

Redaktion
C. Röcken, Kiel
T. Rüdiger, Karlsruhe



3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Neuroendokrine Neoplasien des distalen Jejunums und Ileums

M. Anlauf^{1,2} · B. Sipos³ · I. Boeck^{1,2} · S.E. Baldus^{1,4} · S. Heikaus^{1,5} · M. Krausch⁶ · W.T. Knoefel⁶ · N. Begum⁷ · P. Goretzki⁸ · M. Schott⁹ · C.J. Auernhammer¹⁰ · B. Cremer¹¹ · A. Rinke¹² · S. Ezziddin¹³ · C. Fottner¹⁴ · G. Pöpperl¹⁵ · H. Lahner¹⁶ · D. Hörsch¹⁷ · H.E. Gabbert¹ · P. Komminoth¹⁸ · A. Perren¹⁹ · G. Klöppel²⁰ · B. Wiedenmann²¹ · M. Pavel²¹ · U. Pape²¹

¹ Institut für Pathologie, Sektion für Neuroendokrine Neoplasien, Endokrines Tumorzentrum und *, Universitätsklinikum Düsseldorf,

² Überregionale Gemeinschaftspraxis Gießen/Limburg/Wetzlar, Institut für Pathologie und Zytologie, St. Vincenz Krankenhaus Limburg

³ Institut für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen

⁴ Institut für Pathologie, Zytologie und Molekularpathologie, Bergisch Gladbach

⁵ Zentrum für Pathologie, Essen-Mitte

⁶ Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie, Endokrines Tumorzentrum und *, Universitätsklinikum Düsseldorf

⁷ Klinik für Chirurgie und *, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

⁸ GEP-NET-Zentrum und *, Chirurgische Klinik, Neuss

⁹ Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Funktionsbereich Endokrinologie, Endokrines Tumorzentrum und *, Universitätsklinikum Düsseldorf

¹⁰ Medizinische Poliklinik II, Interdisziplinäres Zentrum für Neuroendokrine Tumoren des GEP, **, LMU München

¹¹ Klinik I für Innere Medizin und *, Universitätsklinikum Köln

¹² Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, **, Universitätsklinikum Marburg

¹³ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und *, Universitätsklinikum Bonn

¹⁴ I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, **, Universitätsklinikum Mainz

¹⁵ Klinik für Nuklearmedizin und *, Klinikum Stuttgart

¹⁶ Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Uniklinik Essen

¹⁷ Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Endokrinologie und Onkologie, Zentrum für Neuroendokrine Tumoren, **, Zentralklinik Bad Berka

¹⁸ Institut für Pathologie, Triemli Spital, Zürich, Schweiz

¹⁹ Institut für Pathologie, Universität Bern, Schweiz

²⁰ Institut für Pathologie, Konsultationszentrum für Pankreas und Neuroendokrine Tumoren und *, Technische Universität München

²¹ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, **, Charité Berlin

*Deutsches NER-Register **ENETS-Exzellenzzentrum und Deutsches NET-Register

Infobox 1 Weiterführende Internetadressen

European Neuroendocrine Tumor Society: <http://www.enets.org>.
Zugegriffen: 31. Januar 2014.

Deutsches Register für Neuroendokrine Tumoren: <http://www.net-register.org>.
Zugegriffen: 31. Januar 2014.

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e. V.: <http://www.netzwerk-net.de>.
Zugegriffen: 31. Januar 2014.

Unter den klinisch relevanten neuroendokrinen Neoplasien repräsentieren die des Jejunioileums die zweitgrößte Gruppe

Eine Assoziation zu bekannten hereditären neuroendokrinen Tumorsyndromen des Verdauungstrakts besteht nicht

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrages

- kennen Sie die wichtigste neuroendokrine Tumorentität des distalen Jejunums und des Ileums,
- wissen Sie, welche Basisdiagnostik notwendig ist und welche klinisch orientierte histopathologische Diagnostik nach den aktualisierten Leitlinien empfohlen wird,
- können Sie die Befunde der Pathologie in den Kontext der klinischen Präsentation und des klinischen Managements einordnen,
- können Sie am Leberstanzbiopsiegewebe bei initial klinisch zunächst unklarem Primärtumor die Metastase eines jejunoilealen neuroendokrinen Tumors (NET) sicher diagnostizieren.

Hintergrund

Die Biologie von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des distalen Jejunums und Ileums unterscheidet sich grundlegend von NEN anderer Organlokalisationen sowie von den nichtneuroendokrinen Neoplasien des Verdauungstrakts [1].

Im Jahre 2012 wurden die Leitlinien der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) für die Diagnostik und Therapie von NEN des Jejunioileums sowie für das Management von Patienten mit NEN, die hepatisch oder in andere Organe metastasierten, überarbeitet [1, 2].

Die vorliegende Übersicht konzentriert sich auf eine Zusammenfassung der für die Pathologie besonders relevanten Sachverhalte sowohl im Kontext der revidierten ENETS-Leitlinien als auch der überarbeiteten Klassifikationen nach World Health Organization (WHO) und TNM [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Besonders wird auf die Bedeutung des Pathologiebefunds für das klinische Management von Patienten mit jejunoilealen NEN eingegangen. Weiterführende Informationen sind den in **Infobox 1** aufgeführten Webseiten zu entnehmen.

Epidemiologie und hereditärer Background

Klinisch relevante NEN des Jejunioileums sind mit einer Inzidenz von 0,3–1,1/100.000 selten [1]. Im klinischen Alltag, insbesondere aber auch in großen onkologisch orientierten NEN-Registern, repräsentieren sie jedoch nach den pankreatischen NEN die zweitgrößte Gruppe in dieser Kategorie (**Abb. 1**).

Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose liegt bei 60–65 Jahren. Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen [1, 5]. Die NEN des Jejunioileums zeigen meist lange Krankheitsverläufe, obwohl sie bei der Erstdiagnose häufig bereits metastasiert haben.

