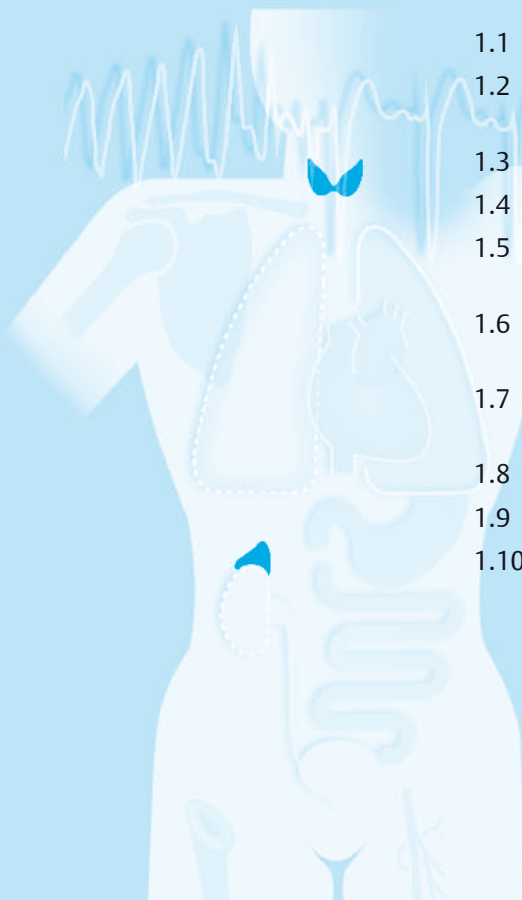


1 Endokrinologie und Stoffwechsel

- 1.1 Einführung in die Endokrinologie – 2
- 1.2 Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse – 5
- 1.3 Erkrankungen der Schilddrüse – 19
- 1.4 Erkrankungen der Nebenniere – 43
- 1.5 Endokrin aktive Tumoren des Gastrointestinaltraktes – 61
- 1.6 Hypogonadismus des Mannes und Gynäkomastie – 70
- 1.7 Calcium- und Phosphatstoffwechsel – 74
- 1.8 Diabetes mellitus – 90
- 1.9 Porphyrie – 116
- 1.10 Metabolisches Syndrom, Adipositas, Hyperurikämie und Fettstoffwechselstörungen – 121





Nachbehandlung und Prognose

Eine systematische **Nachsorge** ist postoperativ dringend notwendig, da eine Rezidivgefahr des sporadischen Phäochromozytoms besteht, sich ein malignes Phäochromozytom entwickeln und auch der Blutdruck nicht normalisieren kann. Nachsorgeuntersuchungen müssen postoperativ zunächst in einem Abstand von drei bis sechs Monaten und dann einmal jährlich erfolgen; als Basisprogramm werden dabei eine Blutdruckkontrolle, die Bestimmung der Metanephrine im Serum/Urin bzw. der Katecholamine im Urin und die Abdomen-Sonographie durchgeführt.

Die **5-Jahres-Überlebensrate** beträgt bei einem benignen Phäochromozytom ungefähr 95 % und bei einem malignen etwa 45 %. Entscheidend sind vor allem die Klassifikation des Phäochromozytoms und das postoperative Blutdruckverhalten. Hinsichtlich des Blutdrucks kann von einer Normalisierung bei etwa 70 % der Fälle ausgegangen werden, wobei die Patienten mit einer präoperativen intermittierenden Hypertonie eine bessere Prognose besitzen.

1.5 Endokrin aktive Tumoren des Gastrointestinaltraktes

U.-F. Pape, A. Sturm, B. Wiedenmann
(Frühere Bearbeitung: F. Jockenhövel)

Einleitung, Epidemiologie und Einteilung

Endokrin aktive Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-System) stammen von endokrinen Zellen des Endoderms ab, die – mit Aus-

nahme der Langerhans-Inseln des Pankreas – nicht als parenchymatöse endokrine Organe sondern als **diffuses endokrines System** (DES) des GEP-Systems zusammengefasst werden (früher u. a. als APUD-System bezeichnet; „**a**mine **p**recursor **u**p-take and **d**ecarboxylation“). Die Zellen des DES stellen insgesamt das größte endokrin aktive System des menschlichen Organismus dar. Die davon abgeleiteten Tumoren des GEP-Systems zeigen Charakteristika endokriner Organe wie regulierte Exozytose von Peptidhormonen (z. B. Gastrin, Insulin) und Neurotransmittern (z. B. Serotonin). Sie teilen diese zellbiologischen Eigenschaften mit Neuronen, worauf der Begriff der **neuroendokrinen Tumoren (NET)** beruht, ohne pathogenetische Assoziation zu Tumoren neuronalen Ursprungs.

