
Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (1)

Epidemiologie:

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind sehr selten (ca. 0,5-2 pro 100 000 Einwohner / Jahr).

Definition:

Neuroendokrine Tumoren (NET) entstehen aus Zellen der Neuralleiste, Die Tumorzellen ähneln einerseits den Nervenzellen (Neuronen) und andererseits hormonproduzierenden (endokrinen) Zellen. Frühere Bezeichnungen sind Karzinoid oder APUDom.

Etwa ein Drittel der NET setzt Hormone bzw. hormon-ähnliche Stoffe oder Neurotransmitter frei (funktionelle oder aktive Tumore); die übrigen bezeichnet man als nicht funktionell oder inaktiv.

Risikofaktoren:

- Von Hippel-Lindau Erkrankung
- Vorkommen bei Verwandten 1. Grades

ICD-10 (Deutsche Ausgabe 2011):

NET treten vor allem im Magen-Darm-Trakt und im Pankreas auf (75 %), sind aber auch an anderen Lokalisationen zu finden, z. B. in der Lunge.

Einteilung der NET

Die NET lassen sich unabhängig von der Lokalisation in zwei Hauptgruppen unterteilen:

1. neuronaler Typ: Neuroblastome, Phäochromozytome, Paragangliome
2. epithelialer Typ: NET des Gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET), der Bronchien und der Lunge

Die GEP-NET wiederum unterteilt man in drei Untergruppen:

- a) GEP-NET mit Hormonfreisetzung (funktionell aktiv)
vorwiegend im Magen-Darm-Trakt: Karzinoid-Syndrom
- b) GEP-NET mit Hormongehalt, aber ohne Hormonfreisetzung (funktionell inaktiv)
- c) GEP-NET im Rahmen von Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) (funktionell aktiv oder inaktiv)

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (2)

Einteilung der funktionell aktiven Tumore:

Tumor	Haupt-Lokalisationen	Ausgeschüttetes Hormon / Botenstoff	Symptome
Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)	Pankreas, Duodenum	Gastrin	Vermehrte Magensäure, Zwölffingerdarmgeschwüre, Durchfälle
Glukagonom	Pankreas	Glukagon	Hemmung der Insulinwirkung, Diabetes mell., Rash, Gewichtsverlust
Insulinom	Pankreas	Insulin	Unterzuckerung des Gehirns, ZNS-Störungen
Karzinoid-Syndrom	Dünndarm, Appendix (Bronchien)	Vasoaktive Stoffe, z. B. Serotonin, Kallikrein, Bradykinin, Histamin	Flush, Schweißausbrüche, Bauchkrämpfe, Durchfälle, Herz- und Atembeschwerden
Somatostatinom	Pankreas, Duodenum	Somatostatin	Hemmung anderer Hormonproduktion, Diabetes mellitus
Vipom (Verner-Morrison- oder WDHA-Syndrom)	Pankreas	Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	Vermehrte Sekretion der Darmschleimhaut, massiver Durchfall, Kaliummangel, Dehydrierung

TNM 7. Auflage 2009 – deutsche Auflage 2010:

Während der TNM 6 von 2002 keine prognostisch relevante Stadieneinteilung der NET vorsah, hat bereits 2006 und 2007 hat die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) erstmals Consensus-Vorschläge für TNM-Klassifikationen neuroendokriner Tumore veröffentlicht.

ENETS-TNM-Klassifikationen gibt es für neuroendokrine Tumoren von Magen, Dünndarm, (Duodenum und Ileum), Pankreas, Kolon und Rektum.

Der TNM 7 enthält erstmals eine UICC-Stadienklassifizierung für Karzinoide des Appendix, die jedoch von der entsprechenden ENETS-TNM-Klassifikation abweicht.

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (3)

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor \leq 2 cm in größter Ausdehnung
T1a	Tumor \leq 1 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumor $>$ 1 und \leq 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor $>$ 2 und \leq 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung in das Zoekum
T3	Tumor $>$ 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung in das Ileum
T4	Tumor perforiert Peritoneum oder infiltriert Nachbarorgane oder -strukturen, z. B. Bauchwand oder Skelettmuskulatur

Anmerkungen:

1. Gilt nicht für Becherzellkarzinoide (Klassifikation wie Karzinome).
2. Ein Tumor mit Adhärenz an andere Organe oder Strukturen ist immer T4, außer wenn kein Tumorgewebe in Adhäsionen histologisch nachweisbar ist (\rightarrow pT1 – pT3).