Es handelt sich um **sporadische** (nichthereditäre) Neoplasien, jedoch wurden vereinzelt familiäre Häufungen mitgeteilt [1, 5]. Die genetische Grundlage hierfür ist ungeklärt. Eine Assoziation zu

Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des distalen Jejunums und Ileums leiten sich von den serotoninproduzierenden enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) ab. Aufgrund ihrer niedrigen proliferativen Aktivität und ihres infiltrativen Wachstums werden sie klinisch häufig in einem fortgeschrittenen metastasierten Tumorstadium diagnostiziert. Die Biologie dieser Tumoren unterscheidet sich grundlegend von NEN anderer Lokalisation. Für eine Vereinheitlichung und Verbesserung der Diagnose und Therapie wurden die Leitlinien für die Diagnostik und das klinische Management von jejunoilealen NEN sowie für das Management von Patienten mit hepatisch und fernmetastasierten NEN durch die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) im Jahre 2012 überarbeitet. Die folgende Übersicht konzentriert sich auf die für die Pathologie besonders relevanten Sachverhalte und deren Einbettung in das klinische Management.

Schlüsselwörter

Neubildungen · Neoplasiegrading · Leitlinien · Serotonin · Somatostatinrezeptoren

bekannteren hereditären neuroendokrinen Tumorsyndromen des Verdauungstrakts, i.e. multiple endokrine Neoplasie Typ 1, von Hippel-Lindau-Syndrom oder Neurofibromatose Typ 1, liegt nicht vor.

Spezifische Tumorentitäten

Die NEN des Jejunioileums repräsentieren etwa 30–50% der NEN des Dünndarms [5]. Erstaunlicherweise gehören diese Tumoren im Wesentlichen nur einer Tumorentität an, nämlich den serotoninproduzierenden NET [5]. Dies steht ganz im Gegensatz zur Mannigfaltigkeit der neuroendokrinen Tumorentitäten des Duodenums und des oberen Jejunums. Serotoninproduzierende NET leiten sich von den **enterochromaffinen Zellen** (EC-Zellen) des Dünndarms ab. Diese synthetisieren, speichern und sezernieren das biogene Amin Serotonin [1, 5].

Weitere Tumorentitäten, wie enteroglukagonproduzierende NET oder solche, die Peptid-YY produzieren, sind ebenso wie die schlecht differenzierten NEN, die neuroendokrinen Karzinome, in dieser Lokalisation Raritäten (<1% aller NEN des aboralen Jejunums und Ileums; [5]).

Klinische Präsentation und Lokalisation

Bei Erstdiagnose eines NET des distalen Jejunums und Ileums sind im Wesentlichen 4 klinische Szenarien möglich:

- bioptischer Zufallsbefund im terminalen Ileum anlässlich einer Vorsorgekoloskopie,
- uncharakteristische Bauchschmerzen bei mesenterialer Ischämie und Subileussyndromatik,
- Symptome einer funktionellen Aktivität (Karzinoidsyndrom),
- Zufallsbefund von Lebermetastasen bei klinisch zunächst unklarem Primärtumor [5].

Das häufigste Symptom bei Erstdiagnosestellung ist der unspezifische und initial häufig oft als Reizdarm fehlinterpretierte Bauchschmerz. Zugrunde liegen können Motilitätsstörungen des Darms, eine intestinale Obstruktion oder eine intermittierende mesenteriale Ischämie [1]. Ursächlich hierfür sind meist fortgeschrittene lokoregionäre mesenteriale **Metastasen** innerhalb des Mesenteriums. Der Primärtumor selbst ist i. d. R. klein (häufig <1 cm; [1, 5]). Die mesenterialen Metastasen induzieren eine ausgeprägte Stromadesmoplasie, die mit einer Raffung des Mesenteriums bis hin zu einer Abknickung des Dünndarms assoziiert sein kann (■ **Abb. 2**).

Der Primärtumor liegt in etwa 70–90% der Fälle im terminalen Ileum nahe der Ileozökalklappe (■ **Abb. 2**, [5]). Eine Lokalisation innerhalb eines Meckel-Divertikels liegt in etwa 2% der Fälle vor. Ein Wachstum per continuitatem in das angrenzende rechtsseitige Kolon ist möglich und kann dann zu der Fehlannahme eines primären NET des Dickdarms führen [5].

Eine Multifokalität jejuniolealer NET (2 bis >100 NET) liegt bei 20–30% der Patienten vor (■ **Abb. 2**, [5]). Ob es sich hierbei um syn- und metachron auftretende primäre NET des Dünndarms oder um multiple intramurale Metastasen handelt, ist bislang nicht geklärt. Neuroendokrine Vorläuferläsionen sind bislang nicht bekannt.

Neuroendocrine neoplasms of the distal jejunum and ileum

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NEN) of the distal jejunum and ileum derive from serotonin-producing enterochromaffin (EC) cells. Due to their low proliferation rate and their infiltrative growth, they are often discovered at an advanced disease stage when metastasis has already occurred. The biology of these tumours is different from other NEN of the digestive tract. In order to standardise and improve diagnosis and therapy, the guidelines for the diagnosis and clinical management of jejunio-ileal NEN as well as for the management of patients with liver and other distant metastases from NEN were revised by the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) in 2012. This review focuses on aspects relevant for surgical pathology.

Keywords

Neoplasms · Neoplasm grading · Guidelines · Serotonin · Somatostatin receptors

Jejunioleale neuroendokrine Neoplasien gehören im Wesentlichen zu den serotoninproduzierenden neuroendokrinen Tumoren

Häufigstes Symptom bei Erstdiagnosestellung ist der unspezifische Bauchschmerz

Die induzierte Stromadesmoplasie kann mit Mesenterialraffung und Dünndarmabknickung assoziiert sein

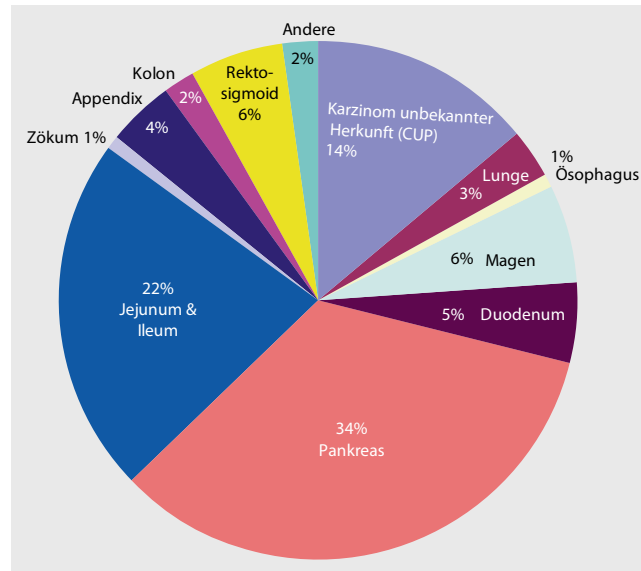


Abb. 1 ◀ Häufigkeit von neuroendokrinen Neoplasien des Jejunum & Ileum gemäß Deutschem Register für neuroendokrine gastrointestinale Tumore (NET-Register, Stand 2012); n=2358 Patienten

