

Tumore des Dünndarms & Neuroendokrine Tumore

Dr. Abidin Geles

Copyright - All Rights Reserved: This document and all other data on the homepage are not to publish or reproduce without the permission of the author Dr. Abidin Geles.

www.medwissen.ch

abidin.geles@gmail.com

Tumore des Dünndarms

Definition

Die Dünndarmtumore sind alle gutartigen und bösartigen Tumore des Dünndarms. Sie machen **1-5% aller gastrointestinalen Tumore** aus.

Risikofaktoren: **Zöliakie**, **Morbus Crohn**

Im 5-6 Meter langen Dünndarm wird die Nahrung verdaut und in den Blutkreislauf aufgenommen. Der gesamte Dünndarm ist mit Zotten besetzt, um möglichst große Oberfläche für Resorption zu gewährleisten.

Symptome

Meistens treten die Symptome erst auf, wenn Tumor bereits in einem hohen Stadium ist.

- **Blut im Stuhl**
- **Kolikartige Bauchschmerzen**
- **Übelkeit und Erbrechen**
- **Diarrhoen**
- **Blähungen**
- **Subileus/Ileus**
- **Darminvagination**
- Auch andere Beschwerden **je nach Metastasen**

Diagnose

- Körperliche Untersuchung
 - Abdominelle Resistenz
 - Abwehrspannung
 - Geblähtes Abdomen
- Labor
 - Anämie
 - Wie chronisch entzündliche Darmerkrankung
 - Tumormarker
 - o CEA erhöht bei Adenokarzinom
- Ultraschall
 - Tumore
 - Darmverdickung
 - Subileus/Ileus
 - Freie interenterische Flüssigkeit
- Endoskopie
 - Duodenoskopie
 - Seitblickoptik
 - Single-Ballon- und Doppel-Ballon-Enteroskopie
 - Intraoperative Enteroskopie

- **Chromoendoskopie**
- **Kapselendoskopie**
- Radiologische Verfahren
 - **Röntgen** nur bei Ileus hilfreich
 - **CT in Spiraltechnik** mit oraler Kontrastierung und Spasmolyse des Darms
 - **MR**, oft **MR-Enteroklysma** mit Gadolinium oder Polyethylenglycol

Metastasierung

- **Lymphogen**
- **Hämatogen**

zB. **Lokal** oder in die **Leber oder Lymphknoten**

Therapie

Je nach Lokalisation, Ausbreitung und Größe

- **Operativ: Meistens**
 - o **Dünndarmresektion**
 - o **Metastasen: Resektion**
 - Debulking-OP: Embolisation, RFA, OLT; Begleittherapie; INF-a; Radionukleotide

- **Endoskopische Abtragung** mittels Elektrokauter, Radiofrequenzablation (Hitze), Laserfototherapie (direkt auf den Tumor)
- **Bei bösartigen Tumoren Chemo- und Strahlentherapie:** Verlängert Überleben und verbessert Symptome

Einteilung:

- **Gutartige:** Viel häufiger, können **solitär oder multipel** sein, können Organe einengen und einen Darmverschluss verursachen, können auch bösartig entarten, es sind Dünndarmpolypen, gute Prognose, gutartige Tumore vor allem im Krummdarm
 - o Symptome:
 - **Blähungen**
 - **Schmerzen**
 - **Blutungen**
 - **Diarrhoe**
 - **Ileus** mit Erbrechen
 - o Einteilung:
 - **Adenome:** von der Schleimhaut, vollständige Entfernung, da **bei villösen höheres Risiko einer Entartung** besteht
 - Multiplen Adenomen des Dünndarms oft bei hereditären Polyposissyndromen
 - Histologie
 - o Tubulär
 - o Tubulovillös

o Villös

- **Leiomyom:** von Muskelzellen
 - Stellen Schwannome, Neurofibrome, Desmoidfibrome oder Glomustumore dar.
 - Gastrointestinale Blutung oder intestinale Obstruktion
- **Fibrom/Neurofibrome:** vom Bindegewebe / von Nervenzellen
- **Lipom:** vom Fettgewebe
 - **Häufig im distalen Ileum**
- **Angiom:** von den Gefäßen wie Hämangiome, selten
 - Oft gastrointestinale Blutung
 - Operation selten erforderlich
- **Neurogener Tumor:** von den Nerven
- **Hamartom:** Mischtumor
 - **Im proximalem Duodenum**
 - Von normaler Mukosa bedeckt, daher tiefe Biopsie erforderlich
 - Selten maligne Entartung
- **Gastrinome:** Können Hormone freisetzen oder hormonähnliche Substanzen (Vipome) => Durchfall, Gesichtsrötung
- **Lyphoide noduläre Hyperplasien**
- Intestinale Noduläre Hyperplasie

