

## Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren

Aurel Perren<sup>a</sup> Anja Schmitt<sup>a</sup> Paul Komminoth<sup>b</sup> Martin Anlauf<sup>c</sup> Günter Klöppel<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern,

<sup>b</sup> Institut für Pathologie, Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz

<sup>c</sup> Institut für Pathologie, Universität Düsseldorf,

<sup>d</sup> Institut für Pathologie, Technische Universität München, Deutschland

### Schlüsselwörter

Neuroendokriner Tumor · TNM-Stadium · WHO-Klassifikation

### Keywords

Neuroendocrine tumor · TNM staging · WHO classification

### Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumoren (NET) können in praktisch allen Organen auftreten. Ihre Biologie weist Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede in Abhängigkeit von der Organlokalisation, der Histopathologie, der endokrinologischen Symptomatik und dem hereditären Hintergrund auf. Eine einheitliche Nomenklatur hinsichtlich Klassifikation, Graduierung und Stadieneinteilung dieser Tumoren ist Voraussetzung für die Prognoseabschätzung, das klinische Vorgehen, die Vergleichbarkeit internationaler Studien und die Erarbeitung von standardisierten Therapieschemen. Die Anwendung der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Tumor-Lymphknoten-Metastase (TNM)-Stadieneinteilung für alle NET ist hierfür von entscheidender Bedeutung. Die gegenwärtige Existenz zweier konkurrierender TNM-Einteilungen (Europäische Neuroendokrine Tumorgesellschaft (ENETS) und American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)) ist unglücklich und erfordert eine vermehrte Aufmerksamkeit der Pathologen und Kliniker bei der abschließenden Klassifikation und Prognoseabschätzung eines NET.

### Summary

*Classification of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*

Neuroendocrine tumors (NET) can arise in almost all organs. They share several biological features; however, they also differ depending on tumor localization, histopathology, functional activity, and hereditary background. A uniform nomenclature regarding classification, grading, and staging of these rare tumors is therefore mandatory to allow comparison of different international studies and the development of standardized therapy guidelines. The application of the World Health Organization (WHO) classification and the tumor, node, metastasis (TNM) staging is therefore recommended for all NET. The current existence of 2 competing TNM classifications (European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)) is unfortunate and requires special attention of pathologists and clinicians in the definite classification and prognostic prediction of a NET.

### Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) treten am häufigsten im Gastrointestinaltrakt und in der Lunge auf. Sie entstehen aus Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems. Diese

Zellen liegen einzeln oder in kleinen Gruppen verstreut im Bereich der Bronchien, des Gastrointestinaltrakts, des Pankreas, der Gallenwege, des Urogenitaltraktes und der Haut. Die meisten der neuroendokrinen Zellen liegen im gastroenteropankreatischen (GEP) System, das damit das größte

endokrine Organsystem im Körper darstellt. Neuroendokrine Zellen zeichnen sich durch Ähnlichkeiten mit Neuronen aus. Sie produzieren und speichern regulatorische Neuropeptide/Hormone, die stimulusabhängig an ihre Umgebung und ins Blut abgegeben werden. NET sind durch den Erhalt dieses Phänotyps mit Ähnlichkeiten zu Neuronen definiert.

