

Duodenales Somatostatinom – milde Klinik bei malignem Tumor

Hendrik H. Schäfer^a, Markus Appelt^a, David Pfeiffer^b, Bruno Lerf^a

^a Chirurgische Klinik, Kantonsspital Zug, ^b Pathologisches Institut, Kantonsspital Luzern

Summary

Duodenal somatostatinoma – a clinically subtle malignant tumour

Somatostatinomas are functionally active tumours and account for about 2% of endocrine tumours of the gastro-entero-pancreatico-hepatic axis. They may be clinically subtle and feature a limited number of clinical symptoms such as biliary lithiasis and diarrhoea. They often cause mild diabetes due to their secretion of somatostatin.

We report the case of a 44-year-old male presenting with upper abdominal pain in whom duodenal somatostatinoma was incidentally diagnosed at gastroscopy. Laboratory data showed elevated levels of liver enzymes and serum chromogranin A. Pylorus-preserving duodenopancreatectomy was performed. Although preoperative octreotid scintigraphy was negative for nucleoid uptake, local lymph node metastases were found.

Fallbeschreibung

Wir berichten über einen 44 Jahre alten Patienten mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden. Anamnestisch berichtete der Patient zusätzlich von leicht veränderten Stuhlgewohnheiten mit Wechsel zwischen Obstipationstendenz und milder Diarrhoe. Die klinische und sonographische Untersuchung ergab ausser einer Cholezystolithiasis keine relevanten Auffälligkeiten. Im Labor zeigte sich eine Erhöhung der Leberenzyme

(GPT: 98 U/L, GOT: 42 U/L, GGT: 859 U/L). Die Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor ergab keine Besserung der mutmasslichen Refluxbeschwerden, weshalb eine Gastroduodenoskopie durchgeführt wurde. Dabei wurde in Pars II des Duodenums eine etwa 2 cm grosse polypöse Schleimhautveränderung nachgewiesen, die biopsiert wurde.


Histologisch und immunhistochemisch konnte die Diagnose eines somatostatinproduzierenden neuroendokrinen Tumors in der Tela submucosa gestellt werden (immunhistochemisch positiv für Synaptophysin, Chromogranin A, Zytokeratin CK 7). Ergänzend wurden die Hormonfraktionen endokriner aktiver Tumoren der Duodenalregion im Serum bestimmt. Chromogranin A im Serum, das im allgemeinen gut mit der Tumormasse korreliert und sich als Verlaufsparemeter eignet, zeigte eine nur geringe Erhöhung von 106 µg/L (N: <100 µg/L). Gastrin-, Insulin- und Pankreasamylase lagen im Normalbereich.

Computertomographisch ergaben sich keine Hinweise auf Metastasen. In der Ganzkörper-Octreotid-Szintigraphie und in der Abdomen-SPECT-Untersuchung [1] konnte keine pathologische Anreicherung festgestellt werden.

Bei diesem potentiell malignen Neoplasma (Tab. 1) wurde die Indikation zur pyloruserhaltenden partiellen Duodenopancreatektomie gestellt.

Tabelle 1. Übersicht der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes.

Neoplasma	Inzidenz/Million	Symptome	Malignitätsrate	Besonderheit
Gastrinom	0,4–1	Abdominale Schmerzen, Diarrhoe, rezidivierende Ulzera	60–90%	Gastrinproduzierender Tumor, 40% extrapancreatisch, 30% multipel
Insulinom	0,8–0,9	Hypoglykämien	10%	Insulinproduzierender Tumor, 2% extrapancreatisch, 10% multipel
Vipom	0,05–0,2	Wässrige Diarrhoe, Hypokälämie, Hypo-/Achlorhydrie, Dehydratation	40–60%	Vasoaktiver intestinaler polypeptidproduzierender Tumor, 10% extrapancreatisch
Glucagonom	0,01–0,1	Dermatitis, Gewichtsverlust, Diabetes, Glukoseintoleranz	50–80%	Glucagonproduzierender Tumor
Somatostatinom	0,1	Diarrhoe, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, Cholezystolithiasis	>70%	Somatostatinproduzierender Tumor
GRFom	Selten	Akromegalie	Häufig maligne	GRF-produzierender Tumor, 30% pankreatisches Primum

Pathologische Befunde: Im fixierten 18 cm langen Duodenalsegment mit angrenzendem Pankreas-kopfgewebe zeigte sich proximal der Papilla Vateri eine Vorwölbung der Schleimhaut ins Darmlumen (Abb. 1A ). Die Schnittfläche liess einen gut begrenzten, gelbbraunen Tumorknoten mit einem Durchmesser von 2,5 cm erkennen, der bis unter die Schleimhaut reichte und sich durch die Tunica muscularis propria bis ins angrenzende Pankreasgewebe fortsetzte (Abb. 1B). Histologisch bestätigte sich das hochgradig differenzierte neuroendokrine Neoplasma (immunohistochemisch positiv für die neuroendokrinen «Marker» Synaptophysin, Chromogranin A und CD 56 sowie eine Proliferationsfraktion [MIB-1] von <2%) (Abb. 1C, D). Vier regionäre Lymphknoten zeigten Metastasen, die eine dem Primärtumor vergleichbare Morphologie aufwiesen und somit zur *Diagnose eines hochgradig (G1) differenzierten neuroendokrinen Karzinoms* führten.

Aufgrund der Histologie verzichteten wir auf eine adjuvante Chemotherapie. Nach einem komplikationslosen postoperativen Verlauf sind CT-Untersuchungen des Abdomens und Chromogranin-A-Kontrollen nach sechs und zwölf Monaten vorgesehen.

Diskussion

Somatostatinome kommen pankreatisch und duodenal vor und sind mit rund 2% der neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt sehr selten. Sie treten auch im Rahmen einer Neurofibromatose vom Typ 1 (sog. Recklinghausen-Krankheit) auf.

Pankreatische Somatostatinome erscheinen häufiger bei Frauen, sind endokrinologisch deutlich aktiver und haben eine tiefere Fünf-Jahres-Überlebensrate. Im Gegensatz dazu sind duodenale Somatostatinome oftmals asymptomatisch [2]. Nicht selten wird die Diagnose inzidentell gestellt oder durch eine obstruktive Symptomatik erkannt, da die Somatostatinome in 60% der Fälle periampullär lokalisiert sind. Sie wachsen langsam und können mit einer langen Überlebenszeit einhergehen; dennoch sind sie in über 70% der Fälle maligne. Oft finden sich bereits bei der Diagnose Metastasen, weshalb bei radikaler chirurgischer Exzision in nur 60 bis 70% eine völlige Tumorresektion erzielt werden kann [3]. Neben den üblichen Kriterien gilt ein Tumordurchmesser von mehr als 3 cm als ungünstiger Prognoseparameter.

Obwohl in der Literatur eine lokale Exzision ausserhalb der Papille wachsender kleinerer Tumoren [4] propagiert wird, ist unserer Ansicht nach im Hinblick auf die erwähnte hohe Malignitätswahrscheinlichkeit und der Unsicherheit der Diagnostikbestimmung am Biopsiematerial die Indikation zur partiellen Duodenopancreatektomie mit Lymphadenektomie grosszügig zu stellen. Im beschriebenen Fall war eine Lokalexzision aufgrund der Nähe zur Papille per se unmöglich.

Bei unserem Patienten waren veränderte Stuhlgewohnheiten und eine Cholezystolithiasis neben den Oberbauchbeschwerden die einzigen Symptome. Es wird vermutet, dass eine vermehrte Produktion von Somatostatin zu einer Hemmung der Cholezystikinin-Inkretion führt, die physiologisch die Kontraktion der Gallenblase induziert. Die hierdurch verursachten Motilitätsstörungen scheinen eine Lithiasis (64% aller Fälle) auszulösen [5]. Somatostatin inhibiert die Insulininkretion und führt bei 36% der Patientinnen und Patienten zu einem milden Diabetes mellitus. Diarrhoe und Fettstuhl entstehen durch eine somatostatinbedingte Einschränkung der Pankreasenzymproduktion.

Diese Fallschilderung soll auf ein Krankheitsbild aufmerksam machen, das in der klinischen Praxis schwer diagnostizierbar bleibt. Bei einer Symptomkumulation von unklaren Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Hyperglykämie, Cholezystolithiasis und veränderten Stuhlgewohnheiten sollte deshalb nach Ausschluss anderer Krankheiten auch an die seltene Möglichkeit eines neuroendokrinen Tumors gedacht werden.

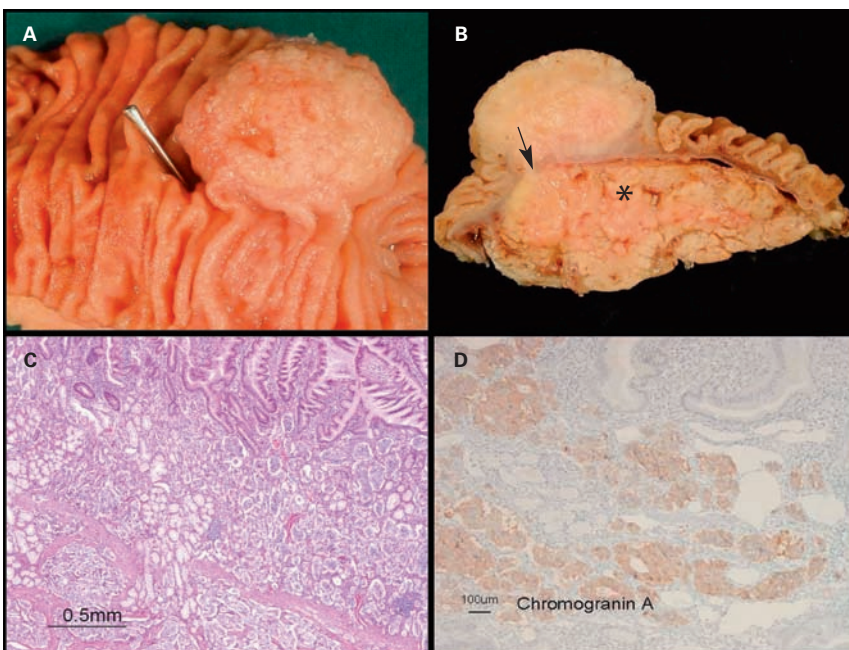


Abbildung 1

Somatostatinom des Duodenums mit pathologischen Befunden:

A), B) Makroskopisch findet sich am eröffneten Duodenum ein polypöser Tumor unmittelbar neben der Papilla Vateri (Sonde) (A) mit intakter Schleimhaut, gelber Schnittfläche, guter Begrenzung, aber Infiltration (Pfeil) des angrenzenden Pankreasgewebes (*) (B).

C), D) Histologisch zeigt sich atypisches gut differenziertes (G1) adenomatoides Gewebe mit Infiltration der Lamina mucosa (C), immunohistochemisch positiv für Chromogranin A (D).

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. med. Fridolin Bannwart, Medica Zürich, für den Nachweis der

Somatostatinproduktion und Herrn PD Dr. med. Aurel Perren, Institut für klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich, für die immunhistochemischen Nachweise.

Literatur

- 1 Juergens KU, Weckesser M, Bettendorf O, Wormanns D. Duodenal somatostatinoma and gastrointestinal stromal tumor associated with neurofibromatosis type 1: diagnosis with PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):W233–4.
- 2 Mathoulin-Portier MP, Payan MJ, MJonges G, Penault-Llorca F, Barthelet M, Sastre B, et al. Pancreatic and duodenal somatostatinoma. Two clinicopathologic entities. *Ann Pathol.* 1996;16:299–302.
- 3 House MG, Yeo CJ, Schulick RD. Periapillary pancreatic somatostatinomas. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:869–74.
- 4 Guercioni G, Marmorale C, Siquini W, Fianchini M, Fianchini A, Landi E. Incidental small ampullary somatostatinoma treated with ampullectomy 2 years after diagnosis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1767–72.
- 5 Yamasaki T, Chijiwa K, Chijiwa Y. Somatostatin inhibits cholecystokinin-induced contraction of isolated gallbladder smooth muscle cells. *J Surg Res.* 1995;59:743–6.

Korrespondenz:
Dr. med. Markus Appelt
Chirurgische Klinik
Kantonsspital
CH-6300 Zug
markus.appelt@zgks.ch