

2023

Neuroendokrine Tumoren und andere Neubildungen mit Sekretion von Hormonen und hormonähnlichen Substanzen

Detlef Quietzsch
Jörg-Olaf Habeck

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.
Schlobigplatz 23
08056 Zwickau

Jetzt gleich mit dem
Formular im Innenteil
bestellen!

Danksagungen

Ich danke meinen Söhnen Michael und Gregor für die vielfältige permanente Unterstützung und die konstruktiven Diskussionen.

Jörg-Olaf Habeck
Dezember 2023

Danken möchte ich meiner Frau Brigitta, die mich in den Jahren der Coronapandemie mit Geduld, Verständnis und Unterstützung bei diesem Projekt begleitet hat. Meiner Tochter Franziska danke ich für die kompetente Hilfe bei Übersetzungsproblemen der internationalen Literatur und hilfreichen Ratschlägen.

Detlef Quietzsch
Dezember 2023

Unser gemeinsamer Dank gilt der wissenschaftlichen Vorsitzenden der Sächsischen Krebsgesellschaft Frau Univ.-Prof. Dr. med. habil. Ursula G. Froster, unserem Geschäftsführer Herrn Dr. Ralf Porzig für Ihre großartige Unterstützung und Beratung bei der Realisierung dieses Projekts vom „ersten Gedanken“ bis zum Druck und zur Ausgabe des Buches.

Unser besonderer Dank gilt unserem Medienkommunikator und Redakteur für wissenschaftliche Publikationen in der Geschäftsstelle der Sächsischen Krebsgesellschaft in Zwickau, Herrn Daniel Westphal, für die exzellente Zusammenarbeit bei der Drucklegung des Manuskriptes. Er hatte für alle Probleme stets ein offenes Ohr und hat so manche Schwierigkeit gekonnt gemeistert.

Detlef Quietzsch
Jörg-Olaf Habeck
Dezember 2023

Inhalt

Vorwort.....	5
1. Neuroendokrine Neoplasien – Einleitung, Klassifikation, Klinik, Diagnostik, Organlokalisationen und Nachsorge	7
1.1 Einleitung- Was sind neuroendokrine Neoplasien (NEN)?.....	7
1.2 Epidemiologie neuroendokriner Neoplasien	7
1.3 Molekulargenetische Charakteristika neuroendokriner Neoplasien	9
1.4 Klassifikation neuroendokriner Neoplasien	11
1.4.1 Histologische Diagnostik.....	20
1.4.1.1 Differenzierung	20
1.4.1.2 Immunhistologische Diagnostik.....	20
1.4.1.3 Liquid biopsy	21
1.4.1.4 Grading.....	24
1.4.1.5 Staging.....	24
1.5 Klinik und Diagnostik neuroendokriner Neoplasien	24
1.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	25
1.5.2 Klinisches Bild.....	25
1.5.3 Laboruntersuchungen bei neuroendokrinen Neoplasien	26
1.5.4 Bildgebende Diagnostik.....	31
1.5.4.1 Ultraschalluntersuchung.....	31
1.5.4.2 Computertomografie und Magnetresonanztomografie	32
1.5.5 Endoskopische Untersuchungen	32
1.5.5.1 Endoskopie	32
1.5.5.2 Endoskopischer Ultraschall.....	32
1.5.6 Nuklearmedizinische Diagnostik.....	32
1.5.6.1 Ganzkörper-Somatostatinrezeptorszintigrafie.....	32
1.5.6.2 F-18-Fluorodeoxyglucose-PET	33
1.5.6.3 Skelettszintigrafie	33
1.6 Familiäre Tumorsyndrome im Kontext neuroendokriner Neoplasien	33
2. Organlokalisationen neuroendokriner Neoplasien	37
2.1 Neuroendokrine Neoplasien des Ösophagus.....	37
2.2 Neuroendokrine Neoplasien des Magens	41
2.3 Neuroendokrine Neoplasien des Duodenums.....	46
2.4 Neuroendokrine Neoplasien des Dünndarmes (Jejunum und Ileum)	53
2.5 Neuroendokrine Neoplasien der Appendix vermiformis.....	60
2.6 Neuroendokrine Neoplasien des Kolons und Rektums	66
2.7 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	78
2.8 Neuroendokrine Neoplasien der Gallengänge und der Gallenblase.....	87
2.8.1 Neuroendokrine Neoplasien der Gallengänge.....	87
2.8.2 Neuroendokrine Neoplasien der Gallenblase	90
2.9 Primäre neuroendokrine Neoplasien der Leber	94
2.10 Neuroendokrine Neoplasien der Kopf-Hals-Region	97
2.11 Neuroendokrine Neoplasien der Lunge.....	111
2.12 Neuroendokrine Neoplasien des Thymus.....	119