Funktionelle Aktivität

Etwa 5–10% der Patienten mit jejunolealen NET entwickeln aufgrund der autonomen exzessiven Freisetzung von Serotonin und weiteren **vasoaktiven Peptidhormonen**, wie Bradykininen, Tachykinen und Substanz P, ein Karzinoidsyndrom [1, 5]. Zugrunde liegt eine meist fortgeschrittene hepatische Metastasierung. Von den Patienten mit Lebermetastasen entwickeln 15–20% ein solches Karzinoidsyndrom [1]. Neben Lebermetastasen können auch ausgedehnte peritoneale und ovarielle Metastasen – unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs – ein Karzinoidsyndrom verursachen. Diese Konstellation liegt bei etwa 5% der Patienten mit metastasierten jejunolealen NET vor [1].

Die klinischen Symptome des Karzinoidsyndroms sind Flush (90%), Diarrhoen (80%) und/oder Bronchospasmen (10%). Bei etwa 20% der Patienten kann sich im Krankheitsverlauf eine Rechts Herzinsuffizienz aufgrund einer Trikuspidal- und/oder Pulmonalklappeninsuffizienz entwickeln (sog. Hedinger-Syndrom, [1]).

Basisdiagnostik

Histologie

Histologisch sind die NET des Jejunum & Ileum hochdifferenzierte neuroendokrine NEN mit monomorphem rundlichen bzw. ovalen Tumorzellen. Das Kernchromatin ist feingranuliert. Typischerweise liegt ein organoides nest- und inselartiges Wachstumsmuster vor (▣ **Abb. 3**). Der muskelinvasive Anteil zeigt meist ein strangförmiges Wachstumsmuster. Vereinzelt können S100-positive Sustentakularzellen auftreten. Die Tumorzellen sind eosinophil und in der Periodic-acid-Schiff (PAS)-Färbung negativ. Mitosen sind nicht oder nur äußerst spärlich nachweisbar. Nekrosen und Apoptosen sind i. d. R. nicht nachweisbar. Lymphgefäßeinbrüche sind dagegen relativ häufig. Zur genauen Abklärung einer Angioinvasion sind dünne qualitativ hochwertige Schnittpräparate und ggf. die immunhistochemische Analyse von Gefäßmarkern, wie „cluster of differentiation“ (CD) 31, CD34 oder Podoplanin, hilfreich [4, 5, 7].

Neben lokoregionären Lymphknotenmetastasen können Perineuralscheideninfiltrate und multifokale kleine Metastasenknötchen im Bereich des Peritoneums auftreten. Die nahe dem Tumor gelegenen mesenterialen Gefäße zeigen gehäuft eine stenosierende Intimafibrose, die für die mesenteriale Ischämie als mit ursächlich angesehen wird [1, 5].

Typischerweise liegt ein organoides nest- und inselartiges Wachstumsmuster vor

Zur genauen Abklärung einer Angioinvasion sind dünne qualitativ hochwertige Schnittpräparate hilfreich

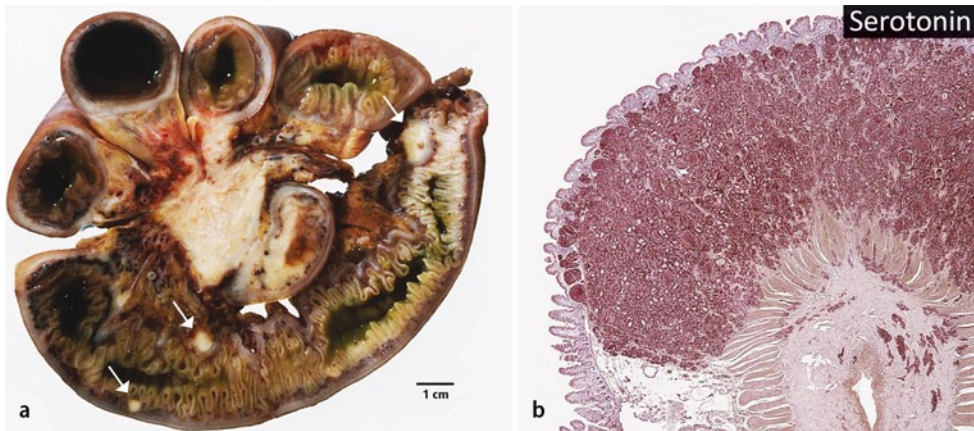


Abb. 2 ▲ Dünndarmteilresektat mit serotoninproduzierendem neuroendokrinen Tumor des Jejunioileums. **a** Die Makroskopie zeigt mehreren im Durchmesser bis maximal 1,0 cm große neuroendokrine Tumoren (*Pfeile*) sowie ausgedehnten Metastasen im angrenzenden Mesenterium. **b** Immunhistochemie: Tumorzellen mit Ausdehnung bis in die Subserosa, die immunhistochemisch durchgängig positiv für Serotonin sind

Markerproteine

Für die Diagnose einer NEN wird neben der charakteristischen Morphologie der Nachweis neurosekretorischer und synaptischer Vesikel gefordert. Hierfür wird die kombinierte Anwendung der Markerproteine **Chromogranin A (CgA)** und Synaptophysin empfohlen [1, 2, 4, 5, 7].

CgA ist ein fester Bestandteil der Membran der „large dense core“ neurosekretorischen (Hormon) granula und dient der Komplexierung von Peptidhormonen und biogenen Aminen. Die NET des Jejunioileums weisen zahlreiche solcher neurosekretorischer Vesikel auf [1, 5]. Das biogene Amin Serotonin und CgA werden äquimolar sezerniert. Da jedoch CgA im Gegensatz zu Serotonin nicht hepatisch metabolisiert wird, korrelieren die CgA-Spiegel im Serum gut mit der Tumormasse und dem Tumorprogress. Daher ist CgA der wichtigste generelle klinische Serumverlaufsmarker für NET des Jejunioileums [1, 2, 9].