### Gemeinsamkeiten der NET des gastrointestinalen Systems

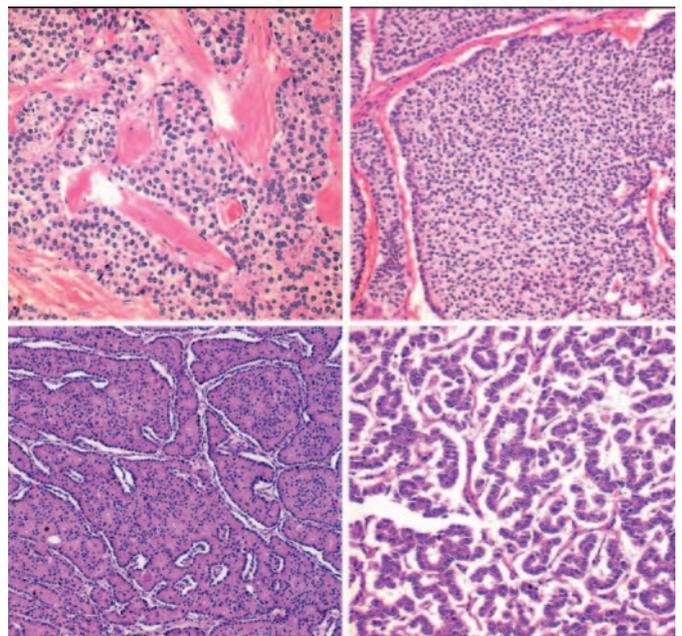
#### Diagnosestellung

Die klinische Präsentation von NET ist hoch variabel, insbesondere was die systemischen Reaktionen auf eine unkontrollierte Hormonsekretion betrifft. Etwa die Hälfte der NET führen aufgrund einer unkontrollierten Sekretion von Hormonen zu klinischen Syndromen; diese Tumoren werden als funktionell aktiv bezeichnet. Funktionell nicht aktive NET führen hingegen aufgrund ihres lokalen Wachstums zu klinischen Symptomen. So kann zum Beispiel eine Kompression des Ductus choledochus durch einen NET der Ampulle zu einem Ikterus führen [1].

Die histopathologische Untersuchung von Tumorgewebe sichert die Diagnose eines NET [2, 3]. NET weisen eine Reihe unterschiedlicher Wachstumsmuster auf: Während ileale NET meist ein insuläres Wachstumsmuster mit solidem oder kribriformem Aufbau zeigen, ist das morphologische Spektrum, und in Abhängigkeit davon auch das Spektrum der Differenzialdiagnosen, bei endokrinen Pankreastumoren (PET) größer: Hier ist ein trabekuläres, pseudoacinäres, pseudoglanduläres oder gyriformes Wachstumsmuster möglich (Abb. 1). Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems behalten die phänotypische Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression von Markern wie Synaptophysin und Chromogranin-A. Synaptophysin ist unabhängig von einer Hormonproduktion der jeweiligen neuroendokrinen Zelle in den kleinen vesikulären Granula innerhalb des Zytoplasmas nachweisbar. Chromogranin-A hingegen ist ein Protein der großen neurosekretorischen Granula und wird zusammen mit dem jeweils sezernierten Hormon in die Umgebung und/oder ins Blut abgegeben. Der immunhistochemische Nachweis dieser Proteine bestätigt den neuroendokrinen Phänotyp und ist somit Grundlage für die Diagnose eines NET [4].

In Abhängigkeit von der klinisch-pathologischen Fragestellung können auch zellspezifische Strukturproteine und Hormone wie Gastrin, vesikuläre Monoamintransporter (VMAT1 und VMAT2), Insulin, Somatostatin, Glukagon, Serotonin und andere nachgewiesen werden. Zur Eingrenzung des Ursprungsorgan eines metastasierten NET unbekanntes Ursprungs ist die Untersuchung von Transkriptionsfaktoren wie Cdx-2 (intestinal), Ttf-1 (pulmonal) und Isl-1 (pankreatisch) möglich [5].

Die Wertigkeit zusätzlicher prognostischer Marker, wie z.B. die Expression von Zytokeratin 19 bei PET, ist aufgrund der unsicheren Datenlage noch nicht Standard [6].



**Abb. 1.** Histologie und Immunhistochemie endokriner Tumoren. Abbildungen 4a–d zeigen ein Spektrum der Wachstumsmuster endokriner Tumoren (Hämatoxylin-Eosin): **a** trabekulär; **b** solide; **c** nestförmig; **d** gyriform.