2.13	Neuroendokrine Neoplasien des Harntraktes.....	123
2.13.1	Neuroendokrine Neoplasien der Nieren	123
2.13.2	Neuroendokrine Neoplasien der ableitenden Harnwege	126
2.13.2.1	Neuroendokrine Neoplasien der Ureteren.....	126
2.13.2.2	Neuroendokrine Neoplasien der Harnblase.....	126
2.13.2.3	Neuroendokrine Neoplasien der Urethra	130
2.13.2.4	Neuroendokrine Neoplasien des Urachus.....	131
2.14	Neuroendokrine Neoplasien des männlichen Genitaltraktes	132
2.14.1	Neuroendokrine Neoplasien der Prostata.....	132
2.14.2	Neuroendokrine Neoplasien des Hodens.....	137
2.15	Neuroendokrine Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes	140
2.15.1	Neuroendokrine Neoplasien des Ovars.....	141
2.15.2	Neuroendokrine Neoplasien der Tuba uterina	143
2.15.3	Neuroendokrine Neoplasien des Uterus.....	145
2.15.3.1	Neuroendokrine Neoplasien des Corpus uteri	145
2.15.3.2	Neuroendokrine Neoplasien der Cervix uteri	146
2.15.4	Neuroendokrine Neoplasien der Vagina.....	149
2.15.5	Neuroendokrine Neoplasien der Vulva.....	150
2.16	Neuroendokrine Neoplasien der Brustdrüse.....	151
2.17	Medulläres Schilddrüsenkarzinom.....	156
2.18	Merkelzellkarzinom	167
2.19	Neuroendokrine Neoplasien mit unbekanntem Primärtumor	191
2.20	Nachsorge und Verlaufskontrollen bei neuroendokrinen Neoplasien	198
3.	Hormone und hormonähnliche Substanzen sezernierende Tumoren	201
3.1	Hormonelle (endokrine) paraneoplastische Syndrome.....	201
3.2	Calcitonin sezernierende Tumoren (Calcitoninome).....	203
3.3	Cholecystokinin sezernierende Tumoren (CCKome).....	211
3.4	Ektopes GHRHom/GHomo als Ursache einer ektopen Akromegalie.	219
3.5	Gastrinom (Zollinger–Ellison–Syndrom).....	227
3.6	Glukagon sezernierende Tumoren (Glukagonome).....	245
3.7	Pankreatisches Polypeptid sezernierende Tumoren (PPome)	253
3.8	Paraneoplastisches Cushing-Syndrom durch ektopes ACTH- oder CRH-Sekretion (ACTHomo, CRHomo).....	263
3.9	Paraneoplastische Hyperkalzämie durch Parathormon verwandtes Peptid sezernierende Tumoren (PTHrPome)	283
3.10	Paraneoplastische Produktion von atrialem natriuretischen Peptid (ANP).....	292
3.11	Renin sezernierende Tumoren (Reninome)	296
3.12	Somatostatin sezernierende Tumoren und Somatostatinome.....	306
3.13	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH)-Schwartz-Bartter-Syndrom mit besonderer Berücksichtigung einer paraneoplastischen Genese.....	314
3.14	Tumorinduzierte Hypoglykämien (TIH)	327
3.14.1	Insulinome	330
3.14.2	Paraneoplastische Hypoglykämien	348
3.15	Vasoaktives intestinales Peptid sezernierender neuroendokriner Tumor (VIPom)	364
4.	Karzinoidsyndrom.....	370
5.	Literaturverzeichnis	390
	Addendum Literatur.....	496

Vorwort

Der Pathologe Siegfried Oberndorfer präsentierte am 17. September 1907 in Dresden vor der Deutschen Gesellschaft für Pathologie einen Vortrag über eine neue onkologische Entität mit dem Titel „Über die »Kleinen Dünndarmcarcinome«“. Mehr als 115 Jahre später möchten Ihnen, liebe Kollegen aller Fachgebiete, zwei Ärzte aus Chemnitz, ein internistischer Onkologe und ein Pathologe, die sich seit vielen Jahren intensiv mit den seltenen „neuroendokrinen Neoplasien“ (NEN) befassen haben, eine aktuelle Übersicht geben.