Synaptophysin ist ein Peptid der kleinen synaptischen Vesikel, die in allen NE-Zellen vorkommen und daher auch in den serotoninproduzierenden Zellen der NET des Jejunioileums nachweisbar sind. Synaptophysin ist somit ein hochsensitiver und spezifischer Marker der morphologischen Diagnostik von NEN. Für die klinische Diagnostik spielt Synaptophysin hingegen als Serummarker bislang keine Rolle [1, 2, 4, 7, 9].

Weitere Marker, wie die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder das CD-56-Antigen, werden aufgrund ihrer mangelnden Spezifität für die Routinediagnostik in der Pathologie nicht mehr empfohlen. Auch für die klinisch-laborchemische Diagnostik von (hochdifferenzierten) NET spielen NSE und CD56 als Serummarker keine Rolle [1, 2, 4, 7, 9].

Proliferative Aktivität

Die Bestimmung der proliferativen Aktivität als Grundlage des Gradings von NEN hat für die Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie der NEN eine große Bedeutung erlangt und wurde in zahlreichen Studien validiert (■ **Tab. 1**, [1, 5, 10, 11, 13, 14]).

Die NET des Jejunioileums weisen eine äußerst niedrige proliferative Aktivität auf. Häufig liegt diese auch bei metastasierten Tumoren unter 2% (MIB-1-/Ki-67-Antigen, ■ **Abb. 4**; [1, 5]). Die unterschiedliche proliferative Aktivität drückt sich in den tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten aus. Die Studie von Jann et al. [12] dokumentiert tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensraten bei NET mit geringer Proliferationsaktivität (G1) von 93,8%, bei G2 von 83,0% und bei den sehr seltenen G3-Stadien von 50% [1, 5].

Die niedrige proliferative Aktivität ist die Grundlage für:

- ein langsames Tumorwachstum und häufig hohe tumorspezifische Überlebensraten,
- eine Erstdiagnose in einem häufig bereits fortgeschrittenen Tumorstadium,

Die unterschiedliche proliferative Aktivität drückt sich in den tumorspezifischen Gesamtüberlebensraten aus

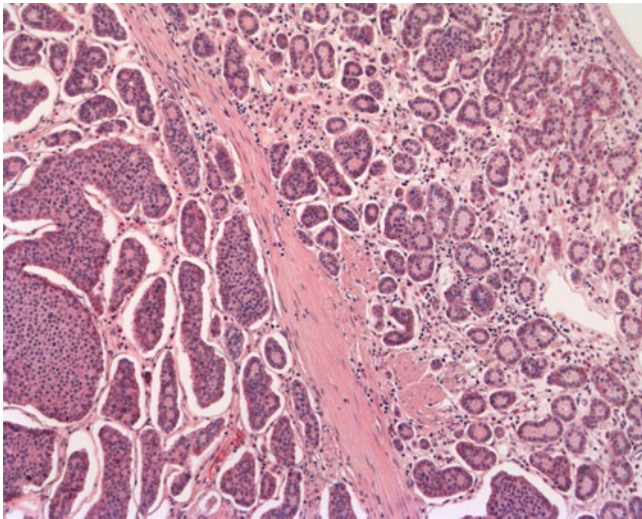


Abb. 3 ▲ Histologie eines serotoninproduzierenden neuroendokrinen Tumors des Jejunioileums. Hochdifferenzierte neuroendokrine Zytologie und inselartiges Wachstumsmuster

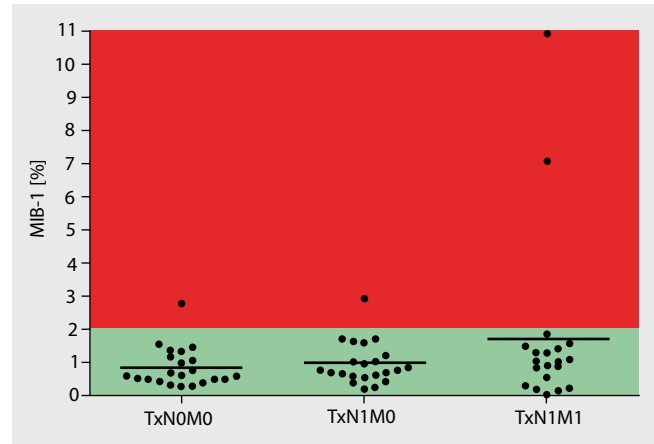


Abb. 4 ▲ Proliferative Aktivität serotoninproduzierender jejuniolealer neuroendokriner Tumoren bei 64 Patienten mit unterschiedlichen Tumorstadien (Universitätsklinikum Tübingen)

- einen hohen Stellenwert chirurgisch-ablativer Verfahren und das fehlende Ansprechen auf Chemotherapeutika,
- die Positivität in der nuklearmedizinischen rezeptorbasierten Bildgebung und damit verbunden
- ein gutes Ansprechen auf Somatostatinanaloga und die Peptidradiorrezeptortherapie [1, 2, 15, 16, 17].

TNM-Klassifikation

Die Prognoseeinschätzung jejuniolealer NET ist vom **Tumorstadium** entscheidend abhängig (■ **Tab. 2**).

Die Studie von Jann et al. dokumentiert für jejunioleale NET eine tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 100% für die Stadien I und II, 97,1% für das Stadium III und 84,4% für das Stadium IV. Diese Raten sind im Vergleich zu den publizierten Surveillance-Epidemiology-and-End-Results(SEER)-Daten höher, was auf eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie in den letzten 10 Jahren zurückzuführen sein dürfte [1, 18]. Zusammengefasst ist die Prognose von jejuniolealen NET deutlich besser als die von anderen Neoplasien des Dünndarms, wie Lymphome, Sarkome oder Karzinome.

Hinweise für einen malignen Verlauf sind eine Tumorgöße von >2 cm, Infiltration der Muscularis propria und/oder Metastasen. Etwa 70–90% der jejuniolealen NET zeigen ein malignes Verhalten [5, 17]. Diese hohe Rate maligner NET dürfte jedoch angesichts der steigenden Anzahl inzidentell im Rahmen der Vorsorgekoloskopie erkannter NET des terminalen Ileums deutlich sinken.