#### WHO-Klassifikation 2004

1995 wurde von Capella et al. [7] eine Klassifikation der NET unter Berücksichtigung ihrer morphologischen, funktionellen und biologischen Eigenschaften vorgeschlagen. Basierend auf dieser Arbeit ist 2004 die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation endokriner Tumoren entwickelt worden. Auch hier handelt es sich um eine morpho-funktionelle Klassifikation, die zwischen einem hoch differenzierten NET, einem hoch differenzierten NET unklarer Dignität, einem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom (NEK) und einem gering differenzierten NEK unterscheidet. Diese Einteilung basiert auf der Tumorgöße, der proliferativen Aktivität (MIB-1-Index und Mitosezahl), dem Ausmaß der Invasion, dem Vorhandensein von Gefäßeinbrüchen und dem Vorhandensein von Metastasen (Tab. 1). Die Kriterien Größe und Ausmaß der Invasion sind in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors definiert. Unter der Gruppe der hoch differenzierten NEK finden sich jedoch Karzinome mit deutlich unterschiedlicher Progressionsgeschwindigkeit, sodass insbesondere hier eine zusätzliche Stratifizierung notwendig ist.

#### TNM-Klassifikation

Von der Europäischen Neuroendokrinen Tumorgesellschaft (ENETS) wurde in zwei Consensus-Treffen eine Tumor-, Lymphknoten, Metastase (TNM)-Klassifikation für die NET des Verdauungstrakts erarbeitet [8, 9]. Dies sind die ersten für NET spezifischen TNM-Klassifikationen, die den biologischen Unterschieden zu gastrointestinalen Adenokarzinomen Rechnung tragen.

**Tab. 1.** Prognostische Klassifikation der NET des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas

Risiko einer Progression	Metastasen	Invasion der M. propria	Größe	Grading ENETS	MIB-1/Ki-67-Index, %	Histologische Differenzierung nach WHO	WHO 2004
<b>Gastrointestinaltrakt</b>							
Sehr geringes Risiko	–	–	≤1 cm <sup>a</sup>	G1	<2	hoch differenziert	NET
Mäßiges Risiko	–	–	≤2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NET ub
Hohes Risiko	+	+ <sup>b</sup>	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NEK
Sehr hohes Risiko	+	+	alle	G3	>20	niedrig differenziert	pd NEK
<b>Pankreas</b>							
Sehr geringes Risiko	–	–	≤2 cm	G1	<2	hoch differenziert	NET
Mäßiges Risiko	–	–	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NET ub
Hohes Risiko	+	+	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NEK
Sehr hohes Risiko	+	+	alle	G3	>20	niedrig differenziert	pd NEK

<sup>a</sup>Ausnahme: Maligne duodenale Gastrinome sind meist <1 cm und auf die Submukosa beschränkt.  
<sup>b</sup>Ausnahme: Benigne NET der Appendix infiltrieren meist die M. propria.  
NET ub = NET mit «uncertain behavior»; NEK = neuroendokrines Karzinom; pd NEK = «poorly differentiated» neuroendokrines Karzinom.

Aufgrund der Tumorgröße und Invasionstiefe wird das T-Stadium ermittelt. Bei PET hat sich ein Größen-Cut-off von 2 cm etabliert und wurde deshalb in die TNM-Stadieneinteilung aufgenommen (Tab. 2). In den folgenden Jahren wurden die Klassifikationsvorschläge für Vorderdarm-NET, insbesondere für die PET, durch mehrere retrospektive Studien in ihrer Relevanz betreffend der Prognose bestätigt [10–14].

2009 erschien die 7. Auflage der American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) TNM-Klassifikation der wichtigsten malignen Tumoren [15]. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Auflagen wurde auch hier der Notwendigkeit einer Stadieneinteilung für NET Rechnung getragen. Die 7. Auflage der UICC TNM-Klassifikation übernimmt für viele Organlokalisationen im Wesentlichen die von der ENETS vorgeschlagene TNM-Klassifikation, jedoch ergeben sich erheblich Unterschiede für die Appendix und das Pankreas [16].