Im ersten Schwerpunkt des Kompendiums werden Klassifikation, Klinik, Diagnostik und Organlokalisationen von NEN vorgestellt. Ein zweiter Schwerpunkt gilt der Darstellung von neuroendokrinen Neoplasien und anderen Neubildungen, die Hormone und hormonähnliche Substanzen freisetzen und oft zu sehr prägnanten Hormonhypersekretionssyndromen führen können.

Neuroendokrine Neoplasien werden heute zwar zunehmend öfter diagnostiziert, sind aber nach wie vor insgesamt selten, sodass sie als sehr heterogene und ubiquitär auftretende Krankheiten für viele ärztliche Kolleginnen und Kollegen noch immer „ein weites Feld“ sind. Nicht selten wird die Diagnose zu spät gestellt, wodurch Therapiechancen verzögert werden. Der Erfolg der Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien hängt explizit von einer engen Zusammenarbeit vieler Fachdisziplinen wie Onkologen, chirurgischen Organspezialisten, Pathologen, Radiologen, Nuklearmedizinern, Labormedizinern und Rehabilitationsärzten in Tumorboards und Zentren für neuroendokrine Tumoren ab.

Wir sind uns bewusst, dass in einer Zeit rasanter Wissensverdopplung die heute noch aktuelle Situation zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge auch von neuroendokrinen Neoplasien schon morgen überholt sein wird.

Dennoch möchten wir mit unserem Kompendium versuchen, alle in die Behandlung und Betreuung von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien involvierten Ärzte, Schwestern und Pfleger, aber auch alle interessierten Leser über den derzeitigen Stand des Wissens zu informieren. Wir hoffen, dass Sie das Basiswissen zu diesen Krankheiten und viele neue faszinierende Erkenntnisse im Interesse unserer Patienten kennenlernen oder auffrischen können.

Jedes wissenschaftliche Buch stützt sich auf andere wissenschaftliche Bücher, unzählige Publikationen medizinischer Fachzeitschriften, Vorträge, persönliche Gespräche mit Kollegen und unsere eigenen Erfahrungen in der Praxis.

Von unseren Patienten haben wir am meisten gelernt. Ihre Persönlichkeiten und Schicksale bleiben unvergessen.

Die Autoren
Chemnitz, Dezember 2023

1. Neuroendokrine Neoplasien – Einleitung, Klassifikation, Klinik, Diagnostik, Organlokalisationen und Nachsorge

1.1 Einleitung - Was sind neuroendokrine Neoplasien (NEN)?

Neuroendokrine Neoplasien (NEN), so der Oberbegriff der WHO, sind sporadisch oder hereditär entstehende neuroendokrine Malignome unterschiedlichster Primärtumorklassifikation, Biologie, Genetik, Klinik, Therapie und Prognose.

Neuroendokrine Zellen kommen in fast allen Organen des Körpers vor, schwerpunktmäßig im Inselorgan der Bauchspeicheldrüse oder der Hypophyse und als diffuses System im Darm, in Bronchien, Haut und Urogenitaltrakt. Sie regulieren Stoffwechselprozesse, indem sie Peptidhormone produzieren, diese in zytoplasmatischen Granula speichern und bei Bedarf sezernieren. Außerdem enthalten sie kleine, synapsenähnliche Vesikel. Sie weisen also strukturelle Ähnlichkeit mit neuronalen Zellen („neuro“) auf und können Hormone produzieren („endokrin“).

Im Rahmen eines „gestörten genetischen Programms“ in neuroendokrinen Zellen können auch neuroendokrine Neoplasien entstehen.

Neuroendokrine Neoplasien sind durch die Expression neuroendokriner Marker wie Chromogranin A und Synaptophysin gekennzeichnet. Sie werden grob in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET, engl. well differentiated: WDNET) und neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt. Beiden Gruppen gemeinsam ist die Expression mindestens eines dieser Markerproteine.

Genomische Untersuchungen zeigten aber, dass es sonst zwischen NET und NEC hierbei keine Gemeinsamkeiten gibt. Ein Übergang von NET zu NEC findet nicht statt. Es wird postuliert, dass NET und NEC aus unterschiedlichen Vorläuferzellen hervorgehen, d. h. biologisch und genetisch verschiedene Krankheiten sind.