Klinisch orientierte Diagnostik

Grundlagen und Zielsetzungen

Durch die von der ENETS als optional vorgeschlagene morphologische Diagnostik wird das klinische Profil einer organspezifischen NET-Entität herausgearbeitet [7].

Zur einer klinisch orientierten Diagnostik von NET gehören insbesondere:

- der Nachweis der Produktionen von Hormonen oder biogenen Aminen zur klinischen und laborchemischen Verlaufskontrolle,
- die immunhistochemische Analyse des **Somatostatinrezeptors (SSTR) 2A** als Grundlage für die nuklearmedizinische Bildgebung und Therapie,
- Untersuchungen zur Identifizierung des Primärtumors bei Metastasen unklarer Herkunft.

Etwa 70–90% der jejuniolealen neuroendokrinen Tumoren zeigen ein malignes Verhalten

Tab. 1 Proliferationsbasiertes Grading für neuroendokrine Neoplasien des Verdauungstrakts gemäß European Neuroendocrine Tumor Society und World Health Organization

Grad	Mitosen (10 HPF ^a)	Ki-67-/MIB-1-Index (%) ^b
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

^a10 HPF: „high power field“ entspricht 2 cm², mindestens 40 Felder (Vergrößerung 40:1, Gebiete mit höchster mitotischer Dichte). ^bKi-67-/MIB-1-Antikörper; Positivität in % von 500–2000 Tumorzellen in Hotspotarealen.

Tab. 2 TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms (Union for International Cancer Control und European Neuroendocrine Tumor Society)

TNM			
T – Primärtumor			
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden		
T0	Kein Primärtumor vorhanden		
T1	T1a Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und ist ≤1 cm T1b Tumor ist in maximaler Ausdehnung 1–2 cm groß		
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder ist >2 cm groß		
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches/perirektales Fettgewebe (ENETS: Tumor perforiert Serosa)		
T4	Tumor perforiert Serosa oder infiltriert andere Organe		
Für jedes T: (m) bei multiplen Tumoren hinzufügen			
N – regionäre Lymphknotenmetastasen			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
M – Fernmetastasen			
Mx	Fernmetastasen können nicht bestimmt werden		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastase		
Krankheitsstadien			
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Jedes T	N1	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Die sich hieraus ergebende histopathologische Diagnose einer spezifischen NET-Entität und deren SSTR-Status kann klinisch-bildgebend und laborchemisch unmittelbar überprüft und zeitnah in das klinische Management umgesetzt werden [5, 7, 20, 21].

Peptidhormone und biogene Amine

Bei Vorliegen eines jejunoilealen NET wird die immunhistochemische Analyse von Serotonin empfohlen [1, 2, 7]. Die exzessive stimulusunabhängige Sekretion und Zirkulation von hepatisch nicht-metabolisiertem Serotonin durch einen jejunoilealen NET ist die Ursache für das Karzinoidsyndrom (▣ **Abb. 5**). Der immunhistochemische Nachweis kann der endokrinologischen Symptomatik mehrere Jahre vorausgehen. Der klinische Nachweis eines Karzinoidsyndroms ist die Indikation für eine antisekretorische Therapie mit Somatostatinanaloga [1, 17].

Die laborchemische Verlaufskontrolle des Serotoninabbauprodukts 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) im **24-Stunden-Sammelurin** ist ein essenzieller klinischer Parameter für die Diagnostik und Verlaufskontrolle eines jejunoilealen NET (▣ **Abb. 5**, [1, 9]).

Die Zirkulation von hepatisch nicht-metabolisiertem Serotonin ist Ursache für das Karzinoidsyndrom

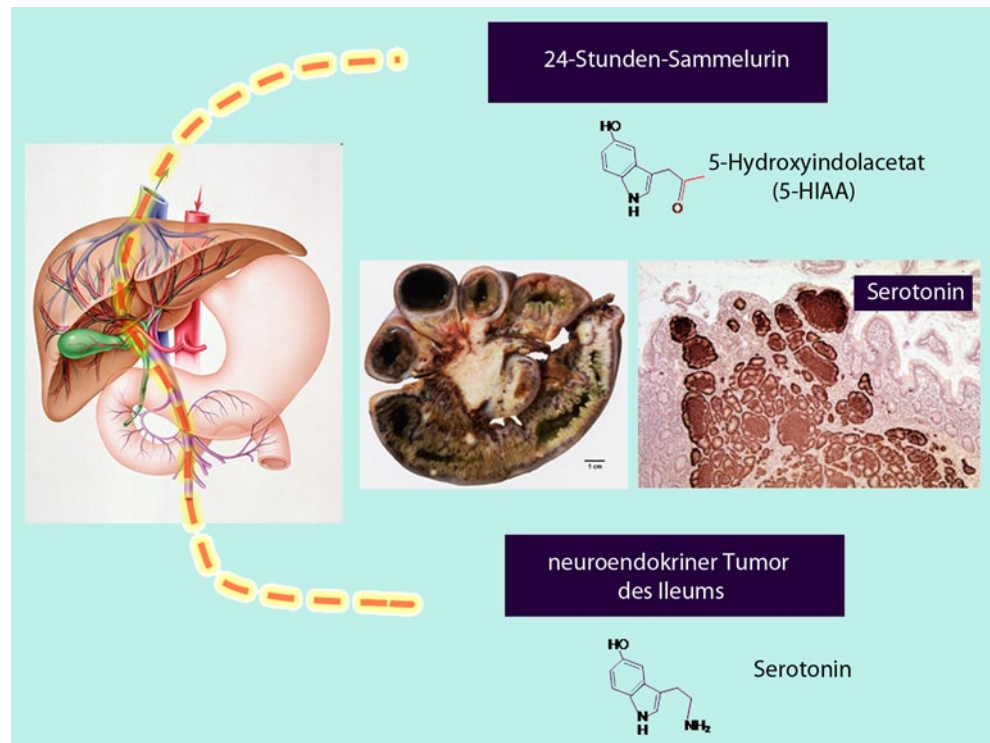


Abb. 5 ▲ Pathologie und klinisch-chemische Verlaufskontrolle eines serotoninproduzierenden neuroendokrinen Tumors (NET) des Jejunioileums. Kräftige immunhistochemische Positivität eines jejuniolealen NET für Serotonin. Das stimulusunabhängig im Exzess freigesetzte Serotonin wird in der Leberpassage zu 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) metabolisiert. Das Serotoninabbauprodukt 5-HIAA wird im 24-Stunden-Sammelurin nachgewiesen und ist ein wichtiger Verlaufsparameter für Patienten mit serotoninproduzierenden Tumoren

Somatostatinrezeptoren

Die Expression von SSTR auf der Oberfläche von neoplastischen NE-Zellen hat für die Diagnostik und Therapie von NEN erhebliche Relevanz. Es wurden 5 SSTR-Subtypen identifiziert (SSTR 1–5). Von diesen weist SSTR2A die höchste Bindungsaffinität für Somatostatinanaloge auf. Durch die intensiven Forschungsarbeiten der letzten Jahre ist der Einsatz von Antikörper gegen SSTR2A mittlerweile fester Bestandteil einer klinisch orientierten Routinediagnostik an größeren gastroenterologischen und endokrinologischen Zentren (■ **Abb. 6**, [21, 22, 23]).

Die immunhistochemische membranäre Expression des SSTR2A korreliert in über 90% mit der nuklearmedizinischen SSTR-basierten Bildgebung und einem Ansprechen auf eine Behandlung mit Somatostatinanaloge bzw. eine nuklearmedizinische peptidrezeptorvermittelte **Radionuklidtherapie** (■ **Abb. 6**, [22, 24]).

Die Analyse von SSTR2A bei Erstdiagnose eines NET liefert eine Grundaussage über den Rezeptorbesatz, die als Ausgangsbasis für die Interpretation der nuklearmedizinischen SSTR-gestützten Bildgebung mit einfließen kann (■ **Abb. 6**). Der immunhistochemische Nachweis der SSTR2A-Expression ist insbesondere dann von großer Bedeutung, wenn vor der Entfernung des Primärtumors keine rezeptorbasierte Bildgebung durchgeführt wurde. Durch den positiven immunhistochemischen SSTR2A-Nachweis kann gesichert werden, dass eine Metastasensuche bzw. Verlaufskontrolle mit einer rezeptorbasierten Bildgebung zuverlässig durchführbar ist (■ **Abb. 6**).

Neuroendokriner Tumor bei klinisch unklarem Primärtumor

Bei klinisch zunächst unklarem Primärtumor sind Aussagen zur Tumorlokalisierung klinisch von erheblicher Relevanz für die Wahl der Bildgebung, die laborchemische Verlaufskontrolle, die Therapie sowie die Prognoseeinschätzung [1, 2, 3, 8, 11].

Im deutschen NET-Register beträgt – korrespondierend zu vielen weiteren nationalen und internationalen Registern – die Anzahl der Patienten mit einem metastasierten NET bei klinisch unklarem

Ein Nachweis der Somatostatinrezeptor-2A-Expression sichert die zuverlässige Metastasensuche durch rezeptorbasierte Bildgebung

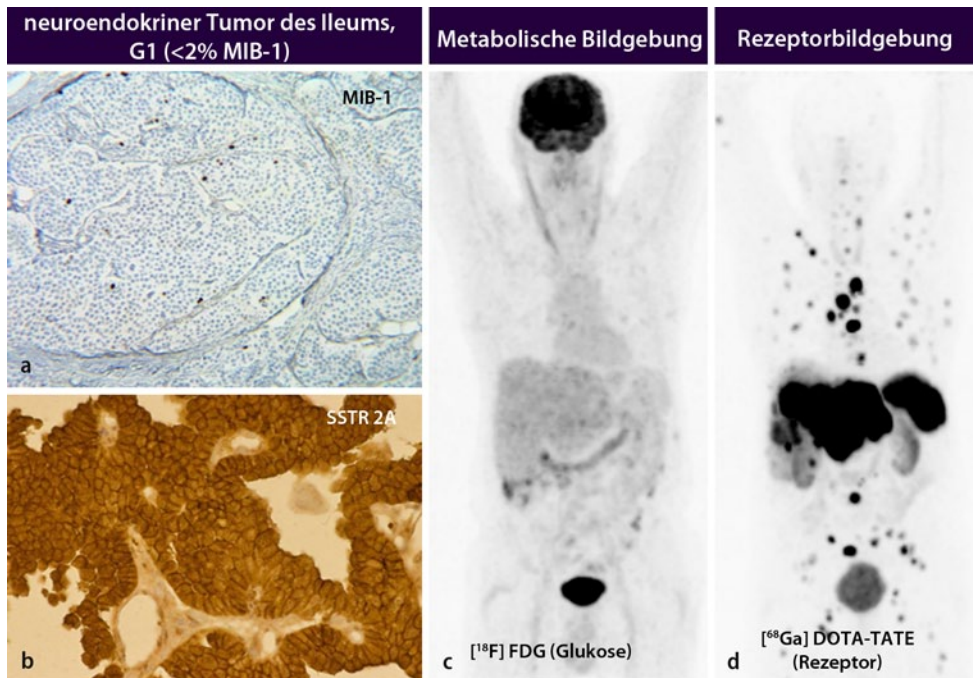


Abb. 6 ▲ Pathologie und nuklearmedizinische Diagnostik eines serotoninproduzierenden neuroendokrinen Tumor des Jejunioileums mit einer (a) niedrigen proliferativen Aktivität von <2% MIB-1 (G1). b Die Immunhistochemie gegen den Somatostatinrezeptor 2A (SSTR2A) zeigt eine kräftige komplett zirkuläre membranöse Positivität sämtlicher Tumorzellen, entsprechend einem SSTR2A-Score von 3 (auf einer Skala von 0–3). Aufgrund der niedrigen proliferativen/metabolischen Aktivität (a) zeigt der Patient in der metabolischen glukosebasierten Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET, c) keine FDG-positiven Metastasen. Hingegen zeigt sich aufgrund der hohen Expression des SSTR2A in der zeitnah durchgeführten SSTR-basierten PET (DOTA-TATE, d) eine ausgedehnte SSTR-positive Metastasierung

rem Primärtumor 14% (■ **Abb. 1**, [25]). Häufig handelt es sich um eine Erstdiagnose bei hepatisch metastasiertem Tumorleiden.