Es wurden keine Daten veröffentlicht, die diese Unterschiede für die beiden Lokalisationen rechtfertigen würden. Daraus resultiert für die Appendix und das Pankreas, dass zwei parallele TNM-Systeme existieren, die sich unter identischer TNM-Bezeichnung prognostisch deutlich unterscheiden. Diese Diskrepanz wird einerseits zu Verwirrung führen und es andererseits erschweren, Verlaufs- und Therapiestudien zu vergleichen.

Die Hauptunterschiede zwischen den beiden TNM-Klassifikationen liegen in der Definition der T-Stadien von NET des Pankreas und der Appendix (Tab. 2 und 3). Bei pankreatischen NET wendet die AJCC/UICC dieselben Kriterien wie für exokrine Karzinome an. Die Invasion des peripankreati-

schen Fettgewebes unterscheidet hier zwischen pT2 und pT3, unabhängig von der Größe des Tumors. Dies ist in der Praxis für den Pathologen jedoch schwierig zu definieren und wird vermutlich zu großen Inter-Observer-Variationen führen. Die Veröffentlichung einer Studie, die die Überlegenheit der ENETS-Klassifikation gegenüber der AJCC/UICC-Klassifikation für pankreatische NET zeigen wird, ist in Vorbereitung und wird voraussichtlich 2010 publiziert.

Für die Appendix unterscheiden sich die beiden TNM-Klassifikationen der ENTS und UICC erheblich (Tab. 2 und 3): Die Invasion des Mesenteriolons wird in der AJCC/UICC-Klassifikation nicht berücksichtigt. Hingegen wird die Infiltration von Coecum und Ileum stadiumrelevant definiert, obwohl beides eine Rarität für diesen NET ist. In den restlichen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts sind sich die beiden TNM-Klassifikationen bis auf kleine Details sehr ähnlich.

Dieses Dilemma von zwei konkurrierenden Klassifikationen für diese beiden Lokalisationen wird nur durch zukünftige Studien gelöst werden können. Bis dahin ist für die Pathologie und Klinik wichtig, über beide Klassifikationen informiert zu sein. Wir empfehlen, bei der TNM-Stadieneinteilung von NET der Appendix und des Pankreas die angewandte Klassifikation zu spezifizieren oder gar beide Klassifikationen anzuwenden.

#### Grading

In der WHO-Klassifikation wurde aufgrund der mitotischen Aktivität zwischen hoch differenzierten NET und wenig differenzierten NEK unterschieden. Der Cut-off war 10 Mito-

**Tab. 2.** ENETS-TNM-Klassifikation

<i>Magen</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	In-situ-Tumor/Dysplasie (Durchmesser <0,5 mm)
T1	Invasion von Lamina propria oder Submukosa und Durchmesser <1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Subserosa oder Durchmesser >1 cm
T3	Durchbruch der Serosa
T4	Invasion von benachbarten Organen
<i>Duodenum</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser <1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser >1 cm
T3	Invasion von Pankreas, Retroperitoneum oder Subserosa
T4	Invasion von Peritoneum oder anderen Organen
<i>Pankreas</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	beschränkt auf das Pankreas, <2 cm
T2	beschränkt auf das Pankreas, Größe 2–4 cm
T3	beschränkt auf das Pankreas, Größe >4 cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang
T4	Infiltration großer Gefäße (Truncus coeliacus oder Mesenterica superior), Magen, Milz, Kolon, Nebenniere
<i>Ileum</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser ≤1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser >1 cm
T3	Invasion von Subserosa
T4	Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe
<i>Appendix</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Durchmesser <1 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria
T2	Durchmesser <2 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria und/oder minimale (< 3 mm) Invasion der Subserosa/Mesoappendix
T3	Durchmesser > 2 cm und/oder ausgedehnte (>3 mm) Invasion von Subserosa/Mesoappendix
T4	Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe
<i>Kolon und Rektum</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa
T1a	Durchmesser <1 cm
T1b	Durchmesser 1–2 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser >2 cm
T3	Invasion von Subserosa, perikolischem oder perirektalem Fettgewebe
T4	Invasion umgebender Organe oder Perforation der Serosa
<i>Alle Lokalisationen</i>	
NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen
<i>Fernmetastasen</i>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tab. 3.** UICC/AJCC-Klassifikation

<i>Pankreas</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	beschränkt auf das Pankreas, <2 cm
T2	beschränkt auf das Pankreas, >2 cm
T3	extrapankreatische Ausbreitung, ohne Infiltration großer Gefäße (Truncus coeliacus oder Mesenterica superior)
T4	Infiltration großer Gefäße
<i>Appendix</i>	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1a	Durchmesser ≤1 cm
T1b	Durchmesser 1–2 cm
T2	Durchmesser >2–4 cm; oder Invasion des Coecums
T3	Durchmesser >4 cm; oder Invasion des Ileums
T4	Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe

sen/10 HPF (high power field) [17]. Im Rahmen der oben bereits erwähnten ENETS-Konsensus-Konferenzen wurde, basierend auf dem Ki-67(MIB-1)-Index und/oder dem histologischen Nachweis von Mitosen ein einheitliches proliferationsbasiertes Grading von NET vorgeschlagen [8, 9] (Tab. 4). Für pankreatische NET hat sich dieser Vorschlag in einigen Studien als prognostisch relevant erwiesen, in einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde jedoch eher ein Cut-off von 5% als prognostisch bedeutsam beschrieben. Einiges Augenmerk bei einer möglichen Revision muss auch der praktischen Anwendbarkeit der Zählmethode entgegengebracht werden. Klinisch-pathologisch zeigt es sich als Problem, dass die Gruppe der G2-Karzinome mit einer Proliferationsrate von 2–20% einer sehr heterogenen Gruppe entspricht. Wir empfehlen daher, eine präzise Angabe zur Proliferation eines definierten NET in die kritische Wertung des pathologischen Befundes mit aufzunehmen (z.B. G2; 15% MIB-1-Proliferationsindex). Die Erarbeitung eines präziseren proliferationsbasierten Gradings wird Gegenstand weiterer Studien sein.

### Organ- und funktionsabhängige Besonderheiten

#### Magen

Gastrische NET können in 4 biologisch relevanten Konstellationen auftreten [18]:

- Typ I gastrische NET sind mit ca. 70% der häufigste Typ von gastrischen NET. Diese Tumoren treten im Rahmen einer atrophischen Korpusgastritis (insbesondere bei Frauen, gehäuft in der 5.–7. Lebensdekade) auf. Es handelt sich um multifokal auftretende Tumoren, ausgehend von einer Hyperplasie Enterochromaffin-ähnlicher Zellen (ECL-Zellen) infolge einer Hypergastrinämie. Die Prognose dieser NET ist exzellent. Lymphknotenmetastasen

**Tab. 4.** Grading von NET

Grad	Mitose-Zahl (10 HPF) <sup>a</sup>	MIB-1-Index, % <sup>b</sup>
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

<sup>a</sup>10 HPF (high power field) = 2 mm<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Zur Bestimmung wird empfohlen, 3 × 100 Zellen im Bereich der stärksten Proliferation auszuzählen.

sind sehr selten (<2–5%) und sind lediglich bei größeren Tumoren (>2 cm) mit Infiltration der Muscularis propria und/oder bei Angioinvasion zu erwarten.

- Typ II gastrische NET treten bei MEN1-Patienten (multiple endokrine Neoplasie Typ 1) vor dem Hintergrund eines Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) auf. Auch hier findet sich eine Hypergastrinämie, bedingt durch die unkontrollierte Gastrin-Sekretion eines meist duodenalen NET. Auch diese ECL-Zell-Tumoren des Magens treten auf dem Boden einer ECL-Zell-Hyperplasie auf und sind multipel. Lymphknoten-Metastasen sind selten, solange die Tumoren kleiner als 1 cm sind.
- Typ III gastrische NET sind sporadisch auftretende, solitäre NET des Magens. Sie sind oft größer als 2 cm, zeigen ein lokal infiltratives Wachstum und eine Proliferationsrate von >2%. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind somit in vielen Fällen Lymphknotenmetastasen nachweisbar.

Die gering differenzierten NEK des Magens sind von den hoch differenzierten NET abzugrenzen. Es handelt sich meist um kleinzellige, seltener großzellige NEK, die zum Zeitpunkt der Diagnose meist ausgedehnt metastasiert sind.

#### Duodenum und Ampulle

Duodenale NET, die aufgrund einer unkontrollierten Gastrin-Sekretion zu einem ZES führen, werden als Gastrinome bezeichnet. Die Gastrin-induzierte Säureproduktion im Magen kann zu multiplen gastrischen und duodenalen Ulzera und zu einer schweren therapieresistenten Refluxösophagitis führen; in bis zu 20% der Fälle kann jedoch eine Diarrhö alleiniges Symptom sein. Gastrinome treten meist im proximalen Duodenum auf und sind klein (0,8 cm im Durchmesser). Im Rahmen einer MEN1-Erkrankung (1/3 der Gastrinome) sind die Tumoren deutlich kleiner. Sie liegen multipel vor und treten vor dem Hintergrund einer G-Zell-Hyperplasie auf. Peripankreatische Lymphknotenmetastasen können als Primärtumor fehlinterpretiert werden [19]. Obwohl die Primärtumoren sehr klein sind, haben Gastrinome zum Zeitpunkt der Primärdiagnose meist bereits zu Metastasen geführt.

Gastrin produzierende NET des Duodenums ohne Symptome eines ZES werden nicht als Gastrinome bezeichnet. Sie sind definitionsgemäß den nicht funktionellen NET des Duodenums zuzuordnen. Sie sind etwa gleich häufig wie

Gastrinome, scheinen aber einen indolenteren Verlauf aufzuweisen [20].

Somatostatin produzierende, nicht funktionelle duodenale NET treten meist im Bereich der Papille auf und sind oft mit einer Neurofibromatose Typ 1 assoziiert [21]. Weitere Tumorentitäten, wie z.B. gangliozytische Paragangliome, sind Raritäten [21].

### *Pankreas*

Nur etwa 1–2% der klinisch relevanten Pankreastumoren sind NET [17]. Aufgrund verbesserter Bildgebung nimmt jedoch die Inzidenz der kleinen, funktionell nicht aktiven NET zu. Bei kompletter histologischer Aufarbeitung des Pankreas werden endokrine Mikrotumoren in einer Häufigkeit von 0,4–1,5% beschrieben [22, 23].

Etwa 50% der PET führen zu einem klinischen Syndrom aufgrund einer inadäquaten Hormonsekretion, sind also funktionell aktiv. Insulinome sind die häufigsten funktionell aktiven PET (ca. 70%), wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Ratio 3:2) [24]. Insulinome sind meist klein (Durchmesser zwischen 0,5 und 2 cm). Eine hohe Dichte von GLP1-Rezeptoren ermöglicht seit kurzem eine nuklearmedizinische Darstellung von okkulten Tumoren [25]. Nur etwa 10% der Insulinome sind bei Diagnosestellung metastasiert.

Gastrinome liegen an zweiter Stelle der funktionell aktiven PET (ca. 20%) und treten etwas häufiger bei Männern auf. Im Gegensatz zu duodenalen Gastrinomen sind pankreatische Gastrinome deutlich größer und häufiger mit Lebermetastasen assoziiert.

VIPome, Glukagonome und Somatostatinome sind Raritäten, ebenso wie adrenocorticotropes Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) produzierende Tumoren, die zum Krankheitsbild der Akromegalie oder des Cushing-Syndroms führen. Kennzeichen des VIPoms sind eine ausgeprägte wässrige Diarrhö durch Sekretion von vasoaktivem intestinalen Polypeptid. Exsikose und eine ausgeprägte Hypokalämie können daraus resultieren. Das Vorliegen eines nekrolytischen migratorischen Erythems, zum Teil vergesellschaftet mit einem Diabetes mellitus, Polyglobulie und rezidivierenden Thrombosen, ist richtungweisend für ein Glukagonom. Ob ein Somatostatinom-Syndrom existiert, ist fraglich geworden [21]. Alle diese Tumoren zeigen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose oft Lebermetastasen.

Klinisch relevante funktionell inaktive PET weisen eine Prävalenz von 0,2–2/1 Mio. Einwohner auf [17]. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind 60–80% dieser Tumoren bereits metastasiert. Die Diagnose erfolgt aufgrund unspezifischer Oberbauchbeschwerden, in fortgeschrittenen Tumorstadien auch aufgrund von Abdominalschmerzen, Nausea, Gewichtsverlust oder Ikterus. Manchmal werden PET auch zufällig durch den Einsatz bildgebender Methoden bei subjektiver Beschwerdefreiheit entdeckt. Trotz fehlender hormoneller Syndrome können in diesen Tumoren immunhistochemisch oft verschiedene Peptidhormone wie z.B. Glukagon oder pan-

kreatisches Polypeptid (PP) nachgewiesen werden. PET treten zu ca. 10% im Rahmen einer familiären Tumorerkrankung auf, insbesondere einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1, einer Von Hippel-Lindau-Erkrankung, einer Neurofibromatose Typ 1 oder einer tuberösen Sklerose [26].

### *Ileum*

NET des Ileums betreffen Männer und Frauen in gleicher Häufigkeit. Das terminale Ileum ist die häufigste Lokalisation. In bis zu 30% liegen diese Tumoren multipel vor [27, 28]. Im Gegensatz zu NET des Magens, Duodenums und Pankreas besteht keine Assoziation mit familiären endokrinen Tumorerkrankungen.

Ist ein NET des Ileums weniger als 1 cm groß und zeigt keine Infiltration der Muscularis propria, werden Lymphknotenmetastasen in bis zu 5% der Fälle beobachtet. Bei ilealen NET, die größer als 2 cm sind, finden sich in 85–100% Lymphknotenmetastasen und oft auch Lebermetastasen [29]. Selten können auch sehr kleine Primärtumoren (<5 mm) zur Metastasierung führen. Regionale Lymphknotenmetastasen sind mit einer ausgedehnten mesenterialen Sklerose assoziiert, die zu einer intestinalen Obstruktion führen kann. Die hormonelle Symptomatik eines Karzinoid-Syndroms tritt bei etwa 20–30% der Patienten mit Lebermetastasen auf [30] und besteht aus Flush-Anfällen, Diarrhö (etwa 70–90%) und anfallsweiser Bronchokonstriktion (etwa 20%). Im Verlauf der Erkrankung kann sich eine Karzinoid-Herzerkrankung entwickeln, bestehend aus Endokardfibrose mit Trikuspidal- und Pulmonalinsuffizienz.

### *Appendix*

Die meisten hoch differenzierten NET der Appendix werden zufällig im Rahmen einer Appendektomie entdeckt und sind in der Appendixspitze lokalisiert. Diese NET mit weniger als 1 cm Durchmesser und ohne Angioinvasion haben eine exzellente Prognose. Eine Größe von >2 cm, Lokalisation an der Appendix-Basis mit inkompletter Resektion und ausgedehnte Invasion der Mesoappendix sind mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert. In einem solchen Tumorstadium wird eine Hemikolektomie rechts empfohlen [3]. Ein Karzinoid-Syndrom bedingt durch einen metastasierten NET ist eine Rarität.

Becherzell-Karzinome (gemischte endokrin-exokrine Karzinome) der Appendix ähneln im klinischen Verhalten den Adenokarzinomen des Intestinaltraktes. Sie weisen ein deutlich höheres Malignitätspotenzial als ileale NET auf [31].

### *Kolon*

Bei NET des Kolons handelt es sich selten um hoch differenzierte Tumoren, sondern um gering differenzierte NEK. Klinisch manifestieren sie sich ähnlich wie Adenokarzinome durch Diarrhö, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutung oder Gewichtsverlust. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen oft bereits Lebermetastasen vor. Histologisch können

großzellige von kleinzelligen Formen unterschieden werden, die gelegentlich auch in Kombination mit Adenokarzinomen als gemischte endokrin-exokrine Karzinome in Erscheinung treten. Diese Tumoren sind prognostisch ungünstig.

### Rektum

Hoch differenzierte NET im Rektum werden aufgrund vermehrter Kolonoskopien häufiger entdeckt und imponieren endoskopisch als kleine bewegliche Polypen. Bei einer Größe von <1 cm weisen sie ein sehr geringes Metastasierungsrisiko

von unter 3–4% auf [32]. Diese NET sind häufig negativ für Chromogranin-A, immunhistochemisch lassen sich die Hormone von L-Zellen (Glukagon, PP und/oder Glyzentin) nachweisen. Diese Tumoren sind funktionell inaktiv.

### Disclosure

The authors have declared no conflict of interest. A. Perren participated at Novartis and Pfizer advisory boards.

### Literatur

- Jensen RT, et al.: Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006;84:165–172.
- de Herder WW, et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors part 1 – stomach, duodenum and pancreas. *Neuroendocrinology* 2006;84:151–216.
- de Herder WW, et al.: ENETS consensus guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors part 2 – midgut and hindgut tumors. *Neuroendocrinology* 2008;87:5–46.
- Kloppel G, et al.: 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* 2009;90:162–166.
- Schmitt AM, et al.: Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:420–425.
- Schmitt AM, et al.: WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1677–1682.
- Capella C, et al.: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547–560.
- Rindi G, et al.: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395–401.
- Rindi G, et al.: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757–762.
- Ekeblad S, et al.: Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008;14:7798–7803.
- Fischer L, et al.: Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008;95:627–635.
- Pape UF, et al.: Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256–265.
- Scarpa A, et al.: Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23:824–833.
- La Rosa S, et al.: Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40:30–40.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours*, ed 7. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009.
- Kloppel G, et al.: The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456:595–597.
- Heitz P, et al.: *Tumours of the endocrine pancreas*; in DeLellis R, et al. (eds): *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon, IARC Press, 2004.
- Rindi G, et al.: ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532–542.
- Anlauf M, et al.: Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1101–1105.
- Anlauf M, et al.: Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006;12:5440–5446.
- Garbrecht N, et al.: Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:229–241.
- Grimelius L, Hultquist GT, Stenkvist B: Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975;365:275–288.
- Kimura W, Kuroda A, Morioka Y: Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991;36:933–942.
- Service FJ, et al.: Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417–429.
- Christ E, et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4398–4405.
- Anlauf M, et al.: Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007;451(suppl 1):S29–S38.
- Peck JJ, et al.: Carcinoid tumors of the ileum. *Am J Surg* 1983;146:124–132.
- Burke AP, et al.: Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086–1093.
- Stinner B, et al.: Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183–188.
- Marshall JB, Bodnarchuk G: Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:123–129.
- Plockinger U, et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20–30.
- Ramage JK, et al.: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31–39.