NET sind variabel aggressiv und der Verlauf kann indolent sein und über Jahre dauern. GEP-NET von Magen, Duodenum, Pankreas, NET des Thymus, der Lunge und das medulläre Schilddrüsenkarzinom können auch im Rahmen familiärer genetischer Syndrome mit autosomal-dominantem Erbgang auftreten wie multiplen neuroendokrinen neoplastischen Syndromen

MEN Typ 1-4, von Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 und Tuberöse Sklerose. NEC, die 10-20% aller NEN ausmachen, sind immer hoch aggressiv und haben eine schlechte Prognose [2309].

1.2 Epidemiologie neuroendokriner Neoplasien

Epidemiologische Daten von NEN enthalten wertvolle Informationen zur Demografie, Charakteristik und Prognose in einer Population. Das ist auch dringend erforderlich, weil Kliniker in der Praxis immer häufiger aufgrund der gestiegenen Inzidenz mit NEN konfrontiert werden.

Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate/100.000 Einwohner (EW) und Jahr) neuroendokriner Neoplasien ist relativ gering (Tab. 1). Männer und Frauen erkranken in gleicher Häufigkeit.

Während die Inzidenz bei Erwachsenen bei >7/100.000 EW und Jahr liegt, findet sie sich bei Kindern bei 2,8/1.000.000 und Jahr [813]. Aufgrund des häufig indolenten Verlaufs zeigen 10-20% der Kinder mit einer NEN bei Diagnose bereits Metastasen [813].

Tab. 1 Inzidenz ausgewählter NEN (Fälle/100.000 Einwohner und Jahr)[1176].

Lunge	0,2 - 1,6
Magen	0,02 - 0,4
Dünndarm	0,2 - 1,4
Zoekum	0,06 - 0,2
Appendix	0,08 - 0,2
Kolon	0,05 - 0,6
Rektum	0,03 - 1,9
Pankreas	0,01 - 0,8

Die häufigsten Lokalisationen, in denen NEN beobachtet werden, zeigen bei Analysen in einzelnen Staaten zum Teil deutliche Unterschiede (Tab. 2).

Einer Analyse der Kentucky Cancer Registry zufolge ist bei NEN eine steigende Inzidenz von 3,1/100.000 EW und Jahr im Jahre 1995 auf 7,1/100.000 EW und Jahr im Jahre 2015 zu beobachten. Einen identischen Trend zeigen auch die Daten der SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm des Natio-

Tab. 2 Häufigste Lokalisationen diagnostizierter NEN in verschiedenen Ländern [479]

Land	Beobachtungszeitraum	Fälle	Lokalisation		
			häufigste	zweithäufigste	dritthäufigste
Dänemark	1978 - 1989	1029	Dünndarm 29,4 %	Appendix 17,9 %	Lunge 16,8 %
Deutschland	2004 - 2007	1263	Pankreas 31 %	Dünndarm 22 %	Kolorektum 11,4 %
Italien	2004 - 2007	1203	Pankreas 31 %	Lunge 29 %	Ileum/Rektum 13 %
Kanada	1994 - 2009	5619	Pankreas 25 %	Kolon 22,8 %	Dünndarm 21,6 %
Kentucky (US)	1995 - 2015	6179	Lunge 30,6 %	Dünndarm 16,8 %	Rektum 11,4 %
Österreich	2004 - 2005	265	Magen 23 %	Appendix 21 %	Dünndarm 15 %
Norwegen	1993 - 2004	2030	Dünndarm 25,5 %	Lunge 21 %	Kolon 8 %
Niederlande	2001 - 2010	24.759	Lunge 72,7 %	Appendix 3,9 %	Dünndarm 3,7 %
Schweden	1987 - 2012	7334	Dünndarm 32 %	Appendix 23 %	Lunge 15 %
Spanien	2001 - 2008	907	Pankreas 34 %	Dünndarm 15,6 %	Appendix 9,4 %
Taiwan	1996 - 2008	2187	Rektum 25,4 %	Lunge 20 %	Magen 7,4 %

nal Cancer Institute (NCI) (USA) von 3,96 im Jahre 1995 auf 6,61/100.000 EW und Jahr im Jahre 2011. Im klinischen Krebsregister Chemnitz beträgt die Inzidenzrate 7,1/100.000 EW und Jahr (persönliche Mitteilung Schubotz B et al. 2019).