Die jährliche Inzidenz liegt bei 1–2/100 000 unabhängig von der Primärlokalisierung oder Funktionalität (Tab. 1.39) sowie dem Metastasierungsmuster (Tab. 1.40). Ein hormonell bedingtes, klinisch manifestes **Hypersekretionssyndrom** (= **Funktionalität**; Tab. 1.41) kommt in etwa 25–50 % der Fälle vor, d. h. ca. 50 % der NET sind klinisch nonfunktionell. Zweitneoplasien treten mit einer Häufigkeit von bis zu 10 % auf.

Pathophysiologie und histopathologische Klassifikation

Neuroendokrine Tumoren des GEP-Systems exprimieren exozytoseassoziierte Moleküle ihrer normalen endokrinen Vorläuferzellen wie **Chromogranin A**, das auch als Tumormarker im Serum eine Rolle spielt, und **Synpatophysin**. Die bislang beschriebenen Pathomechanismen (Wachstumsfaktoren, veränderte Signal-

Tabelle 1.39 Einteilungskriterien der GEP-NET

Merkmal	Einteilungskriterium
1. Primärtumorlokalisation	<i>Vorderdarm:</i> Thymus, Bronchialsystem, Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas <i>Mitteldarm:</i> Jejunum, Ileum, Zökum, Appendix, Colon ascendens <i>Hinterdarm:</i> Colon transversum, descendens, sigmoideum, Rektum
2. Primärtumorgroße	< 1 cm, 1–2 cm, > 2 cm
3. Metastasierungsmuster	Lymphknotenmetastasen (regionär, Fernmetastasen) Organmetastasen (v. a. Leber, Peritoneum usw.)
4. Differenzierungsgrad	hoch differenziert niedrig differenziert
5. Hormonproduktion	nonfunktionell (klinisch nicht manifest) funktionell: Karzinoidsyndrom, Gastrinom, Insulinom usw.
zusätzlich: Genetik	sporadisch hereditär: MEN-1-Syndrom

Tabelle 1.40 Primärtumorlokalisation und Metastasierungshäufigkeit bei NET im Gastrointestinaltrakt

Lokalisation	Häufigkeit
Primärtumoren	
Dünndarm (v.a. Ileum)	20–35%
Appendix	5–30%
Bronchialsystem	8–30%
Pankreas	3–28%
Rektum	4–20%
Magen	5–10%
unklarer Primärtumor	≈ 10%
Metastasen	
Lymphknoten	≈ 80%
Leber	≈ 70%
Peritoneum	≈ 20%
Knochen	≈ 10%
weitere intraabdominelle Organe	bis 7%
Lunge	bis 10%
ZNS	bis 3%

transduktion, Angiogenese), die zur neoplastischen Entartung neuroendokriner Zellen führen, sind vielfältig und ihr Stellenwert insbesondere bei den häufigen sporadischen NET im Einzelfall nicht gesichert.

Bei entsprechender klinischer Symptomatik (Tab. 1.41) sollten neben diesen allgemeinen und unspezifischen neuroendokrinen Markermolekülen auch die **spezifischen Hormonprodukte** der NET sowohl immunhistologisch (in gespeicherter Form, z. B. als Präproinsulin) als auch als aktives Hormon im Serum (z. B. Gastrin, Insulin) oder als Abbauprodukt im Urin (z. B. 5-HIES als Abbauprodukt von Serotonin) nachgewiesen werden. Da die Zellen des DES als terminal differenziert gelten und daher normalerweise nicht mehr proliferieren, fehlt bei ihnen immunhistologisch z. B. der **Proliferationsmarker Ki67**. In neuroendokrinen Tumoren hingegen kann Ki67 zur Charakterisierung der proliferativen Kapazität des Tumors herangezogen werden. Seit 2000 liegt eine aktualisierte, prognostisch relevante **histopathologische Klassifikation** von neuroendokrinen Tumoren vor (Tab. 1.42); eine TNM-Klassifikation gibt es nicht.

Hereditäre GEP-NET

Bei der autosomalrezessiv vererbten **multiplen endokrinen Neoplasie Typ-1 (MEN-1)** liegt eine inaktivierende Mutation des MEN-1-Gens auf Chromosom 11q13 vor. Das MEN-1-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das für das Zellkernprotein Menin kodiert, dessen genaue Funktion allerdings bislang unbekannt ist. Heterozygote Merkmalsträger haben ein erhöhtes Risiko bereits in der späten Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter bei spontanem Verlust des zweiten gesunden Allels an

- ▶ Nebenschilddrüsenadenomen (~ 90%; siehe Kap. 1.7),
- ▶ NET des Vorderdarms (V. a. Pankreas; ~ 80%),
- ▶ Hypophysenvorderlappenadenomen (~ 40%; siehe Kap. 1.7) sowie
- ▶ an Angiofibromen und Lipomen der Haut (~ 85%) zu erkranken.

Weitere Manifestationen z. B. in der Nebennierenrinde (~ 25%) oder als Meningiome (~ 5%) können auftreten.