Bei Lebermetastasen von NET des distalen Jejunums und Ileums liegt eine charakteristische Befundkonstellation vor, die sich grundlegend von NET anderer Organlokalisationen unterscheidet:

- kleiner sporadischer der konventionellen Bildgebung meist nicht zugänglicher Primärtumor,
- größere mesenteriale/peritoneale Metastasen und/oder meist multifokal vorliegende Lebermetastasen,
- inselartiges Wachstumsmuster der hochdifferenzierten NE-Zellverbände,
- Positivität für Synaptophysin und CgA,
- sehr niedrige proliferative Aktivität (häufig G1),
- Positivität für Serotonin und Negativität für duodenopankreatische Peptidhormone (i.e. Gastrin, Somatostatin, Glukagon, pankreatisches Polypeptid),
- Positivität für das kaudale Homöoboxprotein 2 (CDX-2) und Negativität für die Transkriptionsfaktoren „islet-1“ und den TTF-1 (thyroidaler Transkriptionsfaktor 1; [26]),
- kräftige Expression des SSTR2A.

Ausgedehnte peritoneale und ovarielle Formationen eines immunhistochemisch serotoninproduzierenden NET mit Koexpression von CDX-2 sollten stets zu der dringenden Verdachtsdiagnose eines primären NET des distalen Jejunums und Ileums führen. Serotoninbildende NET können zwar auch im Bereich von Magen, Duodenum, Pankreas, Ovar, Mamma und Prostata auftreten, jedoch handelt es sich hierbei um Raritäten.

Differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen serotoninproduzierende atypische bronchopulmonale Karzinoidtumoren, die in etwa 5% der Fälle ebenfalls mit einem Karzinoidsyndrom assoziiert sein können. Jedoch ist die Serotoninpositivität bei diesen Tumoren meist schwächer und fleckförmig nachweisbar. Sie zeigen meist ein ballenförmiges Wachstumsmuster, eine spindelzellig-

Lebermetastasen liegen meist multifokal vor

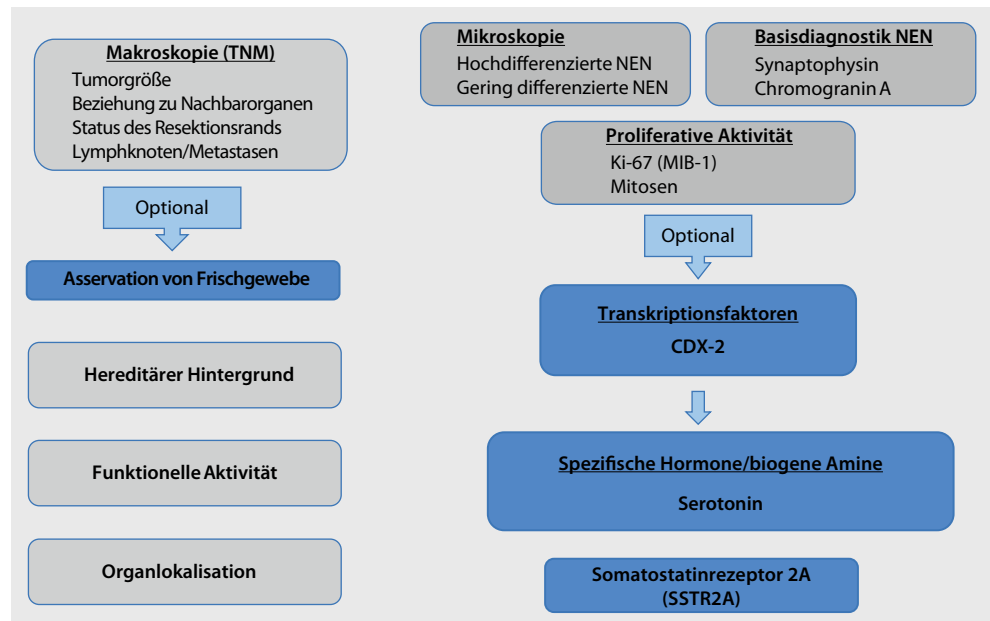


Abb. 7 ▲ Klassifikation und Systematik der Diagnose von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Jejunioileums. Die Basisdiagnostik (grau markierte Kästen) schließt die mikroskopische Analyse, den immunhistochemische Nachweis von generellen neuroendokrinen Markern, das proliferationsbasierte Grading und die Klassifikation nach TNM ein. Es handelt sich um sporadische (nichthereditäre NET), die mit einer funktionellen Aktivität in Form eines Karzinoidsyndroms klinisch in Erscheinung treten können. Die klinisch orientierte optionale Diagnostik (blau markierte Kästen) schließt den Nachweis von Serotonin und den Somatostatinrezeptor 2A (SSTR2A) ein. Entsprechend den ENETS-Leitlinien wird optional die Asservation von Kryogewebe empfohlen

epitheloide Zytologie und eine deutlich höhere proliferative Aktivität. Darüber hinaus sind sie negativ für CDX-2 und in 50–80% der Fälle positiv für TTF-1.

Fazit für die Praxis

- Bei den NET des distalen Jejunums und des Ileums handelt sich um sporadische Neoplasien, die häufig anlässlich einer uncharakteristischen Oberbauchsymptomatik oder einer bereits fortgeschrittenen Metastasierung klinisch in Erscheinung treten.
- Eine funktionelle Aktivität kann sich in Form eines Karzinoidsyndroms manifestieren und wird durch die exzessive autonome Freisetzung von Serotonin bei fortgeschrittener Metastasierung im Bereich von Leber und/oder des Peritoneums verursacht. Die niedrige proliferative Aktivität und die hohe Differenzierung sind Grundlagen für:
 - ein langsames Tumorwachstum und häufig hohe tumorspezifische Überlebensraten,
 - die Erstdiagnose in einem häufig bereits fortgeschrittenen Tumorstadium,
 - einen hohen Stellenwert chirurgisch-ablativer Verfahren,
 - ein fehlendes Ansprechen auf Chemotherapeutika,
 - die Positivität in der nuklearmedizinischen rezeptorbasierten Bildgebung und – damit verbunden – einem gutes Ansprechen auf Somatostatinanaloge und die Peptidradiorezeptortherapie [1, 2, 15, 16, 17].
- Die histopathologische Basisdiagnostik umfasst die konventionelle Histologie, die Immunhistochemie gegen CgA und Synaptophysin, die Bestimmung der proliferativen Aktivität (MIB-1) und die Klassifikation nach TNM (■ Abb. 7). Die von der ENETS empfohlene klinisch orientierte Diagnostik umfasst die immunhistochemische Analyse von Serotonin und des Somatostatin-Rezeptors 2A (■ Abb. 7).
- Die Diagnose eines Serotonin-produzierenden NET des distalen Jejunums und Ileums an Metastasengewebe – bei klinisch zunächst unklarem Primärtumor – ist unter Einsatz von immunhistochemischen Markern und in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit hoher Zuverlässigkeit möglich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Anlauf

Überregionale Gemeinschaftspraxis Gießen/Limburg/Wetzlar, Institut für Pathologie und Zytologie,
St. Vincenz Krankenhaus Limburg
Auf dem Schafsberg, 65549 Limburg
anlauf@patho-limburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Anlauf, B. Sipos, I. Boeck, S. E. Baldus, S. Heikaus, M. Krausch, W. T. Knoefel, N. Begum, P. Goretzki, M. Schott, C. J. Auernhammer, B. Cremer, A. Rinke, S. Ezziddin, C. Fottner, G. Pöppel, H. Lahner, D. Hörsch, H. E. Gabbert, P. Komminoth, A. Perren, G. Klöppel, B. Wiedenmann, M. Pavel und U. Pape geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 95:135–156
- Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 95:157–176
- Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 95:71–73
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al (2010) Nomenclature and classification of Neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Hrsg) WHO classification of tumors of the digestive system. IARC, Lyon, S 13–14
- Capella C, Arnold R, Klimstra DS et al (2010) Neuroendocrine neoplasms of the small intestine. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Hrsg) WHO classification of tumors of the digestive system. IARC, Lyon, S 102–107
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg) (2009) TNM classification of malignant tumours, 7. Aufl. Wiley
- Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 90:162–166
- Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95:74–87
- O'Toole D, Grossman A, Gross D et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 90:194–202
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G et al (2010) Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 21:1794–803
- Scarpa A, Mantovani W, Capelli P et al (2010) Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 23:824–833
- Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O et al (2011) Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 117:3332–3341
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395–401
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al (2007) European Neuroendocrine Tumor Society. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451:757–762
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K et al (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 90:184–189
- Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Dräger PM et al (1998) Metabolic(PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun* 19:641–647
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klöppel G et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656–4663
- Yao JC, Hassan M, Phan A et al (2008) One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–3072
- Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM et al (1997) Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 79:1086–1093
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95:98–119
- Fischer T, Doll C, Jacobs S et al (2008) Reassessment of sst2 somatostatin receptor expression in human normal and neoplastic tissues using the novel rabbit monoclonal antibody UMB-1. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4519–4524
- Miederer M, Seidl S, Buck A et al (2009) Correlation of immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:48–52
- Körner M, Waser B, Schonbrunn A et al (2012) Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol* 36:242–252
- Kaemmerer D, Peter L, Lupp A et al (2011) Molecular imaging with 68Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1659–1668
- Begum N, Maasberg S, Plöckinger U et al (2012) Neuroendocrine Tumours of the GI Tract – Data from the German NET Registry. *Zentralbl Chir* (Epub ahead of print)
- Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M et al (2008) Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 32:420–425

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? **Welches Peptidhormon oder Amin wird durch NEN des distalen Jejunums und Ileums meist produziert?**

- Insulin
- Somatostatin
- Serotonin
- Kalzitinin
- Gastrin

? **Welcher klinische Befund ist bei Erstdiagnose eines NET des distalen Jejunums und Ileums *nicht* typisch?**

- Inzidenteller Befund anlässlich einer Vorsorgekoloskopie
- Mesenteriale Ischämie
- Diarrhoe
- Subileus
- Hypoglykämie

? **Wie äußert sich die funktionelle (endokrinologische) Aktivität eines NEN des distalen Jejunums und Ileums?**

- Zollinger-Ellison-Syndrom
- Verner-Morrison-Syndrom
- Hypoglykämiesyndrom
- Karzinoïdsyndrom
- Somatostatinomsyndrom

? **Welcher histologische Befund ist für NET des distalen Jejunums und Ileums *nicht* typisch?**

- Komedonekrosen
- Inselartige Architektur
- Monomorphe Tumorzellen
- Wenige Mitosen
- PAS-Negativität

? **Welche Kombination genereller neuroendokriner Marker wird nach WHO und ENETS für die histologische Basisdiagnostik von NEN des Verdauungstrakts empfohlen?**

- CD56 und NSE
- CD56 und CgA
- CgA und Synaptophysin
- Synaptophysin und NSE
- Synaptophysin und CD56

? **Wie hoch ist i. d. R. die proliferative Aktivität (MIB-1/Ki-67) eines NET des distalen Jejunums und Ileums?**

- <5%
- 10–20%
- >20–40%
- >40–60%
- >60%

? **Wie hoch ist die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei fernmetastasierten NET (Stadium IV) des distalen Jejunums und Ileums?**

- <10%
- 10–20%
- >20–30%
- >30–50%
- >50%

? **Welcher immunhistochemisch nachweisbare Subtyp der Somatostatinrezeptoren (SSTR) korreliert bei NET in >90% der Fälle mit einer entsprechend positiven nuklearmedizinischen SSTR-gestützten Bildgebung?**

- SSTR1
- SSTR2A
- SSTR3
- SSTR4
- SSTR5

? **Bei welchem Tumor – neben NET des distalen Jejunums und Ileums – tritt eine immunhistochemische Positivität für Serotonin mit einem klinisch assoziierten Karzinoïdsyndrom auf?**

- Bronchopulmonaler Karzinoïdtumor
- Duodenaler Karzinoïdtumor
- Karzinoïdtumor der Mamma
- Karzinoïdtumor der Prostata
- Karzinoïdtumor des Rektums

? **Was ist *kein* typischer Befund bei Lebermetastasen eines NET des distalen Jejunums und Ileums?**

- Positivität für CDX-2
- Hohe proliferative Aktivität
- Negativität für TTF-1
- Positivität für SSTR2A
- Positivität für CgA

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar.

Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei