Interdisziplinäres Tumorzentrum
Klinikum · Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Endokrine Tumoren

(außer Schilddrüse)

Empfehlungen
zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

Autoren:

R. Teichmann
G. Becker
J. Dilger
B. Jakober
R. Lamberts
Ph. L. Pereira
S. Tiling-Grosse

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung der
NOVARTIS
Pharma GmbH
Nürnberg

Juli 1997

Serie „Therapieleitlinien“ des ITZ Tübingen

Bereits erschienen:
- Schmerztherapie (8. Aufl., April 1995)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Penis-Karzinom (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Bronchialkarzinom (1. Aufl., August 1995)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (1. Aufl., Oktober 1995/vergriffen)
- Mammakarzinom (1. Aufl., Dezember 1995/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Aufklärung von Tumorpatienten (1. Aufl., Oktober 1996)
- Solide Hauttumoren (1. Auflage, November 1996)

Im Druck:
- Schmerztherapie (9. Aufl.)
- Maligne Melanome

In Vorbereitung
- HCC und Gallengangstumoren
- Urologische Neoplasien:
  - Prostatakarzinom
  - Nierenzellkarzinom
  - Blasenkarzinom
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Peniskarzinom (2. Aufl.)
- Haematologische Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Mund-, Hals- und Gesichtstumoren
- Sarkome
- Neoplasien der Schilddrüse
- Supportive Therapie
- Mammakarzinom (2. Aufl.)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl.)

Impressum:

Herausgeber:
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236/ -85237
Telefax: (07071) 29-5225

Redaktion:
Prof. Dr. med. Reinhard Teichmann, Sprecher der Arbeitsgruppe „Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse)“
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Sekretär des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen
Helmut Braunwald, Geschäftsführer des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluß auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

1. Auflage Juli 1997

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie Empfehlungen für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.
Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten bei bestimmten Tumorerkrankungen zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.
Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.
Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Leitlinie neue Gesichtspunkte in der Behandlung einer bestimmten Tumorerkrankung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.
Wir hoffen, mit diesen neu aufgelegten Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung vonTumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Trotz dieser Leitlinien werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.
Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinäre Tumorkonferenz erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29-8 52 35 und Telefax 0 70 71/29-52 25.

Professor Dr. M. Bamberg
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums

I. Adrenale Tumoren 1

Einleitung 1
Differentialdiagnostik der Nebennierenvergrößerungen 1

I.1 Nebennierenrinden-Karzinome 2

A. Einleitung 2

B. Diagnostik 4
1. Basisdiagnostik 4
2 Tumorlokalisation und Staging 5

C. Therapie 5
1. Operative Therapie 5
2. Medikamentöse Therapie 6
3. Intra- und postoperative Substitutionstherapie 6
4. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie 8

D. Nachsorge 8

I.2 Ektopes ACTH-Syndrom 8

A. Einleitung 8

B. Diagnostik 9
1. Basisdiagnostik 9
2. Lokalisationsdiagnostik 10

C. Therapie 11
1. Operative Therapie 11
2. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie 11
3. Medikamentöse Therapie 11

D. Nachsorge 11

I.3 Inzidentalome der Nebenniere 11

A. Einleitung 11

B. Diagnostik 12
1. Basisdiagnostik 12
2. Lokalisationsdiagnostik 13

C. Therapie 13
1. Operative Therapie 13
2. Abwartende Therapie 13

D. Nachsorge 14

I.4 Phäochromozytom ... 14

A. Einleitung ... 14

B. Diagnostik ... 15
1. Basisdiagnostik ... 15
2. Tumorlokalisation ... 16
3. Multiple endokrine Neoplasie Typ IIa oder Typ IIb ... 16

C. Therapie ... 16
1. Medikamentöse Therapie ... 16
2. Operative Therapie ... 17
2.1 Chirurgisches Vorgehen ... 17
2.2 Intra- und postoperative Risiken ... 17
3. Strahlentherapie ... 17

D. Nachsorge ... 18
1. Blutdruckkontrolle ... 18
2. Kontrolle der Katecholamine ... 18
3. Nicht resektabler Tumor oder Metastasen ... 18

II. Maligner Hyperparathyreoidismus ... 19

A. Einleitung ... 19

B. Diagnostik ... 20
1. Basisdiagnostik ... 20
2. Tumorlokalisation ... 21

C. Therapie ... 21
1. Operative Therapie ... 21
2. Medikamentöse Therapie ... 22
3. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie ... 22

D. Nachsorge ... 22
1. Kalzium-Kontrolle ... 22
2. Parathormon ... 22
3. Langzeitüberwachung (über 10 Jahre) ... 22

III. Insulinom ... 23

A. Einleitung ... 23

B. Diagnostik ... 23
1. Basisdiagnostik ... 23
2. Tumorlokalisation und Staging ... 24
3. Multiple endokrine Neoplasie Typ I ... 25

C. Therapie 25
1. Operative Therapie 25
1.1 Präoperative Behandlung 26
1.2 Operation 26
1.3 Chirurgische Behandlung von Lebermetastasen 26
1.4 Intraoperative Therapie 26
1.5 Postoperative Hyperglykämie 26
1.6 Erfolglose intraoperative Tumorlokalisation 27
2. Medikamentöse Therapie 27
2.1 Inoperables malignes Insulinom 27
2.2 Chemotherapie 22

D. Nachsorge 28
1. Blutzuckerkontrollen 28
2. Persistierende Hypoglykämien 28
3. Kontrolle von Blutzucker, Insulin und C-Peptid 28
4. Abdomensonogaphie 28
5. Screening auf MEN I 28

IV. Multiple endokrine Neoplasien (MEN) 29

A. Einleitung 29

B. Diagnostik 29

C. Häufigkeit und Dignität der einzelnen MEN-Typen und ihrer Komponenten 31
1. MEN Typ I 31
2. MEN Typ II a 32
3. MEN Typ II b 32

D. Besondere Aspekte für Diagnostik, Therapie und Nachsorge 32

V. Endokrine Pankreastumoren (außer Insulinom) 33

A. Einleitung 33

B. Pathologie und Diagnostik 34
1. Klinik 35
1.1 Gastrinom 35
1.2 Glukagonom 35
1.3 Somatostatinom 36
1.4 Vipom 36
1.5 PP-om, Neurotensinom 37

1.6 Untersuchungen zur Diagnostik und Stadieneinteilung 37
1.7 Nuklearmedizinische Verfahren 38

C. Therapie 40
1. Chirurgische Therapie 40
2. Medikamentöse Therapie 41
2.1 Oktreotid 41
2.2 Interferon 41
2.3 Hemmung der Hormonwirkung am Zielorgan 42
3. Chemotherapie 42
4. Strahlentherapie 43

D. Nachsorge 44

VI. Karzinoide 44

A. Einleitung 44

B. Pathologie und Diagnostik 45
1. Klassifikation 45
2. Prognose 45
3. Klinik 45
4. Diagnostik 46

C. Therapie 46
1. Operative Therapie 47
2. Medikamentöse Therapie 48
3. Chemotherapie 48
4. Strahlentherapie 48

D. Nachsorge 49

VII. Studien zu Kapitel III., V. und VI. 49

VIII. Literatur 50

IX. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse)“ 54

I. Adrenale Tumoren

Einleitung

Der Begriff des Nebennierentumors ist in diesem Abschnitt möglichst weit gefaßt, um eine umfassende Differentialdiagnostik vornehmen zu können, die in der Regel vom Endokrinologen durchgeführt wird. Unter einem Nebennierentumor ist deshalb jede umschriebene oder generalisierte, einseitige oder zweiseitige Organvergrößerung zu verstehen, wobei das Krankheits- und Anomaliespektrum nicht nur Neoplasien, sondern auch Hyperplasien, Metastasen, Zysten, entzündliche Infiltrate und ektopes Gewebe umfaßt. Eine Berechtigung für diese Betrachtungsweise liegt auch darin begründet, daß Hyperplasien in Neoplasien übergehen können (z.B. MEN I und II) und daß makroskopisch solitäre Tumoren sich histologisch als Hyperplasien erweisen.
Eine zuverlässige Diagnostik der hier abgehandelten Krankheitsbilder wird nur unter Leitung eines erfahrenen Endokrinologen mit speziell ausgebildetem Hilfspersonal und mit eigener Qualitätssicherung im endokrinologischen Labor erreichbar sein. Die Theapie erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Klassifikation der möglichen Nebennierenvergrößerungen. Die klinisch relevanten Formen sind in Kapitel I.1 bis I.4 dargestellt.

Differentialdiagnostik

Tabelle 1: Differentialdiagnostik der Nebennierenvergrößerungen

1. Nebennierenrindengewebe

a) Neoplasien
   - Adenome (hormonaktiv, hormoninaktiv).
   - Karzinome (hormonaktiv, hormoninaktiv)
   - Hyperplasie als Vorstufe einer Neoplasie (z.B. MEN I), meist hormonaktiv.

b) Hyperplasien:
   ACTH-abhängig:
   - autonomer CRH-Exzeß:
     hypothalamische Neoplasie
     ektope CRH-Bildung in Neoplasie
   - autonomer ACTH-Exzeß:
     Hypophysenvorderlappen-Adenom
     ektope ACTH-Bildung in Neoplasie
   - gegenregulatorischer ACTH-Exzeß:
     kongenitale Enzymdefekte (z.B. 21-Hydroxylasemangel, etc.)
     Enzymdefekte durch Pharmaka (z.B. Ketokonazol, etc.)

   ACTH-unabhängig:
   - Makronoduläre Hyperplasie (Kortisol-, Aldosteron-Exzeß)
   - Mikronoduläre Hyperplasie (= schwarze Nebennieren,
     Kortisol-Exzeß, Schweizer Cagianut-Syndrom, Carney-Syndrom)

2. Nebennierenmarkgewebe
a) neuroendokrine Neoplasien (meist hormonaktiv)
   – Phäochromozytome, benigne
   – Phäochromozytome, maligne
   – Hyperplasie als Vorstufe einer Neoplasie (z.B. MEN II)
   – Paragangliome, meist benigne
b) neurale Neoplasien (hormoninaktiv)
   – Ganglioneurome, benigne
   – Neuroblastome, maligne
c) Mischneoplasien (aus neuroendokrinem und neuronalem Gewebe)

3. Andere Gewebsarten
a) Myelolipome (= ektopes Knochenmarkgewebe)
b) Hämangiome
c) Zystische Tumoren
   – Lymphangiektasien
   – epitheliale Zysten
   – Echinokokkus
d) Metastasen (z.B. Bronchial-, Mammakarzinom)
e) Einblutungen und organisierte Hämatome (z.B. nach Trauma, Antikoagulation, Sepsis)
f) entzündliche Infiltrate (z.B. frühe Tbc, Mykose, CMV etc. bei AIDS)
g) Speicherkrankheiten (z.B. Amyloidose)

4. Ektope Lokalisation von NNR-Gewebe
   Gesamter Retroperitonealraum, im Bereich des inneren Genitale (Mesosalpinx, Mesovar, Ductus deferens, Epididymis).

I.1 Nebennierenrinden-Karzinome

A. Einleitung

Es werden bei Erwachsenen unterschieden:
1. hormoninaktive Karzinome: lange klinisch stumm, Symptome durch Raumforderung und Tumorkrankheit
2. hormonaktive Karzinome: meist Synthese und Sekretion von Kortisol und androgenwirksamen Steroiden, letztere meist in hoher Konzentration. Da Androgene der katabolen Wirkung von Kortisol entgegenwirken, überwiegt zunächst klinisch die Androgenwirkung, die bei Frauen rasch zur sekundären Amenorrhoe, Hirsutismus und Virilisierung führt, bei Männern lange kaschiert bleiben kann bis sich schließlich der Kortisol-Überschuß zeigt. Reiner Kortisol-, Aldosteron- oder Östrogen-Exzeß sind eher Zeichen für ein Adenom, schließen aber ein Karzinom nicht aus. Als Folge des Kortisolexzesses ist die hypophysäre ACTH-Sekretion supprimiert. Das NNR-Karzinom gehört zu den ACTH- unabhängigen

Formen des Cushing-Syndroms infolge einer autonomen adrenalen Steroidhormonsekretion.
Die Geschwülste sezernieren häufig mehrere adrenokortikale Steroide und ihre Vorläufer. Am häufigsten besteht ein Kortisol- und Androgenexzeß. 11-Deoxykortisol ist oft erhöht, gefolgt von einer vermehrten Deoxykortikosteron-, Aldosteron- oder Östrogensekretion. Plasmakortisol, freies Urinkortisol und 17-Hydroxykortikosteroide sind oft deutlich erhöht. Der Androgenexzeß übersteigt gewöhnlich den Kortisolüberschuß.

Typisch: erhöhtes Plasma-Kortisol mit aufgehobener Tagesrhythmik, plus hohe Dehydroepiandrosteron (DHEA)- und DHEA-Sulfatspiegel im Plasma. Erhöhte Urin-Kortisol-Ausscheidung. Erniedrigtes ACTH. Die klinischen Zeichen des Hyperkortisolismus sind ausgeprägt und rasch progressiv. Bei Frauen stehen die klinischen Zeichen des Androgenexzesses im Vordergrund. Hypertonie und Hypokaliämie sind häufig (Mineralokortikoideffekt des Kortisols, seltener DOC- und Aldosteron-Folge). Neben endokrin aktiven, gibt es auch hormonell nicht sezernierende Geschwülste.

Morphologie

Kleine, abgegrenzte histologisch ausgereifte Tumoren sind meist gutartig. Große ausgedehnt invasive und natürlich auch metastasierende Tumoren sind bösartig. Dazwischen liegt eine breite Grauzone, in der eine verlässliche Dignitätsanalyse sehr schwierig oder auch unmöglich ist. Die in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien können hier weiterhelfen.

Malignitätskriterien

Tabelle 2: Kriterienkatalog zur Beurteilung der Malignität von Nebennierenrindentumoren

Makroskopisch
Metastasen
Ausgedehnte Invasivität
Tumorgröße über 6 cm
Tumorgewicht
über 100 g beim Cushing-Syndrom
über 300 g beim adrenogenitalen Syndrom
Mikroskopisch
Deutlichere Kernpleomorphie
Erhöhte Mitoserate (mehr als 5–50)
Atypische Mitosen
Weniger als 25% spongiozytäre Tumorzellen
Diffuses Wachstumsmuster
Nekrosen
Invasion von Venen in oder am Tumor
Invasion sinusoidaler Gefäße
Kapselinvasion

0–2 Mikroskopische Kriterien: Wahrscheinlich gutartig
> 4 Mikroskopische Kriterien: Wahrscheinlich bösartig

Aus: Saeger W (1990) Morphologie der endokrinen Tumoren der Nebenniere. In: Junger T, Beyer J (Hrsg) Diagnostische Strategien bei endokrinen Erkrankungen, pmi-Verlag, Frankfurt/Main.

Makroskopisch gilt: Tumoren mit Durchmesser von über 6 cm, solide gebaut und endokrin inaktiv sind besonders malignitätsverdächtig. Adrenale Karzinome wiegen über 100 Gramm bis mehrere Kilogramm. Die Metastasierung erfolgt hämatogen in Leber, Lunge und Gehirn. Etwa 8% der Cushingsyndrome werden durch Nebennieren-Karzinome hervorgerufen. Ca. 50% der primär adrenalen Tumoren sind Karzinome. Sie treten bei ca. 2 Patienten pro 1 Million Einwohner pro Jahr auf. Durchschnittliches Manifestationsalter ca. 40 Jahre.

Prognose

Die Prognose ist insgesamt schlecht, mittlere Überlebenszeit nach Symptombeginn ungefähr 3–4 Jahre. 5-Jahresüberlebenszeit wird selten erreicht. Wegen später klinischer Manifestation und höherem Entdifferenzierungsgrad haben hormoninaktive Karzinome eine besonders schlechte Prognose. Bei Kindern gelten andere Häufigkeiten und Malignitätskriterien. Die Karzinome sind in der Regel viel kleiner und bei Cushing-Syndrom sind Karzinome viel häufiger (auf ein Adenom drei Karzinome).

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik (s. Abb. 1)

Basisdiagnostik

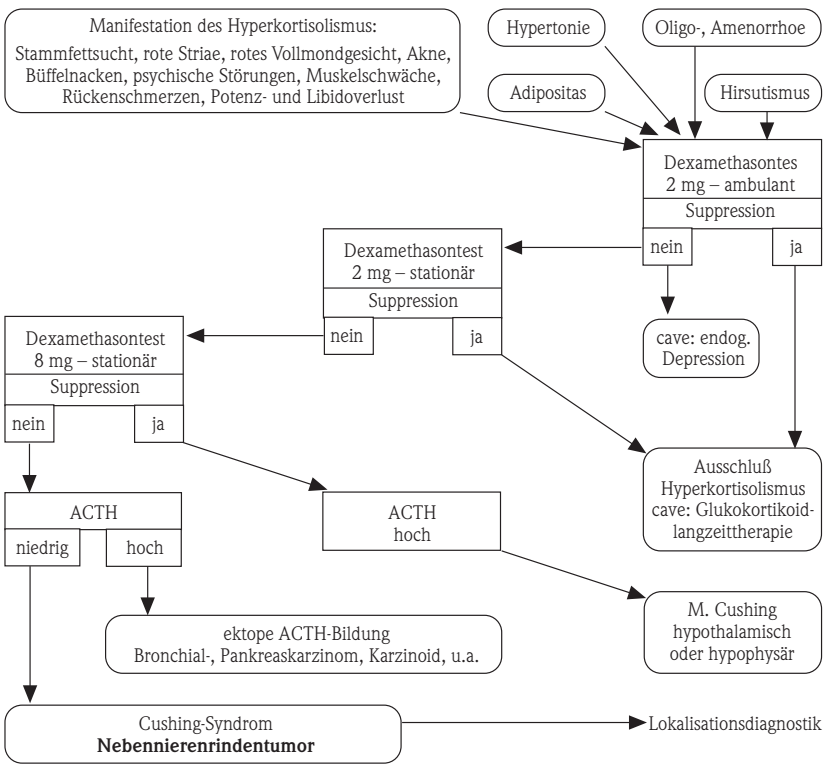

Abb. 1: Diagnostik bei Verdacht auf Cushing-Syndrom.
Nach: Scriba PC, Ziegler R (1994) Internist 35:626–632

Primär klinisch keine sichere Entscheidung zwischen Adenom und Karzinom.
Für Karzinom spricht:
- plötzlicher Beginn der Symptome des adrenalen Steroidexzesses
- rasche Progression
- starke Erhöhung von Kortisol und Androgenen
- Hypokaliämie
- Abdominelle Schmerzen
- Palpable abdominelle Raumforderung
- Leber- und Lungenmetastasen

2. Tumorlokalisation und Staging

Staging

- Ultraschall:
  Screening-Methode. Läsionen kleiner 1 cm werden leicht übersehen. Raumforderungen größer 3 cm sind üblicherweise nachweisbar. Die Sonographie ist der CT und der MRT unterlegen.
- Computertomographie (CT):
  Methode der Wahl. Sie ermöglicht den Nachweis von Tumoren > 5 mm. Bei Verdacht auf sehr kleine Tumoren (Aldosteronome) Schichtdicke 2 mm. Dichtemessung vor und nach i. v. –Kontrastmittelgabe mit Vergleich unbedingt erforderlich (DD: Zysten).
- Magnetresonanz-Tomographie (MRT):
  Höhere Sensitivität als die Computertomographie bei nahezu gleicher Spezifität. Diagnostische Wertigkeit in der Abklärung von Nebenierenraumforderungen noch nicht abschließend geklärt.
- Jod-Cholesterin-Szintigramm der Nebennieren und Metastasen: Selten notwendig.
- Arteriographie: Nur noch von untergeordneter Bedeutung.
- Angiographie mit selektiver Venenblutentnahme: Zur seitengetrennten adrenalen Steroid-Bestimmung, wenn lokalisatorische Schwierigkeiten mit den anderen Methoden.

C. Therapie

1. Operative Therapie

Operation

Die chirurgische radikale Entfernung eines resezierbaren Nebennierenrindenkarzinoms ist die einzige effektive Behandlung. Erweiterte Resektionen und Wiederholungseingriffe sind gerechtfertigt.
Eine Heilung des Nebennieren-Karzinoms ist damit jedoch häufig nicht möglich, da der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert hat (Retroperitoneum, Lunge, Leber, Gehirn).

Leberteilresektionen, Exstirpation solitärer Lungenmetastasen sind trotzdem sinnvoll, um zur Schaffung eines möglichst günstigen Ausgangsstadiums für die Pharmakotherapie die Tumormasse und den Steroid-Exzeß zu reduzieren.

2. Medikamentöse Behandlung[1]

Antiadrenale Pharmaka bei Resttumor oder Metastasen, auch zur präoperativen Suppression der adrenalen Steroid-Sekretion.

- Mitotane (Lisodren®), Mittel der Wahl.
  Dosierung: 3 × 2 bis 3 × 4 g/d (Spironolakton kontraindiziert, antagonisiert Mitotane).
  Oft Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen erforderlich (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Depression, Denkstörungen, Somnolenz). Bei ungefähr 70% der Patienten Reduzierung der Steroid-Sekretion, bei ungefähr 35% Reduzierung der Tumormasse. Kontrollparameter: Plasma- und Urin-Kortisol 1-mal pro Woche. Nach Wochen und Wirkungseintritt niedrige Erhaltungsdosis möglich, z.B. 3 × 500 mg/d.

Bei Nicht-Ansprechen auf Mitotane:

- Ketoconazol (Nizoral®)
  Dosierung: 3 × 200 mg/d (maximal 1200 mg/d)
  Nebenwirkungen: selten hämolytische Anämie. Gynäkomastie, Haarausfall, Thrombopenie, Veränderung der Leberfunktionswerte.
- Aminoglutethimid (Orimeten®)
  Dosierung: 2–4 × 250 mg/d (maximal 2000 mg/d).
  Nebenwirkungen: Verwirrtheit, Depression, Adynamie, Ataxie, Hyponatriämie, Hypotonie, Dermatitis, Panzytopenie, allergische Alveolitis, Anstieg von Gamma-GT, Hepatitis.
- Metyrapon
  Dosierung: < 2 g/d (maximal 4 × 500 mg/d)
- Kombinationstherapie:
  Kombinationen von 2 der genannten Pharmaka.

Cave: Effektive Kontrazeption bei Frauen.

3. Intra- und postoperative Substitutionstherapie

Substitution

Infolge des Steroid-Exzesses ist die kontralaterale Nebenniere supprimiert oder atrophiert. Wird durch eine Operation der Hormonüberschuß vollständig beseitigt, re-

[1] Übersichtsartikel: J.W. Miller, L.Crapo: Medical treatment of Cushing's syndrome. Endocrine Reviews 14 (1993), 443–458

sultiert eine krisenhafte Nebennierenrindeninsuffizienz, die intra- und postoperativ entsprechend behandelt werden muß.

- Hydrokortison
  Op.-Tag: 2–3 × 100 mg i.v./i.m.
  1. postoperativer Tag: 2 × 100 mg
  2. postoperativer Tag: 100 mg + 50 mg
  3. postoperativer Tag: 2 × 50 mg
  4. postoperativer Tag: 50 mg morgens + 25 mg abends (evtl. bereits als Cortison Ciba oral)
  In den folgenden Tagen langsame Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis (25–50 mg/d Cortison Ciba oral).
  Prinzipiell gilt: Anpassung der Kortisondosis an die Schwere der Erkrankung und den Verlauf.

  Perioperative Kontrollen:
  – Engmaschige RR-Kontrollen
  – tägliche Elektrolytkontrolle; bei Elektrolytentgleisung entsprechend häufiger.

- Bei bilateraler Adrenalektomie: Kortison-Dauersubstitution. Bei antiadrenaler Pharmakotherapie, z.B. Mitotane: Fortführung der Kortison- und Fludrocortison- (Astonin® H) Therapie, da von primärer Nebennierenrindeninsuffizienz auszugehen ist.

- Die Kortison-Substitution wird bei einseitiger Adrenalektomie und kurativer Behandlung der NNR-Neoplasie langsam ausschleichend über mehrere Wochen beendet. Hierunter ist die Funktion der verbliebenen Nebenniere in 4wöchigen Abständen zu überprüfen (ACTH, Plasma- und Urin-Kortisol, Renin, Aldosteron).
  Kortison-Substitution:
  – 1. bis 4. postoperative Woche etwa 25 mg Cortison Ciba/d, morgens
  – 5. bis 8. Woche postoperativ 12,5 mg Cortison Ciba/d,
  – dann absetzen.

- Vor Beendigung der Kortison-Substitution:
  – 24-stündige Kortison-Pause
  – reichlich perorale NaCl-Zufuhr
  – Sammelurin über 24 Stunden zur Kortisolbestimmung
  – CRH-Test zur Überprüfung der Funktionsachse
    Hypothalamus → Hypophyse → Nebennierenrinde mit Bestimmung von:
    ACTH, Plasmakortisol, Renin, Aldosteron, DHEAS.

- Weiteres Vorgehen je nach Ausfall des Testes: (Fortführung der Kortisonsubstitution?). Auch bei regelrechter Funktion der Nebenniere im Stimulationstest muß speziell in Streßsituationen mit einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz gerechnet werden. Deshalb Aufklärung des Patienten und Ausstellung eines Notfallausweises mit Therapieplan für die Kortisonsubstitution (siehe oben).

4. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie

Die Strahlenbehandlung ist nicht die primäre Therapie bei einem Nebennieren-Karzinom. Die adjuvante Strahlenbehandlung bei der postoperativen R1- oder R2-Situation kann zwar zu einer verbesserten lokalen Kontrolle führen, zeigte jedoch in verschiedenen Arbeiten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Daher ist der derzeitige Stand der Strahlentherapie in der Palliation (bei Schmerzen oder anderen Symptomen) und bei der Behandlung von Metastasen zu sehen. Entsprechend der Lokalisation erfolgt die Planung der Bestrahlung mittels CT und es wird eine fraktionierte Strahlenbehandlung mit 2 Gy Einzeldosis, 5 mal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 30 bis 50 Gy entsprechend der Lokalisation und Symptomatik durchgeführt.

Die konventionelle Chemotherapie ist bei Nebennierenrindenkarzinomen ineffektiv.

D. Nachsorge

- initial: alle 14 Tage bis 4 Wochen wenn postoperative Kortisonsubstitution erforderlich (siehe I.1.C.3.)
- Kontrolle der adrenalen Steroide nach kurativer Operation
  alle 4 Wochen über 3 Monate, dann alle 8 Wochen über 9 Monate.
  - im zweiten Jahr alle 3 Monate
  - im dritten bis fünften Jahr alle 6 Monate
  - wenn danach rezidivfrei einmal jährlich.
- Bei Palliativtherapie mit antiadrenalen Pharmaka (Mitotane etc.): Dauernachsorge beim Endokrinologen.
- CT: sofort wenn adrenale Steroide erneut erhöht, ansonsten 1mal jährlich über 5 Jahre.

I.2 Ektopes ACTH-Syndrom

A. Einleitung

Ektope ACTH-Sekretion

Durch exzessive ACTH-Sekretion nichthypophysärer Neoplasien entwickelt sich eine Hyperplasie der adrenalen Zona fasciculata und reticularis. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Sekretion adrenaler Steroid-Hormone und dem klinischen Bild eines Cushing-Syndroms (Leitsymptom). Etwa 15% aller Cushing-Syndrome sind hierauf zurückzuführen.

Ursprung der ektopen ACTH-Sekretion sind
- kleinzellige Bronchial-Karzinome (Oat cell carcinoma) 50% der Fälle.
- Inselzell-Tumoren des Pankreas
- Karzinoid-Tumoren (Lunge, Thymus, Darm, Pankreas, Ovar)
- medulläres Schilddrüsen-Karzinom, malignes Thymom
- Phäochromozytom und verwandte Tumoren
- Prostata- und Zervix-Karzinome

ACTH- und Kortisol-Spiegel sind oft höher als bei Morbus Cushing. Die Hypersekretion ist nicht selten episodisch (ultradian).

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik (s. Abb. 2)

Basisdiagnostik

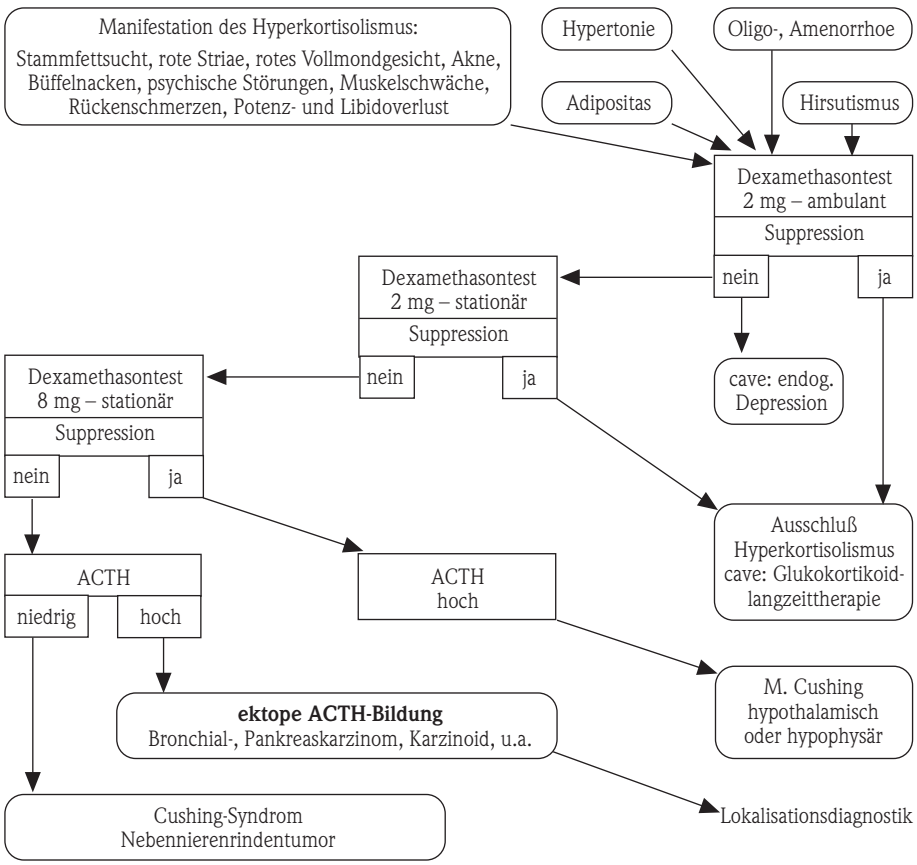

Abb. 2: Diagnostik bei Verdacht auf ektopes ACTH-Syndrom.
Nach: Scriba PC, Ziegler R (1994) Internist 35:626–632

- Ausschluß eines MEN-Syndroms (I, II, III und Carney-S.).
- Obwohl die adrenalen Steroide und teilweise ihre Vorläufer stark erhöht sind, entwickelt sich oft nicht das klinische Vollbild des Cushing-Syndroms. Möglicherweise ist dies eine Folge des raschen Beginns des Hyperkortisolismus, der Anorexie und anderer Manifestationen der zugrunde liegenden Tumorkrankheit.
- Häufig anzutreffen sind Zeichen des Mineralokortikoid-Exzesses (Hypertonie, Hypokaliämie).
- Nur bei einer Minderheit der Patienten mit weniger rasch progredienten Tumoren (z.B. Bronchus-Karzinoiden) entwickelt sich das Vollbild des Cushing-Syndroms.
- Hyperpigmentierung entwickelt sich meistens.
- *Cave:* bei Patienten mit okkultem Primärtumor kann eine ACTH- und Kortisol-Sekretionsdynamik (Supprimierbarkeit!) wie bei Morbus Cushing bestehen, mit diesem verwechselt werden, mit daraus fälschlich resultierenden Eingriffen in die Hypophyse. Häufig handelt es sich um Karzinoide (bis zu 40% Bronchialkarzinoid). Für ein ektopes ACTH-Syndrom spricht in solchen Fällen:
  - kein Nachweis eines HVL-Adenoms
  - männliches Geschlecht
  - schneller Beginn
  - ausgeprägter Hyperkortisolismus
  - Hypokaliämie
  - Anämie

2. Lokalisationsdiagnostik

Tumorlokalisation

- Nachweis des zugrundeliegenden Tumors in der Regel mit etablierten diagnostischen Methoden möglich. Zum Nachweis von Hypophysenadenomen ist die MR-Tomographie, insbesondere mit koronaren Schichten, der CT überlegen.
- Selektive venöse[2] Blutentnahme zur ACTH-Bestimmung mit CRH-Stimulation mittels Etagenkatheter bei okkultem Primärtumor:
  - hypophysärer ACTH-Gradient spricht für M.Cushing,
  - kein hypophysärer ACTH-Gradient spricht für ektopen ACTH-Exzeß. Durch selektive Venenblutentnahme ist evtl. eine Lokalisation der ACTH-Quelle möglich (Lunge, Thymus, Pankreas, Schilddrüse, Nebennieren, Gonaden).
  - Hypophysäre ACTH-Quelle: positive Response auf CRH-i.v. in 90%
  - Ektope ACTH-Quelle: positive Response auf CRH-i.v. in 10%
  - Häufigkeit der hypophysären (H) zur ektopen (E) ACTH-Quelle, H:E = 7:1

[2] Durchführung siehe endokrinologische Testanleitung der Abtl. Innere Med. IV

C. Therapie

1. OperativeTherapie

- Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des ACTH-produzierenden Tumors. Die Therapie eines ektopen ACTH-Syndroms im Rahmen eines kleinzelligen Bronchial-Karzinoms erfolgt nach den Therapieleitlinien des kleinzelligen Bronchial-Karzinoms.
- Bilaterale Adrenalektomie nur erforderlich wenn ACTH-Quelle nicht lokalisierbar ist.

2. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie

- Sofern der Tumor nicht operabel ist, kann auch eine Langzeitkontrolle mittels Strahlentherapie erreicht werden. Zielvolumen- und Dosiskonzept müssen in jedem Einzelfall in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, Ausdehnung und Symptomatik festgelegt werden.
- Bei disseminierter Erkrankung kann individuell die Möglichkeit einer Chemotherapie geprüft werden (bei entsprechender Therapie ist auch die weitere Nachsorge durch den behandelnden Onkologen und Endokrinologen zu gewährleisten).

3. Medikamentöse Therapie

- Siehe Kapitel I.1.C.2. – Nebennierenrinden-Karzinom, Kombinationstherapie
- Überwachung des Kortisolspiegels erforderlich, Kortison- plus Fludrocortison-Substitution.

D. Nachsorge

- Nachsorge durch Endokrinologen.

I.3 Inzidentalome der Nebenniere

A. Einleitung

Inzidentalome sind zufällig entdeckte Nebennierentumoren ohne klinisch manifestes Korrelat, aufgefallen meistens bei CT aus anderer Indikation. Differentialdiagnostisch kommt das gesamte Spektrum der Nebennierenrindentumoren in Betracht (siehe Kapitel I., Tabelle 1). Überweisung zum Endokrinologen zur weiteren

Diagnostik, Überwachung und eventuellen Therapie, insbesondere bezüglich einer subklinischen Endokrinopathie und Neoplasie, auch Lymphom (Tumorsuche).

Wenn Endokrinopathie, andere Grunderkrankung oder Anomalie nicht sicher erkennbar sind, dann ist folgendes zu beachten:
Je rascher ein Inzidentalom wächst und je ausgedehnter es somit ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Malignom vorliegt. Bei Tumoren von > 3 cm Durchmesser werden Adrenalektomie und histologische Untersuchung ohne vorherige Verlaufsbeobachtung durchgeführt. Auch Malignome beginnen als kleine Neubildungen. Dennoch erscheint es vertretbar, bei kleineren Tumoren von einer primären operativen Klärung abzusehen; eine Verlaufsbeobachtung ist jedoch obligatorisch mit CT und endokrinologischer Kontrolle in 3 Monaten, später in größeren Abständen. Im Zweifelsfall ist immer die Adrenalektomie angezeigt, wobei vorher das Vorliegen einer Zyste durch CT-Dichtemessung mit ausreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist. Nach einseitiger Adrenalektomie ist in der Regel nicht mit einer bleibenden primären Nebennierenrindeninsuffizienz zu rechnen.

Da es keine zytologischen Kriterien gibt, sondern nur histologische, wie Infiltration und Metastasierung, um ein Nebennierenrindenkarzinom von einem -adenom zu unterscheiden, sind somit Biopsien in der Regel überflüssig. Damit kann die histologische Diagnose eines Adenoms auch einem noch nicht infiltrierenden Karzinom entsprechen. In allen Fällen eines operativ entfernten Adenoms ist somit eine Tumornachsorge erforderlich, insbesondere auch im Hinblick auf eine Spätmanifestation von Metastasen und einer Endokrinopathie.

Perioperative Kortison-Substitution

Perioperativ wird eine Kortison-Substitution wie bei Nebennierenrindeninsuffizienz durchgeführt (s. Kap. I.1.C.3). Danach täglich 25 mg Cortison Ciba® oral morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr für 4 Wochen, danach Reduktion der Tagesdosis auf 12,5 mg für weitere 4 Wochen; dann Auslaßversuch und Kontrolle beim Endokrinologen bezüglich primärer Nebennierenrindeninsuffizienz. Auch bei histologischem Adenom erfolgt die Tumornachsorge in der Regel beim Endokrinologen.

Ein Notfallausweis mit histologischer Diagnose, postoperativem Zustand und eventueller Substitution ist auszustellen. Der Patient ist über Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz aufzuklären.

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik

- Anamnese und klinische Untersuchung (Stigmata? Hypertonus?)
- Plasmakortisol (Tagesrhythmik?), ACTH, Transkortin, Urin-Kortisol
- Gesamt-Katecholamine im 24-Stunden-Urin (2mal)
- Kalium, Renin, Aldosteron im Plasma
- Testosteron, DHEAS, Androstendion, SHBG, Estradiol im Plasma

- 17-OH-Progesteron im Plasma
- Dexamethason-Test (2 mg um 22 Uhr)
- Ausschluß MEN

2. Lokalisationsdiagnostik

- Das Inzidentalom ist meistens ein Zufallsbefund der Computertomographie. Die Dichtemessung mit Vergleich vor und nach i.v.-KM-Gabe ist erforderlich mit dem Ziel einer besseren Differenzierung (Differentialdiagnostik: Zysten, Adenome).
- Die Kernspintomographie zeigt zwar eine höhere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität. Allerdings ist die Biopsie im interventionellen Kernspin durch die Drei-Ebenen-Darstellung von Vorteil.
- CT-gesteuerte Biopsie mit histologischer Untersuchung, nur zur Differenzierung zwischen Metastase und Inzidentalom, nicht aber zwischen primärem Nebennieren-Karzinom und Adenom geeignet.

Keine Biopsie bei hormonaktiven Tumoren und bei Verdacht auf Phäochromozytom (bei letzterem Gefahr der hypertensiven Krise mit letalem Ausgang).

C. Therapie

1. Operative Therapie

- Adrenalektomie unabhängig von der Größe des Tumors
  Alternativ:
- Operations-Indikation
  - bei allen endokrin aktiven Formen
  - bei allen Geschwülsten größer 3 cm
  - bei allen Geschwülsten mit Größenwachstum während der Verlaufskontrolle

2. Abwartende Therapie

- Abwartende Haltung unter engmaschiger Kontrolluntersuchung
  - wenn Tumor kleiner 3 cm, hormoninaktiv, keine Hypertonie
  - CT-Kontrolle nach 3, 6, 9 und 12 Monaten zum Ausschluß eines schnellen Wachstums, ab 2. bis 4. Jahr alle 6 Monate, danach 1mal jährlich, bei Größenzunahme Adrenalektomie
  - endokrine Basisdiagnostik im ersten Jahr alle 6 Monate, im 2. Jahr einmal jährlich.

D. Nachsorge

- Wenn Tumor hormonaktiv – siehe Kapitel I.1.D., bzw. I.4.D.
- Wenn Tumor hormonell inaktiv, CT-Kontrolle, siehe Kapitel I.3.C.2.

I.4 Phäochromozytom

A. Einleitung

Phäochromozytome haben ihren Ursprung in den chromaffinen Zellen des sympathischen Nervensystems. Sie sezernieren meist immer Adrenalin, mit wechselnden Mengen Noradrenalin oder beides, gelegentlich auch Dopamin in den Kreislauf. Außerdem können sie eine Vielzahl aktiver Peptide produzieren. Etwa 0,1% der Patienten mit diastolischem Hochdruck haben ein Phäochromozytom. Altersmaximum 4. und 5. Lebensjahrzehnt.

Morphologie

Die WHO-Klassifikation unterscheidet zwischen neuroendokrinen und neuralen, sowie gemischten neuroendokrin-neuralen Tumoren. Alle Typen haben eine benigne und maligne Variante. Eine histologische Differenzierung zwischen benignen und malignen Varianten ist schwierig oder unmöglich. Etwa 10% der Geschwülste sind maligne. Wirklich beweisende Kriterien für Bösartigkeit sind Metastasen oder eine ausgedehnte Invasivität.

Maligne Phäochromozytome metastasieren in Skelett, Leber, Lymphknoten, Lunge, ZNS, Pleura, Niere, Pankreas, Omentum.

familiäre Syndrome

Besonderheiten: Phäochromozytome können auch im Rahmen hereditärer oder sporadischer Syndrome in Form multipler endokriner Neoplasien (MEN) auftreten. Ausschluß und Follow-up.

- Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ IIa (SIPPLE-Syndrom):
  - Medulläres Schilddrüsenkarzinom
  - Phäochromozytom (in 70% bilateral!)
  - Hyperparathyreoidismus

oder

- Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ IIb (= Typ III)
  - Medulläres Schilddrüsenkarzinom
  - Phäochromozytom (in 70% bilateral!)
  - Gastrointestinale Neurome

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik (s. Abb. 3)

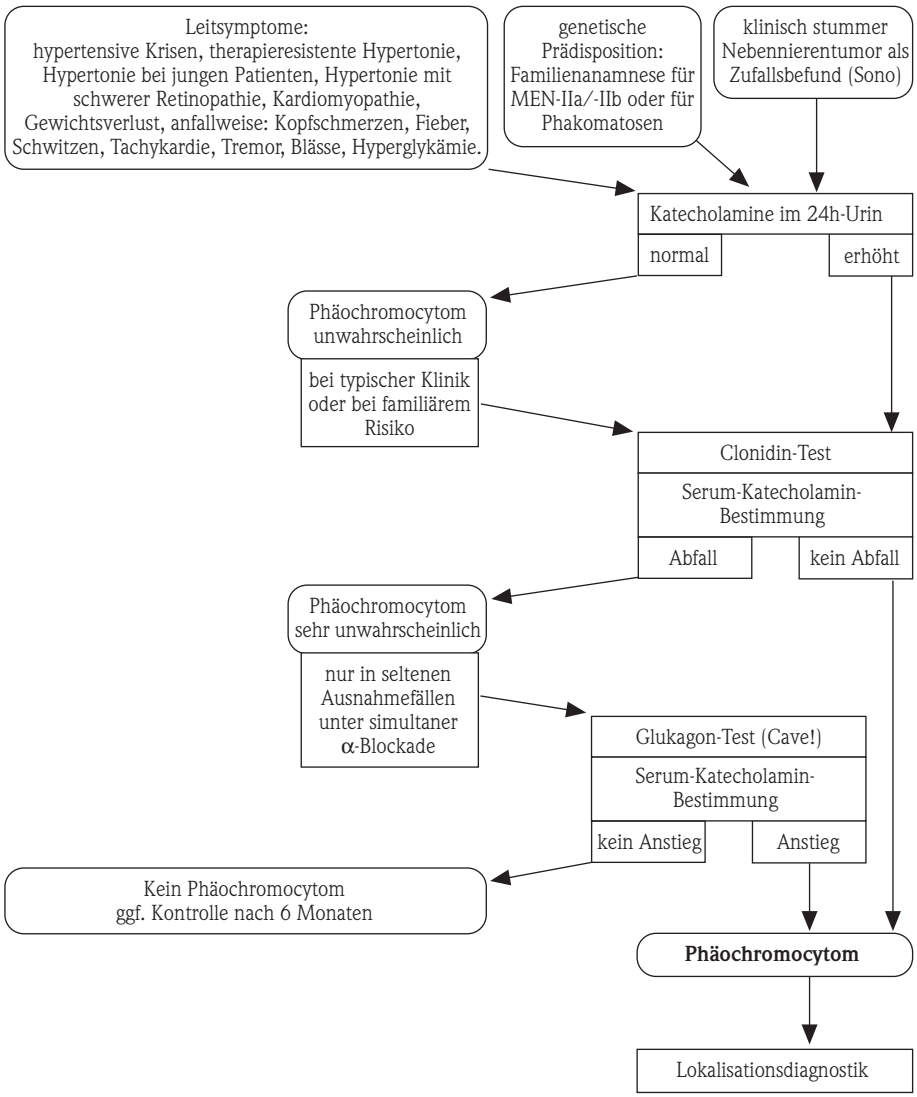

Abb. 3: Diagnostik bei Verdacht auf Phäochromozytom.
Aus: Scriba PC, Ziegler R (1994) Internist 35:626–632

Basisdiagnostik

2. Tumorlokalisation

Lokalisations-diagnostik

Nach laborchemischer Diagnosesicherung:

- Sonographie: Screening-Methode. Läsionen von < 1 cm werden leicht übersehen, Raumforderungen > 3 cm üblicherweise nachweisbar.
- CT: Methode der Wahl. Inhomogene Tumoren, deren Durchmesser größer als 3 cm ist, sind phäochromozytomverdächtig.
- MRT: Sensitiver als CT in der Lokalisation kleinerer Phäochromozytome und extraadrenaler Tumoren.
- MIBG-Szintigramm (^{131}J-Metajodbenzylguanidin): hohe Spezifität zur Identifikation katecholaminproduzierender Phäochromozytome. Speziell geeignet zum Nachweis extraadrenaler Geschwülste und Metastasen.
- Etagenkatheter: zur gezielten Venenblutennahme zur Hormonbestimmung, speziell zur Lokalisation kleiner Tumoren und solcher ungewöhnlicher Lokalisation wenn oben angegebene Methoden versagen.

Cave: Durch Kontrastmittelinjektion können falsch-hohe Hormonwerte erzeugt werden, sicherheitshalber Überprüfung der Katheterlage mit Kontrastmittel erst nach Blutentnahme. Trefferquote 90 bis 100%. Angiographie erst unter ausreichender Alpha-Rezeptoren-Blockade zur Vermeidung fataler Blutdruckkrisen.

3. Multiple endokrine Neoplasie Typ IIa oder Typ IIb

Ausschluß oder Bestätigung einer MEN IIa oder IIb mittels entsprechender Methoden beim Endokrinologen (s. Kapitel IV S. 29ff.).

C. Therapie

1. Medikamentöse Therapie

Sofort nach Diagnosestellung **vor** Lokalisationsdiagnostik (Vermeidung hypertensiver Krisen bei Manipulationen im Tumorbereich) Verabreichung eines Alpha-Rezeptoren-Blockers.

- Phenoxybenzamin (Dibenzyran®)
  Dosierung: Initial 4 × 5 mg/d, Dosissteigerung um 10–20 mg/d bis RR unter Kontrolle. In der Regel ist eine Dosis von 60–80 mg/d ausreichend. Manchmal sind Dosen bis 200 mg/d erforderlich.
- Propranolol (Dociton®)
  nur bei klinisch relevanter Tachycardie oder Arrhythmie.
  Dosierung: 20–40–80 mg/d
  Cave: erst dann einsetzen, wenn wirksame Alpha-Rezeptorenblockade, da sonst evtl. hypertensive Krise.

- Prazosin (Minipress®)
  Alternative Anwendung zu Phenoxybenzamin, nicht bei allen Patienten wirksam.
- Phentolamin (Regitin®)
  Bei hypertensiver Krise. Kippbett für Kopftieflage bei nachfolgendem RR-Abfall. Vorsichtsmaßnahmen zur Hypotonie-, Hypovolämie- und Schocktherapie treffen!
  Dosierung: initial: 5 mg i.m.
  nach 10 Minuten kein Erfolg: weitere 5 mg i.v.
  nach 5 Minuten kein Erfolg: weitere 10 mg i.v.

2. Operative Therapie

Therapie der Wahl nachdem Blutdruck unter Kontrolle ist. Die meisten Patienten bedürfen einer 10- bis 14-tägigen medikamentösen Vorbehandlung mit ausreichend hoher NaCl-Zufuhr bis die Folgen des Katecholaminexzesses therapeutisch beherrscht sind.
RR-Ziel $\leqslant$ 160/90 mm Hg.

2.1 Chirurgisches Vorgehen

Radikale en bloc-Resektion des Tumors und der Lymphknoten ist die Therapie der Wahl. Rezidiveingriffe, palliative Tumorreduktionen bei hormonaktiven Metastasen sind indiziert. Singuläre Lebermetastasen sollten durch Leberteilresektionen entfernt werden.

Bei multiplen Metastasen ist Chemoembolisation zu erwägen.

2.2 Intra- und postoperative Risiken

- Mit hypertensiven Krisen und Tachyarrhythmie wegen Katecholaminfreisetzung muß gerechnet werden (Streß, Intubation, Hautschnitt, Exploration des Abdomens, Palpation des Tumors)
- Keine Medikamente verwenden, die zu einer Katecholamin- und Histamin-Freisetzung führen und das Myokard gegen Katecholamine sensibilisieren.
- Nach Tumorexstirpation häufig Hypotonien (zügige Volumensubstitution, evtl. Noradrenalin oder Dopamin).

3. Strahlentherapie

- Die Strahlentherapie kann bei palliativer Zielsetzung eingesetzt werden. So ist insbesondere bei ossären Metastasen des malignen Phäochromozytoms ein sehr gutes Ansprechen auf Strahlentherapie beschrieben.

D. Nachsorge

1. Blutdruckkontrolle

Unmittelbar nach Tumorentfernung RR-Abfall. Bleibt er aus, spricht dies für zusätzliches Tumorgewebe. Nach initialem RR-Abfall kann RR postoperativ wieder ansteigen, um sich in den folgenden Wochen zu normalisieren.
Bei persistierender Hypertonie, ohne sonstige Zeichen einer adrenergen Stimulation, andere Hypertonieursache suchen.

2. Kontrolle der Katecholamine

- im ersten Jahr alle drei Monate,
- im zweiten Jahr alle vier Monate,
- drittes bis fünftes Jahr alle sechs Monate, ab dem 5. Jahr einmal jährlich.
- Screening auf MEN IIa und MEN IIb einmal jährlich, zusätzlich Familienuntersuchung beim Endokrinologen.