Ein MEN-1-Syndrom muss in folgenden Konstellationen mittels molekulargenetischer Untersuchung ausgeschlossen werden:

- ▶ Multizentrität eines Vorderdarm-NET,
- ▶ typische Zweitneoplasie (siehe oben),
- ▶ Alter unter 40 Jahren bei Erstdiagnose,
- ▶ positive Familienanamnese oder
- ▶ rasch rekurrenter Tumor (< 3 Monate) nach kurativer Resektion.

Liegt eine MEN-1-Mutation vor, so müssen sich die betroffenen Angehörigen regelmäßigen Screeninguntersuchungen unterziehen.

Klinik

Die Symptomatik, mit der sich Patienten mit NET vorstellen, umfasst asymptomatische Patienten, deren Tumorerkrankung „zufällig“ (häufig in Form von Lebermetastasen z. B. bei sog. Routineuntersuchungen) aufgefallen ist, unspezifische Symptome und spezifische Symptome bei **Funktionalität**. Im Fall des Karzinoidsyndroms ist z. B. eine Lebermetastasierung fast immer Voraussetzung für die klinischen Manifestationen, da erst die von Lebermetastasen abgegebenen Sekretionsprodukte der hepatischen Clearance entgehen und ihre Wirkung entfalten können. In Tab. 1.41 werden die bislang bekannten endokrinen Hypersekretionssyndrome aufgeführt. Allerdings verhalten sich mindestens 50% der NET klinisch **nonfunktional**.



Tabelle 1.41 Hormonelle Hypersekretionssyndrome bei GEP-NET einschließlich Diagnostik

Syndrom/Tumor	sezernierte(s) Hormon(e)	Primärtumor	Klinik	spezifische Labordiagnostik
klassisches Karzinoid-Syndrom	Serotonin (Substanz P, Neuropeptid K, Kinine)	Dünndarm Bronchialsystem Pankreas Rektum	• Flush (85%), • sekretorische Diarrhöen (75%) • Karzinoideherz (25%) • Bronchospasmus (<10%)	5-HIES im 24-h-Sammelurin
atypisches Karzinoid-Syndrom	Histamin	Magen	• Flush • Bronchospasmus	Methylimidazolessigsäure im 24-h-Sammelurin
Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	Gastrin	Duodenum (30%) Pankreas (70%)	• rezidivierende Magen-Darm-Ulzera (v.a. in atypischer Lokalisation und multipel) • sekretorische Diarrhöen • Steatorrhö und Maldigestion	• Gastrin i.S. • Sekretin-Test • pH-Metrie des Magens
Insulinom	Insulin	Pankreas (99%)	Whipple-Trias: • Nüchternhypoglykämie • Neuroglykopenie mit Symptomen der adrenergen Gegenregulation • Reversibilität nach Glucosegabe	• Glucose i.S. • Proinsulin, Insulin und C-Peptid i.S. • 72-h-Fasten-Test Keine Sulfonylharnstoffe!
Glukagonom	Glukagon	Pankreas (99%)	• Diabetes mellitus • nekrolytisches migratorisches Erythem • Anämie	• Glucose i.S. • Glukagon i.S.
Verner-Morrison-Syndrom (WDHA)	VIP	Pankreas (90%)	• wässrige Diarrhöen • Hypokaliämie • Achlorhydrie (WDHA)	VIP i.S.
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas Duodenum	• Steatorrhöen • Diarrhöen • Cholelithiasis • Diabetes mellitus	Somatostatin i.S.
GRHom	GRH	Pankreas Dünndarm	Akromegalie	GRH i.S. IGF-1 i.S. oGTT mit GH-Bestimmung

Tabelle 1.41 Fortsetzung

Syndrom/Tumor	sezernierte(s) Hormon(e)	Primärtumor	Klinik	spezifische Labordiagnostik
ACTHom	ACTH	Bronchialsystem	Cushing-Syndrom	ACTH i.S. Dexamethason-Hemmtest Cortisol im 24-h-Sammelurin
PPom	PP	Pankreas Dünndarm	keine spezifische Klinik	CgA i.S. (PP i.S.)
nonfunktionelle NET	keine	gesamtes GEP-System	keine spezifische Klinik	CgA i.S.