- Häufig im terminalem Ileum, bei Kindern, bei Patienten mit IgA-Mangel oder einer chronisch-variablen Immundefizienz vorzufinden
 - **Polypen selten wie im Kolon**
- **Bösartige**: Dünndarmkrebs (Cancer of the Small Intestine)
 - o sehr selten
 - Schneller Transit der Substanzen
 - Schneller Zellumsatz der Darmmukosa
 - Hohe Zahl von Lymphozyten und viel schützendes IgA
 - Protektives alkalisches Milieu
 - o sind entweder primäre Tumore (entstehen direkt im Darm) oder Metastasen (Tochtergeschwülste einer anderen Tumorart)
 - o Häufig nicht auf Darmwand begrenzt, sondern wächst in die benachbarte Darmschlingen ein und bildet Verwachsungen (Konglomerattumore)
 - o 0.33 Männer und 0.24 pro 100000 Einwohner (gemäss Robert Koch Institut 2003)
 - o Etwa 10470 Erkrankte und 1450 Todesfälle im Jahr in den USA (Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68(1):7-30, 2018. doi: 10.3322/caac.21442.)
 - o 240 Fälle im Jahr in der Schweiz (<1% aller Krebserkrankungen)
 - o 58% Frauen, 42% Männer
 - o >90% der Fälle 50 Jahre alt oder älter, 45% sogar 70 Jahre alt oder älter
 - o 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 50%, Wenn Tumor auf Darmwand begrenzt ist die 5-Jahres-Überlebensrate 70%

Symptome

- Blut im Stuhl
- Darmverschluss mit krampfartigen Bauchschmerzen und Erbrechen

Diagnose

- **Enteroklyse**: Doppelröntgen-Untersuchung, Röntgenaufnahme nach flüssiger Bariumflüssigkeit-Aufnahme über eine Nasensonde oder CT nach oraler Aufnahme von Barium
- Ultraschalluntersuchungen
- **Endoskopie**: Biopsie-Entnahme möglich
 - Gastroskopisch oder kolonoskopisch
- **Video-Kapselendoskopie**:

Ursachen

- Unklar
- Wesentlich seltener wie im Dickdarm: Kürzere Passagezeit im Dünndarm, Chemikalien, Farbstoffe, Konservierungsstoffe haben weniger Zeit um einen Schaden zu richten

Risikofaktoren

- Risiko steigt bei
 - Konsum vom roten Fleisch (Adenokarzinom)
 - Gemüse und Ballaststoffe sind Schutzfaktoren

- Harnableitung über Dünndarm (Ileumkonduit)
- Verdauungserkrankungen wie
 - Mb. Crohn (Adenokarzinom)
 - Zöliakie (Lymphome)
 - Andere Erkrankungen
 - HIV-Infektion
 - St. N. Organtransplantation
- Erblich
 - Neurofibromatose
 - Hereditäre Multiple-Polyposis-Syndrome (z.B. Cronkhite-Canada-Syndrom, Cowden-Syndrom)
 - Hereditäre nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) (Adenokarzinom)
 - Familiärer adenomatöse Polyposis (FAP)
 - 80% der Patienten entwickeln Adenome und 10% Adenokarzinome
 - Peutz-Jeghers-Syndrom (vor allem Darmpolypen, die sich aber bösartig entarten können)
 - Malignitätsrisiko bei hamartomatösen Läsionen erhöht
 - Risiko erhöht wenn St. nach Dickdarmkarzinom
- Ernährungsgewohnheiten?
- Risiko für Adenokarzinome und neuroendokrine Tumore steigt etwas an bei St. nach Cholecystektomie

Komplikationen der Dünndarmtumore:

- Ileus
- Blutungen
- Perforation mit nachfolgender Peritonitis

Metastasierung:

- Lymphknoten
- Lunge
- Knochen
- Peritonealkarzinose mit Aszites

Therapie: Abhängig von Lokalisation, Ausbreitung und Größe des Tumors

- Chirurgische Resektion: Primäre Behandlungsform der bösartigen Tumore des Dünndarms, mit Sicherheitsabstand von mehreren Zentimetern
 - Explorative Laparotomie
 - Laparoskopie
 - Elektrokauterisierung, Thermokoagulation oder Laser-Phototherapie während der Enteroskopie oder Operation
- Strahlen-Chemotherapie: Verkleinert Tumor, auch primär nichtoperable Tumoren können nach einer neoadjuvanten

Therapie (kombinierte Strahlenchemotherapie) auch chirurgisch entfernt werden

- Regelmässige Nachkontrollen um einen Rezidiv rechtseitig zu diagnostizieren.
- o Diese Therapien werden einzeln oder in Kombination durchgeführt

Einteilung: Primäre Dünndarntumore gehen auch wie gutartige von unterschiedlichen Zellen des Dünndarms aus.

- **Karzinom:** von der Schleimhaut ausgehend
 - Ampulläre (Papillen-) Adenokarzinome
 - o Männer doppelt so häufiger betroffen
 - o Überwiegend bei 60 LJ
 - o Vorstufen: Tubulovillöse oder villöse Adenome
 - o Papillenhypertrophie = Präkanzerose
 - o Bei FAP Risiko für Papillenneoplasien deutlich höher
 - o Wachsen langsam und metastasieren spät
 - o Häufig mit Ikterus und Pruritus, Cholestase im Labor
 - o Diagnose: ERCP, Endosonographie
 - Adenokarzinom des Dünndarms: Häufigste Form, 1-2 Drittel aller malignen Dünndarntumore, 50% in Duodenum, erhöhtes Risiko bei Patienten mit Morbus Crohn vor allem im Ileum
 - o Symptome: Blutung, Ileus mit krampfartigen Bauchschmerzen, Aufblähung, Erbrechen

- o Entstehung typischerweise im Duodenum oder im proximalem Jejunum
- o Hohe Rezidivrate, daher neo- und adjuvante Chemotherapie diskutiert
- o Prognose
 - Stadium I (12% zum Zeitpunkt der Diagnose): 5 JÜR 65%
 - Stadium II (30%): 5 JÜR 48%
 - Stadium III (26%): 5 JÜR 35%
 - Stadium IV (32%): 5 JÜR 4%
- o Staging
 - Primärtumor (T)
 - Tx: Primärtumor nicht bestimmbar
 - T0: Kein Hinweis auf Primärtumor
 - Tis: Carcinoma in situ
 - T1: Tumorausdehnung bis Lamina propria oder Submukosa
 - T2: Tumorausdehnung bis muskularis propria
 - T3: Tumorausdehnung <2 cm bis Subserosa oder bis Mesenterium/Retroperitoneum
 - T4: Tumorausdehnung >2 cm bis über das viszerale Peritoneum oder Invasion von Nachbarorganen
 - Regionale Lymphknoten

- NX: Regionale Lymphknoten nicht bestimmbar
- N0: Kein Hinweis auf regionale Lymphknoten
- N1: Regionale Lymphknotenmetastasen
- Fernmetastasen
 - MX: Fernmetastasen nicht bestimmbar
 - M0: Keine Fernmetastasen
 - M1: Fernmetastasen
- Stadieneinteilung
 - Stadium 0: Tis, N0, M0
 - Stadium I: T1 oder T2, N0, M0
 - Stadium II: T3 oder T4, N0, M0
 - Stadium III: Jedes T, N1, M0
 - Stadium IV: Jedes T, Jedes N, M1
- **Neuroendokrine Tumoren (NET):** Im Jejunum und Ileum funktionelle NET (30%) und nicht funktionelle NET (70%) sowie Gastrinome im Duodenum. Von Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems, den enterochromaffinen (EC) Zellen, ausgehend.
 - **Marker:** CK8, CD56, Synaptophysin
 - **Einteilung:**
 - Niedrigmaligne (Karzinoide): G1, Proliferationsindex Ki-67 ≤ 2%

- o Intermediär maligne: G2, Ki-67-Index >2-20%
- o Hochmaligne: Ki-67-Index > 20%, auch als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet
 - (Non-)funktionelle neuroendokrine Tumoren inkl. Karzinoide
 - **Karzinoide:** Neuroendokriner Tumor, der von bestimmten hormonbildenden Zellen (APUD) ausgeht. Es produziert oft Hormone, die zu Durchfall und Hautrötung führen. Am häufigsten sind Karzinoide im Dünndarm (75% primär im Dünndarm), besonders im Ileum oder Blinddarm. 50% multiple auftretend, wenn Größe über 2 cm 80% bereits zum Zeitpunkt der Operation lokal oder hepatisch metastasiert.

Symptome:

- Hitzewallungen
- Herzklopfen
- Bauchschmerzen und Durchfall
- 30% verursachen Obstruktion, Schmerzen, Blutungen oder ein Karzinoid-Syndrom
- GI-Blutung

- Karzinoid Trias:
Diarrhoe, Flush und
Bronchospasmus

Diagnose:

- Hormone oder ihre
Abbauprodukte im Blut
nachweisbar

Therapie:

- Operation (R0
Resektion), evtl.
wiederholte Eingriffe
notwendig
 - Chemotherapie und
andere Medikamente,
die die Hormonbildung
hemmen
 - Und/oder
Strahlentherapie
- Ganglioneurome
 - Gastrinome
 - 10-25% im proximalen Duodenum
 - 60% bösartig
 - Metastasieren früh in LK und
Leber
 - Produzieren Gastrin
 - Einzeln oder multiple

- Gastrin führt zu Refluxsymptomen, peptischen Ulcera und Diarrhoe (Zollinger-Ellison-Syndrom)
 - Hyperazidität des Magens (pH<2)
 - Erhöhter Serumgastrinspiegel
 - Therapie: **Operation**, **Langzeit PPI-Therapie**
- Somatostatinome
 - VIPome
- **Lymphom**: vom Lymphgewebe (MALT = Mukosa-assoziierten lymphatischen System) ausgehend, Krebs des Lymphsystems, Darmabschnitte werden steif oder verlängern sich, selten, häufiger bei Patienten mit unbehandelter Zöliakie vorzufinden, betrifft Jejunum und Ileum
 - o **Risikofaktoren:**
 - Zöliakie
 - Morbus Crohn
 - Z.n. Organtransplantation oder Radio-/Chemotherapie oder Immundefizienzsyndrome
 - o **Einteilung:**
 - Niedrigmaligne (30%)
 - Hochmaligne (70%)
- Sowie
- B-Zell-Lymphom

- Vor allem großzellige B-Zell-Lymphom
- T-Zell-Lymphom: Seltener
 - Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL) (bei Zöliakie)
 - Periphere T-Zell-Lymphom

o **Symptome**

- Schmerzen
- Appetitverlust
- Ileus/Obstruktion
- Gewichtsverlust
- Erbrechen
- Obstipation
- Diarrhoe
- Nachtschweiß
- Perforation
- Gastrointestinale Blutung
- Fieber
- Palpabler Tumor
- Stenose

o **Therapie:**

- Chemo- und Strahlentherapie
(Verlängert Überleben und verbessert Symptome)
- Chirurgische Therapie spielt hier eine untergeordnete Rolle
- **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**
 - 2-7/100000 Einwohner
 - Vor allem im Magen (50%)
 - Metastasierung bevorzugt in die Leber (65%) und diffus in das Peritoneum (20%)
 - Histologisch: Spindelrig (2/3) oder epitheloidzellig (1/3)
 - Immunophenotyp: DOG1, CD117, CD34 negativ, S100 negativ, Aktin negativ
 - Symptome
 - o Bauchschmerzen
 - o Gastrointestinale Blutungen
 - o Dyspeptische Beschwerden
 - o Übelkeit und Erbrechen
 - Therapie
 - o Operative Resektion
 - o Standard adjuvante Chemotherapie
- **Sarkom**: vom Muskel- und Bindegewebe ausgehend
 - **Kaposi-Sarkom**: Hautkrebs, die auch inneren Organe befallen kann (vor allem Magen, Dünndarm)

oder distaler Dickdarm, tritt öfters bei Patienten mit HIV-Infektion auf, erstmals bei älteren jüdischen und italienischen Männer beschrieben, besonders aggressiv bei Afrikanern, Organspendeempfängern und AIDS-Patienten, bis 40% Befall des Gastrointestinaltraktes

- o Symptome: Gastrointestinale Formen meisten symptomlos, öfters begleitet mit Blutungen, Durchfall, Proteinverlustenteropathie, Darminvagination
- o Therapie: Abhängig vom Zelltyp, Lokalisation und Ausmaß
 - Operation
 - Chemotherapie
 - Strahlentherapie
- **Leiomyosarkom:** Krebs der glatten Muskelzellen
 - o Therapie: Operation, postoperative Chemotherapie (Verlängert Überleben)

Epitheliale Tumoren

- Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- Kleinzelliges Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Adenosquamöses Karzinom

- Medulläres Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

Mesenchymale Tumoren:

- Leiomyosarkome
- Liposarkome
- Kaposisarkome
- Hämangiosarkom

Sekundäre Dünndarntumoren (Malignome)

- Melanome
- Bronchialkarzinome
- Mammakarzinome
- Schilddrüsenkarzinome
- Ovarialkarzinome

Histologische Klassifikation

▪ Epitheliale Tumoren

- **Adenome**
 - o Tubulär
 - o Villös

- o **Tubulovillös**
- **Intraepitheliale Neoplasie (Dysplasie) assoziiert mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen**
 - o **Niedrigmaligne glanduläre intraepitheliale Neoplasie**
 - o **Hochmaligne glanduläre intraepitheliale Neoplasie**
- **Karzinome**
 - o **Adenokarzinome**
 - o **Muzinöses Adenokarzinom**
 - o **Siegelringzellkarzinom**
 - o **Kleinzelliges Karzinom**
 - o **Squamöses Zellkarzinom**
 - o **Adenosquamöses Karzinom**
 - o **Medulläres Karzinom**
 - o **Undifferenziertes Karzinom**
- **Karzinoid (gut differenziertes endokrines Neoplasma)**
 - o **Gastrinproduzierender Tumor, funktionell (Gastrinom) oder nicht funktionell**
 - o **Somatostatinproduzierender Tumor**
 - o **EC-Zell-, serotoninproduzierendes Neoplasma**
 - o **L-Zell-, „glucagon-like peptide“- und PP/PYY-produzierende Tumoren**
- **Gemischtes Karzinoid-Adenokarzinom**
- **Gangliomytisches Paragangliom**

- **Nicht epitheliale Tumoren**
 - **Lipom**
 - **Leiomyom**
 - **Gastrointestinale Stomatumoren**
 - **Leiomyosarkom**
 - **Angiosarkom**
 - **Kaposi-Sarkom**
- **Maligne Lymphome**
 - **Immunoproliferative Dünndarmkrankheit (beinhaltet Alpha-Schwerkettenerkrankung, IPSID)**
 - **Westlicher Typ des B-Zell-Lymphoms der MALT**
 - **Mantellymphom**
 - **Burkitt-Lymphom**
 - **Burkitt-ähnliches/atypisches Burkitt-Lymphom**
 - **T-Zell-Lymphom**
 - **Enteropathieassoziiert**
 - **Unspezifisch**
- **Sekundäre Tumoren**
- **Polypen**
 - **Hyperplastisch (metaplastisch)**
 - **Peutz-Jeghers-Syndrom**

- **Juvenil**

Metastasenresektion

- **Primäre Malignome: = Dünndarmkarzinom:** 70% haben bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose, sind eher selten, Prognose: 10-45%
 - **Therapie**
 - Dünndarmresektion und Lymphadenektomie
- **Sekundäre Malignome: z.B. Melanometastasen, Magenkrebs, Pankreaskarzinom**
 - **Therapie**
 - Metastasenresektion
- **Debulking-OP:**
 - Embolisation
 - RFA
 - OLT
 - Begleittherapie
 - INF-a, (Octreotid)
 - **Radionukleotide**
 - **CTG**

Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

Definition: Das sind Tumoren, die aus der peptid- und aminproduzierenden Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems entstehen. Dazu zählen die **neuroendokrinen Tumoren (NET)** und die **neuroendokrinen Karzinomen (NEC)** mit unterschiedlicher Grading:

- Neuroendokrine Tumoren (NET): G1 und G2
- Neuroendokrine Karzinome (NEC): G3

Hormonell aktiv (paraneoplastisches Syndrom) oder hormonell inaktiv

Systeme:

- **Vernetztes neuroendokrines System:**

- **Adeno-Hypophyse**
- **C-Zellen der Schilddrüse**
- **Nebenschilddrüse**
- **Nebenniere**

- **Disseminiertes neuroendokrines System:**

- **GI-Trakt**
- **Pankreas**
- **Bronchialsystem**
- **Haut**
- **Urogenitaltrakt**

Ursprünge:

- **Epithelialer Ursprung**

- GEP-NEN (fore-, mid- and hindgut) im GI-Trakt und Pankreas (pNEN)
- SCLC - Atypisches Karzinoid
- Karzinoid:
 - o Bronchien (foregut)
 - o Kutane NEN (Merkelzell Tumor der Haut)
 - o Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- **Neuraler Ursprung**
 - Neuroblastome
 - Phäochromozytome
 - Paragangliome
 - Ganglioneurome

Einteilung

- **Gut differenzierte NEN**

G1 NET: <3% Ki67

G2 NET: 3-20% Ki67

G3 NET: >20% Ki67

- **schlecht differenziert NEN**

G3 NEC: >20% Ki67

Subtypen:

small cell type

large cell type.

Hoch maligne, z.B. kleinzelliges Bronchialkarzinom

- **Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)**

Diagnose

Chromogranin A

Einteilung nach Lokalisation

- Forgut (bis Treitz'schen Flexur)
- Midgut (bis linke Kolonflexur)
- Hindgut

Multiple endokrine Neoplasie (MEN)

Definition: MEN ist ein seltenes, hereditär-neuroendokrines Tumorsyndromen mit Überfunktion von mehreren endokrinen Organe. 1/50 000 Einwohner betroffen. Diagnose durch Genanalyse. Differenzialdiagnose: Sporadische NET

Therapie:

- Meist operativ, hohe Rezidivrate
- Bei metastasierenden: Antiproliferative Therapie mit Somatostatinanaloga (Lanreotid, Octreotid)

- Everolimus, Sunitinib, systemische Chemotherapien

Prognose

- Bei regelmäßiger Kontrolle und zurückhaltender Betreuung sehr gute Prognose

Einteilung

- MEN1: Werner Syndrom, seltene (Prävalenz 1-2/100 000 Einwohner), autosomal-dominante Erkrankung, die durch Inaktivierung des MEN1-Tumorsuppressorgens (Menin) verursacht (bei 90% nachweisbar), bei MEN1-Mutation klinische Erkrankungswahrscheinlichkeit sehr hoch (Penetranz über 90%), keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Einteilung

- Hyperparathyreoidismus
- Hypophysenadenome
- Gastroentero-pankreatische Tumoren

Klinik:

- Primäre Hyperparathyreoidismus
 - o Häufigste Form mit Adenomen der Nebenschilddrüse (>90% der Patienten)
 - o Klinik: Hyperkalzämie, Nephrolithiasis, Osteoporose
 - o Therapie: Parathyreodektomie mit oder ohne Autotransplantation
- Hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Duodenums
 - o Funktionell oder nicht-funktionell

- o Diagnose bei ca. 50% der Patienten
 - Gastrinom (20-30%): GI-Ulzera und Diarrhoe (Zollinger-Ellison-Syndrom)
 - Therapie: Op, PPI, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten oder Systemtherapie
 - Insulinom (10-20%): Hyperglykämie
 - Therapie: Op, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten oder Systemtherapie
 - Andere funktionelle NET (<1%): Sekretion von VIP, Glukagon, GHRH, ACTH, Somatostatin
 - Therapie: Op, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten oder Systemtherapie
 - Nicht funktionelle NET (10-30%): Symptomatik bei größeren Tumoren
 - Therapie: Op, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten oder Systemtherapie
- Hypophysenadenome
 - o Ca. 40-50% der Patienten
 - Prolactinom (20-30%): Zyklusstörungen, Galactorrhoe, Hypogonadismus
 - Therapie: D2-Agonist, evtl. Op
 - GH-produzierendes Adenom (10%): Akromegalie
 - Therapie: Op, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten
 - ACTH-produzierendes Adenom (<5%): Cushing-Syndrom

- Therapie: Op
- TSH-produzierendes Adenom (<1%): Zentrale Hyperthyreose
 - Therapie: Op
- Hormoninaktives Adenom (10%): Gesichtsfelddefekt, Hypophyseninsuffizienz
 - Therapie: Op
- Nebennierentumoren (20-30%): Vor allem hormoninaktive Adenome
 - o Therapie: Op
- Bronchopulmonale NET (<5%): Meist nicht funktionell, asymptomatisch
 - Therapie: Op, evtl. Somatostatinrezeptor-Agonisten
- NET vom Thymus (<5%)
 - o Therapie: Op
- NET vom Magen (10%): Meistens multiple kleine Tumore
 - o Therapie: Endoskopische Abtragung, Operative Resektion
- Hauttumoren (30-80%)
 - o Angiofibrome/Kollagenome (20-80%): Oft Gesicht/Nasen-Bereich
 - Therapie: Evtl. kosmetische Therapie
 - o Lipome (10-30%)
 - Therapie: OP bei Symptomatik

Diagnostik

- Klinik
- Labor, vor allem endokrinologisch
- Sonographie
- Endoskopie
- CT
- MR
- Nuklearmedizin
- MEN1-Genanalyse
 - o Wenn schon MEN1 typische Neoplasien
 - o Wenn positiv: Nachsorge
- MEN2: Es ist ein autosomal dominant vererbtes hereditäres Tumorsyndrom, das durch Aktivierung des RET-Protoonkogens verursacht wird. Enge Korrelation zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp. Penetranz über 90%, aber unterschiedlicher klinischer Verlauf.

Einteilung:

- Calcitonin-produzierendes medulläres Schilddrüsenkarzinom: In frühen Stadien asymptomatisch, jedoch früh lymphogen metastasierend, Diagnose wegen hohen Calcitonin und sonographischen Befund. Selten Diarrhoe wegen hohem Calcitonin
 - o Therapie
 - Op: Totale Thyreoidektomie, je nach Größe und präoperativer Calcitonin zervikale Lymphadenektomie
 - Calcitonin postoperativ negativ

- o Sehr gute Prognose (Heilung)
- Auch bei inoperabler Metastasierung
 - Resektion des Primärtumors zur Verhinderung der lokoregionären Komplikationen
 - Systemische Therapie
 - o Multikinaseinhibitoren (Vandetanib oder Cabozantinib)
 - o Tyrosinkinaseinhibitoren
- Evtl. prophylaktische Thyreoidektomie bei den Familienangehörigen des positivem RET-Mutationsstatus
- Bei Kindern der MEN2B Thyreoidektomie schon im ersten Lebensjahr
- o Metastasierung
 - Lymphphogen
 - Pulmonal
 - Hepatisch
 - Ossär
 - Lokoregionär
- o Untergruppen:
 - MEN2A
 - = Simple-Syndrom
 - 70% der MEN2-Fälle

- C-Zellkarzinom (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
- Phäochromozytom (50% der Fälle)
- Primärer Hyperparathreoidismus (20% der Fälle)
- MEN2B (MEN3)
 - = Gorlin-Syndrom
 - Seltener
 - 10% der MEN2-Fälle
 - Marfanoider Habitus
 - o Leptosomaler, schlanker Körperbau
 - o Lange Extremitäten
 - o Arachnodaktilie
 - o Überstreckbarkeit der Gelenke
 - Typischer Merkmale im Gesicht, mukokutan und intestinale Ganglioneurome
 - Typisch im 1. Lebensjahr die Alakrimie (Tränenlosigkeit)
- FMTC-only
 - Familiäres Schilddrüsenkarzinom
 - 20% der MEN2-Fälle
- o Diagnose
 - Erhöhung des Calcitonins im Serum
 - CEA im Serum erhöht

- Sonographischer Knoten in der Schilddrüse mit Mikroverkalkungen: Echoarm, irregulär begrenzt
- CT oder MR (Hals, Thorax, Abdomen)
- Bei Hyperparathyreoidismus:
 - Labor (Calcitonin)
 - Sonographie Schilddrüse
 - Szintigraphie
 - Bei Jüngeren RET-Genanalyse
- Bei Phäochromozytom:
 - Labor (Calcitonin)
 - Sonographie Schilddrüse
 - MR Abdomen oder CT
 - Evt. Szintigraphie oder PET-CT
 - Bei Jüngeren RET-Genanalyse
- Genanalyse (RET-Keimbahnmutation)
- Bei Medullärem Schilddrüsenkarzinom
 - RET-Genanalyse
 - Risiko für Phäochromocytom und pHPT erhöht

- MEN4
 - Selten

- MEN1-mutationsnegativ mit Adenomen der Nebenschilddrüse, Hypophyse und pankreatischen NET sowie gutartige Tumoren der Gonaden, Nebenniere und Schilddrüse

Neuroendokrine Tumore des GI-Traktes

- Ösophagus
 - o **Sehr selten**
 - o Therapie
 - Resektion
- Magen
 - o Typ 1: Atrophe Gastritis (Typ A)
 - Führt zu Erhöhung von Gastrin (G-Zellen) □ Erhöhung von ECL □ Dysplasie □ Neoplasie sowie Mikrokarzinoidose.
 - Therapie:
 - o Bei Durchmesser 1-2 cm: Endoskopische Mukosa-Resektion (EMR), jährliche Gastroskopie.
 - o Typ 2: Gastrinom (MEN1)
 - Zollinger Ellison Syndrom
 - Therapie
 - Bei Durchmesser 1-2 cm: Endoskopische Mukosa-Resektion (EMR)
 - o Typ 3: Sporadische NET
 - Therapie

- Bei Durchmesser > 1-2cm: Gastrektomie und evtl. auch Lymphadenektomie sowie evtl. Debulking mittels Metastasektomie.
- o Typ 4: Neuroendokrines Karzinom
 - Therapie: Gastrektomie und evtl. auch Lymphadenektomie
- Dünndarm
 - o Zollinger Ellison Syndrom (Gastrinom)
 - Gastrin im Serum erhöht
 - o Hochdifferenziertes NET
 - Karzinoid
 - Ileum am häufigsten betroffen
 - Primärtumor oft asymptomatisch
 - Desmoide Reaktion (typisch)
 - Oft inoperabler Tumor
 - Hormonell aktiv: 5-SHT(Serotonin)
 - Typisch
 - Oft Symptome bei Metastasierung
 - o Flush
 - o Kardiale Beschwerden
 - Therapie: Dünndarmresektion mit Lymphadenektomie
 - o Gering differenziertes NEC
 - Therapie: Dünndarmresektion und evtl. Lymphadenektomie, und evtl Debulking Metastasektomie

- Appendix
 - o Oft bei Zufallsbefund bei Zustand nach Appendektomie (AE)
 - o Therapie
 - Bei < 2cm und Appendixspitze □ AE
 - Ansonsten Hemikolektomie rechts mit Lymphadenektomie
 - o Goblet cell carcinoid der Appendix
 - = Adenokarzinoid
 - Drüsenartige Differenzierung
 - Wie ein Kolonkarzinom zu behandeln
- Dickdarm
 - o Eher proximales Kolon
 - o Meistens NEC
 - o Therapie:
 - Wenn < 2 cm: Endoskopische Abtragung oder Segmentresektion
 - Wenn > 2 cm: wie Kolonkarzinom
- Rektum
 - o Selten
 - o Meist klein
 - o Oft perianale Blutung
 - o Fast immer hormoninaktiv
 - o > 2 cm 60-80 % Metastasen

- o Therapie:
 - Wenn > 1 cm: wie Rektumkarzinom
 - Ansonsten endoskopisch

Neuroendokrine Tumore des Pankreas (pNEN)

- Auch im Vorderdarm vorkommend
- Auch im Rahmen der MEN1 vorkommend (Funktionell aktiv oder inaktiv)

Einteilung

- Hormonell aktiv
- Insulinom
 - o Hormonell aktiv
 - o Hormonell inaktiv (20-35%)
 - o Früh Symptome
 - o 95% benigne
 - o 90% solitär
 - o Therapie:
 - Enukleation
 - Bei hormonell aktiven NECS: Distale Pankreas- oder Pankreaskopfresektion
- Zollinger Ellison Syndrom (Gastrinom)
 - o Häufigste Lokalisation: „Gastrinom-Dreieck“

- o Eher maligne (80-90%)
- o Therapie: Resektion mit Lymphknoten-Dissektion, Duodenotomie
- **Karzinoid-Syndrom**
 - o Serotonin
 - o Meist im Ileum
 - o Symptome:
 - Flush
 - Diarrhoe
 - Kardiale Probleme (TRINS, Endokardfibrose, Pulmonalisstenose)
 - Erst bei Metastasierung
- **Verner-Morrison-Syndrom**
 - o VIP = VIPOM (Vasoaktives intestinales Peptid)
 - o WDHA (water diarrhea hypokalemia achlorhydria)
- **Glucagon-Syndrom**
 - o Glukagon
 - o Milder D.m.
 - o Chronisch wandernder Ausschlag
- **Somatostatinom-Syndrom**
 - o Somatostatin
 - o Diarrhoe
 - o Milder D.m.

- o Fettstühle
- o Gallensteine

Bei Fragen / Feedback bitte E-Mail an abidin.geles@gmail.com

DANKE

Abidin Geles

www.medwissen.ch