3. Nicht resektabler maligner Tumor oder Metastasen

Malignes Phäochromozytom

- Langzeit-Therapie mit Phenoxybenzamin oder Prazosin (*Dosierung* s. Kapitel I.4.C.1.)
  oder Metyrosin (alpha-Methyl-para-Tyrosin), *Dosierung:* 4 × 250 mg/d
- Bestrahlungstherapie mit ^{131}J-Metajodbenzylguanidin: Teilremission bei ca. 50% der Patienten.
- Chemotherapie (nach Optimierung der antihypertensiven Therapie)

CVD-Schema:	*Dosierung:*
Cyclophosphamid	750 mg/m^2 KO i.v. Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m^2 KO i.v. Tag 1
Dacarbazin	600 mg/m^2 KO i.v. Tag 1 und 2

  Wiederholung alle 21 Tage

  Tumorverkleinerung bei 57%, biochemische Ansprechrate bei 79% der Patienten.
  Kontrollparameter: Urinkatecholamine.
  Regelmäßige Blutdruck-Kontrollen, krisenhafte Hypo- und Hypertonie sind möglich.
- Strahlentherapie: Therapieversuch bei Knochenmetastasen.

II. Maligner Hyperparathyreoidismus

A. Einleitung

Paratyreodea Tumoren

Unter primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) faßt man eine Reihe von Syndromen zusammen, die durch eine unkontrollierte Parathormonsekretion hervorgerufen werden. Hyperkalzämie ist das biochemische Leitsymptom. Die klassische Trias: Nephrolithiasis, Osteitis fibrosa zystica und Bindegewebskalzifizierung wird heute infolge routinemäßiger Kalziummessungen nur noch selten angetroffen.

familiäre Syndrome

In etwa 85% der Fälle wird der primäre Hyperparathyreoidismus durch sporadisch auftretende solitäre Parathyreoidea-Adenome hervorgerufen. Eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen liegt bei etwa 10% vor. In diesem Fall handelt es sich meistens um drei unterschiedliche familiär auftretende Krankheiten mit autosomal dominantem Erbgang nämlich: Um die multiple endokrine Neoplasie (MEN) I und II (siehe dort) und die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie. Ursache ist möglicherweise ein Verlust eines Tumorsuppressorgens. Karzinome liegen in ca. 1% der Fälle vor.

Parathyreoidea-Tumoren können nach Bestrahlung der Halsregion auftreten (selten).

Auch ein länger bestehender sekundärer Hyperparathyreoidismus z.B. infolge einer Hypokalzämie bei Niereninsuffizienz, kann eine autonome PTH-Hypersekretion auslösen (= tertiärer Hyperparathyreoidismus). Die Häufigkeit des pHPT liegt zwischen 15 und 50 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Frauen erkranken doppelt so häufig wie Männer. Ein steiler Anstieg ist nach dem 40.Lebensjahr zu verzeichnen. Die histologische Unterscheidung zwischen Hyperplasie, Adenom oder Karzinom ist schwierig oder unmöglich.

Malignitätskriterien

Malignitätskriterien sind:

1. Verwachsung mit umgebenden Strukturen,
2. verdickte weißliche Kapsel (Cave! Bei Verletzung Aussaat von Tumorzellen!),
3. irreguläre Konfiguration.

In der Diagnostik besteht kein Unterschied zwischen benignen und malignen Parathyreoidea-Tumoren.

Bei MEN I und II liegt immer eine multiglanduläre Beteiligung der Epithelkörperchen vor mit oft asymmetrischer Ausbildung.

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik (s. Abb. 1)

Basisdiagnostik

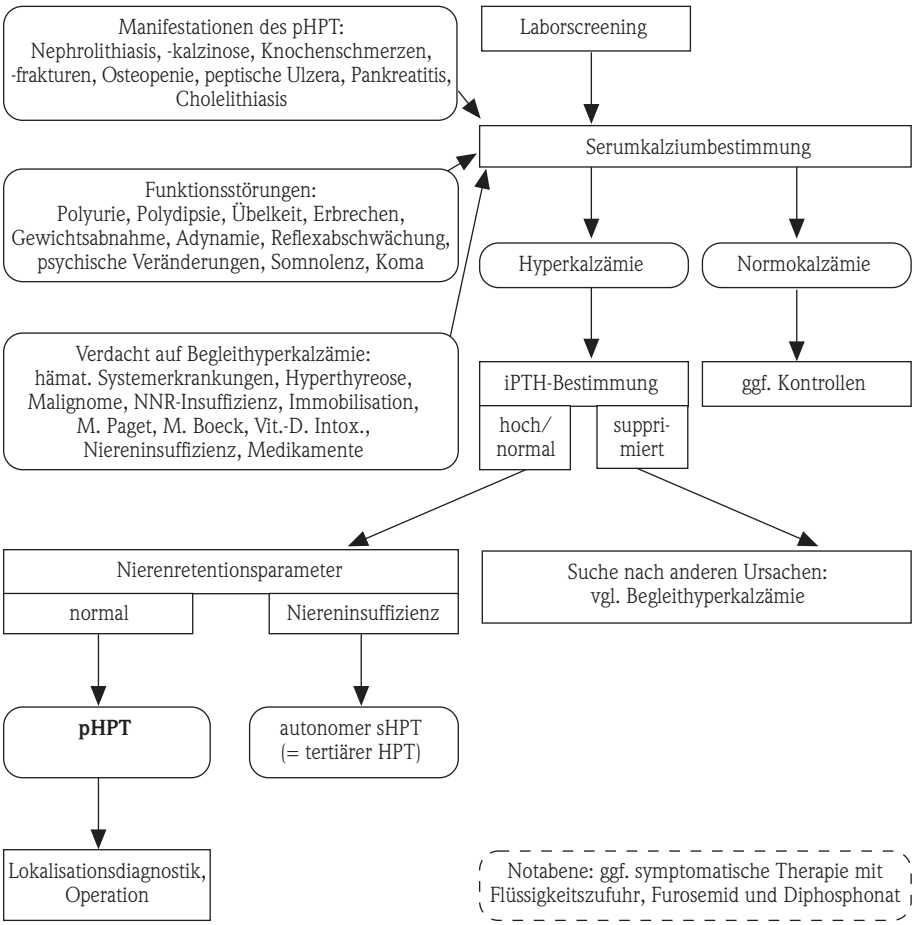

Abb. 1: Diagnostik bei pHPT
Nach: Scriba PC, Ziegler R (1994) Internist 35:626–632

Lithium und Thiazide sollten vor der Diagnostik abgesetzt werden, da beide Substanzen eine Erhöhung des Serumkalziums bewirken und die Parathormonsekretion verändern.

2. Tumorlokalisation

Lokalisations-diagnostik

- Präoperativ Sonographie der Halsregion. Nicht geeignet bei mediastinaler Manifestation.
- Bei typischer laborchemischer Konstellation präoperativ keine weitere Lokalisationsdiagnostik erforderlich.

Bei Patienten nach wiederholter Halsexploration, wegen Persistenz des pHPT oder bei Rezidiv:

- Halssonographie
- Szintigraphie mittels ^{201}TI plus ^{99m}TC, Sensitivität und Spezifität dieser Methode wird unterschiedlich beurteilt.
- Magnetresonanztomographie der Halsregion und des Mediastinums
- CT der Halsregion und des Mediastinums
- Selektive Angiographie
- Selektive venöse Katheterisierung (Etagenkatheter) zur Lokalisation mittels PTH-Bestimmung durch Radiologen mit spezieller Erfahrung.

Angiographie und venöse Katheterisierung sind auch zur Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik bei metastasierendem Parathyreoideakarzinom geeignet.

C. Therapie

1. Operative Therapie

Operative Entfernung eines Epithelkörperchenkarzinoms durch erfahrenen Chirurgen ist die Therapie der Wahl. Ebenso sollten funktionell wirksame Metastasen entfernt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 55 %.

Präoperativ wird man bei diesem seltenen Krankheitsbild nicht immer die Malignitätskriterien feststellen.

Chirurgische Indikation

Indikation zur Operation bei HPT generell: Nach laborchemischer Diagnosesicherung bei allen Patienten mit symptomatischem pHPT.

Relative Indikation: Symptomloser, nur biochemischer pHPT und Alter < 50 Jahre und /oder Kalzium im Serum > 2,75–3,0 mmol/l.

Die Indikationen sind nicht einheitlich. Von manchen Endokrinologen wird folgende Strategie vertreten: Operation immer, außer bei älteren Patienten mit mildem nur biochemisch manifestiertem pHPT.
Langzeitergebnisse des unbehandelten pHPT sind nicht bekannt, da kontrollierte Studien fehlen.

2. Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapie der Hyperkalzämie (Serumkalzium > 3 mmol/l).

3. Strahlen- und konventionelle Chemotherapie

Erfahrungen mit malignem Parathyreoidea-Adenom liegen wegen der ausgesprochenen Seltenheit dieser Geschwülste nicht vor. Bei dem heute üblichen biochemischen Screening, dem viele Menschen unterzogen werden, wird das Leitsymptom primärer Hyperparathyreoidismus so frühzeitig entdeckt, daß eine wirksame chirurgische Therapie vor der Lokal- oder Fernmetastasierung des langsam wachsenden Tumors erfolgt.
Die Bedeutung der Strahlenbehandlung liegt nur in der Palliation. Verschiedene Versuche, mittels Chemotherapie das Tumorwachstum zu begrenzen, waren bei wenigen Patienten nur vorübergehend erfolgreich.

D. Nachsorge

1. Kalzium-Kontrolle

Nachsorge

Nach erfolgreichem chirurgischen Eingriff Normalisierung des Serumkalziumspiegels innerhalb von 48 Std.
Cave: Bei Patienten mit ausgeprägter Knochenentmineralisation Gefahr der postoperativen Hypokalzämie.
Unterscheidung vom postoperativen Hypoparathyreoidismus: Keine Hyperphosphatämie jedoch erhöhtes PTH. Bei Hypokalzämie werden in der Regel große Mengen an intravenösem Kalzium benötigt. Evtl. zusätzlich Kalziumkarbonat 1–10 g/die p.o. und Calcitriol (Rocaltrol®),
Dosierung: 1–2 µg/die (Wirkung von Vitamin D_2 zweifelhaft).

2. Parathormon

Die meisten Patienten, die eine Hypokalzämie und eine leichte Hyperphosphatämie entwickeln, haben einen passageren Hypoparathyreoidismus (niedrig normale PTH-Werte). Nur wenige von ihnen bekommen einen permanenten, therapiebedürftigen Hypoparathyreoidismus.

3. Langzeitüberwachung (über 10 Jahre)

- Serum-Kalzium, Parathormon 1 x jährlich
- Screening auf MEN Typ I (siehe dort) 1 x jährlich

III. Insulinom

A. Einleitung

Insulinom

Das Insulinom ist ein seltener von den insulinsezernierenden Langerhanschen Inseln ausgehender Tumor. Manifestationsmaximum um das 50. Lebensjahr. Bei MEN-Typ I (s. dort) früher, zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.
Etwa 87% haben einen singulären benignen Tumor, etwa 7% multiple benigne Tumoren und ca. 6% der Geschwülste sind maligne.
Der mittlere Durchmesser benigner Tumoren liegt bei 1,5 cm. Maligne Geschwülste sind größer. Identifizierung in der Regel nur über Metastasierung möglich. Ektope Insulinome sind sehr selten. Das Ausmaß der Hypoglykämie korreliert nicht mit der Tumorgröße. Es besteht kein Unterschied in der Diagnostik zwischen benignem und malignem Insulinom.

B. Diagnostik

1. Basisdiagnostik (s. Tab. 1)

Basisdiagnostik

Whipple'sche Trias: Symptomatische Hypoglykämie spontan oder nach Fasten oder körperlicher Belastung, Blutzuckerwerte < 45–30 mg/dl, schlagartige Besserung der Symptomatik durch intravenöse Glukosezufuhr und keine adäquate Suppression der Insulin- und C-Peptid-Spiegel.

Tabelle 1: Parameter für die Insulinomdiagnose

Parameter		bei fehlendem Parameter ist die Hypoglykämie:
Whipple'sche Trias	—>	artefiziell oder nicht existent
+		
Hypoglykämie > 5 Std. nach der Mahlzeit	—>	reaktiv
+		
gesundes Aussehen	—>	heterogene Ursachen
+		
erhöhtes Plasma-Insulin	—>	nicht insulinvermittelt
+		
erhöhtes C-Peptid	—>	bedingt durch exogene Insulinzufuhr
+		
Sulfonylharnstoffnachweis im Urin oder Blut negativ	—>	wenn positiver Nachweis bedingt durch exogen zugeführte orale Antidiabetika
=		
INSULINOM		

- Verlängerter Fastentest unter klinischer Aufsicht (= klassischer Suchtest in der Insulinomdiagnostik): Nach 3-tägiger kohlenhydratreicher Kost (ungefähr 200 g KH/die) Nulldiät für maximal 72 Std. Dabei Bestimmung von Insulin, C-Peptid und Blutzucker 4 × täglich sowie bei klinischen Hypoglykämiezeichen.

- Insulin-/Glukose-Quotienten

Quotient	Norm	Insulinom
Insulin (µU/ml): Glukose (mg/dl)	< 0,4	> 0,4
Proinsulin/Insuli	< 0,22	> 0,24

- Symptomatische Hypoglykämie bei Insulinom in Abhängigkeit von der Fastendauer (s.Tab. 2)

Tabelle 2

Fastendauer	Symptomatische Hypoglykämie in % der Patienten
12 Std.	29
24 Std.	71
48 Std.	92
60 Std.	97
72 Std.	98

100% der Insulinompatienten haben Blutzuckerspiegel von ≤ 46 mg/dl

- Intravenöser Tolbutamid-Test
- C-Peptid-Suppressions-Test
- Intravenöser Glukagon-Test

} nur bei besonderer Fragestellung

2. Tumorlokalisation und Staging

Lokalisationsdiagnostik

Nu nach laborchemischer Diagnosesicherung. Ein negatives Resultat bei bildgebenden Verfahren schließt einen Tumor bei entsprechender biochemischer und klinischer Konstellation nicht aus, da die Geschwülste klein sind (80% sind < 2 cm) und somit jenseits der Nachweisgrenze heute verfügbarer Methoden liegen können.

Die Sonographie ist die erste Screening-Methode. Die Sonographie zeigt in der Literatur eine Sensitivität von 20 bis 60%. Deutlich überlegen ist die endoskopische Sonographie mit einer Sensitivität von ca. 90%. Aber im Fall einer Lokalisation im Pankreasschwanz fällt sie auf 60% ab.

Studien im Fall von multiplen Insulinomen (MEN Typ I) sind noch nicht veröffentlicht.

Die Palpation und die intraoperative Sonographie (wenn vorhanden) durch einen erfahrenen Chirurgen kann das Insulinom in 90% bis 100% der Fälle richtig lokalisieren. Allerdings werden eine Nesidioblastose bzw. eine fokale Hyperplasie sowohl durch die Palpation als auch durch die intraoperative Sonographie nicht entdeckt.

Die Computertomographie hat mit einer Sensitivität von 30 bis 50% nur eine sehr begrenzte Aussagekraft. Sie ist von Interesse in der Diagnostik von Lebermetastasen bei malignem Insulinom.

Die Kernspintomographie mit T1-gewichteten Sequenzen nach Gadolinium-Gabe und mit fettsupprimierten Sequenzen (STIR) hat in der Literatur interessante Ergebnisse gezeigt (Sensitivität von 60 bis 100%).

Die selektive und superselektive Arteriographie hat eine Sensitivität von 60 bis 80%. Die Durchführung einer funktionellen Untersuchung ist unbedingt erforderlich. Diese radiologische Methode ist die einzige Möglichkeit, ein okkultes Insulinom, eine Nesidioblastose bzw. eine fokale Hyperplasie zu lokalisieren. Der intraarterielle Kalziumtest (Sensitivität 83 bis 100%) wird der invasiven pankreatischen Blutentnahme vorgezogen.

Das Somatostatin-Rezeptorszintigramm ist bei Insulinomen nur in ca. 50% der Fälle positiv, da nur 50% der Insulinome Somatostatin-Rezeptoren aufweisen.

Cave!: Die intraoperative Pankreaspalpation eventuell unterstützt durch die intraoperative Sonographie hat in der Hand eines erfahrenen Chirurgen eine hohe Treffsicherheit, erfordert aber eine Freilegung des Pankreas. Darüber hinaus bleibt diese Pankreasexploration im Fall einer Hyperplasie oder einer Nesidioblastose negativ.

3. Multiple endokrine Neoplasie Typ I

Ausschluß oder Bestätigung einer MEN I mittels entsprechender Methoden beim Endokrinologen (s. Kapitel IV.).

familiäre Syndrome

C. Therapie

1. Operative Therapie

Die Tumorresektion durch einen in der Inselzelltumor-Chirurgie kompetenten Chirurgen stellt die Therapie der Wahl dar. Wegen der sehr hohen Anforderung im Erkennen dieser kleinen Geschwülste muß der Eingriff an einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden.