Tabelle 1.42 Histopathologische WHO-Klassifikation von GEP-NET

biologisches Verhalten	Metastasen	Muscularis-propria-Infiltration	Differenzierungsgrad	Größe	Angioinvasion	Ki67	Funktionalität	Prognoseeinschätzung
benigne	-	-	gut differenziert	≤ 1 cm	-	< 2%	-	nicht eingeschränkt
benigne oder niedriggradig maligne	-	-	gut differenziert	≤ 2 cm	-/+	< 2%	-	vermutl. nicht eingeschränkt
niedriggradig maligne (WDEC)¹	+	+	gut differenziert	> 2 cm	+	> 2%	+	5-JÜR: ≈ 80% 10-JÜR: ≈ 60%
hochgradig maligne (PDEC)²	+	+	schlecht differenziert	jede	+	> 30%	-	5-JÜR: 0% mittl. Überleben: ≈ 12–18 Monate

¹ WDEC = well differentiated endocrine carcinoma, ² PDEC = poorly differentiated endocrine carcinoma



Tabelle 1.43 Apparative diagnostische Verfahren bei NET

Verfahren	Indikation
transabdomineller Ultraschall	Lebermetastasen, Primärtumorsuche
endoskopischer Ultraschall (EUS)	Vorderdarm-NET
Endoskopie	Vorderdarm-NET, terminales Ileum, Hinterdarm-NET
CT	alle NET (außer Magen Typ 1)
MRT	alle NET (außer Magen Typ 1)
PET	Ausbreitungsdiagnostik (Stellenwert nicht gesichert)
Somatostatinrezeptorszintigraphie	alle NET
Knochenszintigraphie	Knochenmetastasen
Echokardiographie	V.a. Karzinoidherz

Die häufigsten **unspezifischen Symptome** der GEP-NET sind

- ▶ abdominale Beschwerden (~ 60%),
- ▶ Gewichtsverlust (~ 25%),
- ▶ Subileus und Ileus (~ 11%),
- ▶ Müdigkeit (~ 10%),
- ▶ gastrointestinale Blutungen (~ 6%),
- ▶ Nachtschweiß (~ 4%) sowie
- ▶ palpable Resistenzen, Ikterus und Fieber (je ~ 1%).

Das Auftreten der jeweiligen Symptome steht u. a. in engem Zusammenhang mit der genauen Lokalisation innerhalb des GEP-Systems und folgt den anatomisch-pathologischen Strukturen.

■ Diagnostik

Die Diagnostik eines GEP-NET muss folgende Fragen beantworten:

- ▶ **Primärtumorlokalisation,**
- ▶ **Funktionalität,**

- ▶ **Dignität,**
- ▶ **Metastasierungsmuster** und
- ▶ **Resektabilität.**

Während beim Staging zur Klärung der Primärtumorlokalisation und der Resektabilität bildgebende Verfahren im Vordergrund stehen (Tab. 1.43), wird die Funktionalität mittels klinischer Beobachtung und Labordiagnostik (Tab. 1.41) eingeordnet. Neben der in Tab. 1.41 aufgeführten und in Tab. 1.43 spezifizierten Hormondiagnostik hat das **CgA (Chromogranin A) im Serum** einen hohen Stellenwert als Tumormarker, insbesondere im Rahmen der Erstdiagnostik. Die Gewinnung einer Gewebeprobe stellt die Voraussetzung für eine „morpho-funktionelle“, prognostisch relevante pathologisch-anatomische Einschätzung der Dignität dar (Tab. 1.42). Die Zusammenführung der Daten sollte in jedem Fall eine Klärung der Operationsindikation (kurativ, palliativ) nach sich ziehen.

■ Therapie

Obwohl NET eine heterogene Tumorgruppe darstellen wiederholen sich die therapeutischen Prinzipien und werden hier deshalb in erster Linie anhand des therapeutischen Prinzips und nicht des individuellen Tumors dargestellt. Generell gelten jedoch für alle NET folgende Grundsätze:

1. Eine Heilung im onkologischen Sinn wird nur durch eine **kurative Resektion** erzielt.
2. Präoperativ oder bei fehlender kurativer Resektabilität erfolgt immer eine symptomatische Therapie hormoneller Hypersekretionssyn-

drome (sofern sie klinisch relevant, d. h. funktionell, sind) oder anderer Beschwerden unabhängig von Wachstumsverhalten und Prognose des NET.

3. Eine antiproliferative Therapie oder lokal ablativ Verfahren sollten immer in Anpassung an die individuelle Situation der Patienten in Erwägung gezogen werden.

Einen Überblick über die Therapiestrategie gibt Abb. 1.10.



