

1. EINLEITUNG

1.1 Definition und Klassifikation neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die vom disseminierten endokrinen Zellsystem ausgehen. Dieses System umfasst Zellen, die spezifische Proteine, biogene Amine, Hormone sowie Neuropeptide synthetisieren, sezernieren und exprimieren [Klöppel et al. 2003, Kaltsas et al. 2004, Plöckinger et al. 2004, Modlin et al. 1997, Moertel 1987].

Die Klassifikation erfolgt nach

- histopathologischen Gesichtspunkten wie der Dignität und des Differenzierungsgrades,
- entsprechend der Lokalisation in neuroendokrine Tumoren des Vorder-, Mittel- und Enddarms und
- je nach Vorliegen eines Hypersekretionssyndrom in funktionelle und nicht funktionelle Tumoren

[Plöckinger et al. 2004, Pape et al. 2004, Adler et al. 2002, Creutzfeldt 1994].

Tab. 1: Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren anhand der Dignität

Differenzierung	Dignität
1 <i>hoch differenzierter</i> neuroendokriner Tumor = Karzinoid	<i>benigne/niedrig maligne</i>
2 <i>hoch differenziertes</i> neuroendokrines Karzinom = malignes Karzinoid	<i>niedrig maligne</i>
3 <i>niedrig differenziertes</i> neuroendokrines Karzinom	<i>hoch maligne</i>
4 <i>gemischtes exokrines-endokrines</i> Karzinom	<i>maligne</i>

[modifiziert nach Klöppel et al.2003, Kaltsas et al.2004]

Tab. 2: Klassifikation neuroendokriner Tumoren anhand der Lokalisation

Ursprung	Organ
<i>Vorderdarm</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Respirationstrakt • Thymus • Ösophagus • Magen • Duodenum • Pankreas
<i>Mitteldarm</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dünndarm • Appendix • bis Flexura coli sinistra
<i>Enddarm</i>	<ul style="list-style-type: none"> • distal der Flexura coli sinistra • Sigmoid • Rektum

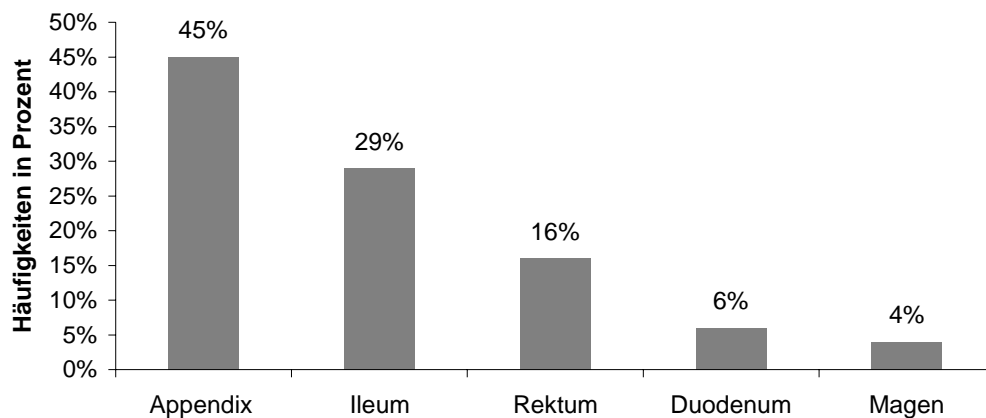
[modifiziert nach Plöckinger et al. 2004, Kaltsas et al. 2004, Gelbach et al. 2000]

1.2 Epidemiologie neuroendokriner Tumoren

Mit einer Inzidenz von 0,5 - 2 Fällen pro 100 000 Einwohner stellen die neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine seltene Entität dar. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen [Pape et al. 2004, Plöckinger et al. 2004, Kaltsas et al. 2004, Adler et al. 2000, Nawroth et al. 2000, Höring et al. 1991].

Neuroendokrine Tumoren kommen am häufigsten im Appendix vermiformis vor. Fasst man Sektionsstatistiken zusammen, führt der Dünndarm unter allen Lokalisationen mit etwa 80 % [Plöckinger et al. 2004, Remmele 1996].

Abb. 1: Häufigkeiten der Lokalisation neuroendokriner Tumoren im Gastrointestinaltrakt



[Gross et al. 2001, Gelbach et Beyer 2001]

Neuroendokrine Pankreastumoren bilden mit einer Inzidenz von 0,5 bis 2 Fällen pro 1 Million Einwohner und Jahr einen geringen Anteil.

Insulinome treten mit 75 % am häufigsten auf, gefolgt von Gastrinomen und Glukagonomen. Sie entarten selten (10 % - 20 %), jedoch sind 60 % der Glukagonome und 50 % - 60 % der Gastrinome maligne [Nold et al. 1994].

Metastasen neuroendokriner Neoplasien finden sich zu 90 % in der Leber, des Weiteren in regionalen Lymphknoten, im Mesenterium, Omentum und ossär [Pape et al. 2004, Streuli et al. 1994, Gross et al. 2001].

Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation, Größe und Invasivität des Primärtumors sowie des histologischen Gradings zwischen 42 % - 75 % [Pape et al. 2004, Kaltsas et al. 2004, Plöckinger et al. 2004].

1.3 Klinik neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Die Klinik neuroendokriner Tumoren kann sich verschiedenartig präsentieren, denn sie ist abhängig von der Lokalisation des Primarius, dem Sekretions-, Wachstums- und Metastasierungsverhalten, der Größe und dem Differenzierungsgrad.

Häufig werden unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen, B-Symptomatik, Obstruktion oder Diarrhoe angegeben.

Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren zeigen meist subklinische Verläufe und werden deshalb oft verkannt. Im Gegensatz dazu rufen die funktionellen Tumoren durch die Hypersekretion unterschiedlicher Hormone Syndrome wie das Karzinoid-, Zollinger-Ellison, Verner-Morrison- und Glukagonomsyndrom hervor. Es kann sogar zu potentiell lebensgefährlichen Krankheitsbildern wie der Hypoglykämie kommen, deshalb ist es wichtig, differentialdiagnostisch an diese Tumoren zu denken [Plöckinger et al. 2004, Pape et al. 2004, Höring et al. 1991].

1.4 Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Die Diagnose „neuroendokriner Tumor“ wird zum einen bestätigt durch erhöhtes Chromogranin A im Serum oder 5 Hydroxyindolessigsäure (5 HIAA) im Urin, zum anderen können je nach Verdachtsdiagnose spezifische Hormone oder Marker bestimmt werden.

In der Lokalisationsdiagnostik kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz. Eine wichtige Rolle nehmen dabei der abdominelle Ultraschall, die Computer- und Magnetresonanztomographie sowie Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ein. Die Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Verfahren weisen jedoch unterschiedliche Werte auf, je nach Größe, Proliferationsaktivität und Differenzierungsgrad des Tumors [Höring et al. 1991, Plöckinger et al. 2004, Kaltsas 2004, Pape et al. 2004, Sundin et al. 2004].

Goldstandard der Diagnostik neuroendokriner Tumoren ist die Histologie.

1.5 Bedeutung der Differentialdiagnostik neuroendokriner Tumoren

Entscheidend für die Therapie und Prognose der neuroendokrinen Tumoren sind die Lokalisation des Primärtumors, der Metastasierungsgrad, die Hormonaktivität und das histologische Grading.

Gerade wegen der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen spielen die sichere differentialdiagnostische Abgrenzung des neuroendokrinen Pankreastumors vom duktalem Pankreaskarzinom und der Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren von denen der Adenokarzinome eine wichtige Rolle.

1.6 Zielstellung der Arbeit

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren existieren international nur wenig diagnostische Daten.

Die Diagnosesicherung erfolgt meist histologisch und durch Bildgebung (CT oder Szintigraphie). Hierbei ergeben sich Belastungen für den Patienten einerseits aus der Strahlenintensität bildgebender Verfahren, andererseits aufgrund schwieriger Punktionen, da die Tumoren klein oder ungünstig gelegen sein können. Deshalb muss nach schonenderen Methoden gesucht werden.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die sonographischen Erscheinungsbilder der neuroendokrinen Tumoren zu beschreiben und differentialdiagnostisch von den häufig vorkommenden Adenokarzinommetastasen der Leber und dem duktalem Pankreaskarzinom abzugrenzen.

Weiterhin ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung des gesamten Patientengutes?
- Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren?
- Welche Symptome weisen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren auf?
- Welche Sekretionsprodukte werden bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren am meisten sezerniert?

- Bevorzugen Filiae neuroendokriner Tumoren bestimmte Regionen der Leber und des Pankreas?
- Gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren und Leberfiliae von Adenokarzinomen bezüglich folgender Merkmale in der Grauwertsonographie:
 - Echogenität,
 - Homogenität,
 - Kontur,
 - Halozeichen,
 - Größe?

Die Signifikanz der Merkmalsverteilung für die einzelnen Tumorentitäten soll mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft werden.

- Wie unterscheiden sich neuroendokrine Pankreastumoren vom duktalem Pankreaskarzinom im B-Bild?
- Gibt es charakteristische Muster in der echosignalverstärkten Sonographie für die einzelnen Tumorentitäten und wie häufig treten diese auf? Dabei sollen die Kriterien auf ihre Verteilung und ihre Signifikanz überprüft werden.
- Welche differentialdiagnostischen Probleme treten bei den neuroendokrinen Tumoren in der Sonographie mit Kontrastmitteln auf?
- Wie aussagekräftig ist die echosignalverstärkte Sonographie in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren aus der Literatur?