N - Regionale Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen bei mindestens 12 histologisch untersuchten Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

UICC-Stadium (2009):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (4)

ENETS-TNM-Klassifikation für endokrine Tumor des Appendix:

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor \leq 1 cm in größter Ausdehnung mit Invasion der Submucosa und der Muscularis propria
T2	Tumor \leq 2 cm in größter Ausdehnung mit Invasion der Submucosa und der Muscularis propria und / oder minimaler Invasion der Subserosa bzw. des Mesoappendix (\leq 3 mm)
T3	Tumor $>$ 2 cm in größter Ausdehnung und / oder Invasion der Subserosa bzw. des Mesoappendix ($>$ 3 mm)
T4	Tumor infiltriert Peritoneum oder andere Organe

N-, M-Kategorien wie im TNM 7 (inkl. MX)

Grading:

Während der TNM 7 kein Grading für Karzinoide vorsieht, ist das Grading laut WHO 2010 jedoch integraler Bestandteil der neuen Benennungen

NET G1 früher: „typisches Karzinoid“:

Keine Nekrosen, $<$ 2 Mitosen pro 10 HPF, niedriger Proliferationsindex $<$ 2 % MIB-1/Ki67

NET G2 früher „atypisches Karzinoid“

Nekrosen, 2 - 10 Mitosen pro 10 HPF, höherer Proliferationsindex $>$ 2 % MIB-1/Ki67

(Ein Hauptgesichtsfeld (HPF, high power field) ist der durch ein Mikroskop sichtbare Ausschnitt eines Präparats bei insgesamt 400facher Vergrößerung. MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der das Antigen Ki-67 markieren kann.)

GEP-NET-Einteilung nach ENTS 2007

Grad	Mitose-Zahl (10 HPF = 2 mm ²)	MIB-1-Index in % (KI-67-Index)
G1	$<$ 2	\leq 2
G2	2 - 20	3 – 20
G3	$>$ 20	$>$ 20

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (5)

WHO-Klassifikation 2000 für Neuroendokrine Tumoren (Auszug) / Klöppel G et al 2004:

(Anmerkung: Die WHO-Klassifikation von 2010 ist noch nicht berücksichtigt.)

Basistypen:

1. hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren (Karzinoide) (benigne oder niedrig maligne), meist beschränkt auf Mukosa/Submukosa,
2. hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome (maligne Karzinoide) (niedrig maligne, invasiv) (NEK)
3. niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome: immer hochmaligne, aggressives Wachstum, metastasierend

Magen:

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid) des Magens
 - enterochromaffin-like Zell-Karzinoide (ECL-Zell-Tumor) des Korpus/Fundus (meist multipel); sporadisch oder bei chronischer atrophischer Gastritis (CAG) oder beim MEN-1-Syndrom
 - Serotoninpositiver oder (sehr selten) gastrinpositiver Tumor
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid)
 - Funktionell inaktiv: meist sporadisches ECL-Zell-Karzinom, selten bei CAG/MEN-1 oder mit Serotonin- oder Gastrinpositivität
 - Funktionell aktiv mit serotoninpositivem Karzinom (atypischem Karzinoidsyndrom) oder gastrinpositivem Karzinom (Gastrinom)
3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Duodenum und Jejunum:

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid):
 - Gastrinpositiver Tumor (proximales Duodenum)
 - Funktionell aktiver gastrinpositiver Tumor (Gastrinom), sporadisch oder MEN-1-assoziiert
 - Funktionell inaktiver serotoninpositiver Tumor
 - Funktionell aktiver serotoninpositiver Tumor
 - Funktionell inaktiver somatostatinpositiver Tumor (Ampulla Vateri) mit oder ohne Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
 - Gangliozytisches Paragangliom (periampullär)
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid) :
 - Funktionell aktives gastrinpositives Karzinom (Gastrinom), sporadisch oder MEN-1-assoziiert
 - Funktionell inaktives somatostatinpositives Karzinom (Ampulla Vateri) mit oder ohne Neurofibromatose Typ 1 (NF1)
 - Funktionell inaktives oder aktives (mit Karzinoidsyndrom) Karzinom
 - Malignes gangliozytisches Paragangliom

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (6)

3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Ileum, Zökum, Kolon, Rektum:

1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid):
 - Serotoninpositiver Tumor
 - Enteroglukagonpositiver Tumor
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid):
 - Funktionell inaktives oder aktives (mit Karzinoidsyndrom) serotoninpositives Karzinom
 - Funktionell inaktives enteroglukagonpositives Karzinom
3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Appendix:

1. Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid):
 - Serotoninpositiver Tumor
 - Enteroglukagonpositiver Tumor
2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid):
 - Funktionell inaktives oder aktives (mit Karzinoidsyndrom) serotoninpositives Karzinom
3. Gemischtes exokrines-neuroendokrines Karzinom
 - Becherzellkarzinoid

Typen der NET des Magens

- Typ 1 assoziiert mit der autoimmunen, chronisch atrophischen Gastritis (A-CAG) (70 - 80 %)
- Typ 2 assoziiert mit multiplen endokrinen Neoplasien vom Typ 1 (MEN-1-Syndrom) und dem Zollinger-Ellison-Syndrom
- Typ 3 sporadisch auftretend, d. h. nicht assoziiert mit Hypergastrinämie oder A-CAG
- Typ 4 undifferenziertes Magenkarzinom

Histologie (ICD-O-3 Deutsche Ausgabe 2003)

8153/1	Gastrinom o.n.A.
8153/3	Malignes Gastrinom
8155/1	Vipom o.n.A.
8155/3	Malignes Vipom
8156/1	Somatostatinom o.n.A.
8156/3	Malignes Somatostatinom
8157/1	Entoeroglukagonom o.n.A.
8157/3	Malignes Entoeroglukagonom

Neuroendokriner Tumor (NET) des Gastrointestinaltraktes (7)

8240/1	Karzinoidtumor fraglicher Dignität o.n.A. (inkl. KT des Appendix o.n.A.)
8240/3	Karzinoidtumorn o.n.A.
8243/3	Becherzellkarzinoid (Muzinöses Karzinoid)
8245/3	Adenokarzinoidtumor
8246/3	Neuroendokrines Karzinom o.n.A.

Therapiekonzept:

Die chirurgische Resektion ist wegen des langsamen Wachstums von NET das zentrale Therapieverfahren. Es besteht nur geringe Chemosensitivität. Jedoch zeigen nuklearmedizinische Verfahren mit Radioliganden ⁹⁰Y-DOTA-Octreotid bzw. ¹⁷⁷Lu-DOTA-Octreotat gute Ergebnisse.

Zur Therapie von Symptomen der krankhaften Hormonausschüttung werden Biotherapeutika eingesetzt (z. B. Octreotid, Interferon-Alpha u. a.). Wenn diese keine Wirkung mehr zeigen, werden kombinierte Chemotherapien verabreicht.

Wichtige Therapieschlüssel nach OPS (Deutsche Ausgabe 2011) (nur Gruppenebene):

Für die operative Therapie siehe Kodierhilfe für die entsprechende Lokalisation, z. B. Dünndarm.

8-530.60	Radiorezeptorthherapie mit DOTA-konjugierten Somatostatinanaloga
8-542	Nicht komplexe Chemotherapie
8-543	Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie

Quellen:

http://de.wikipedia.org/wiki/Neuroendokriner_Tumor

Perren A et al.: Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Viszeralmed* 26, 2010, pp. 234-240

Otto F et al: Neuroendokrine Tumoren (NET). Aus: *Das Rote Buch*. Berger DP et al (Hrsg). 4. überarb. u. erweit. Auflage 2010 Ecomed

Auernhammer C et al: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Manual Endokrine Tumoren*. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt-Verlag München 2006

Auernhammer C et al: Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems *Manual Gastrointestinale Tumoren*. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt-Verlag München 2006