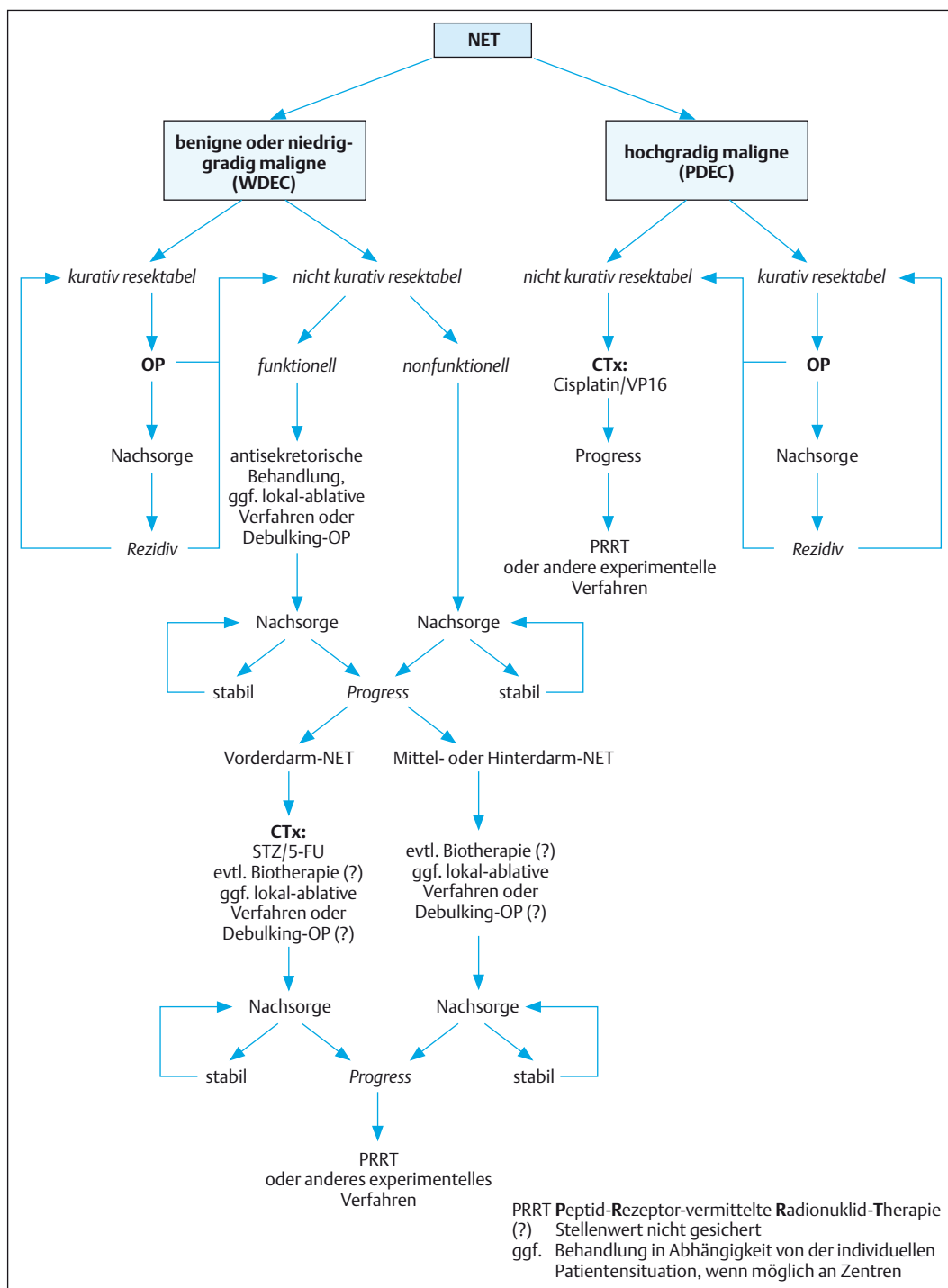


Abb. 1.10 Therapiestrategie bei GEP-NET



Chirurgische Therapie

Da die chirurgische Resektion den einzigen wirklich kurativen Therapieansatz darstellt, sollte bei allen NET die vollständige Resektion der Tumormanifestationen Ziel sein. Hinsichtlich der genauen operativen Strategien sei auf die chirurgische Literatur verwiesen, aber generell gilt sowohl für **niedriggradig (WDEC)** als auch **hochgradig maligne NET (PDEC)** ein Vorgehen nach den **Kriterien der onkologischen Chirurgie** mit ausgedehnter Resektion des betroffenen Organ(teils), der zugehörigen Lymphknotenstationen und ggf. von Fernmetastasen. Auch in Situationen mit **Metastasierung** sollte, wenn die präoperative Diagnostik ein solches Vorgehen operationstechnisch Erfolg versprechend erscheinen lässt, eine kurative onkologische Resektion angestrebt werden. **Palliative Operationen**, z. B. zur Ileusvermeidung, zum Erhalt der Magendarmpassage oder zum Tumordebulking bei unzureichender medikamentöser oder lokal ablativer Kontrolle eines funktionellen Syndroms, können anhand individueller Indikationsstellung und ggf. auch wiederholt durchgeführt werden. Auf die dringliche OP-Indikation bei einem paraneoplastischen Cushing-Syndrom bei ACTHom sei hier explizit hingewiesen.

Es gibt bei NET eine Reihe von besonderen Situationen, die im Einzelfall berücksichtigt werden sollten.

1. **Benigne NET oder NET mit unsicherem Verhalten** von Magen, Duodenum und Rektum: Die **endoskopische Resektion** kann als kurativ betrachtet werden, wenn sie den Kriterien der Polypenabtragung folgt.
2. **NET des Pankreas** (V. a. Gastrinome) und **Dünndarms**: Hier muss eine ausführliche **intraoperative Diagnostik** durch den Operateur mittels Palpation und ggf. intraoperativen Ultraschall oder Transillumination der betroffenen Darmabschnitte erfolgen, da bei NET dieser Primärlokalisationen **Multizentrität** in bis zu 10% der Fälle auftreten kann.
3. **Insulinome**: Trotz erheblicher Größe des Primärtumors genügt häufig eine Enukleation oder ausschließliche Pankreassegmentresektion aufgrund geringer Metastasierungstendenz.
4. **NET der Appendix**: Die überwiegende Mehrzahl fällt als postoperativer Zufallsbefund im Rahmen einer Appendektomie auf. Meist sind diese NET sehr klein und befinden sich an der Spitze der Appendix; sie sind dann bereits kurativ reseziert. Eine Nachresektion nach bereits erfolgter Appendektomie kommt nur in Betracht

- ▶ bei Tumoren, die größer 2 cm sind,
- ▶ bei Infiltration der Mesoappendix oder
- ▶ bei Lokalisation an der Appendixbasis.

In diesen Fällen sollte ebenso wie bei Vorliegen des sog. Becherzellkarzinoids eine Hemikolektomie rechts mit Lymphknotenexploration durchgeführt werden.

5. **MEN-1**: Die Pankreaschirurgie ist hingegen gerade wegen der regelhaften Multizentrität, die bei konsequenter operativer Radikalität und dennoch unzureichender Kuration die oft jungen Patienten frühzeitig invalidisieren würde, eher zurückhaltend und sollte nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie unterscheidet zwischen der spezifischen medikamentösen Therapie der funktionellen Hormonhypersekretionssyndrome und den allgemeinen Prinzipien der „best supportive care“ wie suffiziente Analgesie, ausreichende Ernährung usw., auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden soll.

Antisekretorische Therapie: Die medikamentöse antisekretorische Therapie ist ein fester Bestandteil der Therapie bei NET und trägt erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei. Die indizierten Medikamente sind in Tab. 1.44 in Verbindung mit dem jeweiligen funktionellen Syndrom dargestellt.

Antiproliferative Therapie

Die antiproliferative Therapie besteht aus zwei unterschiedlichen Therapieansätzen, der **Biotherapie** und der **Chemotherapie**.

Biotherapie

Unter Biotherapie versteht man die Behandlung mit biologisch vorkommenden Substanzen wie **Interferon-α** oder **Somatostatinanaloga**. Für beide sind antiproliferative Effektormechanismen in Zellkultur und Tiermodellen beschrieben worden. Auch der Einsatz an Patienten legt antiproliferative Potenz nahe, allerdings sind die objektiven Erfolgsraten im Hinblick auf partielle Remissionen mit max. 10–20% sehr gering, komplette Remissionen sind Einzelfälle. Allerdings scheinen beide Substanzen alleine oder in Kombination eine Stabilisierung vorher progredienter Erkrankungsverläufe in ca. 30–60% erreichen zu können. Als Ziel-



Tabelle 1.44 Antisekretorische Therapie bei funktionellen GEP-NET

Syndrom/Tumor	spezifische Therapie	Dosierungen
Karzinoid-Syndrom	Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
	IFN-α	Interferon-α2b: 3–5 Mio. IE 3×/Woche s.c.
	Loperamid	mehrfach tgl. 2 mg, bis max. 16 mg p.o.
	5-HT-Antagonisten	z.B. Tropisetron: 1× tgl. 5 mg p.o. (off-label-use!)
atyp. Karzinoid-Syndrom	Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	PPI (individuell hoch dosiert)	z.B. Omeprazol: initial 1× 40 mg/d, bis 2× 60 mg/d p.o. Pantoprazol: initial 2× tgl. 40 mg/d, bis max. 160 mg/d
Insulinom	K _{ATP} -Öffner (Diazoxid)	2–3× tgl. beginnend mit 5 mg/kg KG
	ggf. Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
Glukagonom	Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
	Diabeteseinstellung	orale Antidiabetika und/oder Insulintherapie
Verner-Morrison-Syndrom (WDHA)	Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
	Loperamid	mehrfach tgl. 2 mg, bis max. 16 mg p.o.
Somatostatinom	Diabeteseinstellung	orale Antidiabetika und/oder Insulintherapie
ektopes GHom	Somatostatinanaloga	Octreotid: 50–500 µg 3×/d s.c. Octreotid Monatsdepot: 20–30 mg 1×/Monat i.m.
ektopes ACTHom	11β-Hydroxylase-Inhibitoren	Ketoconazol: 1× tgl. 400–1200 mg (nur kurzfristig bis OP; off-label-use!)

Tabelle 1.45 Kombinationschemotherapie mit STZ/5-FU bei Vorderdarm-NET (WDEC)

Dosierungsschema	Vorbereitung	UAW
Streptozotocin (STZ): 500 mg/m ² /d i.v. über 1h, Tag 1–5 Wiederholung Tag 43–47 5-Fluorouracil (5-FU): 400 mg/m ² /d i.v. Bolus, Tag 1–5 Wiederholung Tag 43–47	• Antiemese • Vor- und Begleitbewässerung (2000 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung) • Ausschluss einer Proteinurie oder Albuminurie vor Therapiebeginn	• Übelkeit, Erbrechen • Phlebitis • Nephrotoxizität (Kreatininanstieg) • Diarrhöen, Stomatitis • Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Dauer: Bis CR oder bis PD oder bei SD bis zu 9 Zyklen (12 Monate)



gruppe kommen aber nur funktionelle und mit Einschränkung (keine Zulassung!) auch nonfunktionelle **niedriggradig maligne NET** v. a. des Vorderdarms in Betracht. Die Dosierungen und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich nicht von der antisekretorischen Anwendung.

Chemotherapie

Bei den chemotherapeutischen Therapieprotokollen werden bei **niedriggradig malignen NET (WDEC)** derzeit zwei unterschiedliche Protokolle angewandt.

So findet die Kombination von **Streptozotocin** (500 mg/m²) mit **5-Fluorouracil** (400 mg/m²; Tab. 1.45) oder **Doxorubicin** (50 mg/m²; Tab. 1.46) Anwendung bei metastasierten **niedriggradig malignen NET (WDEC)** mit Primärtumorlokalisation im **Bronchialsystem, Magen, Duodenum und Pankreas**. Dabei liegen die objektiven Ansprechraten zwischen 30 und 40%, die Dauer des Ansprechens bei ca. 15–18 Monaten. Bei Kombination mit Doxorubicin ist eine Ansprechrate von bis zu 50–60% unter Inkaufnahme deutlich gesteigerter Toxizität beschrieben. Deshalb wird derzeit die Kombination aus STZ und 5-FU empfohlen. Bei niedriggradig malignen NET mit Primärlokalisationen in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes ist eine Wirksamkeit dieser Chemotherapie nicht belegt. Die wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Phlebitis, Diarrhöen, Nephro- und Knochenmarkstoxizität. Sie sind jedoch selten und in der Regel wird dieses Protokoll sehr gut von den Patienten vertragen. Im Falle von Doxorubicin ist die dosislimitierende kumulative Kardiotoxizität ab insgesamt 550 mg/m² zu berücksichtigen.

Hochgradig maligne NEC werden mit einer Kombination aus **Cisplatin** (130 mg/m²) und **Etoposid** (45 mg/m²; Tab. 1.47) behandelt.

Unter diesem Protokoll konnten bei diesen schnell wachsenden NET mit sehr ungünstiger Prognose objektive Ansprechraten bis ca. 65% beobachtet werden. Allerdings ist dabei mit einer nicht unerheblichen Toxizität zu rechnen. Neben Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Stomatitis, Fieber und Alopezie stehen Nephrotoxizität, Knochenmarkstoxizität und periphere Polyneuropathie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Vordergrund.

Lokal ablative Therapie

Bei **hepatisch metastasierten**, inoperablen NET mit nicht beherrschbaren funktionellen Syndromen oder großer Tumormasse („bulky disease“) kommen sowohl zur Symptom- als auch zur Wachstumskontrolle lokal ablative Verfahren zur Nekroseinduktion von Lebermanifestationen in Betracht. Hier kann zwischen modernen vaskulär okkludierenden Strategien wie der transarteriellen Embolisation (**TAE**) oder Chemoembolisation (**TACE**) und in situ ablativen Techniken wie der Radiofrequenzthermoablation (**RFTA**) und der Kryotherapie in Zusammenhang mit einem operativen Eingriff unterschieden werden. Allen Verfahren gemeinsam ist die lokale Wachstums- und ggf. Sekretionskontrolle durch Zerstörung von Lebermetastasen.

In mehreren unabhängigen Studien belegte Erfolge lassen sich aber nur mit TAE und TACE erzielen, die eine Symptomenkontrolle in 70–100% erreichen können, während die objektiven Ansprechraten lediglich bei 30–60% liegen. Die anderen Verfahren sind bei NET nur wenig evaluiert und im Einzelfall hängt die Wahl der Methode von der Erfahrung am jeweiligen Behandlungszentrum ab.

■ Prognose und Nachsorge

Die Prognose von NET hängt von der Zuordnung zur histopathologischen Klassifikation ab (siehe oben). Während benigne NET und NET mit unsicherem Verhalten ein **5- und 10-Jahresüberleben** von nahezu 100% haben, liegt das 5- und 10-Jahresüberleben niedriggradig maligner NEC bei ca. 80 und 50%; das 5-Jahresüberleben von hochgradig malignen NEC bei 0%. Neben der histopathologischen Klassifikation haben sich auch kurative Operation und ein Ki67-Index < 2% als prognostisch günstige Faktoren etabliert. Der Einfluss palliativer Therapiestrategien auf das Gesamtüberleben der Patienten ist bislang nicht differenziert untersucht worden.

Eine **langfristige regelmäßige Nachsorge** bei stabilem Erkrankungsstadium in 6-monatigen Abständen bei hoch differenzierten NEC und in 3-monatigen Abständen bei niedrig differenzierten NEC haben sich als praktikabel erwiesen. Lediglich die durch Appendektomie kurativ resezierten Patienten mit benignen NET der Appendix können im Allgemeinen als geheilt betrachtet werden und bedürfen keiner regelmäßigen Nachsorge.

Tabelle 1.46 Kombinationschemotherapie mit STZ/Doxorubicin bei Vorderdarm-NET (WDEC)

Dosierungsschema	Vorbereitung	UAW
Streptozotocin (STZ): 500 mg/m ² /d i.v. über 1h, Tag 1–5 Wiederholung Tag 43–47 Doxorubicin: 50 mg/m ² /d i.v. über 1h, Tag 1 & 22 Wiederholung Tag 43	• Antiemese • Vor- und Begleitbewässerung (2000 ml 0,9%ige NaCl-Lösung) • Ausschluss einer Proteinurie oder Albuminurie vor Therapiebeginn • EKG und Echokardiographie vor Therapiebeginn • ggf. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz oder Toxizität • kumulative Gesamtdosis Doxorubicin: 550 mg/m²	• Übelkeit, Erbrechen • Phlebitis • Alopezie • Nephrotoxizität (Kreatininanstieg) • Diarrhöen, Stomatitis • Anämie, Leukopenie, • Thrombozytopenie • Kardiotoxizität (Kardiomyopathie)

Dauer: Maximal 5 Zyklen (**cave:** kumulative Doxorubicindosis)

Tabelle 1.47 Kombinationschemotherapie mit Etoposid/Cisplatin bei hochgradig malignen NET (PDEC)

Dosierungsschema	Vorbereitung	UAW
Etoposid (VP16): 130 mg/m ² /d i.v., Tag 1–3 Wiederholung Tag 29–31 Cisplatin: 45 mg/m ² /d i.v., Tag 2–3 Wiederholung Tag 30–31	• Antiemese • Vor-, Begleit- und Nachbewässerung (mind. 3000 ml 0,9%ige NaCl-Lösung) • ggf. 20 mg Furosemid i.v. vor Cisplatingabe • Bestimmung der Kreatinin-clearance sowie Ausschluss einer Proteinurie oder Albuminurie vor Therapiebeginn	• Alopezie • Übelkeit, Erbrechen • Fieber, Schüttelfrost • Phlebitis • Nephrotoxizität (Kreatininanstieg) • Stomatitis, Diarrhöen • Neuropathie • Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

1.6 Hypogonadismus des Mannes und Gynäkomastie

F. Jockenhövel, M. Freistühler

1.6.1 Hypogonadismus des Mannes

Jede Beeinträchtigung der Hodenfunktion wird als Hypogonadismus bezeichnet. Dies betrifft Störungen der Hormon- als auch der Samenproduktion, deren klinischer Ausdruck **Androgenmangel** und **Infertilität** sind.

Etwa 5–8% aller Männer weisen Fertilitätsstörungen auf. Ein Androgenmangel infolge eines primären oder sekundären Hypogonadismus (klassische Formen des Hypogonadismus) ist wesentlich seltener (< 0,5%). Da im Alter bei vielen Männern die Testosteron-Produktion nachlässt, wird vom klassischen Hypogonadismus der altersassoziierte („late-onset“) Hypogonadismus abgegrenzt. Hiervon sind etwa 20–30% aller Männer betroffen. Der Krankheitswert und die Behandlungsbedürftigkeit des Late-onset-Hypogonadismus wird kontrovers dis-

kutiert. Dagegen besteht bei allen Patienten mit klassischem Hypogonadismus regelhaft die Indikation zur Therapie.

■ Ätiologie/Pathogenese

Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus

Die Ursache der Störung liegt in den Hoden selbst.

► **Klinefelter-Syndrom:** häufige (1 auf 1000 Männer) numerische Chromosomen-Aberration (meist 47,XXY; selten 48,XXXY oder mehr X) mit sehr kleinen Hoden (< 6 ml), Gynäkomastie und Azoospermie; bei klinischem Verdacht immer Chromosomenanalyse; deutlich erhöhtes Risiko eines Mammakarzinoms, daher bei einseitig verstärkter Gynäkomastie immer radiologische und sonographische Diagnostik.

► **Hodenhochstand:** intrauteriner Maldescensus eines oder beider Hoden mit konsekutiver Überwärmung des Hodens und dadurch bedingter Schädigung der Spermatogenese und Infertilität, selten auch Androgenmangel. Patienten mit Ho-