Die Erstdiagnose liegt meist zwischen dem 50.-70. Lebensjahr, in Deutschland median bei 57 Jahren. Bei Patienten der Altersgruppe der >65-Jährigen stieg die Inzidenz auf ca. 25/100 000 Einwohner und Jahr an. Patienten mit NEN der Appendix und solchen mit genetischem Hintergrund sind deutlich jünger. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Europa liegen für alle NEN zwischen 37-76%. Die 5-Jahres-Überlebensrate der NEN des GEP-Systems betrug im deutschen NET-Register 88 %, das mittlere Gesamtüberleben 285 Monate [1815]. Wichtigste Prognosefaktoren zum Erstdiagnosezeitpunkt sind Merkmale zur Ausdehnung der NEN gemäß TNM-Klassifikation, vor allem der Metastasierungsstatus sowie der Differenzierungsgrad dokumentiert durch das Grading G1|G2|G3 entsprechend dem Anteil proliferierender Zellen nach dem Ki67-Index (MiB1) bzw. der Mitoserate.

Die Häufigkeit von gut differenzierten NET und schlecht differenzierten NEC ist in verschiedenen Organen bzw. Organsystemen unterschiedlich (Tab. 3).

2015 wurde von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) das ENETS-Register gestartet. Inzwischen sind weit über 10.000 Patientendaten multinational in Europa erfasst worden. Bobarth I et al. stellten 2018 zum Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) erste qualitativ hochwertige Ergebnisse vor [328]. Am häufigsten waren NEN des Pankreas mit 26%; gefolgt von NEN des Dünndarms mit 21 %. GEP-NEN sind inzwischen die zweithäufigsten Tumoren des Verdauungssystems nach den kolorektalen Karzinomen. Das Gesamtüberleben aller Patienten mit NEN beträgt ca. 12 Jahre. Das proliferationsbasierte Grading zeigte bei 48 % eine G1-, bei 36 % eine G2- und bei 16 % eine G3-Situation. Fast 27 % der Patienten entwickelten ein Hormonhypersekretionssyndrom, von diesen 80 % ein Karzinoidsyndrom.

Wir erwarten in den nächsten Jahren weitere wertvolle Informationen im Sinne einer Gesundheitsberichterstattung bei NEN für Länder der Europäischen Union.

Tab. 3 Vorkommen von NET und NEC in verschiedenen Organen bzw. Organsystemen [1521].

Organe/Organsysteme	NET	NEC
Hypophyse	häufig	selten
Schilddrüse	häufig	selten
Nebenschilddrüse	häufig	selten
Thymus	häufig	selten
Lunge	selten	häufig
Pankreas	häufig	sehr selten
Ösophagus	sehr selten	häufig
Magen	häufig	selten
Dünndarm	häufig	selten
Appendix	häufig	sehr selten
Kolon	sehr selten	häufig
Rektum	häufig	selten
Urogenitaltrakt	sehr selten	häufig
Haut	sehr selten	häufig

1.3 Molekulargenetische Charakteristika neuroendokriner Neoplasien

Die hohe klinische und pathologische Vielfalt von NEN korrespondiert mit unterschiedlichen genetischen Profilen und epigenetischen Veränderungen auf DNA- und mRNA-Ebene (intra- und intertumorale Heterogenität). Mutationen prägen den Phänotyp des Tumors.

Das genetische Tumorprofil von NEN ist für die Prognoseeinschätzung, die Klassifikation sowie für die Therapieentscheidung und -effektivität bedeutsam.

Wir unterscheiden die häufigen sporadisch auftretenden NET von den selteneren hereditären, familiären NET, die nur im Vorderdarmbereich (foregut) auftreten und denen eine autosomal dominante Keimbahnmutation der ursächlich verantwortlichen Gene zugrunde liegt. Zwischen beiden Gruppen bestehen genetische Unterschiede.

Umfassende molekulargenetische Untersuchungen existieren für NEN des gastroenteropankreatischen (GEP)-Systems, vor allem des Pankreas und Ileums, die exemplarisch dargestellt werden.

GEP-NET sind nicht nur klinisch-pathologisch, sondern auch genetisch untereinander sehr heterogen. Als

Gruppe unterscheiden sie sich jedoch in der genetischen Signatur deutlich von den nicht neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts.

In Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts häufig auftretende Mutationen der Gene KRAS, p53, p16 und DPC4/Smad 4 sind in gut differenzierten GEP-NET nur sehr selten, sodass sie für deren Entstehung wahrscheinlich keine Rolle zu spielen scheinen.

Genomweite Analysen von NET des Pankreas (PNET) zeigen, dass die häufigsten Mutationen die Gene MEN1, DAXX, ATRX, TSC1/TSC2 und PTEN des Chromatin-Remodeling sowie die an der Deregulation des PI3K/mTOR-Signalwegs beteiligten Gene betreffen [1334, 2396, 2427, 2635].

Modellhaft konnten Scarpa A et al. (2017) anhand der Sequenzierung von 102 PNET für deren Pathogenese wichtige genomische Ereignisse, d. h. somatische Mutationen, definieren [2635]. Bei 75 % der PNET ist das MEN1-Gen und bei 24 % sind Gene bzw. deren Genprodukte des mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Signalwegs wie PTEN, DEPDCS, PSPN, TSC1, TSC2) alteriert. Diese Autoren berichteten über vermehrt inaktivierende Mutationen der mTORC1-Repressorgene. Weitere Signalwege, bei denen Veränderungen identifiziert wurden, sind Chromatinmodifikationen MLL3, SETD 2, Veränderungen der Telomerlänge infolge Verlust von DAXX, ATRX sowie Mutationen von DNA-Reparaturgenen MUTYH, CHEK2, BRCA 2 [2396, 2427].

Die Anzahl chromosomaler Alterationen ist bei PNET häufiger als bei gastrointestinalen NET, in verschiedenen PNET aber unterschiedlich ausgeprägt. Wichtig für die Pathogenese von PNET sind Mutationen auf dem MEN1-Gen, wobei ein allelischer Verlust des Wildtyps auf Chromosom 11q13 fast bei allen PNET vorkommt [2336].

Bei NET des Vorderdarms finden sich in hohem Maße im Pankreas wiederkehrende genomische Verluste auf Chromosom 11, ebenso zu 80 % bei MEN1-assoziierten ECL-Zell-NET des Magens und duodenalen NET zu 60 % [949, 1321, 2635].

Darüber hinaus scheinen multiple, in die DNA-Reparatur-Mechanismen involvierte Gene, speziell des Einzelbasenreparaturkomplexes und Elemente des Reparatursystems für Doppelstrangbrüche, wiederholt Mutationen aufzuweisen [2635].

Bei PNET finden sich deutliche genetische Unterschiede zwischen Insulinomen und anderen Entitäten. Insulinome haben eine deutlich niedrigere Anzahl chromosomaler Alterationen als andere PNET. Typisch für Insulinome ist ein Zugewinn von Chromosom 9q34 und ein Zugewinn von Chromosom 22q13.2. Beide sind bereits in einem frühen Stadium der Tumorgenese nachweisbar [1350, 2829]. Für maligne Insulinome sind mehr als 20 chromosomale Veränderungen charakteristisch.

Die Tumorprogression bei PNET, d. h. sowohl der Progressionsweg NET G1/G2 zu G3 als auch eine Progression gemessen am Tumolvolumen und an der Metastasierung sind von zunehmenden zahlreichen genetischen Alterationen gekennzeichnet [3422].

NET des Gastrointestinaltrakts unterscheiden sich von PNET. Bei NET des Dünndarms sind Mutationen wie bei PNET eher selten zu finden. Hier ist das Gen APC häufiger mutiert als bei PNET. Die Mehrzahl genetischer Studien schloss allerdings NET des Ileums ein, für duodenale und jejunale NET ist die Datenlage spärlich. Gerade Letztere zeigen aber eine deutliche molekulare Überlappung mit PNEN. Speziell weisen Gastrinome des Duodenums eine wiederkehrende MEN1-Assoziation als auch ein vergleichbares Methylierungsmuster wie Gastrinome des Pankreas auf [123, 1208, 1828]. Mutationen in ATRX und MEN1 sind bei gut differenzierten NET G1 (Ki67: <3 %) häufiger anzutreffen [2396].

Bei Dünndarm-NEN finden sich im Gegensatz zu PNEN und pulmonalen NEN in 60-80 % wiederkehrende genomische Verluste auf Chromosom 18 und bei ca. 50 % ein Verlust auf Chromosom 9p [949, 2635].

Es treten auch direkte chromosomale Zugewinne des mTOR-Gens und methylierende Deregulierungen der m-TOR-, MAPK- und Src-vermittelten Signaltransduktion auf. Es scheint auch exklusiv die Modulierung von CTNNB1 und seinen Interaktionspartnern zu bestehen [1828, 3439].

Die vorliegenden zyto- und molekulargenetischen Daten sind bei NEN des Dünndarms widersprüchlich. Speziell erschwert ein bisher fehlender Nachweis rekurrenter Treibermutationen die molekulare Charakterisierung [1828]. Dies wird vor allem im Zusammenhang mit der generell niedrigeren Tumormutationslast im Exom von NEN des Dünndarms gegenüber PNEN (0,1 vs. 0,3 Mutationen/kodierende Megabase) disku-

tiert [871, 2635]. Diese niedrige Mutationslast wird anscheinend durch eine gesteigerte Frequenz an amplifizierenden Onkogenen kompensiert.

NEN des Pankreas (PNEN) und Dünndarms weisen aber trotz deutlich divergierender Befunde auf genomischer Ebene ähnliche epigenetische Regulationsmuster auf wie z. B. die Methylierung des RASSF 1A-Promotors [3411].

Außerdem lösen beide Gruppen unter funktionellen Aspekten eine pathologische Aktivierung des mTOR-Signalwegs aus, allerdings durch unterschiedliche Abberationen. Auch eine pathologische Aktivierung des Wnt-Signalwegs unterschiedlichen Ursprungs scheint bei beiden Entitäten zu bestehen, ebenso eine Induktion von miR-196a [1828].

Weiterhin konnten Amplifikationen von EGFR, HER2/neu und PDGFR als potenzielle RAS, PI3K- und Src-vermittelte mTOR-Kooperationspartner identifiziert werden, die bei Metastasierung oft durch global abberierende Methylierungsmuster in ihrer Rezeptorkinaseaktivität unterstützt werden.

MEN 1-assoziierte NET

Patienten mit MEN1 entwickeln NET in den Vorderdarmorganen Pankreas und Duodenum. Im Mittel- und Enddarm kommen NET bei MEN1 nicht vor. Neben PNET kommen gehäuft multiple Gastrin- und Somatostatin-produzierende NET im Duodenum sowie Enterochromaffin-like (ECL) NET des Magens vor [123, 125]. Als initiales Ereignis in der Tumorphathogenese MEN1-assoziiierter NET konnte der Verlust des zweiten Allels des MEN 1-Gens auf dem Chromosomenlocus 11q13 zusätzlich zur bestehenden Keimbahnmutation identifiziert werden. Im Duodenum kennzeichnet dieses Ereignis den Übergang von der G-Zell-Hyperplasie zum G-Zell-Mikroadenom [123].

NEC

In der Familie der NEC sind häufig Zellzyklusgene, die für die Genprodukte TP53, RB1 oder CDKN2A (p16) kodieren, mutiert. Bei pulmonalen NEC finden sich biallelische Inaktivierungen von p53 und RB-1. Für die gelegentlich schwierige morphologische Differenzialdiagnose zwischen NET besonders G3 und NEC kann die immunhistochemische Analyse von p53 zur Unterscheidung für die Routinediagnostik empfohlen werden [1522].

Bestellformular

Ich bestelle verbindlich und kostenpflichtig

____ Exemplare

„Neuroendokrine Tumoren und andere Neubildungen mit Sekretion von Hormonen und hormonähnlichen Substanzen“ (ISBN 978-3-00-076361-8)
von D. Quietzsch und J.-O. Habeck,

zum Preis von **€ 59,00** je Exemplar.

Die Lieferung erfolgt auf Rechnung zzgl. 4,95 € Versandkosten innerhalb Deutschlands.

Rechnungsadresse

Firma / Institution

Name

Straße, Hausnummer

Postleitzahl, Ort

Telefon für Rückfragen

E-Mail für Rückfragen

optional: abweichende Lieferadresse

Bitte senden Sie Ihre Bestellung mit diesem Formular an die
Sächsische Krebsgesellschaft e. V. - Schlobigplatz 23 - 08056 Zwickau
Gern nehmen wir Ihre Bestellung auch per E-Mail in **info@skg-ev.de** entgegen.

Datum, Unterschrift

Die Autoren

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch



1966-1972 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. 1973 Diplom am Institut für Pharmakologie/Toxikologie in Jena. 1972-1977 Facharztausbildung Innere Medizin in Karl-Marx-Stadt. 1977 Promotion an der Humboldt-Universität zu Berlin. 1991 Promotion B zu einem Herzinfarktthema in Berlin, 1992 Umwandlung in Dr. med. habil. an der Universität Leipzig. 1991-1993 Leiter der Städtischen Rehabilitationsklinik für Herz-Kreislauf-Krankheiten in Chemnitz. 1989-1992 Sekretär und Schatzmeister der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft Karl-Marx-Stadt / Chemnitz, seit 1992 Schatzmeister der Sächsischen Gesellschaft für Innere Medizin. 1991-2007 Leiter der Abteilung Internistische Onkologie/Immunologie an der Klinik für Innere Medizin des Klinikums Chemnitz. 1991 Gründungsmitglied des Tumorzentrums Chemnitz und Beiratssprecher. 1992-1996 Vorlesungen am Bildungszentrum des Sächsischen Staatsministeriums für Internisten in Lichtenwalde. 1996 Teilgebietsbezeichnung Hämatologie/Internistische Onkologie in Dresden. Seit 1997 Referent des Intensivkurses Innere Medizin in Dresden. 1999 Verleihung der Lehrbefugnis (Facultas Docendi) und Ernennung zum Privatdozent durch die Universität Leipzig. Seit 1999 ordentliches Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft. Leitung von drei onkologischen Phase-II-Studien und Teilnahme an 20 nationalen Phase-II, III und IV-Studien als Prüfarzt. Betreuung von 18 erfolgreichen Promotionen an den Universitäten Leipzig, Berlin und Gutachter für zwei Promotionen an der Universität Leipzig. 2004 Bestellung zur Prüferkommission für den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an den Universitäten Dresden und Leipzig durch die Landesdirektion Sachsen. 2007 Bestellung als Prüfer und Prüfungsvorsitzender für Kenntnisprüfungen gemäß Bundesärzteordnung durch das Regierungspräsidium Dresden. 2009-2016 Aufbau und Leitung der Zentren für Neuroendokrine Neoplasien und gastrointestinale Stromatumoren im Klinikum Chemnitz sowie 2012-2022 in Oelsnitz/Stollberg. 1999 Wahl in den Vorstand der Sächsischen Krebsgesellschaft, 2001-2006 deren wissenschaftlicher Vorstandsvorsitzender. 2007 Verleihung der Ehrenmitgliedschaft der Sächsischen Krebsgesellschaft. 1977-2023 Erst- und Koautor von 227 Publikationen sowie von 394 Vorträgen, Postern und Vorsitzen auf nationalen, internationalen Tagungen, Symposien und Kongressen.

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Jörg-Olaf Habeck



1972-1978 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1976 Diplom Medizinische Fakultät Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1978 Promotion (Dr. med. – Untersuchungen zum Frequenzspektrum normaler Magen-Darm-Geräusche und zur intraluminalen Fonoenterografie) Medizinische Fakultät Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1990 Promotion B (Dr. sc. med. – Mikroskopische und morphometrische Untersuchungen der peripheren arteriellen Chemorezeptoren bei arterieller Hypertension mit besonderer Berücksichtigung des Glomus caroticum der spontan hypertonen Ratte des OKAMOTO-AOKI-Stammes (SHR) Medizinische Fakultät Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1991 Research Fellowship Department of Anatomy Universität Leicester (UK). 1994 Umwandlung in Dr. med. habil. an der Universität Leipzig. 2000 Verleihung der Lehrbefugnis (Facultas Docendi) und Ernennung zum Privatdozenten durch die Universität Leipzig. 1978-1983 Facharztausbildung (Pathologische Anatomie) am Institut für Pathologie des Bezirkskrankenhauses Karl-Marx-Stadt. 1996-2011 Chefarzt des Institutes für Pathologie am Klinikum Chemnitz. 2011-2016 Pathologe in eigener Niederlassung. 2003-2015 Mitglied der Facharztprüfungskommission Pathologie der Sächsischen Landesärztekammer. 2008 Referenzpathologe im Mammographie-Screening-Programm für Sachsen und Sachsen-Anhalt i.A. des Referenzzentrums Berlin. 2016-2020 Mitglied des Beirates der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP GmbH) im Auftrag des Bundesverbandes Deutscher Pathologen. 1978-2023 Erstautor von 52 wissenschaftlichen Publikationen.