1.1 Präoperative Behandlung

Diazoxid (Proglicem®)
Dosierung: 300–400 mg/die bis 800 mg/die per os. Potenter Insulinsekretionsinhibitor. Es gelingt bei der Mehrzahl der Patienten, eine Euglykämie zu erzielen.
Nebenwirkungen: Ödeme infolge Natriumretention (deshalb gleichzeitige Gabe eines Thiazid-Diuretikums notwendig), milder Hirsutismus, Hypotonie, Magenunverträglichkeit.

1.2 Operation

Mit kurativer Resektion maligner Insulinome kann eine mediane Überlebenszeit von 5 Jahren erzielt werden, bei palliativer Resektion in Kombination mit Chemotherapie noch von 4 Jahren. Bei jeder Resektion sollte eine Mitnahme der regionalen Lymphknoten erfolgen. Als palliative Maßnahme sind Umgehungsanastomosen bei inoperablem Pankreaskopftumor als biliodigestive Anastomose und/oder als Gastroenterostomie anzuführen.

1.3 Chirurgische Behandlung von Lebermetastasen

Isolierte Lebermetastasen bei malignem Insulinom sollten durch atypische Resektion bzw. Lobektomie entfernt werden.
Kann man bei multiplen Lebermetastasen durch Embolisation und medikamentöse Therapie keine ausreichende Minderung der Hormonsekretion mehr erzielen, so kann in solchen Situationen auch die Indikation zur Metastasenchirurgie erweitert werden, um die subjektive Situation des Patienten zu verbessern.
Eine Ausnahme muß die multiviszerale Oberbauchresektion mit orthotoper Lebertransplantation bleiben, die bei ausgesuchten Patienten zu einer Überlebenszeit bis zu 1 Jahr führte.

1.4 Intraoperative Therapie

Engmaschige Überwachung der Blutglukose speziell während der Manipulation am Pankreas und gezielte Glukosezufuhr zur Aufrechterhaltung der Euglykämie.

Diazoxid präoperativ und am Operationstag sinnvoll, um Glukoseersatz zu reduzieren und intraoperatives Hypoglykämierisiko zu minimieren. Der Blutglukoseanstieg nach erfolgreicher Operation wird nicht maskiert.

1.5 Postoperative Hyperglykämie

Kann mehrere Tage anhalten (postoperatives Pankreasödem, Pankreatitis, hohe Spiegel kontrainsulinärer Hormone, chronische Down-Regulation der Insulinrezeptoren, Suppression der normalen B-Zellen durch vorausgegangene Hypoglykämie).
Wenn Blutglukose > 300 mg/dl Altinsulin in niedriger Dosierung, z.B. 4 E subcutan alle 4–6 Std. Insulinsekretion des Pankreas restituiert sich in der Regel innerhalb von 24–48 Std.

1.6 Erfolglose intraoperative Tumorlokalisation

Dies ist etwa bei 5–10% der Patienten der Fall (z.B. Tumorlokalisation im Pankreaskopf).
Bei Patienten, die präoperativ schon auf Diazoxid angesprochen haben, unbeschränkte Weiterführung dieser Therapie.
Bei Patienten, die damit nicht ansprechen, oder bei Diazoxidunverträglichkeit ist eine blinde distale 2/3 Pankreasresektion zu erwägen. Die Erfolgsrate beträgt ungefähr 25%.

2. Medikamentöse Therapie

2.1 Inoperables malignes Insulinom

Medikamentöse Therapie bei inoperablem malignem Insulinom oder inoperablen Tumoren:

- Diazoxid Therapie der Wahl. Langzeittherapie in der Regel ohne größere Probleme. *Dosierung:* siehe III.C.1.1
  Kombination mit Hydrochlorothiazid (Esidrix®): *Dosierung*: 25–50 mg/die zur Kompensation der Diazoxid-bedingten Ödeme und Hyperkaliämie.
- Kohlenhydratzufuhr alle 2–3 Std. *Cave!* Adipositasentwicklung.
- Verapamil (Isoptin®)
  Dosierung: 3 × 80 mg/die als Versuch bei Diazoxidunverträglichkeit. Inhibiert Insulinfreisetzung aus Insulinomzellen.
- Octreotid-Acetat (Sandostatin®)
  Dosierung: 2 × 50 µg/die subcutan als Versuch, wenn Diazoxid oder Verapamil unverträglich oder unwirksam.
  Cave: Verstärkung der Hypoglykämiesymptomatik durch Inhibition der Sekretion kontrainsulinärer Hormone. Insulinome sind nur zu ca. 50% somatostatinrezeptor-positiv.

2.2 Chemotherapie

Chemotherapie der Wahl bei malignem Insulinom ist eine Kombinationstherapie aus Streptozotocin + 5-Doxorubicin. Die Ansprechrate beträgt 69%, komplette Regressionsrate ca. 14%.

- Streptozotocin (Zanosar®)
  Dosierung: 500 mg/m^2 KO/die i.v. Tag 1–5
  +
  Doxorubicin (Adriblastin®)
  Dosierung: 50 mg/m^2 KO/die i.v. Tag 1u. 22
  maximale Gesamtdosis: 500 mg/m^2 KO!
  Wiederholung alle 6 Wochen

Kontrolluntersuchungen: wöchentlich, Blutbild einschließlich Thrombozyten, Kreatinin und Urinstatus vor jedem Therapiezyklus.
Dosisreduktion: Wenn heftiges Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Leukopenie oder Trombopenie. Wenn Kreatininanstieg oder persistierende Proteinurie: Verminderung der Streptozotocindosis.
Wenn trotz Dosisreduktion Persistenz oder Nebenwirkungen: Therapieabbruch.

In Einzelfällen wurden bei malignen Insulinomen vorübergehende Erfolge erreicht mit: Sandostatin, Mithramycin, Adriamycin, Carmustin (BCNU), Mitomycin C und L-Asparaginase.[3]

D. Nachsorge

1. Blutzuckerkontrollen

Bleibt der Blutzuckeranstieg postoperativ aus, spricht dies für zusätzliches Tumorgewebe.

2. Persistierende Hypoglykämien

Persistierende Hypoglykämien mit inadäquater Insulin- und C-Peptidsekretion sind ebenfalls ein Indiz für persistierendes Tumorgewebe.

3. Kontrolle von Blutzucker, Insulin und C-Peptid

- Im ersten Jahr alle 3 Monate
- im zweiten Jahr alle 4 Monate
- drittes bis fünftes Jahr alle 6 Monate
- ab dem 6. Jahr 1 × jährlich.

4. Abdomensonographie

Intervalle siehe 3.

5. Screening auf MEN I (s. Kapitel IV.)

- Einmal jährlich
- Zusätzlich Familienuntersuchung beim Endokrinologen.

[3] Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Vol. 18, No 2, 1989
Moertel,C.G. et al. N.Engl.J.Med. 1992; 326: 519–523

IV. Multiple endokrine Neoplasien (MEN)

A. Einleitung

familiäre Syndrome

Die Prädisposition, Tumoren in mehreren endokrinen Drüsen gleichzeitig oder nacheinander zu entwickeln, führt zum Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN).

Die Drüsen, die am häufigsten involviert sind: Parathyreoidea, Hypophyse, Pankreas, Schilddrüse, Nebenniere.

Ursache: Möglicherweise haben die Zelltypen dieser Organe eine gemeinsame embryonale Stammzelle im Neuroektoderm. Onkogenetische Faktoren können die Ausbildung solcher Tumoren ebenfalls beeinflussen.

Es besteht in der Regel ein autosomal dominanter Erbgang mit stark wechselnder Penetranz der Tumormanifestation unter den Nachfahren. In jüngster Zeit ließen sich genetische Marker darstellen, die mit MEN II a assoziiert sind (z.B. Ret-Proto-Onkogen).

Im wesentlichen werden 3 MEN-Syndrome unterschieden (s.Tabelle 1).

Tabelle 1: MEN-Syndrome

MEN Typ I (Synonym: Wermer-Syndrom)
- Parathyreoidea-Tumor
- Hypophysentumoren
- Pankreastumoren

MEN Typ II a (Synonym: Sipple-Syndrom, MEN Typ II)
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Phäochromozytom
- Hyperparathyreoidismus

MEN Typ II b (Synonym: MEN Typ III)
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Phäochromozytom
- Mukosa-Neurinome
- Marfanoider Habitus

B. Diagnostik

Die Komplexität von Diagnose und Therapie erfordert die enge Zusammenarbeit mit einem Endokrinologen. Im allgemeinen unterscheiden sich klinische und biochemische Eigenschaften der einzelnen Tumoren innerhalb eines MEN-Syndroms nicht von den Eigenschaften des einzelnen Tumors, wenn er solitär auftritt. Es wird deshalb auf die entsprechenden Kapitel verwiesen, in denen die Tumoren abgehandelt werden.

Es sollte jedoch immer, wenn eine Neoplasie (oder Komponente), die mit MEN vergesellschaftet ist, diagnostiziert wird, ein typenspezifisches Screening durchgeführt werden. Das Vorliegen einer MEN ist nicht nur für die aktuelle Therapie sondern auch für die Tumornachsorge entscheidend. Der Manifestationszeitpunkt der einzelnen Komponenten kann durchaus unterschiedlich sein.

Organbezogenes biochemisches Screening bei MEN (s. Tab. 2)

Tabelle 2: Organbezogenes biochemisches Screening

	Hypophyse	Pankreas	Parathyreoidea	Schilddrüse	Nebenniere
Parathormon			+		
Calcitonin		+		+	
ACTH	+				
Wachstumshormon IGFI	+				
Somatostatin	+	+			
Prolaktin	+				
Vasoaktives intestinales Polypeptid		+			
Pankreatisches Polypeptid		+			
Gastrin		+			
Insulin		+			
Glukagon		+			
Katecholamine					+

Modifiziert nach Greenspan FS, Baxter JD (1997) Basic and Clinical Endocrinology. 5 th. Ed.

C. Häufigkeit und Dignität der einzelnen MEN-Typen und ihrer Komponenten

1. MEN Typ I

Das Spektrum der MEN Typ I enthält Tabelle 3.

Tabelle 3: Ungefährer prozentualer Anteil bei Patienten mit MEN I

Komponente	Häufigkeit	
Hyperparathyreoidismus		80%
Pankreastumoren		75%
• Gastrinome		
benigne	20%	
maligne	30%	
• Insulinome		
benigne	20%	
maligne	5%	
• Hormonell inaktive Tumoren		
benigne	< 5%	
maligne	< 5%	
Hypophysentumoren		65%
• Chromophobe oder hormonell inaktive Tumoren		
benigne	40%	
maligne	< 5%	
• Eosinophile Adenome oder Akromegalie (benigne)	15%	
• Basophile Adenome (Morbus Cushing)	5%	
• Prolaktinome	< 5%	
• Andere (benigne)	< 5%	
Andere Tumoren		20%
• Karzinoide, Bronchusadenome	< 5%	
• Lipome, Liposarkome	5%	
• Nebennierenrindenadenome	10%	

Nach Greenspan FS, Baxter JD (1997) Basic and Clinical Endocrinology. 5th Ed.

2. MEN Typ II a

Die Zusammensetzung von MEN-Typ II a ist in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4: Komponenten der MEN-Typ II a

Komponente	Häufigkeit
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	97%
Hyperparathyreoidismus	50%
Phäochromozytom	30%

3. MEN-Typ II b

Die Frequenz der einzelnen Komponenten ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Häufigkeit der einzelnen Komponenten bei MEN-Typ II b

Komponente	Häufigkeit
Multiple Neurinome	100%
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	90%
Marfanoider Habitus	65%
Phäochromozytom	45%

D. Besondere Aspekte für Diagnostik, Therapie und Nachsorge

- Wird bei einem Patienten eine Komponente eines MEN-Syndroms diagnostiziert, muß die Diagnostik auf das entsprechende Syndrom ausgedehnt werden.
- Wird bei einem Patienten ein MEN-Syndrom diagnostiziert, muß eine Untersuchung der Blutsverwandten durchgeführt werden, um Genträger und Erkrankte zu identifizieren.
- Bei MEN II a ist die operative Tumorentfernung die Therapie der Wahl, da alle 3 Komponenten potentiell letal verlaufen, speziell das medulläre Schilddrüsenkarzinom und das Phäochromozytom. Durch möglichst frühe Diagnose und Operation ist eine kurative Behandlung möglich.
- Die Behandlung der einzelnen Komponenten der MEN Syndrome entspricht im übrigen der für die einzelne Neoplasie etablierten Therapie (s. entsprechende Kapitel).

- Die Reihenfolge der Behandlung richtet sich nach der klinischen Bedeutung der jeweiligen Neoplasie. Phäochromozytome, die oft doppelseitig auftreten bei MEN II b, sollten zuerst medikamentös oder chirurgisch therapiert sein, um fatalen kardiovaskulären Ereignissen bei chirurgischen Interventionen vorzubeugen.
- Chirurgische Eingriffe im Bereich der Schilddrüse müssen radikal erfolgen, da alles Drüsengewebe involviert sein kann.
- Familienmitglieder und Betroffene müssen regelmäßig nachuntersucht werden, da der Manifestationszeitpunkt der einzelnen Komponenten innerhalb eines MEN-Syndroms stark variiert.

V. Endokrine Pankreastumoren (außer Insulinom)

A. Einleitung

Neben den klassischen endokrinen Organen wie z.B. Hypophyse, Nebenniere oder Schilddrüse findet sich im gesamten Gastrointestinaltrakt ein diffuses System aus endokrinen Zellen, die aufgrund ihrer biochemischen Charakteristika von Pearse 1971 (neben weiteren endokrinen Zellen endodermalen Ursprungs in Pankreas, Gallenwegen, Bronchialsystem und Urethra) unter dem Begriff des APUD-Systems (amine precursor uptake and decarboxylation) zusammengefaßt wurden. Dieses gastroenteropankreatische Zellsystem besteht aus mindestens 17 verschiedenen endokrinen Zelltypen, deren Sekretionsprodukt in der Mehrzahl der Fälle bekannt ist. Die Tumoren dieses Zellsystems werden als „Apudome“ bezeichnet. Dazu zählen auf der einen Seite die endokrinen Pankreastumoren sowie auf der anderen Seite (neuro-)endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, die unter dem Begriff „Karzinoide“ an anderer Stelle besprochen werden sollen.

Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind mit einer Inzidenz von 0.4 bis 1.5/100.000 Einwohner seltene Tumoren. Sie sind gekennzeichnet durch ein charakteristisches „hyperfunktionelles Syndrom“ im Fall einer aktiven Hormonproduktion und -sekretion oder manifestieren sich auf Grund eines lokal expansiven Wachstums bei funktionell inaktiven Tumoren. Die Malignitätsrate ist je nach Tumorentität unterschiedlich, der Spontanverlauf kann – vor allem bei Karzinoiden – stark variieren, lange asymptomatische Verläufe sind beschrieben worden.

Tumorentitäten

B. Pathologie und Diagnostik

Die endokrinen Pankreastumoren können aufgrund des vorherrschenden Sekretionsproduktes wie folgt eingeteilt werden:

Tumor	Lokalisation Primärtumor	Metastasierung	Leitsymptom
Insulinom	Pankreas	< 10 %	Nüchternhypoglykämie
Gastrinom	Pankreas Duodenum	> 90 %	rec. Ulcera Diarrhoe
Glukagonom	Pankreas	50 %	Erythema necrolyticum migrans, Anämie, Diabetes
Somatostatinom	Pankreas Intestinum	> 50 %	Diabetes, Cholelithiasis, Steatorrhoe
Vip-om	Pankreas	> 75 %	pankreatische Cholera WDHA-Syndrom
PP-om	Pankreas Intestinum	?	keine
Neurotensinom	Pankreas Intestinum	?	keine
funktionell inaktiver Tumor	Pankreas Intestinum	75 %	keine lokal expansives Tumorwachstum
Tumoren mit ektoper Hormonproduktion	Pankreas Intestinum Magen	90 %	je nach Hormon

Die endokrinen Pankreastumoren weisen histologisch ein einheitliches Bild auf. Die homogenen Tumorzellen besitzen einen normochromatischen bis hyperchromatischen runden Nukleus, der von einem häufig blassen Zytoplasmasaum umgeben ist. Es werden solide, medulläre, pseudoglanduläre, trabekuläre und gyrifome Wachstumsmuster unterschieden. Die Tumordiagnose wird durch den immunzytochemischen Nachweis des (peptidergen oder aminergen) Sekretionsproduktes sowie durch den Nachweis genereller Marker neuroendokriner Zellen wie z.B. NSE, Chromogranin, Synaptophysin, S–100 oder bestimmter Zytokeratinmuster gestellt. Eindeutige Malignitätskriterien sind nur das lokal invasive Wachstum oder das Vor-

liegen von Metastasen. Eine TNM-Klassifikation oder klinische Stadieneinteilung ist für endokrine Pankreastumoren nicht gebräuchlich.

1. Klinik

1.1 Gastrinom

Funktionell aktive Tumoren

Das Gastrinom oder Zollinger-Ellison-Syndrom wurde erstmals 1955 aufgrund der klinischen Trias eines peptischen Ulcusleidens, einer massiven Hyperchlorhydrie sowie eines Non-B-Inselzelltumors beschrieben. Der Tumor ist zu 60–80% im Pankreas und zu ca. 25% im Duodenum lokalisiert, in etwa 5% findet sich eine ektope Lokalisation (Magen). Bei 40–70% der Patienten finden sich multiple Tumoren, in 25% der Fälle ist das Gastrinom Teilsymptom einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ I. Die Malignitätsrate liegt zwischen 60 und 90%, es muß davon ausgegangen werden, daß bei der Diagnosestellung bereits in 25% der Patienten manifeste Metastasen vorliegen.
Die klinische Symptomatik wird hervorgerufen durch die Hypergastrinämie und daraus resultierende Hyperchlorhydrie. Diese begünstigt das Auftreten rezidivierender, oft atypisch lokalisierter Ulzerationen, die Diarrhoe (bedingt durch das große Sekretionsvolumen sowie eine vermehrte intestinale Motilität) sowie eine Steatorrhoe auf dem Boden einer Inaktivierung der Pankreasenzyme oder Präzipitation von Gallensäuren.
Zur Diagnosestellung sind erforderlich:

- erhöhter Nüchtern-Serumgastrinspiegel (Absetzen von Medikamenten, die die Magensäuresekretion beeinflussen)
- positiver Sekretintest (Anstieg des Gastrinwertes um > 100% des Ausgangswertes 2–5 Minuten nach i.v.-Gabe von Sekretin)
- Magensäuresekretionsanalyse (erhöhte basale und Pentagastrin-stimulierte Sekretion oder BAO/PAO > 0.6)

Histologisch zeigt sich eine diffuse glanduläre Hyperplasie der Korpusmukosa sowie eine gastrin-induzierte Proliferation der ECL- (enterochromaffin-like) Zellen. Ein gehäuftes Vorkommen von Karzinoiden des Magens ist nur bei Patienten mit einem ZES im Rahmen einer MEN I beschrieben worden.
Differentialdiagnostisch sollte eine perniziöse Anämie, eine antrale G-Zell-Hyperfunktion oder das Syndrom des „excluded antrum“, z.B. nach BII Operation, als Ursache der Hypergastrinämie ausgeschlossen werden.

1.2 Glukagonom

Das Glukagonom (ca. 1% der endokrin aktiven Pankreastumoren) ist in der Regel im Pankreas lokalisiert, es kann sowohl solitär als auch multipel (häufig benigne) auftreten. Der größere Teil der Glukagonome ist klinisch stumm (Bild eines Pankreaskarzinoms ohne endokrine Symptomatik). Der Tumor ist bei Diagnosestellung oft groß (3–5 cm in 75% der Fälle), die Malignitätsrate liegt bei 60–70%. Ein gemeinsames

Vorkommen mit weiteren endokrinen Tumoren im Rahmen der MEN I wird in ca. 5% vorgefunden.
Klinisches Leitsymptom ist der Diabetes mellitus, der die Folge einer gesteigerten hepatischen Glykogenolyse und Glukoneogenese ist. Daneben findet sich laborchemisch eine Anämie, Hypoaminoacidämie sowie ein erhöhter Glukagonspiegel. Als pathognomonisch muß das Auftreten eines Erythema necrolyticum migrans (bullös-exfoliativ bis ekzematoid-erythematöse Dermatitis) angesehen werden, dessen Genese letztlich ungeklärt ist. Eine vermehrte Thromboseneigung ist ebenso wie eine Diarrhoe, Gewichtsverlust (katabole Glukagonwirkung), Glossitis, Stomatitis oder psychische Symptome manchmal wegweisend.
Als spezifischer Stimulationstest kommt die Gabe von Arginin oder Tolbutamid zur Stimulation der Glukagonsekretion aus dem Tumor in Frage.

1.3 Somatostatinom

Somatostatinome sind sehr seltene endokrine Tumoren, die in über 90% der Fälle im Pankreas, alternativ im Duodenum lokalisiert sind. Die Tumoren sind bei der Erstdiagnose aufgrund der unspezifischen Symptomatik häufig bereits größer, mit einer Malignität muß in bis zu 90% der Fälle gerechnet werden. Zur Frage des multiplen Vorkommens oder der Assoziation mit der MEN können aufgrund der Seltenheit keine Aussagen gemacht werden.
Neben Somatostatin werden häufig weitere Peptide wie VIP, Calcitonin, Gastrin oder PP in dem Tumor synthetisiert.
Die klinische Symptomatik ist durch die erhöhten Somatostatinspiegel bedingt und wird in nahezu identischer Form auch unter Oktreotid Therapie beobachtet. Dazu zählen ein Diabetes mellitus, eine Steatorrhoe sowie eine Cholecystolithiasis (Inhibition der Insulinsekretion, der Pankreasenzymsekretion sowie der Gallenblasenmotilität) und epigastrische Schmerzen, verbunden mit einer Dyspepsie auf dem Boden einer Hemmung der Magenentleerung.

1.4 Vipom

Im Jahr 1958 beschrieben Verner und Morrison einen Patienten mit einem Inselzelltumor, der therapierefraktäre Diarrhoen und eine ausgeprägte Hypokaliämie aufwies. Die Symptomatik wird durch die exzessive Sekretion von VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) durch die Tumorzellen verursacht. Der Tumor ist in über 90% der Fälle im Pankreas lokalisiert, weitere Lokalisationen sind Nebenniere, Ösophagus, Duodenum oder auch Ganglioneuroblastome (bei Kindern). Nur in < 30% werden multiple Tumoren beobachtet, die Assoziation mit der MEN I kommt in ca. 5% der Patienten vor. Die Malignitätsrate liegt zwischen 30 und 60%.
Das nach den Erstbeschreibern auch als Verner-Morrison oder WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild ist neben der wäßrigen Diarrhoe (bis zu 10l/Tag) durch den ausgeprägten Elektrolytverlust, Dehydratation, abdominelle Krämpfe sowie zerebrale Veränderungen gekennzeich-

net. Bei ca. 50% der Patienten wird zusätzlich eine Achlorhydrie sowie ein Diabetes mellitus (Glukagon-ähnliche Wirkung des VIP) beobachtet.

1.5 PP-om, Neurotensinom

Für das pankreatische Polypeptid (PP-om) und das Neurotensinom sind keine charakteristischen hyperfunktionellen Syndrome beschrieben worden. Die Tumoren werden daher ebenso wie funktionell inaktive Tumoren als Zufallsbefunde oder aufgrund eines lokal expansiven Wachstums diagnostiziert. Zur Metastasierungsrate können keine definitiven Angaben gemacht werden.
Bei Tumoren mit ektoper Hormonproduktion (z.B. ACTH, Cortisol, GHRH) wird die klinische Symptomatik durch die individuelle Hormonproduktion geprägt (z.B. cushingoider Habitus, Akromegalie) und kann in den entsprechenden Kapiteln endokrinologischer Lehrbücher nachgelesen werden.

1.6 Untersuchungen zur Diagnostik und Stadieneinteilung

Neben dem Nachweis erhöhter Plasmaspiegel der entsprechenden Hormone (evtl. nach Provokation in speziellen Stimulationstests) im Zusammenhang mit der eindeutigen klinischen Symptomatik stehen zur Diagnostik endokriner Pankreastumoren weitere Verfahren zur Verfügung:

- Sonographie
- Endosonographie
- Computertomographie
- Kernspintomographie
- PET
- Angiographie mit Durchführung eines intravenösen Stimulationstestes
- Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (siehe 1.7)
- Perkutane transhepatische venöse Blutentnahme mit Bestimmung der Hormonkonzentration (experimentell).

Die Nachweisgrenze bildgebender Verfahren liegt bei einer Primärtumorgröße von ca. 1 cm. In der Hand des Geübten ist die Endosonographie mit einer Sensitivität von 80–100% die aussagekräftigste präoperative Untersuchungsmethode. Sensitivitäten von CT und Kernspintomographie liegen bei ca. 70%, die der Angiographie bei ca. 50–70%. Die Somatostatin-Rezeptorszintigraphie erlaubt eine Diagnostik in Abhängigkeit vom Rezeptorbesatz, der für Insulinome nur bei ca. 50%, für die anderen Pankreastumoren jedoch bei 80–90% liegt. Durch die Kombination von Angiographie und selektiver Blutentnahme zur Hormonbestimmung wird in seltenen Fällen ein zusätzlicher diagnostischer Gewinn erzielt. Das Verfahren ist jedoch heute zunehmend zugunsten einer explorativen Laparotomie (manuelle Palpation des Tumors durch den Chirurgen), evtl. in Kombination mit einer intraoperativen Sonographie, verlassen worden.

1.7 Nuklearmedizinische Verfahren

Oktreotide Scan

- **Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie**
  Somastatin ist ein Tetradekapeptid, dessen Rezeptoren auf zahlreichen neuroendokrinen, aber auch nicht-neuroendokrinen Tumoren nachgewiesen werden konnten. Das synthetische Somatostatin-Analog ^{111} In-DTPA-D-Phe1-Oktreotid hat gegenüber dem früher verwendeten Jod ^{123} -markierten (Tyr^3)-Oktreotid die Vorteile einer überwiegend renalen Exkretion, einer kurzen initialen Halbwertszeit (Minuten) sowie einer nur geringen Anreicherung in der Leber. Die Substanz weist eine hohe Affinität für den Somatostatin-Rezeptor-Subtyp II auf (Vorkommen in Gehirn, Niere und endokrinem Pankreas), eine wesentlich geringere dagegen für die Subtypen I (Magen und Jejunum) und III (Pankreasinseln).

  Für die Szintigraphie wird eine Dosis von 111 MBq iv. verabreicht, das effektive Dosisäquivalent liegt bei 5.5–13.2 mSv, entsprechend etwa der doppelten Strahlendosis einer Knochenszintigraphie. Es wird empfohlen, eine vorbestehende Oktreotidbehandlung ca. 1 Woche vor der Untersuchung abzusetzen, dies ist jedoch nicht zwingend erforderlich. Die Aufnahmen werden nach 4, 24 und 48 Stunden durchgeführt. Die Ausscheidung über die Niere liegt nach 24 Stunden zwischen 68 und 85%. Eine normale Anreicherung der Aktivität im Gastrointestinaltrakt kann durch Gabe von Laxantien reduziert werden.
  Als wesentliche Fehlerquellen kommen eine verstärkte Aktivitätsanreicherung im Bereich der Nase sowie der Lungenhili bei Vorliegen einer „Grippe“, eine lokale Anreicherung in der Lunge nach vorangegangener Radiatio oder Bleomycintherapie oder im Bereich kurz zurückliegender Operationswunden in Frage.
  Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist nicht spezifisch für neuroendokrine Tumoren: auch Meningeome, Astrozytome, das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom, Mammakarzinome, sowie granulomatöse und Autoimmunerkrankungen weisen in einem unterschiedlichen Prozentsatz Somatostatinrezeptoren auf.

  Für neuroendokrine Tumoren finden sich folgende Zahlen bezüglich des Rezeptorstatus in einer Übersichtsarbeit von Krenning et al. (1993):

Tumor	in vivo	Szintigraphie	in vitro	Rezeptorstatus
Gastrinom	12/12	100%	6/6	100%
Insulinom	14/23	61%	8/11	72%
Glukagonom	3/3	100%	2/2	100%
unklass. APUDom	16/18	89%	4/4	100%
Karzinoid	69%	96%	54/62	88%

  Bei den Karzinoiden stellt die Somatostatin-Rezeptorszintigraphie auf Grund ihrer hohen Sensitivität die diagnostische Methode der Wahl zum Nachweis des Primärtumors und der Metastasen dar. Bei 33% der Patienten konnten mit dieser Methode extrahepatische Metastasen, die mittels anderer radiologischer Metho-

den (CT, NMR) dem Nachweis entgangen waren, dargestellt werden. Ein weiterer Vorteil der Methode liegt in dem Nachweis des Somatostatin-Rezeptor-Besatzes vor Einleitung einer Sandostatintherapie. Die Bioverteilung des ^{111} In-Pentetreotid (Ausscheidung in unveränderter Form über die Niere) erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht die Durchführung einer Radionuklidtherapie.

- **MIBG-Szintigraphie**

  ^{131}J-MIBG

  Im Gegensatz zum Oktreotid, das als Peptidhormon an zellmembranständige Rezeptoren gebunden wird, besteht für ^{131}J-MIBG ein spezifischer uptake-Mechanismus in der Zellmembran mit nachfolgender intrazellulärer Anreicherung. Die Szintigraphie wird mit ^{123}-Jod oder ^{131}-Jod-markierten MIBG durchgeführt, die Dosis beträgt 37 MBq ^{131} J-MIBG (effektive Strahlendosis 7.4 mSv). Um die Strahlenbelastung der Schilddrüse zu reduzieren, wird diese mit 100-200 mg Kaliumjodid/Tag p. o. über 5 Tage, beginnend am Tag vor der Szintigraphie, geblockt. MIBG wird als langsame i. v. Infusion appliziert, die szintigraphischen Messungen werden nach 24, 48 und 72 Stunden durchgeführt. Zahlreiche Medikamente interferieren mit der Aufnahme bzw. Retention von MIBG in Tumoren der Neuralleiste oder adrenergen Geweben (Übersicht siehe bei Hoefnagel, 1994) und sollten daher zuvor abgesetzt werden.
  Die Sensitivität der MIBG Szintigraphie wird nach Literaturangaben für neuroendokrine Tumoren wie folgt angegeben:

Karzinoid	70%
endokriner Pankreastumor	60%

  Die MIBG Szintigraphie ist damit im Vergleich der Oktreotid-Szintigraphie unterlegen. Die Domäne der MIBG Szintigraphie stellen Neuroblastome, Phäochromocytome und maligne Paragangliome mit einer Sensitivtät zwischen 88 und 92% dar. In der Diagnostik endokriner Tumoren haben beide Verfahren jedoch eine komplementäre Rolle, da im Einzelfall falsch negative Befunde durch die jeweils andere Methode aufgezeigt werden konnten.
  Im Gegensatz zur Oktreotid-Szintigraphie steht mit ^{131} J-MIBG eine wirksame Substanz zur Radionuklidtherapie neuroendokriner Tumoren zur Verfügung. In einer Dosis von 3.7-11.1 GBq (100-300 mCi) wird die Substanz in der Behandlung maligner Phäochromocytome und Neuroblastome eingesetzt. Die Erfahrungen in der Therapie von Karzinoiden sind geringer. In einer Übersichtsarbeit fand sich bei 52 Patienten mit metastasierendem Karzinoid in 19% ein objektiv nachweisbares Ansprechen, ein palliativer Effekt dagegen wurde in 65,4% der Patienten beobachtet. In der Therapie endokriner Pankreastumoren spielt radioaktiv markiertes MIBG auf Grund wirksamerer Therapiealternativen keine klinisch bedeutende Rolle.

C. Therapie

Für die Therapie endokriner Pankreastumoren stehen mehrere Optionen zur Verfügung:

- Operation
  - explorativ
  - kurativ
  - palliativ (Tumormassenreduktion und damit Reduktion der zirkulierenden Hormonkonzentrationen)
- medikamentöse Therapie
  - Oktreotid: (Hemmung der Hormonsekretion)
    (Beeinflussung des Tumorwachstums?)
  - Interferon: (Hemmung der Hormonsekretion)
    (Beeinflussung des Tumorwachstums)
  - H^+K^+ ATPase-Inhibitoren:
    (Hemmung der Hormonwirkung am Zielorgan)
  - Chemotherapie: (Wachstumshemmung)
- „lokale Therapie“
  - (Chemo-) Embolisation von Lebermetastasen

1. Chirurgische Therapie

Maligne endokrine Pankreastumoren sollten unter kurativem Aspekt durch Pankreasschwanz- oder subtotale Resektionen bzw. Duodenopankreatektomie unter Mitnahme regionaler Lymphknoten behandelt werden.
Daten über operative Spätergebnisse größerer Kollektive liegen nur für das Gastrinom vor. Eine komplette chirurgische Resektion reduziert signifikant die Sterblichkeit unabhängig von anderen Faktoren.
Oberflächliche Metastasen sollten durch atypische Resektionen entfernt werden.
Bei Vorliegen multipler Lebermetastasen erscheint eine arterielle Embolisation indiziert. Inwieweit eine perkutane Ethanolinjektion bei Metastasen endokriner Tumoren als neues Verfahren Verbesserungen in den Behandlungskonzepten erbringt, bleibt abzuwarten.
Ebenso wie beim Insulinom gilt beim Gastrinom in Einzelfällen bei progredienter Lebermetastasierung eine Lebertransplantation zu erwägen.
Die Prognose des Gastrinoms ist gut, selbst ohne Tumorresektion sind Überlebensraten von über 50% nach 20 Jahren beobachtet worden. Auch bei Patienten mit Lebermetastasen konnten Verläufe bis über 10 Jahre beschrieben werden.
Palliative Maßnahmen bei inoperablem Pankreaskopftumor sind biliodigestive Anastomose und/oder Gastroenterostomie.

2. Medikamentöse Therapie

2.1 Oktreotid

Antihormonelle/ antiproliferative Therapie

Das Oktapeptid Okreotid (Sandostatin®) ist ein zyklisches Somatostatin-Analogon mit verlängerter Plasmahalbwertszeit von ca. 90 Minuten und biologischer Wirkdauer von 6–8 Stunden. Bei der Therapie muß grundsätzlich zwischen einer antisekretorischen Wirkung durch Hemmung der Hormonfreisetzung aus dem Tumor und einer antiproliferativen Wirkung, deren Grundlage noch nicht hinreichend geklärt ist, differenziert werden. Beide Wirkungen scheinen voneinander unabhängig zu sein.

Die antisekretorische Wirkung wird durch subkutane Gabe von 3 × 50 bis 3 × 200 µg Oktreotid erzielt, die Nebenwirkungen der Therapie entsprechen im wesentlichen dem klinischen Bild des Somatostatinoms (s. d.). Die einzelnen Tumorentitäten sprechen unterschiedlich auf die Therapie an: gute Erfolge sind beim Vipom und Glukagonom sowie bei Tumoren mit ektoper Hormonproduktion gemacht worden. Beim Insulinom besteht die Gefahr einer verstärkten Hypoglykämiesymptomatik aufgrund der gleichzeitigen Suppression der Sekretion kontrainsulinärer Hormone wie Glukagon und Wachstumshormon. Für das Gastrinom ist die Indikation einer Oktreotid-Therapie seit Einführung der H^+K^+ATPase Inhibitoren stark zurückgegangen.

Zum Erzielen einer antiproliferativen Wirkung ist eine höhere Dosierung von 3 × 200 bis 3 × 500 µg/Tag s.c. (Einzelberichte bis zu 3 × 5 mg/Tag!) erforderlich. Die antiproliferative Wirkung des Oktreotid ist tierexperimentell gesichert, für den Menschen liegen nur vereinzelte Berichte über eine Tumorgrößenregression unter Oktreotid-Therapie vor. In der deutschen Multicenter Sandostatin Studie, in der 122 Patienten mit metastasierten endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes mit 3 × 200 µg/Tag behandelt wurden, fand sich bei 47 Patienten mit gesicherter Wachstumsprogression vor Therapiebeginn in 40% ein Wachstumsstillstand, jedoch keine Tumorregression. Eine Korrelation zwischen Somatostatin-Rezeptorstatus, antisekretorischer und antiproliferativer Wirkung bestand nicht.

2.2 Interferon

Schwedische Arbeitsgruppen haben in den 80er Jahren unter einer Therapie mit rekombinantem Alpha-Interferon (3 × 5 Mill. IE/Woche s.c.) eine antiproliferative Wirkung bei endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes nachweisen können. Zusätzlich fand sich ein antisekretorischer Effekt in ca. 70% der Patienten, dieser war jedoch zeitlich begrenzt (Wochen bis Monate). Die Nebenwirkungen der Therapie bestehen in Grippe-ähnlichen Symptomen (Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust, Gelenkbeschwerden) zu Beginn der Therapie, einer Knochenmarkdepression, Transaminasenerhöhungen, neurologisch/psychiatrischen Symptomen (Depression) und Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Neuere Arbeiten berichten über eine synergistische Wirkung einer Kombinationstherapie mit Oktreotid und Interferon, sowohl bezüglich der antisekretorischen als auch der antiproliferativen Wirkung, bei gastrointestinalen endokrinen Tumoren. Diese Therapieform wird zur Zeit in Deutschland in zwei Multicenterstudien überprüft (siehe Kapitel VII: Studien).

2.3 Hemmung der Hormonwirkung am Zielorgan

Dieser Therapieansatz spielt beim Gastrinom eine entscheidende Rolle. Durch die Einführung der H^+K^+ATPase Inhibitoren (z.B. Omeprazol 40–120 mg/Tag p.o.) kann die Magensäuresekretion auch in dieser Patientengruppe ausreichend inhibiert werden. Die früher üblichen Vagotomieverfahren oder totale Gastrektomie sind daher nicht mehr erforderlich. Die Therapiekontrolle wird mit Hilfe der Magensäuresekretionsanalyse (BAO < 10 mval/h) durchgeführt.

3. Chemotherapie

Aufgrund des variablen klinischen Verlaufs besteht die Indikation zur Chemotherapie bei endokrinen Pankreastumoren in folgenden Situationen:
- Versagen der symptomatischen Behandlung
- Fehlen chirurgischer Interventionsmöglichkeiten
- Fehlendes Ansprechen auf Sandostatin- oder Interferontherapie
- Nachgewiesene Progression innerhalb der letzten 3 Monate unter o.g. Therapie (Größenzunahme, funktionelle Aktivität)

Die verwendeten Zytostatika sind Streptozotocin (oder Chlorozotocin), 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Dacarbazin. Bei der Monotherapie liegen die Ansprechraten zwischen 15 und 20%, die Kombinationstherapie ist mit einer Ansprechrate von ca. 20–60% überlegen.
Es sind mehrere Therapieschemata mit vergleichbarer Ansprechrate beschrieben worden. Der Nachteil vieler Studien liegt in der Nichtbeachtung der o.g. Therapieindikationen, der fehlenden Aufschlüsselung einzelner Tumorentitäten sowie der fehlenden längerfristigen Verlaufsbeobachtung.

Standardtherapie

Therapieschemata			Ansprechrate
1. Doxorubicin	50 mg/m²	Tag 1, 22	
Streptozotocin	500 mg/m² /Tag i.v.	Tag 1–5	69%
Wiederholung Tag 43			
2. Streptozotocin	500 mg/m² /Tag i.v.	Tag 1–5	
5-Fluorouracil	400 mg/m² /Tag i.v.	Tag 1–5	45%
Wiederholung Tag 43			
3. Doxorubicin	50 mg/m² i.v.	Tag 1	
5-Fluorouracil	500 mg/m² i.v.	Tag 1–5 über 2 Std.	
Wiederholung Tag 22–29			

4. Chlorozotocin Wiederholung Tag 50	150 mg/m^2 i.v.	Einmalgabe	30%
5. Doxorubicin Wiederholung Tag 22–29	60 mg/m^2 i.v.	Einmalgabe	

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie sind erheblich. Sie beinhalten Übelkeit und Erbrechen (80%), Leukopenie (56%), Diarrhoe (33%), Stomatitis (19%) und Niereninsuffizienz (7%). Die kumulative Grenzdosis von 500 mg/m^2 für Adriamycin sollte aufgrund der Cardiotoxizität nicht überschritten werden.

Der Austausch von Streptozotocin durch Chlorozotocin reduziert die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen, die Knochenmarkdepression ist stärker ausgeprägt. Aufgrund ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit in der Monotherapie sollte die Substanz in zukünftigen Studien in Kombinationsschemata getestet werden.

Eine Verbesserung der Wirksamkeit von 5-FU durch Biomodulation mittels Folinsäure ist bislang in kontrollierten klinischen Studien für endokrine Pankreastumoren nicht nachgewiesen worden.

Für das Glukagonom wird an erster Stelle eine Monotherapie mit Dacarbazin (250 mg/m^2 i.v. über 5 Tage, Wiederholung Tag 22–29) empfohlen, die der Kombinationstherapie überlegen zu sein scheint.

Bei sehr undifferenzierten, nicht hormonproduzierenden Tumoren mit raschem Wachstum (endokrine Pankreastumoren und Karzinoide) kann eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid erwogen werden.Diese führte in einer Untersuchung an 45 Patienten bei 67% zu einer Tumorregression für einen Zeitraum von 8 Monaten.

4. Strahlentherapie

Bei den endokrinen Pankreastumoren liegt die Bedeutung der Strahlentherapie nur in der Palliation. Wenn aufgrund der Tumorausdehnung eine Operation nicht möglich oder nicht erfolgreich sein kann und die beim Patienten bestehende Symptomatik im Rahmen der medikamentösen Therapie nicht beherrscht wird, ist die Möglichkeit einer palliativen Strahlentherapie zu prüfen. Es wird eine individuelle, tumorangepaßte Bestrahlungsplanung mittels CT durchgeführt, um die Dosisbelastung der umgebenden strahlenempfindlichen Organe, wie Magen, Darm und Nieren, maximal zu schonen. Mit Zielvolumendosen von 45 bis 50 Gy kann eine sehr erfolgreiche Palliation erreicht werden. Hilfreich zur Zielvolumenbestimmung sind intraoperativ belassene Clips.
Bei der Strahlenbehandlung von Metastasen ist die einzustrahlende Dosis abhängig von der Lokalisation.

D. Nachsorge

siehe Kapitel VI. D. S. 49

VI. Karzinoide

A. Einleitung

Karzinoide sind endokrine Tumoren, die von dem diffusen endokrinen Zellsystem des Gastrointestinaltraktes ausgehen. Sie sind mit ca. 55% die häufigsten endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und stellen ca. 1–2% aller gastrointestinalen Tumoren dar. Die Inzidenz klinisch apparenter Karzinoide wird mit 0.28/100.000 Einwohner angegeben.
Sie zeichnen sich durch ein langsames Wachstum bei gleichzeitig vorhandener Fähigkeit zur Metastasierung aus (5-Jahres-Überlebensrate ca. 50%). Nach Williams und Sandler werden die Karzinoide gemäß ihrer Herkunft als
– foregut (Lokalisation in Magen, Duodenum und oberem Jejunum)
– midgut (Lokalisation im unteren Jejunum, Ileum, Appendix und Zökum) und
– hindgut Tumoren (Lokalisation in Kolon und Rektum)
eingeteilt. Diese Einteilung wird durch eine unterschiedliche Hormonproduktion in den verschiedenen Lokalisationen wiedergespiegelt.

Magenkarzinoide

Die Ätiologie der Dünndarmkarzinoide ist unklar.
Magenkarzinoide stellen eine ätiologisch und funktionell heterogene Gruppe dar. Es werden unterschieden:
1. Karzinoide im Rahmen einer chronisch atrophischen Gastritis Typ A (Perniciosa)
2. Karzinoide im Rahmen eines Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES)/MEN I-Syndroms
3. sporadische Karzinoide

In der Gruppe 1 und 2 liegt gleichzeitig eine Hypergastrinämie vor, die aufgrund der trophischen Wirkung des Gastrins auf die ECL (enterochromaffin-like) Zellen des Magens zu einer ECL-Zell-Hyperplasie führt. Fließende Übergänge der hyperplastischen in dys- und neoplastische („Karzinoid“) ECL-Zellveränderungen sind tierexperimentell nachgewiesen worden, beim Menschen scheinen jedoch zusätzliche Faktoren eine Rolle zu spielen. Karzinoide im Rahmen einer Hypergastrinämie (Gruppen 1 und 2) weisen gleichzeitig einer Hyperplasie der ECL-Zellen der Nicht-Tumor-Mukosa auf, treten häufig multipel auf und nehmen klinisch einen benignen Verlauf. Das sporadische Karzinoid dagegen ist ein maligner Tumor, meist solitär, mit schlechter Prognose und hoher Metastasierungsrate in regionale Lymphknoten (55%) und Leber (24%). Eine begleitende Hypergastrinämie fehlt, die Nicht-Tumor-Mukosa zeigt keine ECL-Zell-Hyperplasie.

B. Pathologie und Diagnostik

1. Klassifikation

Nach strukturellen Gesichtspunkten werden solide Tumornester von einem trabekulären, glandulären oder undifferenzierten Wachstumsmuster unterschieden, Mischformen kommen vor.
Für das Dünndarm-Karzinoid gilt die für das Dünndarmkarzinom gültige TNM-Klassifikation.

2. Prognose

Prognosefaktoren sind:
- Primärtumorlokalisation
- Wachstumsmuster
- Tumorgröße (</> 1 cm)
- Eindringtiefe
- funktionelle Aktivität

Die Abhängigkeit der Prognose von der Primärtumorlokalisation ist in der folgenden Tabelle näher aufgeschlüsselt:

Lokalisation	Häufigkeit	Metastasen	5-Jahres-Überlebensrate
Appendix	42%	5%	99%
Rektum/Rektosigmoid	17%	14%	83%
Magen	2%	55%	52%
Ileum/Jejunum	27%	64%	54%
Kolon	8%	71%	52%

Glanduläre und trabekuläre Wachstumsmuster zeigen einen weniger aggressiven klinischen Verlauf als undifferenzierte Wachstumsmuster oder Mischformen.
Die Metastasierungsrate nimmt mit zunehmender Tumorgröße und Eindringtiefe zu.
Die funktionelle Tumoraktivität weist nur dann auf eine schlechtere Prognose hin, wenn der Tumor Hormone produziert, die normalerweise in dem Organ nicht gefunden werden (z.B. ACTH-Produktion durch ein Magenkarzinoid).

3. Klinik

Die Klinik ist charakterisiert durch das Karzinoid-Syndrom, das bei intestinalen Karzinoiden jedoch nur bei Vorliegen einer hepatischen Metastasierung zu beobachten ist:

Karzinoid-Syndrom

- Flushing 64%
- Diarrhoe 73%
- progrediente Endocardfibrose mit Rechtsherzinsuffizienz 20%
- Zyanose 10–20%
- Bronchospasmen 8%
- paroxysmale Blutdruckabfälle
- Pellagra-ähnliche Hautveränderungen (Tryptophan-Mangel)

Neben Serotonin kommen zahlreiche weitere Substanzen (Histamin, Kallikrein, Bradykinin, Tachykinine oder Prostaglandine) als auslösende Ursache in Betracht. Auch klinisch stumme Karzinoide werden häufig (z.B. als Zufallsbefund bei einer Appendektomie) beobachtet.

4. Diagnostik

Die laborchemisch/funktionelle Diagnostik umfaßt die Bestimmung der 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES) im 24-Stunden Sammelurin sowie die Bestimmung von Serotonin, Chromogranin A, NSE und α-HCG oder weiteren Tumorsekretionsprodukten im Serum.
Zur Lokalisationsdiagnostik sind erforderlich:

- Endoskopie + Biopsie (Magenkarzinoid!)
- Endosonographie (Wandinfiltration)
- Sonographie (Primärtumor, Metastasen)
- Sellink-Untersuchung
- Computertomographie
- Kernspintomographie (Rolle bisher nicht eindeutig definiert)
- Angiographie (fakultativ)
- Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
- PET (fakultativ)
- Echokardiographie („carcinoid heart disease“).

Die Wertung der diagnostischen Verfahren entspricht der der endokrinen Pankreastumoren. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie weist bei Karzinoiden eine Sensivität von ca. 86% sowohl für die Detektion des Primärtumors als auch der Metastasen auf und ist damit der MIBG-Szintigraphie (Sensitivität von 70%) überlegen.
Bei negativem Resultat der o.g. Untersuchungen und begründetem klinischen Verdacht ist die explorative Laparotomie indiziert.

C. Therapie

Es bestehen folgende Therapieoptionen:

- chirurgische Intervention (explorativ, kurativ, palliativ)
  Therapie lokaler Komplikationen, z.B. „carcinoid heart disease“

- medikamentöse Beeinflussung der Symptomatik bzw. des Tumorwachstums
- Tumorembolisation
- Chemotherapie
- Strahlentherapie

Magenkarzinoide

Die Therapie der Magenkarzinoide richtet sich nach der zugrunde liegenden Erkrankung:
Das Karzinoid auf dem Boden einer chronisch atrophischen Gastritis mit Hypergastrinämie antralen Ursprungs kann durch Antrektomie (→ Normalisierung der Gastrinspiegel) und lokale Tumorexzision unter regelmäßiger endoskopischer Nachkontrolle therapiert werden. Eine Rückbildung hyperplastischer ECL-Zellveränderungen nach Antrektomie wurde beim Menschen wiederholt beschrieben.
Karzinoide im Rahmen eines Zollinger-Ellison-Syndroms/MEN I sind in der Regel multipel, ebenso wie die Gastrinome. Eine Resektion kommt nur in Ausnahmefällen in Betracht, der medikamentösen Therapie mit H^+K^+ATPase-Inhibitoren ist der Vorzug zu geben.
Sporadische Karzinoide dagegen erfordern aufgrund des malignen klinischen Verlaufs eine aggressive chirurgische Therapie.

1. Operative Therapie

Die Behandlung hängt von der Lokalisation und der Größe des Tumors ab. Karzinoide des Dünndarms metastasieren, selbst wenn der Tumor kleiner als 1 cm ist, noch in 20–30%. Deshalb empfiehlt sich eine onkologische Resektion unter Mitnahme der regionalen Lymphknoten.

Karzinoide der Appendix unter 1 cm Durchmesser zeigen keine Metastasierung. Deshalb bedarf es nur der simplen Appendektomie; meist findet sich in der histologischen Aufarbeitung die Diagnose eines Appendixkarzinoids als Zufallsbefund. Sicher müssen alle Appendixtumore über 2 cm Durchmesser durch eine Hemikolektomie rechts behandelt werden. Bei Tumoren zwischen 1–2 cm Durchmesser hängt die chirurgische Therapie davon ab, ob Lymphknoten oder subseröse Lymphspalten befallen sind oder der Tumor in die Mesoappendix infiltriert ist. In Grenzfällen wird bei jungen Patienten eine aggressive Behandlung (Hemikolektomie) durchgeführt.

Karzinoide des Rektums sind selten größer als 2 cm und metastasieren bei bis zu 14% der Patienten. Daher erscheint die lokale Exzision von Rektumkarzinoiden unter 2 cm Durchmesser ausreichend. Größere Tumoren oder solche, die die Muscularis propria erreichen, müssen entsprechend den onkologischen und chirurgischen Richtlinien behandelt werden.

Metastasierende Karzinoide

Palliative Resektionen sollten auch bei Patienten mit metastasiertem Karzinoid durchgeführt werden, um Symptome des Patienten durch das Tumorwachstum und die Hormonproduktion zu verbessern. Singuläre Lebermetastasen werden durch anatomische Leberresektionen oder Hemihepatektomie behandelt. Auch solitäre Skelettmetastasen können bei Symptomatik chirurgisch entfernt werden.

Bei diffuser Lebermetastasierung kommt eine arterielle Embolisation/Chemoembolisation in Frage. In Ausnahmefällen kann bei Fehlschlagen jeder medikamentösen Therapie und Chemoembolisation eine Lebertransplantation erwogen werden.

2. Medikamentöse Therapie

Die antisekretorische/antiproliferative Therapie mit Oktreotid bzw. Interferon entspricht den endokrinen Pankreastumoren. Die ersten Beobachtungen der antiproliferativen Wirkung von Interferon sowie des synergistischen Effekts einer Oktreotid/Interferon-Kombination wurden an Patienten mit Karzinoiden erhoben (signifikante Abnahme der Hormonproduktion in 77%, konstante Tumorgröße in 75% nach vorheriger ineffektiver Monotherapie).
Die Therapieeffekte sind von zeitlich begrenzter Dauer (Wochen bis Monate). Ob durch die Kombinationstherapie längere Remissionsraten erzielt werden können, ist Gegenstand der laufenden Studien.

3. Chemotherapie

Für die Chemotherapie gelten die bereits bei den endokrinen Pankreastumoren dargestellten Indikationen (siehe Kap. V.3, S. 42). Die verwendeten Substanzen sind identisch. Die Ansprechrate verschiedener Kombinationstherapien für Karzinoide liegt zwischen 9 und 40%, die mittlere Überlebensrate bei gesicherter Progression unter der o.a. Therapie in den Studien beträgt 7–12 Monate.
Bei sehr undifferenzierten, nicht hormonproduzierenden Tumoren mit raschem Wachstum (endokrine Pankreastumoren und Karzinoide) kann eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid erwogen werden.Diese führte in einer Untersuchung an 45 Patienten bei 67% zu einer Tumorregression für einen Zeitraum von 8 Monaten.

4. Strahlentherapie

Bei Inoperabilität kann auch mittels Strahlentherapie eine langanhaltende klinische Remission erreicht werden. Entsprechend der Lokalisation ist auch hierbei eine computertomographische Bestrahlungsplanung des Primärtumorbereichs und des regionalen Lymphabflusses notwendig. Abhängig von der klinischen Situation sowie der Lokalisation wird bei Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy, 5 × pro Woche eine Zielvolumendosis von 50 bis 55 Gy angestrebt. Bei Lokalisation im Bronchial- oder Gallengangsystem besteht darüber hinaus in ausgewählten Fällen die Möglichkeit einer Brachytherapie mittels Iridium-192-Afterloading-Therapie. Das gesamtstrahlentherapeutische Konzept (Kombination „Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie“) hängt von der Tumorausdehnung und der Lokalisation ab.

Aufgrund des variablen Spontanverlaufs, des fehlenden Nachweises einer Überlebenszeitverlängerung und der teilweise erheblichen Nebenwirkungen unter der Therapie sollte unter dem Aspekt der Lebensqualität die Indikationsstellung sehr streng erfolgen.

D. Nachsorge

Eine geordnete Nachsorge soll bei allen Patienten regelmäßig erfolgen, die an einem endokrinen aktiven Tumor operiert worden sind. Die Nachsorge soll ambulant in einer Fachambulanz oder Fachpraxis erfolgen, die über ausreichend Erfahrung mit gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren verfügt. Dabei muß die frühestmögliche Beobachtung von Symptomen gewährleistet sein, die als Hinweis auf ein Rezidiv gewertet werden können. Bei der Erfassung eines Rezidivs soll bei der Nachsorge besonderer Wert auf Verbesserungsmöglichkeiten von allgemeiner und beruflicher Leistungsfähigkeit, Ernährungszustand sowie auf die psychische Verfassung des Tumorpatienten gelegt werden. Die Nachsorgetermine sollen anfangs vierteljährlich und nach Kenntnis des Verlaufs halbjährlich durchgeführt werden und die nachfolgenden Untersuchungen und Maßnahmen beinhalten:

- Anamnese mit genauen Fragen zu den Symptomen, die für den jeweiligen Tumor typisch sind
- Klinische Untersuchung
- Ultraschalluntersuchungen
- Blutbild, Elektrolyte und Bestimmung der Peptide und/oder Markerproteine, die für den jeweils entfernten Tumor typisch sein können
- Besprechung und Festlegung der Ernährung
- Festlegung der nötigen medikamentösen Therapie, falls erforderlich Entscheidung über ergänzende diagnostische Verfahren, wie Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie usw.
- Festlegung des nächsten Kontrolltermines
- Brief an die mitbetreuenden Kolleginnen und Kollegen

VII. Studien zu Kapitel III., V. und VI.

- Studie Einführung „Präoperative Lokalisation von Insulinomen und Gastrinomen mittels Endosonographie und radiologischer Funktionsteste“
  (Studienteilnehmer: Dr. med. Philippe Pereira, Oberarzt, Tübingen, Priv.-Doz. Dr. Ziemer, Oberarzt, Berlin, Prof. Dr. A. Roche, Paris).
  Falls Sie Patienten mit Insulinomen oder Gastrinomen haben, wenden Sie sich bitte an Herrn Dr. med. Philippe Pereira, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abt. Radiologische Diagnostik, Tel.: (07071) 2987142 oder 2980623.

- In der „Deutschen Multicenterstudie zur Behandlung metastasierter endokriner gastroenteropankreatischer Tumoren mit Octreotid und Alpha-Interferon“ wird die Monotherapie mit Octreotid (3 x 200 µg/Tag, s.o.) der Kombinationstherapie aus Octreotid plus Interferon(3 x 4.5 Mill. IE Roferon/Woche) gegenübergestellt.
  (Prüfungsleiter: Prof.Dr.R.Arnold, Marburg, Prof.Dr.W.Hiddemann, Göttingen)
- In der Studie „Vergleich der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Lanreotide, Interferon-α2b und den jeweiligen Monotherapien bei metastasierenden neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems“ erfolgt die Prüfung der Kombinationstherapie gegenüber der jeweiligen Monotherapie (dreiarmig), wobei Lanreotide in einer Dosierung von 3 x 1 mg/Tag s.c. und Interferon-α2b in einer Dosierung von 3 x 5 Mio. IE/Woche s.c. gegeben wird.
  (Prüfungsleiter: Prof. Dr. B. Wiedenmann, Berlin)

Falls Sie Patienten haben, die Sie im Rahmen einer dieser Studien behandeln möchten, wenden Sie sich bitte an Frau PD Dr.med.Regina Lamberts, OÄ, Med. Klinik, Abt. I Gastroenterologie, Universität Tübingen, Tel.: (07071) 2983190 oder 2982712.

VIII. Literatur

zu I. Adrenale Tumoren

Aron DC, Tyrell JB (eds) (1994) Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 23.

Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR (1988) Malignant Pheochromocytoma: Effektive Treatment with a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine. Ann Int Med, 109:267–273.

Dörr U, Räth U, Schürmann G et al. (1993) Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Ein neues bildgebendes Verfahren zum spezifischen Nachweis von Dünndarmkarzinoiden. Fortschr Röntgenstr. 158, 1:67–73.

Edis AJE, Grant CS, Egdahl RH (1984) Manual of Endocrine Surgery.
Springer New York Berlin Heidelberg Tokyo, 2nd Ed.

Engelhardt D (1987) Das Nebennierenrindenkarzinom. In: Engelhardt D, Mann K. (eds) Endokrin-aktive maligne Tumoren. Springer Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo

Gifford RW, Manger WM, Bravo EL (1994) Pheochromocytoma. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 23: 387–404.

Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumors. Eur J Nucl Med 21:561–581.

Joseph K, Stapp J, Reinecke J et al. (1992) Rezeptorszintigraphie bei endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren. Dtsch Med Wschr 117:1025–1028.

Krenning EP, Kwekkeboon DJ, Bakker WH et al. (1993) Somatostatin receptor scintigraphy with (111In-DTPA-D-Phe1)- and (123-Tyr3)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20:716–731.

Lehnert K, Beyer J (1990) Klinik und Diagnostik des Phäochromozytoms. In: Junginger T, Beyer J (eds) Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen. PMI Frankfurt, 101–115.

Miller JW, Crapo L (1993) The medical treatment of Cushing's Syndrome. Endocr Rev 14: 443–458.

Norton JA, Doppman JL, Jensen RT, (1989) Cancer of the Endocrine System. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott Company Philadelphia, Vol. 2, 3rd Ed.: 1269–1344.

Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB, Loriaux DL, Doppman JL (1985) Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. N Engl J Med 312:100–103.

Saeger W (1990) Morphologie der endokrinen Tumoren der Nebenniere. In: Junginger T, Beyer J (eds) Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen. PMI Frankfurt, 15–25.

Scriba PC, Ziegler R (1994) Rationale Labordiagnostik in der Endokrinologie. Internist 35:626–632.

Troncone L, Galli G (1991) Proceedings of the international workshop on the role of (^{131}I)metaiodobenzylguanidine in the treatment of neural crest tumors. J Nucl Biol Med 35:177–362.

Tyrell JB, Baxter JD (1992) Disorders of the Adrenal Cortex. In: Wyngarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds) Cecil Textbook of Medicine, W.R. Saunders Company, Philadelphia 19th Ed, 1271–1291.

Tyrell JB, Aron DC, Forsham PH (1994) Glucocorticoids and Adrenal Androgens. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds) Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange, East Norwalk 4 th Ed, 307–346.

Zu II. Maligner Hyperparathyreoidismus

Arnaud CD (1994) The Calciotropic Hormones and Metabolic Bone Disease. In: Greenspan FS, Baxter JD Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange, East Norwalk, 4th Ed, 227–306.

Edis AJE, Grant CS, Egdahl RH (1984) Manual of Endocrine Surgery. Springer, New York Berlin Heidelberg Tokyo, 2nd Ed.

Gagel F (ed) (1994) Multiple Endocrine Neoplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America; 23.1.

Marcus R (ed) (1989) Hypercalcaemia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18.3.

Obara T, Fujimoto Y (1991) Diagnosis and Treatment of Patients with Parathyroid Carcinoma: An Update and Review. World J Surg 15:738–744.

Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH (1996) Case 32–1996. N Eng J Med 335:1213–1220.

Spiegel AM (1992) The Parathyroid Clands, Hypercalcaemia and Hypocalcaemia. In: Wyngarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds) Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 19 th Ed, 1412–1420.

zu III. Insulinom

Grama D, Erikson B, Martensson H, Cedermark B, Ahren B, Kristofferson G (1992) Clinical Charasteristics, Treatment and Survival in Patients with Pancreatic Tumors Causing Hormonal Syndromes. World J Surg 16: 632–639.

H, Kühn F (1990) Diagnostik und Therapie des Hyperinsulinismus. Langenbecks Arch Chir Suppl II: 1007–1008.

Karam JH, Young CW (1994) Hypoglycemic Disorders. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds) Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange, East Norwalk, 4 th Ed, 635–648.

Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al (1992) Streptozocin-Doxorubicin, Streptozocin-Fluorouracil, or Chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 326:519–523.

Pereira Ph L , Roche AJ, Sarrazin L, Baere Th. (1995) Functional versus morphological imaging for preoperative localisation of insulinomas: 15 years experience. Eur J Radiol 5: 274.

Pereira Ph L, Roche AJ, Dammann F, Farnsworth C T, Huppert P E, Claussen C D (1996) Functional methods, functional imaging, endoscopic ultrasound for the localisation of insulinomas, smaller than 15 mm. Radiology 201:382.

Service FJ (1992) Insulinoma. In: Wyngarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds) Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 19th Ed, 1313–1316.

Teichmann RK (1987) Operative Strategie bei malignen endokrinen Pankreastumoren. In: Engelhardt D, Mann K (eds) Endokrin-aktive Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York Lonkon Paris Tokyo.

Wenisch HJC, Markus BM, Allers C, Encke A (1992) Multiviszerale Oberbauchresektion mit orthotoper Lebertransplantation – Ein Behandlungskonzept für metastasierende Inselzellkarzinome? Langenbecks Arch Chir Suppl 111.

zu IV. MEN

Cornelis JM et al. (1994) Clinical Screening as Compared with DNA Analysis in Families with multiple Endocrine Neoplasia Type 2 A. N Engl J Med 331: 828–835.

Defos LJ, Nolan JJ (1997) Syndromes Involving Multiple Endocrine Glands. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds) Basic and Clinical Endocrinology, Appleton and Lang, East Norwalk, 5th Ed, 753–769.

Gagel F (ed) (1994) Multiple Endocrine Neoplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 23.1.

Loeb JN (1992) Polyglandular Disorders. In: Wyngarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds) Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 19th Ed, 1386–1390.

Wells SA et al. (1994) Predictive DNA Testing and Prophylactic Thyroidectomy in Patients at Risk for Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 A. Ann Surg 220: 237–250.

zu V. und VI. Endokrine Pankreastumoren (außer Insulinom) und Karzinoide

Ahlman H, Lundell L, Olbe L, Wangberg B, Granerus G, Grimelius L, Nilsson O (1994) Clinical management of gastric carcinoid tumors. Digestion 55 (suppl. 3):77–85.

Arnold R, Benning R, Neuhaus C. et al (1993) Gastroenteropancreatic endocrine tumors: effect of sandostatin on tumor growth. Digestion 54 (suppl. 1):72–75.

Cohen AM, Shank B, Friedman MA (1989) Colorectal cancer. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lippincott, Philadelphia 3 rd Ed.

Creutzfeldt W (1994) Historical Background an Natural History of Carcinoids. Digestion 55 (suppl. 3):3–10.

Edis AJE, Grant CS, Egdahl RH (1984) Manual of Endocrine Surgery. Springer, New York Berlin Heidelberg Tokyo, 2nd Ed.

Ellison EC (1995) Forty-year appraisal of gastrinoma. Back to the future. Ann Surg 222:511–521.

Frilling A, Rogiers X, Knofel WT, Broelsch CE (1994) Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors. Digestion 55 (suppl. 3):104–106.

Gilligan CJ, Lawton GHP, Tang LH (1995) Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. Am J Gastroenterol 90, 3:338–352.

Gordon Ph (1989) NIH Conference: Somatostatin and somatostatin analogue SMS 201–995 in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diesease of the gut. Ann Int Med 110:35–50.

Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Öberg KE (1992) Octreotide and interferon Alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. Eur J Cancer 28 A, 10:1647–1650.

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, van Hagen M, Postema PTE, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijs AEM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ (1993) Somatostatin receptor szintigraphy with (^{111}In-DTPA-D-Phe^{1})- and (^{123}J-Tyr3)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20:716–731.

Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S (1991) Liver metastases: Results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. Radiology 179:709–712.

Loftus JP, van Heerden JA (1995) Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. Adv Surg 28:317–336.

Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J (1991) Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 68:227–232.

Nakata K, Khan KN, Nagataki S (1992) Transcatheter arterial embolization of hepatic neoplasms. Crit Rev Oncology/Hematology 13:93–105.

Öberg K, Funa K, Alm G (1983) Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. N Engl J Med 309:129–133.

Öberg K (1994) Endocrine tumors of the gastrointestinal tract: systemic treatment. Anti-Cancer Drugs 5:503–519.

Öberg K (1994) Treatment of neuroendocrine tumors. Cancer Treatment Reviews 20:331–355.

Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M et al (1993) Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterol 104:994–1006.

Rothmund M, Kisker O (1994) Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. Digestion 55 (suppl. 3):86–91.

Teichmann RK (1987) Operative Strategie bei malignen endokrinen Pankreastumoren. In: Engelhardt D, Mann K (eds). Endokrin-aktive maligne Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo.

IX. Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse)“

Dr. med. G. Becker, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Strahlentherapie

Dr. med. J. Dilger, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin IV (Endokrinologie, Stoffwechselkrankheiten und Pathobiochemie)

Prof. Dr. med. B. Jakober, Internist, Gastroenterologie, Endokrinologie, Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. R. Lamberts, Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten)

Dr. med. Ph. L. Pereira, Radiologische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Radiologische Diagnostik

Prof. Dr. med. R. Teichmann, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Allgemeine Chirurgie (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Dr. med. S. Tiling-Grosse, bis September 1996 Ärztin des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen