randomisierte Studien zu Kombinationstherapien liegen jedoch derzeit nicht vor.

Bei Patienten mit dominanter hepatischer Metastasierung kann eine lokale intraarterielle Applikation der PRRT über die Leberarterie erwogen werden, um die Anreicherung des Radiopharmazeutikums in den Lebermetastasen zu erhöhen.

Auch lieferten präklinische Studien bereits Hinweise, dass eine kombinierte Applikation der beiden Radionuklide Y-90 und Lu-177 therapeutische Vorteile bringen könnte [18].

Monitoring und Abbruchkriterien

Nach einem Therapiezyklus werden Kontrollen des Blutbilds sowie der Nieren- und Leberfunktion nach mindestens 4–6 Wochen empfohlen. Bei Auftreten einer Toxizität Grad III–IV nach WHO sollte der nächste Zyklus der PRRT aufgeschoben werden und zunächst weitere Kontrollen in 2-wöchigen Abständen erfolgen, gegebenenfalls unter Behandlung der Nebenwirkungen. Falls länger (> 2–3 Monate) anhaltende höhergradige (WHO-Grad III–IV) hämatologische, renale oder hepatische Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosisreduktion im nächsten Zyklus oder ein Abbruch der PRRT zu erwägen [1].

Bei einem Tumorprogress (bildgebender Progress oder klinische Verschlechterung des Patienten) unter PRRT sollte die Behandlung abgebrochen und auf andere Therapiemodalitäten ausgewichen werden. Ein Tumormarkeranstieg (z. B. Chromogranin A) unter PRRT stellt dabei jedoch kein Zeichen eines Progresses dar, weil dieser häufig durch eine therapiebedingte Tumorlyse verursacht sein kann [1].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nachsorge und Re-Therapie

Nach Beendigung einer PRRT sollten in der Nachsorge regelmäßige Kontrollen des Blutbilds sowie der Nieren- und Leberfunktion erfolgen, z. B. nach 3 und 6 Monaten, danach in 6-monatigen Abständen [1].

Bildgebende Verfahren werden im Follow-up nach PRRT ebenfalls nach 3 und 6 Monaten, danach in 6-monatigen Abständen empfohlen. Die Somatostatinrezeptor-PET/CT stellt eine ideale Methode zur Erfassung der Therapieresponse und zur Früherkennung möglicher Rezidive dar.

Im Falle eines Rezidivs bzw. eines erneuten Tumorprogresses nach initialem Therapieansprechen kann die Durchführung weiterer Zyklen einer PRRT diskutiert werden, sofern Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion keine Kontraindikationen darstellen und der Tumor weiterhin eine ausreichende Traceraufnahme in der Somatostatinrezeptor-PET bzw. Somatostatinrezeptor-Szintigrafie zeigt.

In dieser Konstellation ist aufgrund der geringeren Nephrotoxizität Lu-177-DOTATATE der Vorzug zu geben, um das Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung durch die erneute Therapie zu minimieren. *Van Essen* et al. behandelten in einer Studie 33 Patienten, die nach einer PRRT mit Lu-177-DOTATATE (4 Zyklen, kumulativ 22–30 GBq) in der Nachsorgephase einen Progress erlitten (mediane TTP 27 Monate), mit zwei weiteren Zyklen (jeweils 7,4 GBq) Lu-177-DOTATATE. Die Re-Therapie führte zu einem objektiven Ansprechen in 24 % und zu einer Stabilisierung in weiteren 24 % der Fälle, die mediane Zeitdauer bis zu einer erneuten Progression nach Re-Therapie (TTP) betrug 17 Monate. Hämatologische Nebenwirkungen traten in 15 % auf (Grad III: 12 %, Grad IV: 3 %). Es wurden in dieser Studie ansonsten keine schwerwiegenden späten Nebenwirkungen (MDS oder Niereninsuffizienz) beobachtet [19].

Literatur

1 Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology 105: 295–309

2 Valkema R, De Jong M, Bakker WH et al (2002) Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. Semin Nucl Med 32(2): 110–122

3 Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD et al (2002) Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. Semin Nucl Med 32(2): 123–132

4 Valkema R, Pauwels S, Kvols LK et al (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(2): 147–156

5 Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJ et al (2006) Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(11): 1346–1351

6 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al (2008) Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol 26(13): 2124–2130

7 Khan S, Krenning EP, van Essen M et al (2011) Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. J Nucl Med 52(9): 1361–1368

8 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017) Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 376(2): 125–135

9 Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK et al (2005) Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. J Nucl Med 46(Suppl 1): 83S–91S

10 Imhof A, Brunner P, Marincek N et al (2011) Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. J Clin Oncol 29(17): 2416–2423

11 Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP et al (2001) [177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPAo]octreotide in patients. Eur J Nucl Med 28(9): 1319–1325

12 Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C et al (2007) Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu DOTA-TATE and 177Lu DOTA-NOC. Cancer Biother Radiopharm 22(3): 406–416

13 Bodei L, Cremonesi M, Grana CM et al (2011) Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38(12): 2125–2135

14 Forrer F, Krenning EP, Kooij PP et al (2009) Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(7): 1138–1146

15 Poeppel TD, Boy C, Bockisch A et al (2015) Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatosta-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tinrezeptorexprimierender Tumore. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Nuklearmedizin 54(1): 1–11
16 Kong G, Johnston V, Ramdave S et al (2009) High-administered activity In-111 octreotide therapy with concomitant radiosensitizing 5FU chemotherapy for treatment of neuroendocrine tumors: preliminary experience. Cancer Biother Radiopharm 24(5): 527–533
17 Claringbold PG, Turner JH (2016) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. Neuroendocrinology 103(5): 432–439
18 De Jong M, Breeman WA, Valkema R et al (2005) Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs. J Nucl Med 46(Suppl 1): 13S–17S
19 Van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al (2010) Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Nucl Med 51(3): 383–390

Strahlentherapie: Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) von Lebermetastasen

S. Gerum, J. Rauch, C. Belka

Ein großer Teil der Tumorpatienten entwickelt im Verlauf ihrer Erkrankung eine Fernmetastasierung in unterschiedlichen Organen. Die Metastasierung kann entweder metachron oder synchron (bereits bei Erstdiagnose der Erkrankung) auftreten [1]. Bisher beschränkte sich die Behandlung einer lokal rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung auf eine vorwiegend symptomkontrollierende Therapie.

Das Konzept der Oligometastasierung, welches erstmals 1995 von *Hellmann* und *Weiselbaum* als „A clinically significant state of oligometastases as an interim state in the natural history of most solid malignancies“ beschrieben wurde, stellt eine unterschiedliche Perspektive der metastatischen Erkrankung je nach Anzahl der individuell nachgewiesenen Metastasen dar [3].

Basierend auf diesem Konzept und den beobachteten besseren Überlebensraten erleben wir derzeit einen Paradigmenwechsel. Unter der Voraussetzung einer begrenzten Anzahl (1–3/5 Metastasen) scheinen oligometastasierte Patienten geeignet für eine lokale, kurative Strahlenbehandlung, was wiederum zu einem längeren Überleben führt [2]. Für diese Gruppe von Patienten bietet die stereotaktische Bestrahlung (SRT) in Form der stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) oder der Körperstereotaxie (SBRT) nicht nur effektive palliative Linderung, sondern beeinflusst selbst auch die Krankheitsprogression und führt zu einer nachhaltigen Krankheitskontrolle.

Die stereotaktische Bestrahlung gewährleistet durch neue technologische Weiterentwicklungen wie die Image Guidance (IGRT) oder das Motion-Management eine hohe Präzision und Genauigkeit. Es werden hohen Strahlendosen in einer oder mehreren Fraktionen (Hypofraktionierung) appliziert, bei gleichzeitiger Schonung von umliegendem gesunden Gewebe.

Die Leber ist eines der häufigsten Metastasierungsorgane. Vorliegende prospektive Daten konnten zeigen, dass bei fehlender Operationsmöglichkeit oder sonstiger Möglichkeit eines lokal ablativen Verfahrens die SBRT exzellente lokale Kontrollraten von 70–100 % nach einem Jahr erzielen konnte. [1, 4, 5, 6]. Neben den hohen lokalen Kontrollraten stellt die SBRT ein kaum invasives Behandlungsverfahren mit niedrigen Toxizitätsraten (keine berichteten G3/4-Spättoxizitäten) und einem 1-Jahres-Überleben von 62–83 % dar [4].

In den vorliegenden prospektiven Studien, welche die Effektivität der stereotaktisch ablativen Therapie von Lebermetastasen untersucht haben, handelt es sich um Lebermetastasen unterschiedlicher Primärentität. Neuroendokrine Tumoren sind kaum als definierte Patientenkohorte vertreten. Ebenso existieren keine isolierten Berichte für Patienten mit hepatisch oligometastasiertem neuroendokrinen Tumor.

Die DEGRO-AG hat unlängst eine große multizentrische internationale retrospektive Datenanalyse veröffentlicht (452 behandelte Lebermetastasen), in der beeinflussende Faktoren auf die lokale Tumorkontrolle untersucht wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine vorher applizierte Chemotherapie, die Histologie der behandelten Metastase und die Höhe der applizierten Dosis eine Rolle in der Tumorkontrollwahrscheinlichkeit spielen [7]. Weitere Daten konnten zeigen, dass auch die Größe der Metastasen und der Allgemeinzustand des Patienten einen Einfluss auf das Behandlungsoutcome haben [6].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die SBRT von Lebermetastasen eine kaum invasive Therapiemodalität mit kurzer Behandlungszeit (3–5 Fraktionen) und hohen lokalen Kontrollraten darstellt und bei oligometastasierter Erkrankung als gute Alternative zur chirurgischen Resektion angeboten werden kann.

Literatur

1 Badakhshi H, Grün A, Stromberger C·et al (2016) Oligometastases: the new paradigm and options for radiotherapy; a critical review. Strahlenther Onkol 189: 357–363
2 Ahmed KA, Torres-Roca JF et al (2016) Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease. Cancer Control 23(1): 21–29
3 Weichselbaum RR, Hellman S (2011) Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol 8(6): 378–382
4 Scorsetti M, Clerici E, Comito T (2014) Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Gastrointest Oncol 5(3): 190–197
5 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R et al (2009) Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 27: 1585–1591
6 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 27: 1572–1578
7 Klement RJ, Guckenberger M, Alheid H (2017) Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease – Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. Radiother Oncol 123(2): 227–233

NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, NET und syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen

C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang

NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

NET des Darms 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. Hyperplastische endokrine Zellen werden in Assoziation zu chronisch-entzündlicher kolorektaler Schleimhaut beobachtet [1]. 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 [2, 3, 4].

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 [5]. Große US-amerikanische Datenbanken weisen einen Anteil von 13 % assoziierten Tumorerkrankungen auf, die führend Kolon, Rektum, Dünndarm, Lunge, Ovarien und Zervix betreffen [6]. In kleineren Sammelstatistiken reichen die Angaben dazu von 3–25 % assoziierten Tumorerkrankungen generell [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13] sowie bis zu 14 % assoziierten kolorektalen Tumoren bzw. 15 % Adenomen [11]. Diese diskrepanten Zahlen zeigen entweder eine ungenaue Erfassung oder 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 [12]. *Prommegger* et al. berichten über insgesamt 14,6 % Patienten mit einem NET und einer weiteren Primärtumorerkrankung, hiervon circa 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 [6].

13 % der Kolon-NET weisen weitere syn- oder metachrone Tumorerkrankungen auf [6]. Bei NET

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

des Rektums werden begleitende syn- oder metachrone Tumorerkrankungen jedweder Lokalisation in 7–13,1 %, gastrointestinal in 4,2 % der Fälle beschrieben [6, 7, 14, 15]. 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 Tumor" wird nicht differenziert getroffen. Diese Angabe ist aber wesentlich, da die neuroendokrinen Tumoren häufig nur inzidentell im Rahmen der Symptome und Diagnostik eines Kolon- oder Rektumkarzinoms diagnostiziert werden.

Natürlich muss auch das alterskorrelierte Risiko für eine zufällige kolorektale Tumorerkrankung mitberücksichtigt werden. Darüber hinaus ist unklar, ob tatsächlich 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 Tumorrate für NET des Rektums vorliegt; einzelne Arbeiten gehen von keiner erhöhten Tumorrate aus [16, 17]. Sicherheitshalber sollten im Rahmen der Erstdiagnostik von neuroendokrinen Tumoren des Rektums eine Ösophagogastroskopie und eine Koloskopie erfolgen.

Literatur

1 Klöppel G, Anlauf M, Perren A (2007) Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Pathol 18: 150–155
2 Sigel JE, Goldblum JR (1998) Neuroendocrine neoplasms arising in inflammatory bowel disease: a report of 14 cases. Mod Pathol 11: 537–542
3 Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N et al (1997) Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: a study of eleven cases and review of the literature. Am J Gastroenterol 92: 682–685
4 Derikx LA, Vierdag WM, Kievit W et al (2016) Is the prevalence of colonic neuroendocrine tumors increased in patients with inflammatory bowel disease? Int J Cancer 139: 535–542
5 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
6 Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 79: 813–829
7 Godwin JD (1975) Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. Cancer 36: 560–569
8 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
9 Saha S, Hoda S, Godfrey R et al (1989) Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. South Med J 82: 1501–1505
10 Olney JR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS et al (1985) Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Am Surg 51: 37–41
11 Prommegger R, Ensinger C, Steiner P et al (2004) Neuroendocrine tumors and second primary malignancy – a relationship with clinical impact? Anticancer Res 24: 1049–1051
12 Brune M, Gerdes B, Koller M et al (2003) Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (NETGI) and second primary malignancies – which is dominant? Dtsch Med Wochenschr 128: 2413–2417
13 Rosenberg JM, Welch JP (1985) Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg 149: 775–779
14 Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr et al (1992) Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. Dis Colon Rectum 35: 717–725
15 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. Cancer 97: 934–959
16 Caldarola V, Jackman RJ, Moertel CG et al (1964) Carcinoid tumors of the rectum. Am J Surg 107: 844–849
17 Orloff MJ (1971) Carcinoid tumors of the rectum. Cancer 28: 175–180

Tumornachsorge und Re-Staging bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN)

C. J. Auernhammer, H. Vogelsang, C. Spitzweg, J. Werner, A. von Werder

Die Ausrichtung der Tumornachsorge, Follow-up (FU), ist abhängig von dem erwarteten klinischen Verlauf und den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten vor dem Hintergrund von Tumorklassifikation und Grading, Primariuslokalisation, TNM-Stadium, R-Status sowie dem biologischen Patientenalter und eventuellen Begleiterkrankungen.

Von dem Begriff der Tumornachsorge abzugrenzen ist eine in Durchführung befindliche additive oder palliative Therapie mit oder ohne vorausgegangene operative Maßnahme und therapiebedingte Kontrolluntersuchungen im Sinne einer Tumorverlaufskontrolle bzw. eines Re-Stagings.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Grundsätzlich erscheint eine Anbindung der Patienten an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum sinnvoll. Bei Somatostatinrezeptor(SSTR)-basierter Bildgebung ist auch in der Tumornachsorge und dem Re-Staging auf die hohe Sensitivität und Spezifität der SSTR-basierten PET/CT-Verfahren hinzuweisen [1, 2].

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ist bei neuroendokrinen Tumoren aufgrund des häufig langsamen Tumorwachstums und der hohen Rate an Rezidiven/Spätrezidiven [3] ein Follow-up über 5 Jahre nicht ausreichend. In den Leitlinienempfehlungen wird deshalb eine mindestens 10 Jahre lange [4] bzw. lebenslange [5] Tumornachsorge ausgesprochen.

Leitlinienempfehlungen

Ausführliche Empfehlungen zum Follow-up (FU) im Rahmen einer Tumornachsorge oder eines Re-Stagings enthalten die Leitlinien der *European Neuroendocrine Tumor Society* von 2017 [5] oder eine Übersichtsarbeit von *Pape* et al. aus der Charité Berlin [6], wie nachfolgend dargestellt.

Bei MEN1-Patienten sind darüber hinaus die Empfehlungen zum Tumorscreening der MEN1-Leitlinie der *Endocrine Society* von 2012 zu beachten [7] (siehe Kapitel „Multiple endokrine Neoplasie“).

Neuroendokrine Tumoren (NET) G1/G2

Verallgemeinert dargestellt, wird bei Patienten mit NET Grading G1/G2 eine regelmäßige Tumornachsorge nach R0-Resektion bzw. ein regelmäßiges Re-Staging in der palliativen Therapiesituation empfohlen – inkl. Schnittbildgebung (MRT/CT) und Tumormarker Chromogranin A (+ ggf. spezifische weitere Marker) alle 3–6 Monate und im späteren (stabilen) Verlauf risikoadaptiert, insbesondere bei NET G1 ggf. nur noch alle 6–12 Monate. Zusätzliche SSTR-basierte Bildgebung sollte in adäquaten Intervallen von 12–24 Monaten (bzw. bei Tumormarkeranstieg früher) stattfinden, auch dann wenn das konventionelle Imaging eine stabile Situation zeigt.

Für NET Grad-1- oder -2-Tumoren können nachfolgende Empfehlungen als leitliniengerechtes Tumornachsorgeprogramm [5] nach R0-Resektion bzw. als Re-Staging angegeben werden:

Magen [5]:

- NET des Magens Typ 1 G1/G2: FU alle 6–12 Monate, Gastroskopie alle 12 Monate, bei Rezidiv ergänzende Endosonografie des Magens; im Regelfall keine Schnittbildgebung (CT/MRT/US), keine SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren notwendig. Zusätzlich Laborkontrolle inkl. Vitamin B12 und Eisen/Ferritin.
- NET des Magens Typ 3 G1/G2: FU alle 2–3 Monate, Gastroskopie alle 6–12 Monate, bei Rezidiv ergänzende Endosonografie des Magens; Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 2–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate; ggfs. FDG-PET/CT.

Duodenum [5]:

- Nichtfunktionelle NET G1/G2: FU alle 3–6 Monate, Gastroskopie alle 12 Monate, bei Rezidiv ergänzende Endosonografie des Duodenums; Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 6–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate.

Rektum [5]:

- NET G1/G2, < 1 cm, kurativ reseziert: nach endoskopischer Abtragung laut ENETS-Leitlinie einmalige endoskopische Nachsorge. Ein Follow-up mittels Rektoskopie und Endosonografie zur Beurteilung der pararektalen Lymphknoten nach 6–12 Monaten und nach 18–36 Monaten sollte aber unseres Erachtens angeboten werden.
- NET G1/G2, > 2 cm, kurativ operiert: FU alle 3–12 Monate, Endoskopie alle 6–12 Monate, bei Rezidiv ergänzende Endosonografie; Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate.

Jejunum/Ileum [5]:

- NET G1/G2, nach R0-Resektion: FU alle 6–12 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 6–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 24 Monate; keine Endoskopie im FU.
- NET G1/G2, residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES, Schnittbildgebung (CT/

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12 Monate; bei Patienten mit Karzinoidsyndrom NT-proBNP und Echokardiografie alle 12 Monate; keine Endoskopie im FU.

Pankreas [5]:

- NET G1/G2, nach R0-Resektion oder Resttumorlast/metastasiert: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate.
- Gastrinom, nach R0-Resektion oder Resttumorlast/metastasiert: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate.
- Insulinom, benigne, nach R0-Resektion: einmaliges FU nach 3–6 Monaten inkl. Tumormarker Chromogranin A, Nüchternblutzucker, Insulin, C-Peptid, Pro-Insulin; keine elektive Schnittbildgebung, keine elektive Endoskopie im FU.
- Insulinom, maligne, metastasiert/Resttumorlast: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12 Monate.

Appendix [5]:

- Z. n. kurativer Appendektomie bei pT1a (< 1 cm) ohne Risikofaktoren (also G1, L0, V0, R0, keine Mesoappendixinvasion > 3 mm, keine Lage an der Appendixbasis): kein Follow-up empfohlen [8].
- Z. n. alleiniger Appendektomie bei pT1b (> 1 cm, aber < 2 cm), G1, L0, V0, R0, ohne Mesoappendixinvasion > 3 mm, keine Lage an der Appendixbasis (somit ohne weitere Risikofaktoren): keine klare Datenlage für eine eindeutige Empfehlung pro oder kontra Tumornachsorge [8]. Aber bei zusätzlichen Risikofaktoren (wie tiefer Mesoappendixinvasion > 3 mm, Lage an der Appendixbasis) oder L1/V1 sowie fehlender Hemikolektomie aus verschiedenen Gründen: Tumornachsorge mit MRT/CT plus Chromogranin A.
- Anzumerken ist hier für NET pT1b, dass, wenngleich die ENETS-Leitlinie als Konsensusempfehlung bei NET ohne Risikofaktoren erst ab T2 (> 2 cm) eine Hemikolektomie empfiehlt, die Datenlage für NET T1b inkonsistent ist und in der Literatur ein Lymphknotenmetastasenrisiko von 0 % bis zu 18 % in einzelnen Fallserien berichtet wird [9].
- NET > 2 cm und Z. n. Hemikolektomie: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 24 Monate.

Karzinoide der Lunge [5]:

- Typische Karzinoide der Lunge, nach R0-Resektion: FU alle 6–12 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES (5-HIES nur, falls bei der Erstdiagnose erhöht gewesen), Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 6–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–36 Monate, ggfs. Bronchoskopie und EBUS bei V. a. Rezidiv.
- Typische Karzinoide der Lunge, residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES (5-HIES nur, falls bei der Erstdiagnose erhöht gewesen), Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–36 Monate, ggfs. Bronchoskopie und EBUS bei V. a. Rezidiv.
- Atypische Karzinoide der Lunge, nach R0-Resektion: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES (5-HIES nur, falls bei der Erstdiagnose erhöht gewesen), Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate, ggfs. Bronchoskopie und EBUS bei V. a. Rezidiv; ggfs. FDG-PET/CT.
- Atypische Karzinoide der Lunge, residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 3 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A und 5-HIES (5-HIES nur, falls bei der Erstdiagnose erhöht gewesen), Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate, ggfs. Bronchoskopie und EBUS bei V. a. Rezidiv; ggfs. FDG-PET/CT.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Karzinoide des Thymus [5]:

- Typische Karzinoide des Thymus, nach R0-Resektion oder residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 6–12 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 6–12 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–36 Monate.
- Atypische Karzinoide der Lunge, nach R0-Resektion oder residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 3–6 Monate inkl. Tumormarker Chromogranin A, Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 3–6 Monate, SSTR-basierte Bildgebung mit 68Ga-PET/CT-Verfahren alle 12–24 Monate, ggfs. FDG-PET/CT.

Neuroendokrine Karzinome (NEC) G3

Verallgemeinert dargestellt, wird bei Patienten mit NEC G3 bei diesen hochproliferativen und aggressiv wachsenden Karzinomen – unabhängig von der Primariuslokalisation – immer eine engmaschige Tumornachsorge nach R0-Resektion bzw. ein engmaschiges Re-Staging in der palliativen Therapiesituation empfohlen, inkl. Schnittbildgebung (MRT/CT) und Tumormarker (LDH, NSE, Chromogranin A) alle 2–3 Monate [5] sowie ggfs. ergänzender FDG-PET/CT [1].

- NEC G3 nach R0-Resektion mit adjuvanter Chemotherapie oder residuelle Tumorlast/metastasiert: FU alle 2–3 Monate inkl. Tumormarker (LDH, NSE, Chromogranin A), Schnittbildgebung (CT/MRT/US) alle 2–3 Monate, ggfs. FDG-PET/CT [1].

Literatur

1 Sundin A, Arnold R, Baudin E et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. Neuroendocrinology 105: 128–160

2 Merola E, Pavel ME, Panzuto F et al (2017) Functional Imaging in the Follow-Up of Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Clinical Usefulness and Indications. J Clin Endocrinol Metab 102: 1486–1494

3 Dieckhoff P, Runkel H, Daniel H et al (2014) Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasia: Relapse-Free Survival and Predictors of Recurrence after Curative Intended Resections. Digestion 90: 89–97

4 Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM et al (2017) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas 46: 707–714

5 Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK et al (2017) ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. Neuroendocrinology 105: 226–235

6 Pape UF, Maasberg S, Jann H et al (2016) Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 30: 129–140

7 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al (2012) Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97: 2990–3011

8 Pape UF, Perren A, Niederle B et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology 95(2): 135–156

9 Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D et al (2013) Current Size Criteria for the Management of Neuroendocrine Tumors of the Appendix: Are They Valid? Clinical Experience and Review of the Literature. Neuroendocrinology 98: 31–37

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2

L. Schaaf, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, R. Ladurner, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, T. Negele

MEN1

Genetik, Phänotyp und Leitlinienempfehlungen

Aktuelle Leitlinienempfehlungen zur multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) einschließlich Indikationen zur Gendiagnostik, Screeninguntersuchungen bei asymptomatischen Mutationsträgern und Besonderheiten in der Therapie symptomatischer Patienten mit MEN1 stammen derzeit von der *Endocrine Society* aus dem Jahre 2012 [1]; weiterhin sei auch noch auf die Leitlinien der *European Neuroendocrine Tumor Society* bezüglich der Besonderheiten der Therapie von MEN1-Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des enteropankreatischen Systems aus dem Jahre 2012 verwiesen [2, 3]. Prinzipiell ist die Vorstellung und Anbindung der Patienten an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum zu empfehlen.

Die MEN1 ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Adenome und/oder Hyperplasien der Nebenschilddrüsen (NSD), neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas, duodenale Gastrinome sowie Hypophysenadenome charakterisiert ist. Darüber hinaus treten bei der MEN1 auch Karzinoide von Lunge und Thymus sowie Nebennierenrindentumoren auf [1, 4].

Die Klinik der Erkrankung wird einerseits bestimmt durch die Tumorbildung der betroffenen Organe, andererseits durch Hypersekretion der entsprechenden Hormone im Falle von funktionell aktiven endokrinen Tumoren.

Initiale Tumormanifestation sind häufig der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) (41 %), aber auch NEN des enteropankreatischen Systems (22 %) oder Hypophysenadenome (21 %) [5].

Die geschätzte lebenslange Penetranz für die einzelnen Tumorentitäten ist wie folgt:

- NSD-Adenome und/oder NSD-Hyperplasien 90 % [1]
- enteropankreatische NEN 30–70 %, nichtfunktionelle NEN des Pankreas 20–55 %, Gastrinome 50 % [35], Insulinome 30 % [35], Glukagonome < 3 % [35], VIPome < 1 %, NEN des Magens Typ 2 (assoziiert mit Gastrinom) 10 % [1]
- Hypophysenadenome 15–50 % [35], davon Prolaktinome 60 % [35], Akromegalie 10 %, Cushing < 5 %, hormoninaktive Adenome < 5 % [1]
- Karzinoide des Thymus 2 % [1, 6]
- Karzinoide der Lunge 2 % [1]
- Nebennierenvergrößerungen 20 %; Nebennierentumoren 10 % (davon hormonell aktiv 15 %, Malignitätsrisiko eines Nebennierentumors bei MEN1 erhöht mit 13 % versus 1–2 % bei Inzidentalomen) [7]

Zur Mortalität bei MEN1-Patienten tragen insbesondere die häufigen nichtfunktionellen NET des Pankreas (HR 3,43) und Gastrinome (HR 1,89) sowie die seltenen Karzinoide des Thymus (HR 4,64), Glukagonome, VIPome (HR 4,29) und Nebennierenkarzinome bei [6, 8, 9].

Die Prävalenz der MEN1 wird mit 1 : 30 000 bzw. 2 bis 3 pro 100 000 geschätzt [10]. Es gibt keine Präferenz zwischen den Geschlechtern, ethnischen Gruppen oder geografischen 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

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

und enthält 10 Exons. Die mRNA, die von dem Gen gebildet wird, besteht aus 2772 Basen und kodiert ein Protein mit 610 Aminosäuren. Das Menin-Gen gehört zu den Tumorsuppressorgenen. In MEN1-assoziierten Tumoren finden sich meist – zusätzlich zur vererbten heterozygoten Keimbahnmutation in dem einen Allel – im anderen Allel des MEN1-Genlokus 11q13 somatische Deletionen, welche häufig zum Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH) führen. Die Tumorzellen verfügen dann über keine intakte Kopie des MEN1-Gens mehr, was einen Funktionsverlust des Tumorsuppressors Menin zur Folge hat und entsprechend der Knudson-Hypothese zur Tumorgenese führt.

Für MEN1-Familien wurden in der Literatur bereits circa 460 verschiedene heterozygote Mutationen in den Exons 2–10 des Gens beschrieben [1], die den kodierenden Abschnitt des Gens darstellen. Dabei sind Missense-Mutationen (Aminosäureaustausch), Frameshift-Mutationen (Verschiebung des Leserasters), Nonsense-Mutationen (Stopcodons, die zum Abbruch der Proteinsynthese führen), Insertionen und Deletionen vertreten [11].

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 Polymerasekettenreaktion 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. Etwa 5–25 % aller MEN1-Patienten weisen jedoch keine Keimbahnmutationen in der kodierenden Region auf; hier sollten dann mittels spezieller humangenetischer Untersuchungstechniken partielle oder komplette Gen-Deletionen ausgeschlossen werden bzw. eine Haplotyp-Analyse des MEN1-Locus durchgeführt werden [1]. Der stattgehabte Nachweis einer Mutation bei einem Indexpatienten einer MEN1-Familie ermöglicht eine effiziente Untersuchung der übrigen Familienmitglieder, da diese nur noch auf das Vorliegen dieser Mutation überprüft werden müssen [12].

Nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen der *Endocrine Society* 2012 [1] werden die humangenetische Beratung und MEN1-Gendiagnostik sowie nachfolgende Screeninguntersuchungen empfohlen bei einer der folgenden klinischen Konstellationen bzw. klinischem Verdacht auf einen Indexpatienten:

- Patient mit mindestens zwei MEN1-typischen endokrinen Neoplasien (Nebenschilddrüse, Pankreas, Hypophyse, Nebenniere, Lunge/Thymus)
- Nebenschilddrüsenadenom bei jungem Patienten (< 30 Jahre)
- multiglanduläre NSD-Adenome und/oder NSD-Hyperplasien
- Gastrinom
- multifokale NEN des Pankreas
- alle Verwandten ersten Grades von Indexpatienten

Weitere Empfehlungen der *Endocrine Society* [1]:

- Nach humangenetischer Bestätigung des Indexpatienten sollte nachfolgend möglichst frühzeitig allen Verwandten ersten Grades des Indexpatienten – bereits vor dem 5. Lebensjahr – die entsprechende Gendiagnostik angeboten werden [1].
- Allen Verwandten ersten Grades des Indexpatienten sollte initial direkt die Gendiagnostik angeboten werden, bevor biochemische und/oder radiologische Screeningtests erfolgen [1].
- Alle Verwandten ohne die nachgewiesene Keimbahnmutation des Indexpatienten benötigen keinerlei weitere Untersuchungen [1].
- Allen Personen mit einer nachgewiesenen Keimbahnmutation (Indexpatienten und asymptomatischen Mutationsträgern) sollte dagegen ein regelmäßiges Screeningprogramm bezüglich der Entwicklung von MEN1-assoziierten Tumoren angeboten werden (siehe nächster Absatz).

Nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen der *Endocrine Society* 2012 [1] wird für alle Personen mit einer nachgewiesenen Keimbahnmutation (Indexpatienten und asymptomatische Mutationsträger) folgendes Screeningprogramm empfohlen:

- Nüchternblutentnahme (jährlich):
  - Glukose und Insulin (ab dem 5. Lebensjahr)
  - Prolaktin und IGF-1 (ab dem 5. Lebensjahr)
  - Kalzium und Parathormon (ab dem 8. Lebensjahr)
  - Chromogranin A, pankreatisches Polypeptid, Glukagon, vasoaktives intestinales Peptid (ab > 10. Lebensjahr)
  - Nebennierenhormondiagnostik nur bei Tumoren der Nebenniere > 1 cm oder bei entsprechender Klinik

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Bildgebung (Screeningintervalle gestaffelt):
  - MRT, CT und/oder Endosonografie des Pankreas inkl. Abbildung der Nebennieren (ab > 10. Lebensjahr) jährlich
  - MRT oder CT des Thorax (ab 15. Lebensjahr) alle 1 bis 2 Jahre
  - MRT der Sella alle 3 Jahre

Wenngleich in der aktuellen Leitlinie noch nicht aufgeführt, weist vor allem die Somatostatinrezeptor(SSR)-basierte PET/CT-Diagnostik (siehe Kapitel „Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren") auch in der Detektion von NET bei MEN1-Patienten eine sehr hohe Sensitivität auf, welche der CT überlegen ist [13].

Aufgrund der komplexen Screeningempfehlungen sollte vorzugsweise eine Vorstellung und Anbindung aller asymptomatischen MEN1-Gen-Mutationsträger wie auch der Patienten mit MEN1 an ein entsprechend spezialisiertes Zentrum erfolgen.

Hypophysenadenome

Häufigkeit

Hypophysenadenome treten bei 42–45 % aller Patienten mit MEN1 auf. Von den Hypophysenadenomen bei Patienten mit MEN1 sind etwa

- 60 % Prolaktinome [35],
- 25 % somatotrope Adenome (Akromegalie) [35] und
- < 5 % hormoninaktive Adenome [35].
- Die restlichen 15 % der Hypophysenadenome werden durch verschiedene Tumorentitäten wie kortikotropes Adenom (Morbus Cushing), somatomammotropes Adenom (gleichzeitige Sekretion von Wachstumshormon und Prolaktin) oder TSH sezernierendes Adenom ausgemacht.

Bei der MEN1 treten somit Prolaktinome bei 21–26 %, Wachstumshormon produzierende Adenome bei 3–8 % 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. bis 9. Lebensdekade auf.

Hypophysenadenome als Erstmanifestation einer MEN1 sind in 15–20 % aller Fälle zu beobachten. Basierend auf den Prävalenzen der MEN1 und der verschiedenen Hypophysenadenome wird jedoch die A-priori-Wahrscheinlichkeit einer MEN1 bei sporadischem Auftreten eines Hypophysenadenoms (keine Familienanamnese, kein Zweittumor) auf etwa 1 % geschätzt und stellt keine Indikation für eine molekulargenetische Untersuchung des MEN1-Gens dar. Ein jüngeres Alter bei Manifestation eines Hypophysenadenoms erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer MEN1.

Beim seltenen familiären Auftreten von Hypophysenadenomen müssen neben der MEN1 (MeninGen) auch andere Ursachen wie „familiary isolated pituitary adenomas" (FIPA) (AIP-Gen) und Carney-Complex (PRKAR1A) differenzialdiagnostisch bedacht werden und sollten durch eine Vorstellung beim Spezialisten abgeklärt werden [14–16].

Tumorverhalten

Die Datenlage zum Tumorverhalten von Hypophysenadenomen bei MEN1 ist kontrovers [17]. Ältere Studien zu Hypophysenadenomen bei MEN1 zeigen etwa zwei Drittel Mikroadenome (< 1 cm) und ein Drittel Makroadenome (> 1 cm). In einer Studie von *Vergès* et al. wurde bei einem großen Kollektiv von 324 Patienten mit MEN1 in 136 Fällen ein Hypophysenadenom beobachtet [18]. Die Adenome bei Patienten mit MEN1 zeigten im Vergleich zu sporadisch auftretenden Hypophysenadenomen ein aggressiveres Tumorwachstum (85 % vs. 42 % Makroadenome) und seltener eine Normalisierung des Hormonexzesses durch die Therapie (42 % vs. 90 %). Die Studie von *Vergès* 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.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Untersuchung bei Symptomen

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 „Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen") – 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 „Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen") und unterscheidet sich nicht von der jeweiligen Therapie für sporadisch auftretende Hypophysenadenome.

Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems

Bis zu 90 % aller MEN1-Patienten weisen eine Mitbeteiligung des endokrinen Pankreas auf [19]. Die endokrinen Pankreastumoren sind häufig multipel und führen meist nicht zu einem hormonellen Syndrom [20]. Die häufigsten hormonell aktiven Tumoren sind Gastrinome, gefolgt von Insulinomen. Sehr viel seltener sind VIPome, Glukagonome und Somatostatinome.

Gastrinome finden sich bei 40 % aller Patienten mit MEN1 und 25 % aller Gastrinome entstehen im Rahmen einer MEN1. MEN1-Gastrinome sind meist im Duodenum gelegene multiple, sehr kleine Tumoren [14] 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, Leber, Knochen), hoher Gastrinspiegel 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 Somatostatinome sind extrem seltene und in der Regel maligne Tumoren [21].

Als hereditäre Ursachen von neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas sind neben der MEN1 als seltene Ursachen auch noch das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die tuberöse Sklerose und die Neurofibromatose Typ 1 zu bedenken [22].

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 primären 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 speziellen Aspekte der Indikationsstellung und Operationsplanung bei MEN1-assoziierten NET des gastroenteropankreatischen Systems werden in der Literatur kontrovers diskutiert und sind zu beachten sowie individuell mit dem Patienten zu besprechen (siehe Kapitel „NET des Duodenums/der Papille" und „NET des Pankreas", Abschnitt „Spezielles operatives Vorgehen bei MEN1-Syndrom"). Im Zusammenhang mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom können bei MEN1-Patienten außerdem auch neuroendokrine Tumoren des Magens Typ 2 auftreten [23] (siehe Abschnitt „Endoskopische und operative Therapie: NET des Ösophagus und NET des Magens" im Kapitel „Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes").

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Primärer Hyperparathyreoidismus

Häufigkeit und besondere chirurgische Aspekte

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) tritt mit einem Altersgipfel im 6. Lebensjahrzehnt in etwa 90 % der Fälle sporadisch auf. In über 80 % wird der sporadische pHPT durch ein solitäres, gutartiges Nebenschilddrüsenadenom verursacht (Ein-Drüsen-Erkrankung). Nur bei etwa 10 % aller Patienten mit pHPT liegt eine hereditäre Form vor, wobei die MEN1 die häufigste darstellt. Etwa 75 bis 95 % der Patienten mit MEN1-Syndrom erkranken an einem pHPT [24]. Typischerweise tritt die Erkrankung bereits in einem frühen Alter zwischen 20 und 25 Jahren auf und ist in 41 % der Fälle die Erstmanifestation der MEN1 [5].

Morphologisches Substrat des MEN1-assoziierten pHPT ist in der Regel eine Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen (Mehr-Drüsen-Erkrankung), die überwiegend asymmetrisch ausgebildet ist. Es können auch mehrere, dann meist gutartige Adenome vorliegen. In bis zu 15 % finden sich mehr als vier Nebenschilddrüsen (NSD). Diese überzähligen NSD befinden sich meist im Thymus [24], was bei der operativen Therapie berücksichtigt werden muss.

Kommt es nach der Operation eines mutmaßlich sporadischen pHPT zu einer Persistenz oder einem Rezidiv der Erkrankung, sollte stets an die Möglichkeit des Vorliegens eines hereditären pHPT im Rahmen eines MEN1-Syndroms gedacht und eine entsprechende Genanalyse veranlasst werden. Das gleiche gilt bei einem Manifestationsalter des pHPT unter 30 Jahren und/oder dem Vorliegen einer Mehr-Drüsen-Erkrankung [1, 24].

OP-Indikation

Die Operation des pHPT, ob sporadisch oder hereditär, ist sowohl aus medizinischer als auch wirtschaftlicher Sicht effektiver als die Langzeitüberwachung oder medikamentöse Therapie [25]. Die Kriterien für die Indikation und den besten Zeitpunkt zur operativen Therapie des MEN1-assoziierten hereditären pHPT sind nicht klar definiert. Es können neben internationalen Leilinien [26] die aktuellen Leitlinienempfehlungen der *American Association of Endocrine Surgeons* [25] aus dem Jahr 2016 und die Konsensempfehlungen der *European Society of Endocrine Surgeons* [24] aus dem Jahr 2015 zur operativen Therapie des sporadischen und hereditären pHPT herangezogen werden.

Die Parathyreoidektomie ist demnach indiziert [25]:

- bei allen symptomatischen Patienten
- Serumkalziumwerte > 1 mg/dl über der Norm, unabhängig von Symptomen
- objektivierbare Nierenbeteiligung inklusive
  - asymptomatische Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose (in der Bildgebung)
  - Hyperkalziurie (> 400 mg/dl Kalzium im 24-Stunden-Urin) mit erhöhtem Steinrisiko
  - eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min)
- Osteopenie (Nachweis mittels Knochendichtemessung), Nachweis von Wirbelkompressionsfrakturen
- Alter unter 50 Jahren, unabhängig von Symptomen
- V. a. NSD-Karzinom

Die Parathyreoidektomie ist die bevorzugte Therapie bei Patienten, die nicht in der Lage sind, ein Überwachungsprotokoll (z. B. jährliche biochemische Kontrollen und Knochendichtemessungen) einzuhalten, oder dieses Vorgehen ablehnen. Die Parathyreoidektomie wird zudem empfohlen, wenn neurokognitive und/oder neuropsychiatrische Symptome vorhanden sind, die dem pHPT zugeschrieben werden können [25].

Patienten mit pHPT weisen in einigen Studien ein höheres Risiko für Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Diabetes und eine insgesamt höhere Mortalität auf. Eine Parathyreoidektomie kann somit Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen angeboten werden, die möglicherweise von einer Verringerung potenzieller kardiovaskulärer Folgeerkrankungen profitieren könnten [25].

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sich nach erfolgreicher Operation eines pHPT Symptome wie Muskelschwäche, Leistungsfähigkeit und Schlafstörungen besserten. Dies sollte bei der Entscheidung über eine Operation mit in Betracht gezogen werden. Ein möglicherweise günstiger Einfluss auf die Symptome der Fibromyalgie und der gastroösophagealen Refluxerkrankung kann dabei ebenso berücksichtigt werden [25].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lokalisationsdiagnostik

Beim sporadischen pHPT

Die Bildgebung zur Lokalisationsdiagnostik erkrankter NSD beim pHPT dient weder dem Ausschluss noch dem Nachweis der Erkrankung. Sie dient auch nicht der Auswahl der Patienten für oder gegen eine operative Therapie. Bei negativer Lokalisationsdiagnostik bleibt die Operationsindikation unverändert bestehen. Sie dient ausschließlich der Operationsplanung und sollte nur dann erfolgen, wenn eine Operation vorgesehen ist [25].

Zentren mit hohen Fallzahlen besitzen eine deutlich höhere Sensitivität mit bis zu 92 %. Die Art und das Ausmaß der Untersuchungen sollte von einem erfahrenen Arzt mit Expertise und Kenntnis der regionalen diagnostischen Möglichkeiten initiiert werden. Die Halssonografie durch einen erfahrenen Untersucher ggf. in Kombination mit einer Sestamibi-Szintigrafie oder einer Computertomografie wird hierfür als die effektivste Strategie empfohlen [25]. Patienten mit negativer oder diskordanter Lokalisationsdiagnostik sollten zur Beurteilung an einen erfahrenen endokrinen Chirurgen überwiesen werden.

Eine positive Lokalisationsdiagnostik ermöglicht vor allem die Planung minimalinvasiver, fokussierter Parathyreoidektomien unter Zuhilfenahme einer intraoperativen Messung des intakten Parathormons (iPTH). Diese Eingriffe sind inzwischen in der Therapie des sporadischen pHPT bei der Behandlung ausgewählter Patienten mit solitären Adenomen mit einer Erfolgsrate von 97–99 % etabliert [25].

Beim MEN1-assoziierten pHPT

Eine erweiterte präoperative Lokalisationsdiagnostik vor der operativen Therapie des pHPT bei MEN1-Patienten liefert selten einen Beitrag für die Operationsplanung, da hier in der Regel alle NSD im Sinne einer bilateralen zervikalen Exploration (BCE) revidiert werden müssen [24]. Nur sehr selten können ektop gelegene und/oder überzählige NSD erkannt werden. Zudem besitzt die Lokalisationsdiagnostik bei einer Mehr-Drüsen-Erkrankung eine deutlich niedrigere Sensitivität. Die präoperative Sonografie der Halsregion durch einen erfahrenen Untersucher ist obligat. Finden sich zusätzlich pathologische Befunde im Bereich der Schilddrüse oder der zervikalen Lymphknoten, müssen diese vor der Operation abgeklärt und ggf. während der Operation mit behandelt werden [25].

OP-Verfahren

Erstoperation

Die hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Mehr-Drüsen-Erkrankung und die dadurch bedingten hohen Raten an Persistenz und Rezidiv der Erkrankung erfordern ein besonderes chirurgisches Vorgehen. Operationen bei pHPT sollten nur von Chirurgen mit ausreichender Erfahrung und in Abteilungen mit entsprechenden Kenntnissen im perioperativen Management durchgeführt werden [25]. Ziele der Operation sind,

- eine möglichst lange Zeit der Normokalzämie zu erreichen,
- einen permanenten Hypoparathyreoidismus zu vermeiden und
- potenzielle Folgeoperationen wegen Rezidiv zu erleichtern.

Die aktuellen amerikanischen und europäischen chirurgischen Leitlinien empfehlen als Erstoperation beim MEN1-assoziierten pHPT die subtotale Parathyreoidektomie (sPTX) [24, 25]. Sie beinhaltet

- eine beidseitige Halsexploration (BCE),
- die Entfernung von 3 + ½ NSD,
- das Belassen eines gut durchbluteten Rests der noch am normalsten erscheinenden NSD,
- die Markierung des NSD-Rests (Clip) und
- eine bilaterale zervikale Thymektomie.

Die totale Parathyreoidektomie (tPTX) mit transzervikaler Thymektomie und Autotransplantation von NSD-Gewebe auf den Unterarm (in den Musculus brachioradialis) ist ein etwas aggressiveres Verfahren als die sPTX. Sie geht mit einem höheren Risiko für einen Hypoparathyreoidismus und einem hypothetisch niedrigeren Risiko für ein Rezidiv einher [24]. Der Vorteil ist die einfachere Re-Operation am Unterarm beim Rezidiv mit niedrigeren Komplikationsraten im Vergleich zu zervikalen Re-Eingriffen. Das Rezidiv kann allerdings sowohl vom Transplantat am Unterarm, als auch von überzähligem oder versehentlich belassenem NSD-Gewebe am Hals oder im Mediastinum ausgehen, was dann regelmäßig zu diagnostischen und therapeutischen Problemen führt. Aus diesen Gründen wird die tPTX mit Autotransplantation auf den Unterarm in

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

den letzten Jahren zunehmend weniger häufig bei Patienten mit MEN1-assoziiertem pHPT durchgeführt [24] und nicht mehr als Methode der ersten Wahl angesehen [27].

Es konnte gezeigt werden, dass der MEN1-assoziierte pHPT in 53 % der Fälle zu einer Persistenz oder einem Rezidiv führt, wenn weniger als 3 NSD entfernt wurden, und in nur 17 % nach sPTX sowie in 19 % nach tPTX [27]. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus trat in 24 % der Patienten mit weniger als 3 resezierten NSD, in 39 % nach sPTX und in 66 % nach tPTX auf [27]. Die sPTX mit simultaner transzervikaler Thymektomie wird wegen der milderen postoperativen Hypokalzämie bei vergleichbaren Persistenz- und Rezidivraten derzeit von den meisten Autoren favorisiert [24–31].

Die tPTX mit transzervikaler Thymektomie ohne Autotransplantation von NSD-Gewebe hat zwar die niedrigsten Persistenz- und Rezidivraten, aber zwangsläufig die höchste Rate an permanentem Hypoparathyreoidismus. Sie wird deshalb als Erstoperation nicht empfohlen [24, 25]. Eine nur fokussierte, selektive Entfernung von in der Bildgebung vergrößert erscheinender NSD führt im Vergleich zu den oben genannten Verfahren zu hohen Persistenz- und Rezidivraten. Dies gilt auch für das unilaterale Vorgehen, bei dem lediglich die beiden NSD und das Thymushorn auf derjenigen Halsseite entfernt werden, auf der sich die in der Bildgebung mutmaßlich am meisten veränderten NSD befinden.

Transzervikale Thymusresektion

Die prophylaktische Thymektomie wird aus zwei Gründen empfohlen: Zum einen werden in bis zu 15 % überzählige NSD im zervikalen Thymus gefunden. Zum anderen kommen in bis zu 2 % Thymuskarzinoide bei Patienten mit MEN1-Syndrom vor [1, 6, 24].

Parathormon-Schnelltest, Kryokonservierung und postoperativer Hypoparathyreoidismus

Der intraoperative iPTH-Schnelltest ist bei der Erstoperation wegen einer Mehr-Drüsen-Erkrankung nicht zwingend erforderlich, da hier ein Vorteil bisher nicht gezeigt werden konnte. Bei Rezidivoperationen wird der Test empfohlen, um den Therapieerfolg intraoperativ früh zu bestätigen und damit das Komplikationsrisiko zu verringern. Die Notwendigkeit einer Kryokonservierung von NSD-Gewebe beim Ersteingriff wird kontrovers diskutiert und derzeit nicht zwingend gefordert [24, 25].

Der passagere postoperative Hypoparathyreoidismus sollte mit aktivem Vitamin D3 (Calcitriol) und oraler Kalziumgabe behandelt werden. Ein Vitamin-D-Mangel ist mit Cholecalciferol auszugleichen. Bei Patienten mit prolongiertem Hypoparathyreoidismus sollte zudem die Gabe von rekombinantem Parathormon in Betracht gezogen werden [25]. Da es auch nach Jahren (Median 1,5 Jahre) noch zu einer Remission eines Hypoparathyreoidismus kommen kann, sollte dies in dem postoperativen Behandlungskonzept berücksichtigt werden [28].

Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Es scheint eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei der Manifestation des pHPT bei MEN1-Genträgern zu geben, die die postoperative Rezidivrate beeinflusst. Patienten mit Nonsense- oder Frameshift-Mutationen in den Exons 2, 9 und 10 weisen ein signifikant niedrigeres Risiko für eine Persistenz oder ein Rezidiv nach weniger radikaler Resektion (weniger als sPTX) auf als Patienten mit anderen Mutationen [28]. Die Art der Genmutation könnte künftig auf das Ausmaß und die Radikalität der initialen Parathyreoidektomie Einfluss nehmen. Besonders bei jungen Patienten wäre dann die Empfehlung für eine weniger aggressive Erstoperation denkbar [24].

Rezidivoperation

Vor einer Rezidivoperation wegen persistierendem oder rezidivierendem pHPT ist eine Lokalisationsdiagnostik obligat. Genauso wichtig ist es, den Operationsbericht der ersten Operation sowie die histologische Befundung und den klinischen postoperativen Verlauf (Persistenz oder Rezidiv) zu kennen. Die Lokalisationsdiagnostik beinhaltet die Halssonografie durch einen erfahrenen Untersucher, die Sestamibi-Szintigrafie, die CT-MIBI-SPECT und gegebenenfalls MRT und/oder Dünnschicht-CT von Hals und Mediastinum mit Kontrastmittel [24, 25]. Die präoperative Stufenkatheteruntersuchung mit venöser iPTH-Messung hat hier durchaus ihren Stellenwert. Diese Methode lässt sich auch modifiziert intraoperativ durch z. B. Blutentnahmen aus den beiden Venae jugulares internae zur Identifikation der betroffenen Halsseite gut und ohne großen Aufwand anwenden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei der Re-Operation sollte radikal operiert werden. Wenn vorher eine sPTX durchgeführt wurde, ist eine tPTX mit transzervikaler Thymektomie und ggf. Autotransplantation von NSD-Gewebe anzustreben. Diese kann simultan oder erst verzögert erfolgen. Wurde bei der Erstoperation bereits eine Autotransplantation am Unterarm durchgeführt, ist vor der Re-Operation zu klären, ob das Rezidiv Folge eines Transplantat-Hyperparathyreoidismus oder Folge von verbliebenen überzähligen NSD im Halsbereich oder Mediastinum ist. Genau in dieser schwierigen Situation können der sogenannte „Casanova-Test" und das iPTH-Venensampling mittels Stufenkatheter sehr gute Hinweise geben. Beim Transplantat-Hyperparathyreoidismus wird eine radikale Resektion des hyperplastischen NSD-Gewebes en bloc am Unterarm empfohlen [31].

Solche Operationen sollten den erfahrenen endokrinen Chirurgen vorbehalten sein und nur in Zentren durchgeführt werden, die unter anderem auch über eine Möglichkeit zur Kryokonservierung von NSD-Gewebe verfügen.

MEN2

Genetik, Genotyp-Phänotyp-Korrelation und Leitlinienempfehlungen

Aktuelle Leitlinienempfehlungen zum sporadischen und genetisch bedingten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) einschließlich Genotyp-Phänotyp-Korrelation und Empfehlungen zur prädiktiven und diagnostischen RET-Protoonkogen-Messung und differenzierten Indikationsstellung zur prophylaktischen Thyreoidektomie stammen derzeit von der *American Thyroid Association* aus dem Jahre 2015 [32]. Außerdem sei bezüglich der Frage der differenzierten prophylaktischen Thyreoidektomie bei RET-Protoonkogen-Mutationsträgern auch auf die Leitlinienempfehlungen der *Deutschen Gesellschaft für endokrine Chirurgie* aus dem Jahr 2013 verwiesen [33]. Prinzipiell ist die Vorstellung und Anbindung der Patienten an einem entsprechend spezialisierten Zentrum zu empfehlen.

Etwa 25 % aller MTC treten als hereditäre Formen auf, basierend auf Mutationen im RET-Protoonkogen im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2). In Abhängigkeit von den jeweiligen Mutationen des RET-Protoonkogens werden unterschiedliche Manifestationen des MEN2-Syndroms unterschieden:

- MEN2a
  - MEN2a klassisch: MTC und weniger häufig Phäo oder pHPT
  - MEN2a mit CLA: MTC in Kombination mit cutaner Lichenamyloidose (CLA)
  - MEN2a mit HD: MTC in Kombination mit Morbus Hirschsprung (HD)
  - FMTC: MTC ohne Phäo oder pHPT
- MEN2b

Wir verweisen hierzu auf die ausführliche Darstellung im Kapitel „Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms".

Bei jedem Patienten mit C-Zell-Hyperplasie oder MTC (bei den vermeintlich sporadischen ebenso wie bei den familiären Fällen) sollte immer eine humangenetische Beratung und RET-Protoonkogen-Diagnostik durchgeführt werden; außerdem auch bei allen Patienten mit anderen klinischen Hinweisen auf eine MEN2 (z. B. orale oder intestinale Ganglioneuromatose, Morbus Hirschsprung, cutane Lichenamyloidose) [10, 32].

Etwa 1–7 % aller als vermeintlich sporadisch eingestuften MTC zeigen in der RET-Protoonkogen-Diagnostik Mutationen, die mit FMTC bzw. MEN2 vereinbar sind – mit den sich hieraus ergebenden Konsequenzen. Bei positivem Indexpatienten wird nachfolgend eine zeitnahe humangenetische Beratung und Diagnostik aller Verwandten ersten Grades empfohlen. Bei der MEN2b sollte die Gendiagnostik kurz nach der Geburt, bei MEN2a und FMTC jeweils vor dem 5. Lebensjahr durchgeführt werden [10, 32].

Eine genetische Beratung und genetische Testung auf RET-Keimbahnmutationen sollten empfohlen werden bei

- allen Verwandten ersten Grades von Patienten mit nachgewiesenem hereditären MTC,
- Eltern, deren Säuglinge/Kinder den klassischen Phänotyp von MEN2b ausweisen,
- Patienten mit cutaner Lichenamyloidose (CLA),
- Säuglingen und Kindern mit Morbus Hirschsprung und Exon-10-RET-Keimbahnmutationen sowie Erwachsenen mit MEN2a und Exon-10-RET-Mutationen, die Symptome haben, die auf einen Morbus Hirschsprung hinweisen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Umfasst die RET-Protoonkogen-Diagnostik zunächst die häufig betroffenen Exons 8, 10, 11 und 13 bis 16, so ist noch bei 1–2 % aller Familien mit klinischem MEN2-Syndrom oder FMTC keine RET-Mutation detektierbar. In diesen Fällen sollte nachfolgend zunächst eine erweiterte Gendiagnostik des gesamten RET-Protoonkogens mit den Exons 1 bis 7, 9, 12, 17, 18 und 19 angeboten werden [32]. Bei weiterhin fehlendem Mutationsnachweis und klinischem MEN2-Syndrom oder FMTC sollten allen Personen in den betroffenen Familien ein Screening mittels Kalzitoninmessung und Schilddrüsen-/Halssonografie sowie ein Screening für Phäochromozytom und pHPT, alle ein bis drei Jahre, angeboten werden [32].

Medulläres Schilddrüsenkarzinom und prophylaktische Thyreoidektomie

Etwa 90 % aller MEN2-Genträger entwickeln ein MTC. Es liegt eine sehr hohe Penetranz für dieses Krankheitsbild in bereits jungem Lebensalter vor [34].

Durch die genetische Diagnostik können betroffene Familienmitglieder so frühzeitig erfasst werden, dass eine prophylaktische Thyreoidektomie erfolgen kann. Der jeweils empfohlene Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie ist von der jeweiligen Mutation abhängig, hierzu verweisen wir auf die ausführliche Darstellung im Kapitel „Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms".

Die Indikationsstellung zur prophylaktischen Thyreoidektomie sollte interdisziplinär an einem entsprechend spezialisierten Zentrum erfolgen und sich an den jeweils aktuellsten Leitlinienempfehlungen orientieren. Bezüglich der Operationsstrategie bei der prophylaktischen Thyreoidektomie bei RET-Protoonkogen-Mutationsträgern sei auch auf die aktuellen Leitlinienempfehlungen der *American Thyroid Association* [32] und der *Deutschen Gesellschaft für endokrine Chirurgie* aus dem Jahre 2013 [33] verwiesen.

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom manifestiert sich in etwa 50 % der Fälle einer MEN2, meist in der dritten oder vierten Lebensdekade und ist in der Regel mit der Manifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms verbunden. Isoliertes Auftreten eines Phäochromozytoms ohne Beteiligung der C-Zellen der Schilddrüse ist im Rahmen einer MEN2 extrem selten.

Jährliches laborchemisches Screening bezüglich des Vorliegens eines Phäochromozytoms wird bei Mutationen des Codons 918 und 883 (MEN2b) sowie bei Codon 634 (MEN2a) bereits ab dem 11. Lebensjahr empfohlen. Bei RET-Mutationsträgern anderer Codons wird das Screening ab dem 16. Lebensjahr empfohlen [32]. Bezüglich der Diagnostik und der wichtigen präoperativen Vorbehandlung beim Phäochromozytom wird auf das Kapitel „Tumoren der Nebenniere" verwiesen.

Das Phäochromozytom bei MEN2 ist nicht selten bilateral, aber praktisch nie maligne. Die Operationstechnik bei MEN2-assoziiertem Phäochromozytom sollte – wenn möglich – in einer die Nebenniere(n) erhaltenden Teilresektion bestehen. Wir verweisen hierzu auch auf das Kapitel „Tumoren der Nebenniere".

Bei Patienten mit MEN2a oder MEN2b und der histologischen Diagnose eines MTC sollte immer – unabhängig von Alter und Vorhandensein von Symptomen – vor jedem operativen Eingriff ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Bei Frauen mit MEN2a oder MEN2b, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, muss immer ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden und vorzugsweise vor einer Schwangerschaft chirurgisch entfernt werden, spätestens jedoch vor dem 3. Trimenon [32].

Primärer Hyperparathyreoidismus

Häufigkeit, klinische Präsentation und Screening

Etwa 20–30 % der Patienten mit MEN2a-Syndrom weisen einen primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) auf. Charakteristisch ist die eher milde Verlaufsform der Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit MEN1-assoziiertem pHPT. Viele Patienten sind asymptomatisch (42–84 %) und der pHPT wird oft erst bei der Behandlung eines MTC und/oder eines Phäochromozytoms entdeckt (75–85 %). In nur 4–8 % der Fälle ist der pHPT die Erstmanifestation des MEN2a-Syndroms [4, 24]. Morphologisch zeigt sich meistens eine multiglanduläre Erkran-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kung mit Adenomen und/oder asymmetrischer Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen. Die Veränderungen sind weniger stark ausgeprägt und die betroffenen NSD meist kleiner als bei Patienten mit MEN1-Syndrom [4, 24]. Solitäre Adenome werden in 27–54 % der Fälle und Doppeladenome in 1–17 % der Fälle gefunden. Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln eine 4-Drüsen-Erkrankung im Sinne einer diffusen Hyperplasie oder einer Assoziation von Hyperplasie und Adenom(en). Ektope NSD werden in 15,7 % der Fälle und überzählige NSD (mehr als 4) in 8,6 % gefunden [4, 24].

Jährliches laborchemisches Screening bezüglich des Vorliegens eines primären Hyperparathyreoidismus wird bei RET-Mutationen des Codons 634 (MEN2a) bereits ab dem 11. Lebensjahr empfohlen. Bei RET-Mutationsträgern anderer Codons wird das Screening ab dem 16. Lebensjahr empfohlen [32]. Es besteht eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bezüglich der Häufigkeit des Auftretens, jedoch nicht bezüglich der Schwere der Erkrankung [4, 24, 32]. Wir verweisen hierzu auch auf das Kapitel „Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms“.

Operation des pHPT bei MEN2a

Therapie der Wahl beim MEN2a-assoziierten pHPT ist – wie auch beim pHPT bei der MEN1 – die Operation. Eine medikamentöse Behandlung sollte nur bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder bei Persistenz oder Rezidiv der Erkrankung erwogen werden. Die Behandlung des pHPT sollte zum Zeitpunkt der Thyreoidektomie wegen MTC erfolgen. Liegt gleichzeitig ein Phäochromozytom vor, muss dessen operative Therapie vorgezogen werden. Somit steht die Operation des pHPT bei MEN2a-Patienten an letzter Stelle. Eine erweiterte Lokalisationsdiagnostik ist nicht notwendig. Die Halssonografie eines erfahrenen Untersuchers genügt (siehe oben „Lokalisationsdiagnostik“ im Abschnitt „MEN1“) [24].

Aufgrund der milden Verlaufsform ist bei MEN2a-Patienten ein eher zurückhaltendes operatives Vorgehen zu wählen, da nach radikalen Eingriffen die Hypokalzämierate sehr hoch ist [34]. Eine sPTX mit oder ohne Thymektomie ist ausreichend. Dabei wird häufig, gerade bei asymptomatischen Patienten, eine lediglich selektive Entfernung sichtbar vergrößerter Nebenschilddrüsen empfohlen [25, 32]. Die Notwendigkeit einer Thymusresektion ist nicht abschließend geklärt. Sie sollte bei einer gesicherten Mehr-Düsen-Erkrankung in Betracht gezogen werden, um ektope und/oder überzählige NSD nicht zu übersehen [24]. Das Spektrum des operativen Vorgehens reicht somit von der selektiven Parathyreoidektomie bis hin zur tPTX mit Thymektomie und Autotransplantation von NSD-Gewebe auf den Unterarm [24, 32, 34].

Bezüglich des Umgangs mit den NSD, gerade im Kontext mit der simultanen operativen Therapie des MTC und der möglicherweise noch zusätzlich ausgedehnten zervikalen Lymphadenektomie, verweisen wir auf das Kapitel „Operative Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms“.

Eine prophylaktische Parathyreoidektomie bei Patienten ohne pHPT zum Zeitpunkt der Thyreoidektomie wegen MTC wird nicht empfohlen [32]. Ob versehentlich entfernte, normal erscheinende NSD in den Musculus sternocleidomastoideus am Hals oder in den Musculus brachioradialis am Unterarm autotransplantiert werden, sollte von der Familienanamnese und dem Genotyp abhängig gemacht werden [32].

Auf eine intraoperative Parathormonbestimmung zur Beurteilung des Therapieerfolges kann bei einer primär geplanten subtotalen 3 + ½-Resektion verzichtet werden. Zudem müssen im Rahmen der totalen Thyreoidektomie und ggf. zentralen Lymphadenektomie alle 4 NSD dargestellt werden. Bei Resektion von weniger als drei Nebenschilddrüsen und bei Re-Operationen wegen Persistenz oder Rezidiv erscheint der intraoperative iPTH-Schnelltest – wie bei fokussierten Resektionen beim sporadischen pHPT üblich – auch bei den hereditären Formen durchaus sinnvoll.

Die Kryokonservierung von NSD-Gewebe wird nicht regelhaft gefordert, sollte jedoch bei totalen Parathyreoidektomien mit Autotransplantation auf den Unterarm und bei Rezidiveingriffen in Betracht gezogen werden [24].

Re-Operation bei Persistenz oder Rezidiv des pHPT

Die Heilungsraten des MEN2a-assoziierten pHPT werden in der Literatur mit 77–100 % angegeben. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus resultiert in bis zu 20 %, was sicher durch die radikale opera-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tive Therapie des MTC mit verursacht wird. Eine Persistenz findet man in bis zu 3 % [24]. Rezidiv und Persistenz werden durch unzureichende Resektion von NSD-Gewebe, Lagevarianten und überzählige NSD verursacht.

Vor einer Re-Operation ist eine umfassende Lokalisationsdiagnostik unabdingbar (siehe oben „Lokalisationsdiagnostik“ im Abschnitt „MEN1“). Die Indikation zur Operation sollte vom Ergebnis der Lokalisationsdiagnostik, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie der Schwere und Dynamik des pHPT abhängig gemacht werden. Zudem sind Alternativen zur Operation wie medikamentöse Therapie und interventionelle Verfahren zu berücksichtigen.

Die selektive Resektion vergrößerter NSD erscheint beim Rezidiv die beste Strategie zu sein, um das Risiko operativer Komplikationen zu verringern und einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu vermeiden. Eine simultane Thymektomie, ein intraoperativer iPTH-Schnelltest und die Möglichkeit der Kryokonservierung von NSD-Gewebe sollten bei Rezidivoperationen mit in Betracht gezogen werden [24].

Solche Operationen sollten den erfahrenen endokrinen Chirurgen vorbehalten sein und nur in operativen Einheiten durchgeführt werden, deren Prozesse und Strukturen auf das spezielle Management dieser Patienten ausgerichtet sind [24, 25].

Literatur

1 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al; Endocrine Society (2012) Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97(9): 2990–3011

2 Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al; Barcelona Consensus Conference participants (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95(2): 98–119

3 Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al; Barcelona Consensus Conference participants (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 95(2): 120–134

4 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. Review. J Clin Endocrinol Metab 86: 5658–5671

5 Schaaf L, Pickel J, Zinner K et al (2007) Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1. Exp Clin Endocrinol Diabetes 115(8): 509–517

6 Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C et al; GTE network (2009) Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). World J Surg 33(6): 1197–1207

7 Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A et al (2012) Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d’étude des Tumeurs Endocrines database. Eur J Endocrinol 166(2): 269–279

8 Goudet P, Murat A, Binquet C et al (2010) Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d’Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. World J Surg 34(2): 249–255

9 Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P et al; Groupe des Tumeurs Endocrines (2004) Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. Gastroenterol Clin Biol 28(11): 1075–1081

10 Romei C, Pardi E, Cetani F et al (2012) Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. J Oncol 2012: 705036

11 Karges W, Adler G (2003) Klinische Genetik neuroendokriner Tumoren. Med Klin 98(12): 712–716

12 Karges W, Schaaf L, Dralle H et al (2002) Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. Langenbecks Arch Surg 386(8): 547–552

13 Froeling V, Elgeti F, Maurer MH et al (2012) Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. Ann Nucl Med 26(9): 738–743

14 Anlauf MA, Perren A, Meyer CL et al (2005) Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. Gastroenterology 128(5): 1187–1198

15 Beckers A, Daly AF (2007) The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 157(4): 371–382

16 Karhu A, Aaltonen LA (2007) Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. Hum Mol Genet 16 Spec No 1: R73–79

17 Marx SJ, Nieman LK (2002) Aggressive pituitary tumors in MEN1: do they refute the two-hit model of tumorigenesis? J Clin Endocrinol Metab 87(2): 457–465

18 Vergès B, Boureille F, Goudet P et al (2002) Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 87(2): 457–465

19 Tonelli F, Giudici F, Fratini G et al (2011) Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

1 syndrome: review of literature. Endocr Pract 17(Suppl 3): 33–40
20 Anlauf M, Schlenger R, Perren A 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
21 Dotzenrath C, Goretzki P (2000) MEN1-Syndrom. In: Siewert JR, Rothmund M (eds) Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie. Springer, Berlin
22 Oberg K (2013) The genetics of neuroendocrine tumors. Semin Oncol 40(1): 37–44
23 Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al (1999) ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 116(3): 532–542
24 Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF et al (2015) Hereditary hyperparathyreoidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg 400: 867–886
25 Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT et al (2016) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyreoidism. JAMA Surg 151(10): 959–968
26 Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al (2014) Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyreoidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 99(10): 3561–3569
27 Udelsmann R, Akerström G, Biagini C et al (2014) The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyreoidism: proceedings of the fourth international workshop. J Clin Endocrinol Metab 99(10): 3595–3606
28 Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M et al (2012) Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and relation with genotype. Ann Surg 255(6): 1171–1178
29 Stalberg P, Carling T (2010) Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. World J Surg 33(11): 2234–2243
30 Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE et al (2014) A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyreoidismn in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 156(6): 1326–1334
31 Melck AL, Carty SE, Seethala RR et al (2010) Recurrent hyperparathyroidism and forearm parathyromatosis after total parathyroidectomy. Surgery 148(4): 867–873
32 Wells SA Jr, Asa SA, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid 25(6): 567–610
33 Dralle H, Musholt TJ, Schabram J et al; German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e. V. (2013) German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. Langenbecks Arch Surg 398(3): 347–375
34 Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR et al (2011) Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Endocr Pract 17(1): 7–15
35 Thakker Rajesh V, Longo Dan L (Hrsg) (2016) Harrisons Hämatologie und Onkologie: Multiple endokrine Neoplasien. Kapitel 53: 829–845

Anhang

Patientenselbsthilfegruppen

- Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. bundesweite Selbsthilfegruppe für Patienten und Angehörige: www.glandula-net-online.de
- Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.: www.glandula-online.de

Projektgruppen

- Deutsches MEN1-Register: www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm
- Deutsches Register Neuroendokrine Tumoren: www.net-register.org

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Autoren der vierten Auflage

Dr. med. M. Albertsmeier
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Innenstadt, LMU München
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Prof. Dr. med. H.-D. Allescher
Zentrum Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel & Nephrologie
Klinikum Garmisch Partenkirchen
Auenstraße 6, 82467 Garmich-Partenkirchen

Prof. Dr. med. M. Angele
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. R. Arnold
Emeritus Marburg

Dr. med. G. Assmann
Gemeinschaftspraxis für Pathologie
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Prof. Dr. med. C.J. Auernhammer
Medizinische Klinik und Poliklinik 4
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. P. Bartenstein
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. S. Bechtold-Dalla Pozza
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Dr. von Haunersche Kinderklinik
der LMU München
Lindwurmstraße 83, 80337 München

Prof. Dr. med. Claus Belka
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. F. Beuschlein
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. Stefan Böck
Medizinische Klinik und Poliklinik 3
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr.med. F. Bösch
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. K. Brüwer, vorm. Hofmann
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. h.c. D. Clevert
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. S von Delius
Medizinisch Klinik II
Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

Prof. Dr. med. M. Dobritz
Radiologie Bad Aibling
Kolbermoorer Straße 72, 83043 Bad Aibling

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Renate Eckel
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. H. Fürst
Chirurgische Klinik
Krankenhaus Martha-Maria
Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

em. Prof. Dr. med. R. Gärtner
Medizinische Klinik
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. S. Gerum
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Guba
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. K. Hallfeldt
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Innenstadt, LMU München
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Assoc.-Prof. Univ.-Doz. Dr. A. Haug
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Klinische Abteilung für Nuklearmedizin
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

Prof. Dr. med. V. Heinemann
Medizinische Klinik und Poliklinik 3
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. H. Helmberger
Institut für Radiologie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. med. H. Ilhan
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Kirchner
Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. med. A. Kleespies
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. G. Klöppel
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TUM
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. med. T. Knösel
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. B. Konukiewitz
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TU München
Trogerstraße 18, 81675 München

PD Dr. med. H. Kramer
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. D. Krenz
Abteilung Chirurgie
Klinikum Dritter Orden
München-Nymphenburg
Menzinger Straße 44, 80638 München

PD. Dr. med. R. Ladurner
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Campus Innenstadt, LMU München
Nußbaumstraße 20, 80336 München

Prof. Dr. med. J. Lehmberg
Klinik für Neurochirurgie
Hellmut-Hartert-Straße 1, 67655 Kaiserslautern

Prof Dr. med. J. Mayerle
Medizinische Klinik 2
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. M.E. Martignoni
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaningerstraße 22, 81675 München

PD Dr. med. Y. Mehraein
Institut für Humangenetik
LMU München
Goethestraße 29, 80336 München

Prof. Dr. med. O.-A. Müller
Eversbuschstraße 138 c, 80999 München

Prof. Dr. med. T. Mussack
Chirurgisches Klinikum München Süd
Am Isarkanal 30, 81379 München

Dr. med. M. Mustafa
Nuklearmedizinischen Klinik des
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. W. Nathrath
Pathologisches Institut
Klinikum Landshut gGmbH
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. T. Negele
Chirurgische Klinik
Krankenhaus Martha-Maria
Wolfratshauser Straße 109, 81479 München

PD Dr. med. B. Neu
Krankenhaus Landshut-Achdorf
Achdorfer Weg 3, 84036 Landshut

Dr. med. S. Nölting
Medizinische Klinik und Poliklinik 4
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. A. Novotny
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaningerstraße 22, 81675 München

PD Dr. P. Paprottka
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. W. Rachinger
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. J. Rauch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und
Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Reincke
Medizinische Klinik IV
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. med. N. Reisch
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. J. Rübenthaler
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. L. Schaaf
Arbeitsgruppe Endokrinologie
MPI für Psychiatrie
Kraepelinstraße 8-10, 80804 München

Prof. Dr. med. K. Scheidhauer
Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik
Klinikums rechts der Isar
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. J. Schirra
Medizinische Klinik 2
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. A. M. Schlitter
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie der TU München
Trogerstraße 18, 81675 München

Prof. Dr. med. R. Schmidmaier
Medizinische Klinik und Poliklinik 4
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. C. Schmid-Tannwald
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. med. J. Schohpohl
Medizinische Klinik
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Dr. rer. biol. hum. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister/IBE
Ludwig Maximilians Universität München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. C. Schulz
Medizinische Klinik 2
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Spitzweg
Medizinische Klinik und Poliklinik 4
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. G.K. Stalla
Arbeitsgruppe Endokrinologie
MPI für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10, 80804 München

Prof. Dr. med. J. Stemmler
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Theodoropoulou
Medizinische Klinik IV
Campus Innenstadt, LMU München
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. med. A. Todica
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. C. Trumm
Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Städtisches Klinikum Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. med. A. Trupka
Chirurgische Klinik
Klinikum Starnberg
Oswaldstraße 1, 82319 Starnberg

PD Dr. med. H. Vogelsang
Chirurgische Klinik
Klinikum Garmisch Partenkirchen
Auenstraße 6, 82467 Garmich-Partenkirchen

Prof. Dr. med. H. Waldner
Klinik für Viszeralmedizin
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. Alexander von Werder
Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. J. Werner
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. C. Wicke
Ziegelmattstraße 33, CH-8810 Horgen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Bandherausgeber, Projektgruppenleiter und Autoren der ersten, zweiten und dritten Auflage

Erste Auflage 2006
(Bandherausgeber: B. Göke, H. Fürst)

Maligne Tumoren der Schilddrüse
(Projektgruppenleiter: T. Negele)

Epidemiologie
W. Nathrath, D. Hölzel, G. Assmann, J. Engel

Pathomorphologie
G. Assmann, W. Nathrath, Ch. Voeth

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa
R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

Diagnostik nach Resektion und/oder histologischer Sicherung
K. Scheidhauer, F. Zimmermann

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
A. Trupka, H. Vogelsang, T. Negele, K. Hallfeldt, R. Kopp, H. Fürst

Nicht-operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
P. Knesewitsch, K. Scheidhauer, F. Zimmermann, C. Spitzweg, R. Gärtner

Operative Primärtherapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms
R. Kopp, H. Winter, I. Assmann, H. O. Steitz, K. Hallfeldt, A. Trupka, T. Negele, H. Fürst

Nicht-operative Therapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms
F. Zimmermann, R. Gärtner

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome
F. Zimmermann, J. Hoffmann, H. O. Steitz, H. Fürst, T. Negele

Therapie seltener und sekundärer Tumoren der Schilddrüse
F. Zimmermann, H. Fürst, G. Assmann, A. Trupka, T. Negele

Therapie von Metastasen und Rezidiven
H. Vogelsang, T. Brückner, K. Scheidhauer, H. Fürst, T. Negele, F. Zimmermann

Postoperative Diagnostik und Nachsorge
K. Scheidhauer, F. Zimmermann

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Nebenschilddrüsenkarzinom
(Projektgruppenleiter: T. Negele)

S. Schmidbauer, K. Hallfeldt, T. Negele, R. Gärtner, F. Zimmermann, A. Trupka, R. Kopp,

G. Assmann, H. Fürst

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen
(Projektgruppenleiter: O.-A. Müller)

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

Tumoren der Nebenniere
(Projektgruppenleiter: M. Reincke)

A. Schlamp, N. Reisch, O.-A. Müller, K. Hallfeldt, M. Reincke

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes
(Projektgruppenleiter: H. Vogelsang)

Einführung
H. Vogelsang

Histologische Typisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung
K. Becker, H. Höfler

Klinik
M. Gross

Diagnostik: Vom Leitsymptom/-befund zur Diagnose
C. J. Auernhammer, T. Helmberger, W. Weiß, K. Scheidhauer, B. Göke, J. Hoffmann

Chirurgische Therapie
H. Vogelsang, J. Hoffmann

Konservative oder nichtoperative Therapie
C. Spitzweg, K. Scheidhauer, T. Helmberger, St.U. Pigorsch, F. Zimmermann, A. L. Grosu

Multiple endokrine Neoplasien
(Projektgruppenleiter: L. Schaaf)

L. Schaaf, C. J. Auernhammer, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, H.-P. Mühlig

Zweite Auflage 2008
(Bandherausgeber: B. Göke, H. Fürst, M. Reincke, C. J. Auernhammer)

Maligne Tumoren der Schilddrüse
(Projektgruppenleiter: T. Negele, C. Spitzweg)

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

Pathomorphologie und Tumorausbreitung
G. Assmann, A. Perren, Ch. Voeth, W. Nathrath

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa
R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

Diagnostik nach Resektion und/oder histologischer Sicherung
K. Scheidhauer, T. Negele, B. Pöllinger, C. Spitzweg

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
A. Trupka, H. Vogelsang, T. Negele, K. Hallfeldt, P. Berberat, R. Kopp, H. Fürst

Nichtoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, P. Knesewitsch, K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Gärtner

Operative Primärtherapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms
R. Kopp, H. Winter, T. Negele, A. Trupka, K. Hallfeldt, R. Rosenberg, H. Fürst

Nichtoperative Therapie des sporadischen und familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms
R. Gärtner, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Kopp, H. Winter, C. Spitzweg

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome
J. Hoffmann, F. Zimmermann, T. Negele, F. W. Spelsberg, H. Fürst, B. Pöllinger, P. Schaffer

Therapie seltener und sekundärer Tumoren der Schilddrüse
T. Negele, T. Mussack, F. Zimmermann, B. Schneider, H. Fürst, G. Assmann, A. Trupka

Therapie von Metastasen und Rezidiven
H. Vogelsang, B. Halve, K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, R. Ladurner, T. Mussack, T. Negele

Postoperative Diagnostik und Nachsorge
K. Scheidhauer, B. Pöllinger, F. Zimmermann, C. Spitzweg

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

Nebenschilddrüsenkarzinom
(Projektgruppenleiter: T. Negele, C. Spitzweg)

T. Mussack, K. Hallfeldt, T. Negele, R. Gärtner, R. Ladurner, B. Pöllinger, F. Zimmermann,

A. Trupka, R. Kopp, G. Assmann, H. Fürst

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen
(Projektgruppenleiter: G. K. Stalla, M. Reincke)

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

Tumoren der Nebenniere
(Projektgruppenleiter: F. Beuschlein, O.-A. Müller)

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

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes
(Projektgruppenleiter: H. Vogelsang, C. J. Auernhammer, P. Bartenstein)

Einführung
C. J. Auernhammer, H. Vogelsang

Histologische Typisierung, Klassifikation und Stadieneinteilung
A. Perren, G. Assmann, K. Becker

Diagnostik
Vom Leitsymptom/-befund zur Diagnose
C. J. Auernhammer, K. Herrmann, G. Pöpperl, C. Spitzweg

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Differenzierter Einsatz von Bildgebungsverfahren
T. Helmberger, W. Weiß, C. J. Auernhammer

Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren
K. Herrmann

Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren
G. Pöpperl, P. Bartenstein, K. Scheidhauer

Tumormarker und molekulare Diagnostik
B. Göke, C.-J. Auernhammer

Intraoperative Diagnostik bei gastroenteropankreatischen Tumoren (GEP-Tumoren)
J. Hoffmann

Chirurgische Therapie
NET des Magens
H. Vogelsang

NET des Pankreas (Insulinom, Gastrinom, funktionell nichtaktive NET)
P. Berberat, J. Hoffmann

NET des Dünndarm, Meckel, Appendix, Kolon, Rektum, Lebermetastasen
J. Hoffmann

NET der Lunge und des Mediastinums
H. Vogelsang

NET in seltener Lokalisation
H. Vogelsang

Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae
R.-T. Hoffmann, T. Helmberger

Konservative/nichtoperative Therapieoptionen
Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems
C. Spitzweg, V. Heinemann, C. J. Auernhammer

Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren
K. Scheidhauer, P. Bartenstein, G. Pöpperl

Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren des GEP-Rings
St. U. Pigorsch, F. Zimmermann, A. L. Grosu

NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen sowie Tumorfrüherkennung und Tumornachsorge
C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems: neue Therapieansätze und aktuelle Kontroversen in der Therapie
C. J. Auernhammer, H. Vogelsang

Multiple endokrine Neoplasien
(Projektgruppenleiter: L. Schaaf)

L. Schaaf, C. J. Auernhammer, K. Hallfeldt, A. Perren, O.-A. Müller, H.-P. Mühlig

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Dritte Auflage 2013
(Bandherausgeber: B. Göke, H. Fürst, M. Reincke, C. J. Auernhammer)

Maligne Tumoren der Schilddrüse
(Projektgruppenleiter: T. Negele, C. Spitzweg)

Epidemiologie
G. Schubert-Fritschle, G. Assmann, W. Nathrath, J. Engel

Pathomorphologie und Tumorausbreitung
G. Assmann, W. Nathrath

Präoperative Diagnostik bei Struma nodosa
R. Gärtner, K. Scheidhauer, T. Negele, C. Spitzweg

Operative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, K. Hallfeldt, R. Kopp, D. Krenz, H. Fürst

Postoperative Primärtherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, K. Scheidhauer, A. Haug, B. Pöllinger, J. Rauch, R. Gärtner

Postoperative Diagnostik und Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome
K. Scheidhauer, A. Haug, T. Negele, C. Spitzweg

Operative Primärtherapie des gering differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (PDTC)
A. Trupka, C. Wicke, T. Negele, R. Kopp, T. Mussack, S. Schmidbauer, R. Ladurner

Therapie fortgeschrittener, radioiodrefraktärer differenzierter Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, M. Willhauck, A. Haug, J. Rauch, B. Pöllinger, R. Gärtner

Therapie undifferenzierter (anaplastischer) Schilddrüsenkarzinome
H. Winter, J. Stemmler, R. Kopp, B. Pöllinger, J. Rauch, T. Negele, C. Schneider, D. Krenz, F. W. Spelsberg, C. Spitzweg

Operative Therapie des sporadischen und hereditären medullären Schilddrüsenkarzinoms
R. Kopp, T. Negele, A. Trupka, C. Spitzweg, H. Winter, K. Hallfeldt, H. Fürst

Postoperative Therapie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms
C. Spitzweg, J. Rauch, B. Pöllinger, C. J. Auernhammer, R. Gärtner

Postoperative Diagnostik und Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome
C. Spitzweg, A. Haug, R. Gärtner

Seltene und sekundäre maligne Tumoren der Schilddrüse
T. Negele, G. Assmann, A. Haug, T. Mussack, J. Rauch, A. Trupka, C. Wicke

Therapie von lokalen und regionalen Rezidiven
H. Vogelsang, P. Lehocky, K. Scheidhauer, J. Rauch, B. Pöllinger, R. Ladurner, T. Mussack, T. Negele

Nebenschilddrüsenkarzinom
(Projektgruppenleiter: T. Negele, C. Spitzweg)

T. Mussack, S. Schmidbauer, R. Ladurner, H. Scheithauer, T. Negele, K. Hallfeldt, R. Gärtner, A. Trupka, G. Assmann, H. Fürst

Hypophysentumoren und andere selläre Raumforderungen
(Projektgruppenleiter: G. K. Stalla, M. Reincke)

G. K. Stalla, L. Schaaf, W. Rachinger, J. Schopohl, C. J. Auernhammer, D. Kuhlen, S. Bechtold-Dalla Pozza, M. Reincke, O.-A. Müller

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumoren der Nebenniere
(Projektgruppenleiter: F. Beuschlein, O.-A. Müller, T. Mussack)
A. Sternfeld, N. Reisch, O.-A. Müller, T. Mussack, K. Hallfeldt, F. Beuschlein

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts
(Projektgruppenleiter: H. Vogelsang, C. J. Auernhammer, A. Haug)

Pathologie: Zur Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NET)
G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel

Pathologie: Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems
G. Assmann, I. Esposito, W. Nathrath, T. Kirchner, G. Klöppel

Pathologie: Neuroendokrine Neoplasien in seltenen Lokalisationen
G. Assmann, H. Vogelsang

Diagnostik: Endokrine Diagnostik und Tumormarker
C. Spitzweg, C. J. Auernhammer, B. Neu, B. Göke

Sonographie und Endoskopie: Diagnostik und Therapie
J. Schirra, D. A. Clevert, B. Neu

Diagnostik: Radiologische Schnittbildgebung neuroendokriner Tumoren
W. H. Sommer, D. Theisen, K. Herrmann, K. Nikolaou

Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung neuroendokriner Tumoren
A. Haug, P. Bartenstein, K. Scheidhauer

Chirurgische Therapie: NET des Magens
H. Vogelsang

Chirurgische Therapie: NET des Duodenums / der Papille und des Pankreas
M. K. Angele, C. J. Bruns, A. Kleespies, A. Novotny, H. Winter

Chirurgische Therapie: NET von Jejunum / Ileum, Appendix, Kolon und Rektum
M. K. Angele, H. Vogelsang, J. Hoffmann, D. Krenz

Chirurgische Therapie: Lokoregionales Rezidiv und Metastasentherapie, Lebermetastasenchirurgie, Peritonealkarzinose
A. Novotny, R. Gertler, M. K. Angele, H. Winter

Operative Therapie: Lokoregionäre ablative Verfahren hepatischer Filiae bei NET
P. M. Paprottka, C. G. Trumm, K. Scheidhauer, A. R. Haug, M. Dobritz, T. K. Helmberger

Konservative / nicht operative Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen (GEP) Systems
C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, V. Heinemann, R. Schmidmaier, R. Arnold, B. Göke

Konservative / nicht operative Therapieoptionen: Radiopeptidtherapie neuroendokriner Tumoren
K. Scheidhauer, F. C. Gaertner, A. Haug

NET und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, syn- bzw. metachrone Tumorerkrankungen
C. J. Auernhammer, H. Waldner, H. Vogelsang

Tumornachsorge und Re-Staging bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN)
C. J. Auernhammer, H. Vogelsang

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2
(Projektgruppenleiter: L. Schaaf, T. Negele)
L. Schaaf, C. J. Auernhammer, K. Hallfeldt, O.-A. Müller, T. Negele

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	Acetylcholinesterase
ACE	American College of Endocrinology
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIP	Arylhydrocarbonrezeptor-interagierendes Protein
AIT	Autoimmunthyreoiditis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ak	Antikörper
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ALPPS	associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy
AME	Associazione Medici Endocrinologi
aPTT	aktivierte Prothrombinzeit
APUD	amine precursor uptake and decarboxylation
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASR	age standardised rate / altersstandardisierte Rate
ASR(E)	altersstandardisierte Rate, Europastandard
ASR(W)	altersstandardisierte Rate, Weltstandard
ATA	American Thyroid Association
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der (Konzentrations-Zeit-)Kurve
ax	axial
AZ	Allgemeinzustand
BB	Blutbild
BCE	bilaterale zervikale Exploration
bh	breath hold (Atempause)
B-II	Billroth II
BIPPS	bilateral inferior petrosal sinus sampling
BKS	Blutkörperchensenkung
BOPTA	Benzyloxypropion-Tetraacetat
BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
BRCA	breast cancer gene
BTA	British Thyroid Association
Ca	carbohydrate antigen
Ca	Kalzium
CAG	chronisch-atrophe Gastritis
CAPOX	Capecitabin / Oxaliplatin
CAPTEM	Capecitabin / Temozolomid
CASTLE	carcinoma showing thymic-like elements
CCC	Comprehensive Cancer Center
CCR	Zytoreduktion (completeness of cytoreduction)
CD	clusters of differentiation
CEA	karzinoembryonales Antigen
CE-CT	contrast-enhanced computed tomography
CED	chronisch-entzündlichen Darmerkrankung(en)
CEUS	kontrastverstärkter Ultraschall
CgA	Chromogranin A
CHI	contrast harmonic imaging
CI	Konfidenzintervall
CLA	cutane Lichenamyloidose
cor	koronal
CR	komplette Remission
CRH	Kortikoliberin (corticotropin-releasing hormone)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

CT	Computertomografie
Ct	Kalzitonin
CVD	Cyclophosphamid–Vincristin–Dacarbacin
C-Zelle	Calcitonin bildende Zelle
DCO	death certificate only
DCR	Tumorkontrollrate (disease control rate)
DDAVP	Desmopressin (Desamin-D-Arginin-Vasopressin)
DDD	Dichlor-bis(p-chlorphenyl)ethan
DHEA	Dihydroepiandrosteron
Diff.-BB	Differenzialblutbild
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DOTA	Tetraazacyclododecan-Tetraessigsäure
DOTALAN	DOTA-Lanreotid
DOTANOC	[DOTA-Nal3]octreotid
DOTATATE	[DOTA-Tyr(3)]octreotat
DOTATOC	[DOTA-Phe(1)-Tyr(3)]octreotid (Edotreotid)
DPD	Dihydropyrimidin
DT	Verdopplungszeit (doubling time)
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DTPAOC	[DTPA-Phe(1)]octreotid
DXA	duale Röntgenabsorptiometrie
EBUS	endobronchialer Ultraschall
EC	enterochromaffin
ECE	extrakapsuläre Ausbreitung
ECL	enterochromaffinähnlich
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EFTR	endoscopic full-thickness resection
EGF	endothelialer Wachstumsfaktor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EMR	endoskopische Mukosaresektion
EMR-C	endoskopische Kappenmukosektomie
EMR-L	EMR mit Ligatur
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumours
EOB	Ethoxy-Benzyl
ESD	endoskopische Submukosadissektion
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
EUS	endoskopischer Ultraschall
FA	Flipwinkel
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FDOPA	Fluoro-Dihydroxyphenylalanin
FGFR	fibroblast growth factor receptor
FHH	familiäre hyperkalzämische Hypokalziurie
FIHPT	familiärer isolierter pHPT
FIPA	familiary isolated pituitary adenomas
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FNA	Feinnadelaspiration
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
FNP	Feinnadelpunktion
FOLFIRI	Folinsäure / 5-Fluorouracil / Irinotecan
FOLFOX	Folsäure / Fluorouracil / Oxaliplatin
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
FTRD	full thickness resection device
FU	Fluorouracil
G1, 2, 3	Grading-Stufe 1, 2, 3
Gd-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
GEP	gastroenteropankreatisch
GFR	glormeruläre Filtrationsrate
GH	Wachstumshormon (growth hormone)
GHRH	Somatoliberin (growth hormone releasing hormone)
GIFT	intratubarer Gametentransfer (gamete intrafallopian transfer)
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid, Gastrin inhibierendes Peptid
GIST	gastrointestinale Stromatumoren
GK	Ganzkörper
GnRH	Gonadoliberin (gonadotropin releasing hormone)
GPS	Gravity PC Score
GRE	Gradientenecho
GRF	growth hormone releasing factor (= GHRH)
G-Zelle	Gastrin produzierende Zelle
Hb	Hämoglobin
HCC	hepatozelluläre(s) Karzinom(e)
hCG	humanes Choriongonadotropin
HD	Morbus Hirschsprung
HDL	High-density-Lipoprotein
HFTT	Hochfrequenzthermotherapie
hGH	humanes Wachstumshormon
HHL	Hypophysenhinterlappen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

HIES	Hydroxyindolessigsäure
HIFU	hochintensiv-fokussierter Ultraschall
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
hMG	humanes Menopausengonadotropin
HNO	Hals/Nase/Ohren
HP	Helicobacter pylori
HPF	high power field (Gesichtsfeld unter starker Vergrößerung)
HPT	Hyperparathyreoidismus
H-RAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HRCT	high-resolution computed tomography
HSDS	hypoactive sexual desire syndrome
HT	Hydroxytryptamin (Serotonin)
hTG	humanes Thyreoglobulin
HTP	Hydroxytryptophan
HU	Hounsfield-Unit(s)
HVL	Hypophysenvorderlappen
i. m.	intramuskulär
i. S.	im Serum
i. U.	im Urin
i. v.	intravenös
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
ICD	International Classification of Diseases
ICG	Indocyaningrün
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IGRT	image guided radiotherapy
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPMK	Inositol-Polyphosphat-Multikinase
iPTH	intaktes Parathormon
IRE	irreversible Elektroporation
IVF	In-vitro-Fertilisation
JÜR	Jahres-Überlebensrate
K	Kalium
K	Kompartment
KG	Körpergewicht
Ki-67	Antikörper-Klon 67, Herkunft Kiel
KIR	einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle
KM	Kontrastmittel
L	lymphovaskuläre Invasion
LA	Lymphadenektomie
LAR	retard (long-acting release)
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-density-Lipoprotein
LER	laparoskopisch-endoskopische Resektion
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	Gonadoliberin (luteinising hormone releasing hormone)
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
LK	Lymphknoten
LKD	Lymphknotendissektion
LOH	Verlust der Heterozygotie (loss of heterzygosity)
LT4	Levothyroxin
LVI	lymphovaskuläre Invasion
m	männlich
M.	Musculus
MAA	makroaggregiertes Albumin
MALT	Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe
MANEC	mixed adeno-neuroendocrine carcinoma
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	mitogen activated kinase-like protein
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MAX	Myc-assoziierter Faktor X
MDCT	Multidetektor-Computertomografie
MDS	myelodysplastische(s) Syndrom(e)
MEC	Mukoepidermoidkarzinom
MELD	model for endstage liver disease
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIB	(Antikörper) „made in Borstel“
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MIBI	Methoxyisobutyl-isonitril
MIFTC	minimalinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
MiNEN	mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm
Mio.	Millionen
MR	Magnetresonanz
MR	minor remission
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRE	MR-Enteroklysma
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
mTOR	Serin-/Threonin-Kinase (mechanistic target of rapamycin)
MWA	Mikrowellenablation
N.	Nervus

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Na	Natrium
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	neuroendokrin
NEC	neuroendokrine(s) Karzinom(e)
NEN	neuroendokrine Neoplasien
NET	neuroendokrine(r) Tumor(en)
NF	Neurofibromatose
NF-PNET	nichtfunktionelle neuroendokrine Pankreastumoren
NGS	next generation sequencing
NIFTP	non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features
NIPHS	nicht Insulinom-bedingtes pankreatogenes Hypoglykämie-Syndrom
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
NK	Neurokinin
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
NPV	negativer prädiktiver Wert
N-RAS	neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog
NSD	Nebenschilddrüse(n)
NSE	neuronenspezifische Enolase
NSE	non-standard exception
NYHA	New York Heart Association
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OP	Operation
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OTSC	Over-the-scope-Clip
p. i.	post injectionem
p. o.	per os
p.a.	posterior-anterior
PAX	paired box (gene)
PC	Peritonealkarzinose
PD	progredienter Krankheitsverlauf (progressive disease)
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PDTC	gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
PE	Probeexzision
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PEG	Polyethylenglykol
PEI	perkutane Ethanolinstillation
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreies Überleben
PG	Pentagastrin
PGL	Phäochromozytom / Paragangliom
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha
PMAH	primäre makronoduläre Nebennierenhyperplasie
PNET	neuroendokrine Pankreastumoren
PP	pankreatisches Polypeptid
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PPI	Protonenpumpeninhibitor(en)
PPPD	pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PR	partielle Remission
PRKAR	protein kinase, cAMP-dependent, regulatory subunit
PRL	Prolaktin
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PTEN	phosphatase and tensin homolog
PTH	Parathormon
PTMC	papilläres Mikrokarzinom der Schilddrüse
pTNM	TNM-Klassifikation nach pathohistologischen Kriterien
PVA	Polyvinylalkohol
px	Pixel
QOL	Lebensqualität (quality of life)
R	Resttumor
R+	Resttumor vorhanden
RAF	rat fibrosarcoma
RANKL	receptor activator of NF- κB ligand
RAS	rat sarcoma
RCC	Nierenzellkarzinom(e)
RE	Radioembolisation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	rearranged during transfection
RF	Radiofrequenz
RFA	Radiofrequenzablation
rhTSH	rekombinantes humanes thyreotropes Hormon

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

RIT	Radioiodtherapie
RPVE	Embolisation der rechten Portalvene
RPVL	Ligatur der rechten Portalvene
rTSH	rekombinantes thyreotropes Hormon
sat	gesättigt
SBRT	stereotactic body radiotherapy
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Schildddrüse
SD	stabiler Krankheitsverlauf (stable disease)
SDH	Succinatdehydrogenase
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SIB	simultan integrierter Boost
SI-NET	familiäres Dünndarm-NET (familial small-intestinal neuroendocrine tumor)
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
SPSS	selective petrosal sinus sampling
sPTX	subtotale Parathyreoidektomie
SRS	Somatostatinrezeptor-Szintigrafie
SSA	Somatostatinanaloga
SSTR	Somatostatinrezeptor
STZ	Streptozotocin
SUR	Sulfonylharnstoffrezeptor
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TAMIS	transanale minimalinvasive Chirurgie
TE	Echozeit
TEM	transanale endoskopische Mikrochirurgie
TG	Thyreoglobulin
TK	tyrosin kinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TME	totale mesorektale Exzision
TNM	tumor-node-metastases
TP53	Tumorprotein p53
TPO	Thyreoperoxidase
tPTX	totale Parathyreoidektomie
TR	Repetitionszeit
TRH	Thyreoliberin (thyreotropin releasing hormone)
TRM	Tumorregister München
TSC	Tuberöse-Sklerose-Komplex
TSH	thyreotropes Hormon
TTF	thyroid transcription factor
TTP	Zeitdauer bis zur Progression
UICC	Union internationale contre le cancer
UNOS	United Network for Organ Sharing
US	Ultraschall
uTNM	TNM-Klassifikation nach Ultraschallkriterien
V	vaskuläre Invasion
V.	Vena
VEGF(R)	vascular endothelial growth factor (receptor)
VHL	von Hippel-Lindau
VIBE	volume interpolated breathhold examination
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VMAT	volumetric modulated arc therapy
w	gewichtet
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIFTC	grobinvasives follikuläres Schilddrüsenkarzinom
X-LAG	X-linked Akrogigantismus
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom
ZNS	Zentralnervensystem
ZV	Zielvolumen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Stichwortverzeichnis

Symbole
5-Hydroxyindolessigsäure 167
18F-Fluordeoxyglukose-PET 197
18Fluorodopa(min)-PET 147, 196

A
Ablationsverfahren 230
Adrenalektomie 121, 137, 139
Adrenolytische Therapie 142
Adrenostatika 119
AIP-Protein 102, 103
Akromegalie 106, 111
– Diagnostik 111
– Kontrolle 118
– Symptome 107
– Therapie 118
Aldosteron 138
Aldosteron-Renin-Quotient 136, 138
Alkoholinstillation, perkutane 231
Alphablockade 148
Alpha-Methyl-Paratyrosin 150
ALPPS-Methode 224
Aminogluthetimid 138
Androgenexzess 139
Androgensubstitution 125
ATA-Risikoklassen 59, 76
ATC-Therapieprotokoll 49, 53
– palliative Therapie 54

B
Becherzellkarzinoid 165, 213, 243
Bisphosphonate 246
Bromocriptin 117

C
Cabergolin 117, 121
Cabozantinib 72
Capecitabin 240, 241, 255
Carcinoembryonales Antigen (CEA) 56, 59, 75, 76
Carney-Komplex 103, 107, 127
Casanova-Test 270
CASTLE 82
CCR-Status 227
Chiasmasyndrom 121
Cholezystektomie 212, 222
Chromogranin A 160, 168, 221
Computertomografie 188
– Lebermetastasen 192
– NET 190
– NNR-Tumoren 140
– Pankreas-NET 189
– Phäochromozytom 147
– Radiofrequenzablation 232
Conn-Syndrom 135, 138
Cowden-Syndrom 79, 81
CRH-Test 113
Crooke-Zell-Adenom 101
CT-Enteroklysma 190
Cushing-Syndrom 107, 119, 135, 136, 140, 246
– ACTH-unabhängig 136
– Akuttherapie 138
– Diagnostik 112
– Differenzialdiagnostik 113, 114
– ektopes 121
– Kindesalter 129
– Screening 107
– Symptome 108
– Therapie 119
C-Zell-Karzinom. Siehe Schilddrüsenkarzinom, medulläres

D
Dabrafenib 46
Dacarbazin 239, 241, 242
Denosumab 246
Desmoplasie
– des Mesenteriums 222, 225

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Desmopressin 126
Dexamethason-Hemmtest 112, 136
– hochdosiert 113
Diabetes insipidus 114
Diabetes insipidus centralis 126
Diazoxid 245
Dopaminagonisten 117
DOPA-PET 77
DOTA 252
DOTATATE 194, 195, 251, 252
– Nebenwirkungen 253
DOTATOC 194, 195, 251
– Nebenwirkungen 253
Doxorubicin 239
Dünndarmkarzinoid 211
Dünndarm-NET
– familiäres 176
Durstversuch 114

E
ECL-Zell-NET 164, 199, 201
Elastografie 185
Embolisationsverfahren 230
Endokardfibrose 211
Endoskopie 179
Endoskopische Resektion
– gastrale NET 202
Endosonografie 179
– gastrale NET 201
ENSAT-Klassifikation 140
Entzügelungshyperprolaktinämie 105, 110
Ethanolinjektion 92
Etomidate 138
Everolimus 243, 244, 245

F
FDG-PET 77, 141. Siehe auch 18F-Fluordeoxyglukose-PET
FDOPA-PET. Siehe 18Fluorodopa(min)-PET
Feinnadelpunktion 17, 49
Feminisierung 139
FIPA 102

G
Ga-68-DOTATATE 195
Ganzkörperszintigrafie 38, 40
Gardner-Syndrom 79
Gastrin 169
Gastrinom 166, 169
– bei MEN1 207
– duodenales 164, 165, 204
– Nachsorge 204, 207
– Resektion 204, 206
– sympt. Therapie 245
Genmutationen
– ATC 48
– MEN1 263
– NET 170
– neuroendokrine Neoplasien 170
– Phäochromozytom 147
– Schilddrüsenkarzinom 10, 11
GEP-NET
– bei MEN1 266
Gigantismus 103, 106
Gilly-Klassifikation 225, 226
Glukagonom 166, 170, 246
Glukokortikoidexzess 109
Glukosetoleranztest 111
Goblet-cell-Karzinoid 213, 243
Gonadotropintherapie 125, 126
GPS-Grad 225, 226

H
Halsdissektion 22, 27
Hashimoto-Thyreoiditis 3, 13, 14
Hemithyreoidektomie 22, 24, 27
HIPEC-Therapie 227, 243
Hirndruckzeichen 104
Hobnail-Variante 80
Hormonsubstitution 124
HPT-Jaw-Tumor-Syndrom 96
Hungerversuch 169
Hürthle-Zell-Karzinom 1, 26, 81. Siehe auch Schilddrüsenkarzinom, oxyphiles
Hydrokortison 116, 124
Hyperaldosteronismus 138
Hypergastrinämie 169, 199
Hyperkalzämie 99
Hyperkalzitoninämie 76
Hyperkortisolismus. Siehe Cushing-Syndrom
– Therapie 119
Hyperparathyreoidismus 56, 59, 96
– bei MEN1 267
– bei MEN2 271
– Lokalisationsdiagnostik 268
– Operation 272
Hyperprolaktinämie 105, 110
– medikamentös 106
Hypertensive Krise 148
Hypoglykämie 169, 245
Hypogonadismus
– sekundärer 125

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Hypoparathyreoidismus 269
Hypophysenadenom 101
– ACTH-prod. 107, 119, 129
– Bildgebung 115
– GH-prod. 106, 118, 130
– hereditäres 102
– hormoninaktives 110, 121
– Kindesalter 127
– Klinik 103
– MEN1 265
– Radiotherapie 122
– Resektion 116, 118, 119
– Sehstörungen 103
– Therapie 116, 120
Hypophysendiagnostik
– bei Radiotherapie 123
Hypophysenhinterlappeninsuffizienz 114
Hypophyseninsuffizienz
– Hormonsubstitution 124
Hypophysenkarzinom 102, 121
Hypophysenoperation
– transsphenoidale 118, 119
Hypophysentumoren
– Diagnostik 109
– Kindesalter 127
– Klassifikation 101
– Mutationen 103
– WHO-Klassifikation 102
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 104
– nach Radiatio 122
– Symptome 105
Hypothyreose
– sekundäre 125

I

Ileus 211, 212
IMRT 44, 51
In-111-DTPA-Octreotid 194
Insulinom 166, 169
– bei MEN1 207
– Diagnostik 205
– FDOPA-PET 196
– Resektion 205
– sympt. Therapie 244
Interferon 238, 246
– Nebenwirkungen 238
– pegyliertes 239
Inzidentalom
– Diagnostik 136, 137
– Nebenniere 135
– Therapie 136
Iod-123-MIBG-Szintigrafie 147, 196
Iod-131-MIBG-Therapie 149
IPMK-Gen 176

K

Kalter Knoten 25, 27. Siehe auch Schilddrüsenknoten
Kalzitonin 18, 56, 58, 60, 61, 64, 68, 75, 76, 88, 92
Kalzitoninverdopplungszeit 70, 76
Kalzium 97
Karzinoid 154, 164, 199
– Chemotherapie 239
Karzinoidkrise 167, 212, 237
Karzinoidsyndrom 165, 167, 211, 237
– Herzbeteiligung 168
– Therapie 244
Katecholamine 136, 145
Katecholaminexzess 145, 150
Ketokonazol 119, 138
Knochenmetastasen 246
Koenen-Tumoren 175
Kompartmentresektion 23, 42, 64, 91
– lateral 29
– mediastinal 29
– zentral 29
Komplettierungsthyreoidektomie 27, 42
Kortisolprofil 112
Kortisolsubstitution 124
– Stressdosisanpassung 124
Kraniopharyngeom 101, 102
– Kindesalter 104, 127
– Klinik 104
– MRT 115
– Sehstörungen 104
– Therapie 123
Kryoablation 231

L

Lanreotid 236
Lebermetastasen 191, 230
– Ablation 230
– bei GEP-NET 222
– Radiotherapie 257
– Therapie 224
Lebermetastasenchirurgie 222
Lebertransplantation 216
– bei GEP-NET 217
Lenvatinib 45
Lymphadenektomie 61
– prophylaktisch 23, 26, 42
– Schilddrüse 91

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lymphknoten
– Kompartments 21
– Schilddrüse 21
Lymphknotendissektion (LKD) 23, 29, 64

M
Magenpolypen 179
Magnetresonanztomografie 189
– Chemical-shift-Technik 141
– Ganzkörper- 192
– Hypophyse 115
– Lebermetastasen 192
– NNR-Tumoren 141
– Phäochromozytom 147
Makroprolaktinämie 110
Malignitätskriterien 141
– Schilddrüsenknoten 17
MANEC 159
McCune-Albright-Syndrom 107, 127
MEN1 172, 263
– Gendiagnostik 173
– Indexpatient 264
– Organmanifestation 172
– Screeningprogramm 264
MEN2 270
MEN2a 270
MEN2b 270
MEN4 175
Menin-Gen 102, 263
Metanephrine 136, 145
Metyrapon 119, 138
MIBG-Szintigraphie. Siehe Iod123-MIBG-Szintigraphie
Mifepriston 120, 138
MIFTC 25
Mikro-FTC 26
Mikrokarzinoid 199
Mikrokarzinoidose 199
Mikro-PTC 24
Mikrosphären 233
Mikrowellenablation 231
MiNEN 159
Mitotan 138
Morbus Bourneville-Pringle 175
MR-Enteroklysma 190
MSDS-99-Studie 34
Mukoepidermoidkarzinom 82
– sklerosierend mit Eosinophilie 82
Mukosaresektion (EMR) 180
Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 3, 56, 102, 144, 147
– Register 133
– Schilddrüsenkarzinom 20, 76
– Selbsthilfegruppe 134
– Typ 1 263
– Typ 2 270
– Zollinger-Ellison-Syndrom 204, 207
Multityrosinkinase-Inhibitoren 70
– Vandetanib 70
– XL184 (Cabozantinib) 72

N
NaCl-Belastungstest 138
Nebennierenkarzinom 139
Nebennierenmetastasen 143
Nebennierenrindenadenom
– Diagnostik 137
– Resektion 137
Nebennierenrindeninsuffizienz
– sekundäre 124
Nebennierenrindenkarzinom
– Chemotherapie 142
– Diagnostik 140, 143
– Metastasierung 140
– Radiotherapie 142
– Resektion 141
– Therapie 143
Nebennierentumoren 135
Nebennierenvenenkatheter 139
Nebenschilddrüsen 27, 30
– Autotransplantation 268, 272
– Lokalisationsdiagnostik 268
Nebenschilddrüsenkarzinom 96
– Therapie 97
Nesidioblastose 206
NET-Tumorkonferenz 217
Neuroendokrine Karzinome 159
– Chemotherapie 242
– gut differenzierte 243
– Nachsorge 262
Neuroendokrine Neoplasien 159
– Genmutationen 170
– Gradierung 161
– seltene Lokalisationen 166
– Tumormarker 160
– WHO-Klassifikation 160
Neuroendokrine Tumoren 159
– ampulläre 182
– Biotherapie 236
– CED 258
– Chemotherapie 239
– CT-Staging 191

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– der Appendix 165, 213, 243
– des Meckel-Divertikels 212
– duodenale 165, 180, 189, 203
– Epidemiologie 153
– gastrale 164, 179, 199
– genetische Grundlagen 164
– hormonell aktive 164
– intestinale 165, 211, 240
– Knochenmetastasen 246
– kolorektale 165, 213
– Lebermetastasen 216, 222
– Lokalrezidiv 221
– Mesenterialwurzel 222
– Metastasierung 221
– molekulare Therapie 243
– Nachsorge 260
– nichtfunktionelle 208
– Oligometastasierung 257
– ösophageale 199
– palliative Therapie 247
– pankreatische 166, 170, 185, 189, 205, 208, 240
– Papillenregion 182, 204
– Radiopeptidtherapie 251
– rektale 182, 215
– Resektion 200, 204, 211, 213, 215
– Re-Staging 260
– Somatostatinproduktion 165
– syn/metachrone Tumorerkrankungen 258
– Therapiekontrolle 194
– TNM-Klassifikation 164
– Tumormarker 167
– WHO-Klassifikation 160
Neurofibromatose 147, 165
Neurofibromatose-1 174
– Gendiagnostik 175
Neurofibromin 174
Neuronenspezifische Enolase 168
NF-PNET 208
Nullzell-Adenom 102

O
Octreoscan 195
Octreotid 212, 236, 244, 246
Östrogenexzess 139
Östrogensubstitution 126

P
Panthera-Studie 44, 54
Paraffinschnitt 27
Paragangliom 144
Parathormon 97
Parathormon-Schnelltest 269
Parathyreoidektomie 267
– bei Schilddrüsenkarzinom 65
– subtotale 268
– totale 268
Pasireotid 118, 119
PDCT
– Prognosefaktoren 41
– Thyreoglobulin 41
Pegvisomant 118
Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie. Siehe Radiopeptidtherapie
Peritonealkarzinose 225
Pfortaderembolisation 223
Pfortaderligatur 223
Phäochromozytom 144
– assoziierte Tumorsyndrome 144
– bei MEN2 271
– bei Schilddrüsenkarzinom 56, 59, 66
– Chemotherapie 149
– chirurgische Therapie 148
– Diagnostik 146
– familiär 144, 147
– genetische Diagnostik 147
– Malignitätskriterien 145
Prolaktinom 105, 110
– Diagnostik 111
– Kindesalter 130
– Therapie 116, 117
Proliferationsindex 160
PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom 79, 81

R
Radioembolisation 233
– Kontraindikationen 233
– Lebermetastasen 234
Radiofrequenzablation 231
– Kontraindikationen 231
– Lebermetastasen 232
Radioiodszintigrafie 40
Radioiodtest 33
Radioiodtherapie 24, 26, 27, 31, 80
– Durchführung 32
– Metastasen 43, 93
– PDTC 42
– Risiken 34
Radiopeptidtherapie 251
– Dosierung 255
– Kontraindikationen 254
– Nachsorge 256
– Nebenwirkungen 253

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– Voraussetzungen 253
Radiotherapie
– bei Lebermetastasen 257
– Hypophysenadenom 119, 122
– Nebenwirkungen 35
– NNR-Karzinom 142
– Schilddrüse 34, 44, 51, 73
– Tumorrezidiv 89
Rektumpolypen 184
Rekurrensparese 18, 42
RET-Mutation 62, 64, 76
RET-Protoonkogen 11, 59, 76, 270
Rezidivtherapie
– bei GEP-NET 221

S
Schilddrüse
– sekundäre Tumoren 3, 14
Schilddrüsenhormonsubstitution 35, 125
– med. SD-Karzinom 69, 75
– Nebenwirkungen 37
– TSH-suppressive 35
Schilddrüsenhormontherapie 35
– Ansprechen 36
Schilddrüsenkarzinom 1
– anaplastisches 3, 11, 48, 92
– bei MEN2 271
– Chemotherapie 44, 53, 73
– diffus-sklerosierende Variante 79
– Epidemiologie 1
– Fernmetastasen 29, 43, 93
– follikuläres 3, 10, 24
– gekapselte follikuläre Variante 79
– grobinvasives 10
– großzellige Variante 79
– hellzellige Variante 10, 81
– Knochenmetastasen 44
– kolumnäre Variante 79
– kribriforme Variante 9, 79
– Lymphadenektomie 23, 24, 29, 91
– Lymphknoten 21
– medulläres 3, 11, 56, 69, 75, 92, 270
– metastasiertes 89
– MIFTC 25
– Mikrokarzinom 24
– minimalinvasives 10
– multiviszerale Resektion 91
– Nachsorge 38, 75
– onkozytäre Variante 79
– oxyphile/onkozytäre Variante 10, 26, 81
– papilläres 3, 9, 22
– Plattenepithelkarzinom 82
– Prognoseabschätzung 40
– Prognosefaktoren 21, 48, 70
– Radiochemotherapie 51
– radioiodrefraktär 43
– Radiotherapie 44
– Resektion 21
– Rezidiv 88, 91
– Schnellschnitt 14, 27
– seltene Varianten 78
– solide Variante 79
– Teratom 83
– Therapieansprechen 39
– thymusartig 82
– Überleben 7, 21
– wenig diff. Siehe PDTC
– WIFTC 26
– Zweitoperation 14, 27, 90
Schilddrüsenknoten 16
– Bildgebung 16, 18
– Feinnadelpunktion 17
– Labordiagnostik 18
– Malignitätskriterien 16
Schilddrüsenlymphom 3, 14, 83
Schilddrüsenmetastasen 85, 93
– Therapie 85
Schilddrüsenpunktionszytologie 15
Schilddrüsensarkom 3, 14, 84
Sekretinstimulationstest 170
Sellatumoren 103
– Bildgebung 115
– Kindesalter 127
– Sehstörungen 115
Selumetinib 46
Sentinellymphknotenexstirpation 202
Serotonin 165, 168
SI-NET 176
Sinus-petrosus-Katheter 113, 114
SIRT 233. Siehe Radioembolisation
Somatostatinanaloga 118, 119
– antiproliferative 237
– Depotpräparate 236
– Glukagonom 246
– Insulinom 245
– Nebenwirkungen 238
– Radiopeptidtherapie 252
– VIPom 246
Somatostatinom 174
Somatostatinrezeptor 194
Somatostatinrezeptor-Szintigrafie 194, 254, 256
Sonografie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– Lebermetastasen 177, 191
– Schilddrüsenknoten 16
Sorafenib 44
SPSS 113
Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) 257
Strahlentherapie. Siehe Radiotherapie
Streptozotocin 239, 240
Stressdosisanassung 124
Struma nodosa 16. Siehe Schilddrüsenknoten
Submukosadissektion (ESD) 180
Sunitinib 243
Synaptophysin 160
Szintigrafie
– Phäochromozytom 147
– Schilddrüse 17

T
Telotristat 244
Temozolomid 121, 241, 242
Testosteronsubstitution 125
Thymektomie 272
– prophylaktisch 269
Thyreoglobulin 18, 23, 32, 39, 40
Thyreoidektomie 22, 26, 27, 42, 60, 62, 80
– Komplikationen 30
– prophylaktische 62, 271
– Rekurrensparese 30
Thyroxinsubstitution 125
TNM-Klassifikation
– neuroendokriner Tumoren 164
– Schilddrüsenkarzinom 13
Transarterielle (Chemo-)Embolisation 232
– Lebermetastasen 233
TSH-Stimulation 32, 39
TSH-Suppression 35
– Dosierung 36
– Hyperthyreose 37
Tuberöse-Sklerose-Komplex 175
– Gendiagnostik 175
Tumorregister
– Akromegalie 134
– MEN 133
– München (TRM) 3, 153
Turiner Kriterien 41
Tyrosinkinase-Inhibitoren 150

V
Vandetanib 70
Verner-Morrison-Syndrom 246
VIPom 166, 170, 246
Virilisierung 139, 140
VMAT 44, 51
Von-Hippel-Lindau-Syndrom 147, 173
– Gendiagnostik 174

W
Wachstumshormonexzess 106
– Therapie 118
Wachstumshormonsubstitution 126, 127
Weiss-Kriterien 141
WIFTC 25

Z
Zollinger-Ellison-Syndrom 164, 165, 169, 204, 207
– Therapie 245
Zytoreduktion 227

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. **Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53344
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html

2. **Homepage der AG-Ernährung**
   Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/

3. **Der Ernährungsblog des Tumorzentrums** – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Ernährung und Krebs" informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.
   http://news.tumorzentrum-muenchen.de/

   Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs" in Ihrer Nähe:
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html

4. **Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   Hier können Sie sich zeitnah und bedarfsorientiert über psychosoziale und sozialrechtliche Themen informieren. Für Menschen mit Krebs und ihre Angehörigen wird eine psychoonkologische Begleitung angeboten.
   Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
   Petra Winter, Dipl. Sozialpädagogin (FH)/ Psychoonkologin (DKG)
   Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

80336 München
Tel.: 089/4400-53351
Fax: 089/4400-53354
E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psychosozialen Beratungsangeboten in Ihrer Nähe: http://www.tumorzentrum-betreuung.de

5. **Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München**
in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisikos zu senken.
Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
80336 München
Tel.: 089/4400-57417
Fax: 089/4400-57432
E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html

6. **AG „Komplementärmedizin“**
Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. **Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin und Naturheilkunde (KoKoNat)**
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Leitung: Prof. Univ. Zürich Dr. med. Dieter Melchart
Kaiserstr. 9 / Rückgebäude
D-80801 München
Tel.: 089/726697-0
Fax: 089/726697-21
E-Mail: kokonat@mri.tum.de
Homepage: http://www.kokonat.med.tum.de/

2. **Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie**
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-4511
Fax: 089/4140-4882
E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de
Homepage: http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

3. **Gynäkologische Onkologie:**
   Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Dr. med. Marion Kiechle
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-2446
   Fax: 089/4140-4912
   E-Mail: marion.kiechle@lrz.tu-muenchen.de
   Homepage: http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/kontakt-für-patienten

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs" des CCCM

Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, Bau 523
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
Fax: 089/4140-6772
E-Mail: pz@sport.med.tum.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. **Psychoonkologische Beratung im CCCM:**
   Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)
   Medizinische Klinik und Poliklinik III/
   Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Leitung: Dr. med. Pia Heußner
   Marchioninistr. 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-74919
   Fax. 089/4400-78665
   E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

2. **Sektion Psychosoziale Onkologie**
   Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
   Klinikum rechts der Isar an der TU München
   Leitung: PD Dr. Andreas Dinkel
   Tel.: 089/4140-4313
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Andreas.Dinkel@mri.tum.de

   Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors
   Tel.: 089/4140-7421
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Doris.Pouget-Schors@mri.tum.de

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstellen des CCCM zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. **Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar der TU München**
   Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
   Frau C. Leicht
   Georg-Brauchle-Ring 62
   80992 München
   Tel.: 089/28924912
   E-Mail: ernaehrungsmedizin.med@tum.de
   Homepage: www.em-tum.de

2. **Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie)**
   Dr. Alexander v. Werder
   Andrea Mack M. Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
   Ismaninger Str. 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-8037
   E-Mail: andrea.mack2@mri.tum.de
   Homepage: https://www.med2.mri.tum.de

3. **Beratungsstelle für Ernährung bei Krebs am Klinikum rechts der Isar**
   Ernährungsteam
   Klinikum rechts der Isar
   Ismaningerstrasse 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-5021
   E-Mail: ernaehrungsteam@mri.tum.de

4. **Onkologisches Ernährungsteam**
   Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC LMU),
   Klinikum der Universität München
   Koordinatorin: Nicole Erickson M.Sc, RD, Ernährungswissenschaftlerin/Diätassistentin
   Campus Großhadern
   Marchioninistr. 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-75246
   E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de
   Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag