

## Neue Diagnose- und Therapieverfahren bei neuroendokrinen Tumoren

Patricia Grabowski<sup>1</sup>, Merten Hommann<sup>2</sup>, Alexander Petrovitch<sup>3</sup>, Richard P. Baum<sup>4</sup> und Dieter Hörsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie,  
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka  
Zentralklinik Bad Berka GmbH  
Robert-Koch-Allee 9  
99437 Bad Berka  
Telefon: 036458-52601  
Telefax: 036458-53535  
e-mail: [patricia.grabowski@zentralklinik-bad-berka.de](mailto:patricia.grabowski@zentralklinik-bad-berka.de)

<sup>2</sup>Klinik für Allgemeine Chirurgie/Viszeralchirurgie  
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka  
Zentralklinik Bad Berka GmbH

<sup>3</sup>Institut für interventionelle Radiologie/Neuroradiologie  
Zentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie  
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka  
Zentralklinik Bad Berka GmbH

<sup>4</sup>Klinik für Nuklearmedizin/PET-Zentrum  
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka  
Zentralklinik Bad Berka GmbH

## **Einleitung: Epidemiologie, Einteilung, molekulare Grundlagen und Prognose**

Neuroendokrine Tumore entstammen den endokrinen Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems und gelten als selten, da ihre Inzidenz bei 2-3 Neuerkrankungen/100 000 Einwohner liegt. Damit ist die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren allerdings häufiger als z.B. die der chronisch myeloischen Leukämie oder der Keimzelltumoren. Durch die oft langjährige Überlebenszeit der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren summiert sich die geringe Inzidenz zu einer beträchtlichen Prävalenz der Erkrankung, die bei ungefähr 35/100.000 Einwohner liegt. Dabei gilt, dass 40% aller Patienten durch chirurgische oder endoskopische Resektionsverfahren geheilt werden können. Am häufigsten sind die neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms, gefolgt von den neuroendokrinen Tumoren der Lunge. Beachtlich ist, dass die Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren in den letzten Jahren stark angestiegen ist, was letztlich auf verbesserte Diagnoseverfahren zurückzuführen ist (Modlin et al 2008).

Seit der Erstbeschreibung durch Oberhofer 1907 als „Karzinom-ähnliche Tumore“, sogenannte „Karzinoide“, haben mehrere Klassifikationen versucht, der Heterogenität dieser Tumoren mit ihrem sehr unterschiedlichen biologischen Verhalten gerecht zu werden. Letztlich hat sich die WHO-Klassifikation von 2000/2004 durchgesetzt, die eine grundsätzliche Grobeinteilung der Tumore und Karzinome in drei Gruppen vornimmt (Solcia et al 2000, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

### **WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Verdauungstraktes**

1	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
2	Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
3	Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Entsprechend dieser Klassifikation werden neuroendokrine Tumore in gut differenzierte endokrine Tumore (früher als „Karzinoide“ bezeichnet), gut differenzierte endokrine Karzinome („maligne Karzinoide“) und schlecht differenzierte endokrine Karzinome („undifferenzierte, klein – oder großzellige Karzinome“) eingeteilt. Die zur Einordnung entscheidenden Kriterien sind laut WHO-Klassifikation neben Tumorgroße, Morphologie der Tumorzellen, Angioinvasion, Anzahl der Mitosen und Erfassung des Proliferationsindex

(ki-67 Expression) auch die Lokalisation der Primärtumors, wie sie bereits 1963 von Williams und Sandler (Williams & Sandler 1963) vorgeschlagen wurde: „*foregut*“ Tumore finden sich im Bereich der embryonalen Vorderdarmanlage (Thymus, Lunge, Bronchien, Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse, Zwölffingerdarm, oberes Jejunum); „*midgut*“ Tumore (Mitteldarm) betreffen den restlichen Dünndarm und Dickdarm bis zum mittleren Kolon transversum und „*hindgut*“ Tumore (Hinterdarm) sind im restlichen Kolon und Rektum lokalisiert. Diese Einteilung nur nach embryogenetischen Gesichtspunkten wird der biologischen Vielfalt der Tumoren aber nicht gerecht. 2006 wurde von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) ein Vorschlag für eine „*tumor-node-metastasis*“- (TNM)-Klassifikation und eine Gradeinteilung („*grading*“) zunächst für die Vorderdarm-Tumoren entwickelt (Rindi et al 2006). Diese Einteilung orientiert sich zum einen an dem TNM System solider Tumore der Organe des Vorderdarms und zum anderen an der WHO-Klassifikation, bzgl. des „*grading*“. Ein TNM-System für Tumore des Mitteldarms und Hinterdarms wurde 2007 entsprechend veröffentlicht (Rindi et al 2007). Mit dieser Klassifikation wird eine Stadieneinteilung der neuroendokrinen Tumore möglich (Rindi et al 2007). In retrospektiven Analysen konnte diese Klassifikation bereits für einzelne Tumorsubgruppen validiert werden (Pape et al 2008), es fehlen zur Zeit aber noch prospektive Studien. Seit dem 1.1.2010 ist diese TNM-Klassifikation in der 7.Auflage bindend (Sobin et al 2009). Erstmals wird nun auch ein einheitliches „*grading*“ vorgeschlagen, so dass der ki-67-Bestimmung als Maß des Proliferationsindex weiterhin eine entscheidende Bedeutung zukommt (Tabelle 2). Eine Synopse des TNM-System kann über <http://www.ipsepharma.de/pages/Fachkreise/Acromegalie/Arzt/php> (mit doccheck-Passwort) angesehen werden.

Tabelle 2

**Grading für neuroendokrine Tumoren des Verdauungstraktes**

<b>Grad</b>	<b>Mitosen (10HPF)<sup>a</sup></b>	<b>Ki-67 Index (%)<sup>b</sup></b>
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

<sup>a</sup> 10 HPF: *high power field* = 2cm<sup>2</sup>, mind. 40 Felder (40x Vergrößerung, Gebiete mit höchster mitotischer Dichte)

<sup>b</sup> MIB1 Antikörper; in % von 2000 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung

Zwischen der nun gültigen TNM-Klassifikation, wie sie im Rahmen der AJCC/UICC-TNM-Klassifikation von 2009 erschien, und derjenigen, die ursprünglich von der ENETS-Gesellschaft vorgeschlagen wurde, gibt es einige kleine Unterschiede, die sich zum Beispiel in der T-Klassifikation des pankreatischen neuroendokrinen Tumors niederschlagen. Legt man die AJCC/UICC-Klassifikation zugrunde, so erfordert ein T3-Stadium die peripankreatische Weichteilgewebeinvasion, bei der ENET-TNM-Klassifikation wird für dasselbe T-Stadium eine Tumorgröße von 4 cm gefordert oder eine Invasion des Duodenums oder der Gallenwege (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

**Klassifikation von Pankreas-NETs: Unterschiede in der ENETS- zur AJCC/UICC-Klassifikation**

	<b>ENETS TNM</b>	<b>AJCC/UICC TNM</b>
<b>T1</b>	auf das Pankreas beschränkt; < 2 cm	auf das Pankreas beschränkt; < 2 cm
<b>T2</b>	auf das Pankreas beschränkt; 2-4 cm	auf das Pankreas beschränkt; > 2 cm
<b>T3</b>	auf das Pankreas beschränkt; > 4 cm, oder Invasion des Duodenums oder des Gallengangs	peripankreatische Aussaat, ohne größere Gefäßinvasion (Truncus coeliacus; A. mes. sup.)
<b>T4</b>	Invasion der anliegenden Organe oder größerer Gefäße	Größere Gefäßinvasion

In einer bisher noch unveröffentlichten Studie, die anlässlich des letzten „*ENETS Advisory Council*“ im November 2009 präsentiert worden ist, unterscheiden sich die NET des Pankreas aber in ihrer Prognose genau dann, wenn die ENETS-TNM-Klassifikation zugrunde gelegt wird, nicht die AJCC/UICC-TNM-Klassifikation (Klöppel et al 2010). Ein weiterer Streitpunkt stellt die T-Klassifikation des NET des Appendix dar (s. Tabelle 4).

Tabelle 4

**Klassifikation von Appendix NETs: Unterschiede in der ENETS- zur AJCC/UICC-Klassifikation**

	<b>ENETS TNM</b>	<b>AJCC/UICC TNM</b>
<b>T1</b>	≤ 1 cm; Invasion der M. propria	T1a: ≤ 1 cm T1b: > 1-2 cm
<b>T2</b>	≤ 2 cm und < 3 mm Invasion der Subserosa/ Mesoappendix	> 2-4 cm oder Invasion des Coecums
<b>T3</b>	> 2 cm oder > 3 mm Invasion der Subserosa/ Mesoappendix	> 4 cm oder Invasion des Ileum
<b>T4</b>	Invasion des Peritoneums/anderer Organe	Invasion des Peritoneums/anderer Organe

Welche dieser Klassifikationen sich letztlich durchsetzen wird, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch offen.

Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen dieser besonderen Tumorentität sind Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung, da diese sich offensichtlich von den pathogenetischen Mechanismen anderer Tumore unterscheiden.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Reihe von Genen an der Molekularpathogenese von GEP-NETs beteiligt sind. Die Deletion des Menin-Gens bei vererbaren Formen der multiplen endokrinen Neoplasie wird noch zu erwähnen sein, ist aber auch bei den viel häufigeren sporadischen neuroendokrinen Tumoren von Bedeutung, z.B. durch Verlust der Heterozygotie oder durch eine somatische Deletion (D'Adda et al 2002). Der Verlust des 11q-Allels ist z.T. auch bei Tumoren gefunden worden, die nicht dem Vorderdarm entstammen (Leotlela et al 2003). Bei neuroendokrinen Tumoren der Lunge treten andere Allelverluste (insbesondere 3p, 5q, 9p, 10q und 13q (Koutsami et al 2002, Lantuejoul et al 2009) auf als bei den restlichen GEP-NETs (Verlust insbesondere von 18q, 16q und 4p (Kytola et al 2001)). Dieser Befund unterstreicht die vermutete unterschiedliche Molekularpathogenese dieser beiden Subgruppen von neuroendokrinen Tumoren. Zusätzlich lässt sich innerhalb der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren der Lunge aus den gefundenen molekularen Veränderungen bei „typischen“ Karzinoiden, „atypischen Karzinoiden“, großzelligen Karzinomen mit neuroendokriner Differenzierung und kleinzelligen Lungenkarzinomen recht gut ableiten, dass hier ebenfalls unterschiedliche pathogenetische Veränderungen vorliegen (Koutsami et al 2002). Welche Gene von den beobachteten Allelverlusten betroffen sind, ist bei weitem nicht geklärt. In einer Studie von Löllgen

(Löllgen et al 2001) zeigte sich zum Beispiel, dass das Smad4/DPC4-Gen auf Chromosom 18q21, das eine Rolle bei anderen Tumorentitäten spielt, bei neuroendokrinen Tumoren des „midgut“ nicht mutiert war.

Andere, bei anderen Tumorarten bekannt veränderte Gene wie z.B. der *k-ras*-Signalweg, der bei über 90% der pankreatischen nicht-endokrinen Karzinome eine Rolle spielt, ist bei GEP-NETs nur von untergeordneter Bedeutung: *k-ras*-Mutationen werden nur sporadisch gefunden (Ebert et al 1998), auch bei undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (Dacic et al 2002), während sie bei den kolorektalen Adenokarzinomen in bis zu 60% nachweisbar sind. Dies gilt auch für andere Onkogene, wie z.B. *c-myc*, *n-myc*, *n-ras*, *fos*, *c-jun*, *src*, *c-erbB2* oder *HER2/NEU*, die im Gegensatz zu ihrer Bedeutung bei der Karzinogenese nicht-neuroendokriner Tumore, für die Molekularpathogenese von GEP-NETs vermutlich von geringerer Bedeutung sind (Übersicht bei Calender (Calender 2000)). Auch das p53-Gen, das in den meisten menschlichen Tumoren mutiert ist, spielt für die Karzinogenese von pulmonalen NETs wie von GEP-NETs keine Rolle (Lohmann et al 1993; Vortmeyer et al 1997, Grabowski et al 2008). Eine Zusammenschau der bekannten molekularen Veränderungen während der Karzinogenese von GEP-NET bietet Abbildung 1. Eine ähnliche Karzinogenese-Sequenz lässt sich auch für die Pathogenese von bronchialen neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen herleiten, allerdings mit anderen Allelverlusten und Allelgewinnen (Lantuejoul et al 2009).

Grundsätzlich geht man davon aus, dass Tumorwachstum eine Dysbalance aus unkontrollierter Zellproliferation und einem defekten Zelltod-Programm ist (Evan & Vousden 2001). Offensichtlich spielen -wie bei anderen Tumorentitäten auch- für das weitere Tumorwachstum neuroendokriner Tumoren Proliferationsfaktoren eine Rolle, wie am Beispiel des IGF-1-Rezeptors nachgewiesen (von Wichert et al 2000), die von den neuroendokrinen Tumorzellen autokrin und parakrin sezerniert werden.

Zusätzlich zu den Wachstumsfaktoren exprimieren neuroendokrine Tumore eine Vielzahl von Peptidhormonen. Diese Fähigkeit unterscheidet sie maßgeblich von anderen Tumorentitäten und trägt zu den teilweise bizarren Syndromen bei, die die sogenannten „funktionellen Tumore“ auszeichnen. Zu den ca. 30 verschiedenen Peptiden und Amininen, die von neuroendokrinen Tumorzellen sezerniert werden, gehören Kinine, Substanz P, Somatostatin, Glukagon, Sekretin, Gastrin, Bombesin, Cholecystokinin (CCK) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP, Übersicht bei Reubi 2003). Man nimmt an, dass sie autokrin und parakrin das Sekretions- und Wachstumsverhalten von GEP-NETs modulieren. Regulatorische Peptide entfalten ihre Wirkung über spezifische membrangebundene Rezeptoren, die fast ausnahmslos

zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren gehören. Diese können, zumeist nach Aktivierung durch Heterodimerisierung intrazelluläre Effektorsysteme beeinflussen. In diesem Zusammenhang scheint der MAP-Kinase-*pathway*, der bei der Zellproliferation und Apoptose eine Rolle spielt, wichtig zu sein. Die Tatsache, dass viele neuroendokrine Tumoren sowohl das jeweilige regulatorische Peptid als auch dessen Rezeptor in großen Mengen exprimieren, eröffnet neue Ansätze sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Es wird angenommen, dass Neuropeptide das GEP-NET Tumorwachstum über einen autokrinen *feedback*-Mechanismus steuern (Moody et al 2003). Eingehend beschrieben wurden derartige Regulationsschleifen bereits bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen (GRP/GRP-Rezeptor, Cuttitta et al 1985), Phäochromozytomen (Somatostatin/Somatostatinrezeptor, Reubi et al 2000), Ewing-Sarkomen (Neurotensin/-Neurotensin-Rezeptor, Reubi et al 1999) und Neuroblastomen (VIP/VIP-Rezeptor, O'Dorisio et al 1992).

Somatostatin wurde im Jahre 1973 erstmals beschrieben (Brazeau 1973). Seitdem hat das Wissen um seine Bedeutung für die Neurotransmission, als ein Inhibitor von endo- und exokrinen Sekretionsprozessen, und seine vasokonstriktorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften deutlich zugenommen. Die verschiedenen biologischen Effekte von Somatostatin werden durch eine Familie von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), vermittelt. Gegenwärtig sind fünf verschiedene SST-Subtypen des Menschen kloniert und charakterisiert (SSTR1–SSTR5). Obwohl die verschiedenen SSTR-Subtypen zu 40-60% strukturell homolog sind, vermittelt jeder von ihnen verschiedene biologische Effekte von Somatostatin. Beispielsweise regulieren SSTR2 und SSTR5 die Freisetzung von Wachstumshormonen, und SSTR5 scheint wichtig zu sein für die Steuerung der Insulin- und möglicherweise auch der Glukagonfreisetzung. Weiterhin sind SSTR-aktivierte Signalwege auch an der Hemmung von Proliferation und der Induktion von Apoptose beteiligt: SSTR3 und auch SSTR2 können Apoptose induzieren, und SSTR1, SSTR4 und SSTR5 inhibieren den Zellzyklus. Je nach Zelltyp sind die fünf SSTR an eine Vielzahl von Signaltransduktionswege gekoppelt, wie z.B. Adenylat- und Guanylatzyklase, Phospholipase A<sub>2</sub> und C, K<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanäle, Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Austauscher, Src, ERK1/2, p38-MAPKinase, und Tyrosinphosphatasen (Patel 1999). Eine Übersicht über die verschiedenen Wirkmechanismen von Somatostatin bietet Abbildung 2.

Die Abgrenzung zwischen schlecht differenzierten, hochmalignen neuroendokrinen Karzinomen (definiert als WHO Klasse III), schlecht differenzierten kolorektalen Adenokarzinomen (ohne neuroendokrine Differenzierung) und „normalen“ kolorektalen

Adenokarzinomen, die in 20-40% der Fälle eine neuroendokrine Differenzierung aufweisen können, ist schwierig und bisher die Domäne der immunhistochemischen Pathologie. Etablierte neuroendokrine Marker sind Synaptophysin und Chromogranin. Diese scheinen im Zuge der malignen Transformation unterschiedlich lange erhalten zu bleiben. Chromogranin A scheint hierbei der am wenigsten verlässliche Marker zu sein (Grabowski et al 2002). Dies mag unter anderem damit zu erklären sein, dass während des Fortschreitens des Tumors die Dichte der neurosekretorischen Vesikel abnimmt, die Chromogranin sezernieren (Frazier et al 2007). In der Arbeit von Grabowski et al konnte – an kleinen Fallzahlen – ein Trend zur schlechteren Prognose von Patienten mit schlecht differenzierten kolorektalen neuroendokrinen Karzinomen im Vergleich zu den schlecht differenzierten Adenokarzinomen des Kolorektums ohne neuroendokrine Marker-Expression gezeigt werden. In einer weiteren Arbeit an einer größeren Patientengruppe von 38 neuroendokrinen Tumoren/Karzinomen, 34 schlecht differenzierten kolorektalen neuroendokrinen Karzinomen und 150 sporadischen kolorektalen Karzinomen (Arnold et al 2008) konnte Arnold zeigen, dass diese Tumorentitäten trotz einiger molekularer Ähnlichkeiten wie dem *CpG island Methylator-Phänotyp* (CIMP), der regelhaft bei sporadischen kolorektalen Karzinomen, aber auch bei einer Reihe neuroendokriner Tumore zu finden ist, auch deutliche molekulare Unterschiede aufweisen, wie z.B. die p16-Promoter-Methylierung. Diese war in der genannten Studie sogar mit einer schlechteren Prognose korreliert. Derzeit ist aber unklar, welche Rolle diese Onkogene in der Karzinogenese bzw. Tumorprogression spielen. Der insbesondere bei kolorektalen Karzinomen gut untersuchte Wnt/ $\beta$ -catenin Signalweg ist möglicherweise bei GEP-NETs von Bedeutung. Fujimori (Fujimori et al 2001) konnte an einem Kollektiv von 72 GEP-NETs eine Akkumulation des  $\beta$ -catenin-Proteins in 79%, Mutationen im  $\beta$ -catenin-Gen in 37,5% sowie eine Mutation im APC-Gen (1,4%) nachweisen. Weiterhin wird der Hochregulation von Apoptose-Genen wie bcl-2 oder der Deregulation von Adhäsionsmolekülen wie CD44 eine Bedeutung als prognostischer Marker bei pankreatischen und bronchialen neuroendokrinen Tumoren zugeschrieben (Granberg et al 2000). Möglicherweise sind diese Adhäsionsmoleküle, wie auch NCAM (*neural cell adhesion molecules*, Möller et al 1992) oder E-cadherin (Dahl et al 1996), eher in einem späteren Stadium der Metastasierung von Bedeutung. Für die initiale Transformation und Proliferation neuroendokriner Tumorzellen scheinen andere Faktoren eine Rolle zu spielen. In diesem Zusammenhang sind die Zykline und Zyklin-abhängigen Kinasen, die verschiedene Phasen des Zellzyklus regulieren, und die Rolle ihrer Inhibitoren, wie zum Beispiel p15, p16, p27 und p21 als Tumorsuppressorgene kürzlich auch in GEP-NETs untersucht worden. So beobachtete



Canavese (Canavese et al 2001) eine hohe Expression von p27 und eine niedrige p21-Expression bei gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren. p27 ist möglicherweise ein wichtiger Inhibitor der Zellproliferation von GEP-NETs; dementsprechend fand sich bei undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen nur eine sehr niedrige p27-Expression (Grabowski et al 2008). In der zuletzt genannten Studie konnte p27 bei WHO Klasse II Tumoren sicher zwischen Patienten mit guter Prognose (p27 positiv) und schlechter Prognose (p27 negativ) unterscheiden. Da es sich aber um retrospektiv gewonnenen Daten handelt, sind weitere prospektive Studien zur Evaluation noch notwendig.

Ein weiteres für die Anti-Apoptose und Zellproliferation wichtiges Protein ist das Survivin-Protein, ein Mitglied der *Inhibitor-of-apoptosis*-Familie, das 1997 von Ambrosini erstbeschrieben wurde. Dieses wird in fetalem und regenerierendem Gewebe hochreguliert, ist allerdings in ausgereiften Geweben und Organen supprimiert. Während der Karzinogenese scheint es zu einer Re-Expression zu kommen, die auch in GEP-NETs nachvollzogen werden konnte. In einer Studie von 89 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aller drei WHO-Gruppen konnte eine Überlegenheit des Survivin-Proteins in seiner prognostischen Aussagefähigkeit bei WHO Klasse II-Tumoren gegenüber dem etablierten Marker ki67 dargestellt werden (Grabowski et al 2005). Auch hier sind weitere Studien notwendig, um die Wertigkeit dieses potentiellen neuen Biomarkers einzuordnen.

Aufgrund von multiplen Untersuchungen zu diesem Thema kann man inzwischen zusammenfassend allerdings mit einiger Sicherheit sagen, dass die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore und Karzinome (WHO Klasse I und II) völlig – auch molekulargenetisch – abzugrenzen sind von den Karzinomen der WHO Klasse III, wie es auch schon Vortmeyer (Vortmeyer et al 1997) postuliert hatte.

GEP-NETs treten in der Mehrzahl der Fälle (>90%) sporadisch auf. Bei Vorderdarntumoren, v.a. des Zwölffingerdarms und der Bauchspeicheldrüse, kommt allerdings in 4 bis 25% der Fälle eine familiäre Häufung im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (MEN1) vor. Neben den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren treten bei der familiären autosomal dominanten MEN1 Tumore/Adenome der Adenohypophyse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennierenrinde auf. Molekulargenetische Grundlage dieser autosomal dominanten Erbkrankheit ist eine Keimbahnmutation des Menin-Gens auf dem Chromosom 11q13 (Scherübl et al 2004a und 2004b).

Bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie-Syndromen konnte für die neuroendokrinen Tumore eine Adenom-Karzinom Sequenz dargestellt werden. Diese Erkenntnisse haben vor

allem für die Überwachung von Patienten mit genetischen Syndromen Bedeutung (Anlauf et al. 2007). Die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumore entsteht jedoch sporadisch und wird dann meist in einem vorgerückten Tumorstadium erkannt.

Obwohl die neuroendokrinen Tumore aus endokrinen Zellen entstehen, sind die meisten der neuroendokrinen Tumore nicht endokrin aktiv, so besteht das typische Karzinoidsyndrom bei den neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms nur bei 18% der Patienten. Der immunhistochemische Nachweis von Peptidhormonen oder Botenstoffen in den neuroendokrinen Tumoren ist nicht gleichbedeutend mit einer endokrinen Aktivität der neuroendokrinen Tumore. Die so genannten funktionellen Tumoren sind durch den Nachweis von erhöhten Hormonen und Botenstoffen im Blut gekennzeichnet und führen zu typischen klinischen Syndromen, dabei sind das Karzinoid-Syndrom und das Zollinger-Ellison Syndrom am häufigsten. Hier spielt auch wieder die Primärlokalisierung eine Rolle: Während Hinter- und Vorderdarntumore nur sehr selten ein Karzinoidsyndrom aufweisen, ist das Karzinoidsyndrom mit Flush, anfallsartigen Diarrhoen und Gewichtsverlust für Mitteldarntumore pathognomonisch. Dieses ist praktisch immer mit dem Vorhandensein von Lebermetastasen vergesellschaftet (Umgehung der hepatischen Metabolisierung der Sekretionsprodukte). Hinterdarntumore sind fast durchweg hormoninaktiv / nicht-funktionell. Eine neu-entdeckte Entität ist die Insulinomatose und die Glukagonomatose, die durch diffuse Hyperplasie endokriner Zellen des Pankreas gekennzeichnet ist, ohne das eindeutige Tumoren abgegrenzt werden können (Anlauf et al. 2009, Henopp et al. 2009).

Die Prognose der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ist in erster Linie vom Tumorstadium und dem biologischen Verhalten der Karzinome gekennzeichnet. Die beste Prognose weisen Patienten mit einer regionalen Erkrankung auf, die eine komplette chirurgische oder endoskopische Resektion erlaubt. Dies betrifft vor allem die neuroendokrinen Tumoren der Appendix, des Magens oder des Rektums. Die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumoren wird jedoch in einem ausgebreiteten Stadium diagnostiziert (Modlin et al 2008). Bei diesen Patienten sind Tumorlast und Wachstumsgeschwindigkeit entscheidend für die Prognose.

## **Diagnose**

Die Kombination eines Übersichtsverfahrens mit einer genauen Schnittbildgebung ist sinnvoll und wird von allen Leitlinien empfohlen. Die nuklearmedizinischen Übersichtsverfahren basieren auf der Bindung oder Aufnahme von Radiopharmaka durch die neuroendokrinen

Tumorzellen. Das älteste Verfahren ist die  $^{123}\text{Jod}$ -Methajodbenzylguanidin-Szintigraphie, die jedoch weniger sensitiv ist als der nuklearmedizinische Nachweis von Somatostatinrezeptoren auf den neuroendokrinen Tumoren durch markierte Peptide. Hierzu werden Somatostatinanaloga wie Octreotidacetat oder andere Somatostatinrezeptorantagonisten verwendet, die mit  $^{111}\text{Indium}$  (Octreoscan) oder  $^{99\text{m}}\text{Technetium}$  markiert werden. Der Octreoscan gilt als Goldstandard in der nuklearmedizinischen Diagnostik der NETs. Eine wesentliche Neuerung ist das auf  $^{68}\text{Gallium}$ -basierende Somatostatinrezeptor-Positronen-Emissionsverfahren (PET), das eine wesentlich höhere Sensitivität und Spezifität als der Octreoscan aufweist (Modlin et al. 2008; Baum et al 2009). Zum Einsatz kommen verschiedene Tracer wie  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TATE und  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-NOC. Mit dem auf  $^{68}\text{Gallium}$  basierenden Rezeptor-PETs können die meisten der gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (WHO Klasse I-II; G1-G2) sensitiv und spezifisch dargestellt werden (Baum et al. 2008). Das 18-F DOPA-PET ist eine weitere Entwicklung, die an spezialisierten Zentren angewandt wird, aber nicht so sensitiv ist wie das auf  $^{68}\text{Gallium}$  basierende Somatostatinrezeptor-PET. Die schlecht differenzierten NETs (WHO Klasse III), die sich durch eine hohe Proliferationsrate und Glukoseumsatz auszeichnen, können durch das 18F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glukose (FDG) PET nachgewiesen werden, das bei den gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren in der Regel negativ ist. Die Kombination eines PET-Verfahrens mit einer Computertomographie erlaubt die gleichzeitige anatomische Lokalisation von neuroendokrinen Tumoren. Sofern kein PET/CT zur Verfügung steht, sollten nach dem Übersichtsverfahren die befallenen Regionen morphologisch am besten durch Bildfusion dargestellt werden (Baum et al. 2008). Die Sensitivität der  $^{68}\text{Gallium}$  basierenden Somatostatinrezeptor-PET zeigt sich in der hohen Detektionsrate durch dieses Verfahren von bisher unbekanntem Primärtumoren (Prasad et al 2009).

Aktuell wiederentdeckt wird das Verfahren der „Radioguided Surgery“ (RGS, siehe Abbildung 3). Hierbei erfolgt die intraoperative Tumordetektion anhand der radioaktiv-markierten Gewebe. Hauptsächlich wird dieses Verfahren erfolgreich und standardisiert in der Sentinel-Lymphknotenlokalisierung verwendet. In vereinzelt Fallstudien wurden über hohe intraoperative Tumordetektionsraten berichtet (Van Haren & Fitzgerald 2008). Zum Einsatz kamen hierbei am häufigsten  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotide (Hodolic et al 2009, Hodolic et al 2010).  $^{68}\text{Gallium}$  stellt ein weiteres interessantes Nuklid dar, welches innerhalb der RGS Verwendung finden könnte, bindet es doch hoch-tumorspezifisch. Lediglich die Halbwertszeit von 68 Minuten stellt für die prä- und perioperative Logistik eine Herausforderung dar. Die RGS sollte ergänzend zu einem SMS-R-PET/CT dann zum Einsatz

kommen, wenn der Primärtumor bildgebend nicht detektiert werden konnte. Beide Verfahren (SMS-Rezeptor-PET/CT) und die Radioguided Surgery stellen additiv aktuell das beste diagnostische Verfahren dar, um die wirkliche Anzahl an R0-Resektionen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zu erhöhen.

Die Sensitivität und Spezifität der radiologischen Schnittbilddiagnostik hängt weitgehend von technischen Faktoren wie Gerätetypus und Einsatz von Kontrastmitteln ab. Generell wird die Computertomographie als das grundlegende Verfahren empfohlen und die Kernspintomographie für Problemfälle. In den Leitlinien werden beide Verfahren als gleichwertig betrachtet. Für den radiologischen Nachweis von NETs gelten die gleichen Grundsätze wie für andere Tumoren, so dass die Wahl der Methode von Sensitivität, Spezifität, Verfügbarkeit, Erfahrung und Strahlenbelastung abhängig gemacht werden sollte.

Unverzichtbar beim Staging von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren sind die kontrastmittelverstärkte Sonographie und die Endosonographie geworden. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie besitzt ein sehr gutes Auflösungsvermögen und ist bei erfahrenen Untersuchern die sensitivste Untersuchungsmethode zur Darstellung von fokalen Leberläsionen. Die Endosonographie kann Organe des Gastrointestinaltraktes exzellent darstellen und ein genaues Staging bei neuroendokrinen Tumoren liefern. Auch ist sie äußerst hilfreich bei der Suche nach einem Primärtumor, z.B. im Pankreas. Die Detektionsgrenze liegt bei 1-2 mm großen Tumoren, die der Computertomographie, der Kernspintomographie und auch der SMS-Szintigraphie entgehen. Vor allem hat die Endosonographie einen großen Stellenwert für die Verlaufskontrolle bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie (MEN 1-Syndrom). Ein Charakteristikum dieser Tumore ist das multiple Auftreten, insbesondere im Pankreas, und das langsame jährliche Wachstum. Da die aktuellen Empfehlungen zumeist auf nicht-prospektiven Studien beruhen, hat die Gruppe um Herrn Prof. Kann aus Marburg prospektiv 42 Patienten mit genetisch gesicherten MEN-1 Syndrom mit einem umfangreichen Screening-Programm in den Jahren von 1981 bis 2004 untersucht (Bartsch et al 2005). Hier zeigte sich, dass die meisten der Läsionen endosonographisch bereits beim initialen Screening zu detektieren waren. 26 von 36 MEN-1-Patienten mit nachgewiesenen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren wurden operiert, die verbleibenden 10 Patienten mit kleinen, asymptomatischen Tumoren engmaschig kontrolliert. Hier erwiesen sich endosonographische Screening-Intervalle in jährlichem Abstand in der Regel als ausreichend, wobei einzelne Tumore ein aggressiveres Verhalten zeigten (Waldmann et al 2008), so dass die aktuelle Empfehlung dahin geht, initial viertel- bis halbjährlich zu kontrollieren, und bei Größenkonstanz der Tumore auf jährliche Abstände auszudehnen (Kann, persönliche

Kommunikation). Eine Tumorgroße von < 15 mm kann beobachtet werden, und erst eine Änderung im Tumordiameter von 20% gilt als relevant (Kann et al 2006). Für das biochemische Screening von MEN-1 Patienten ist der Nachweis von Calcium, Gastrin und Prolactin ausreichend. Nicht zu vergessen sind die anderen möglichen Manifestationen bei MEN-1 Patienten, insbesondere die Tumoren der Nebenniere, die sich in den bildgebenden Verfahren ebenfalls gerne der Detektion entziehen. Auch hier ist die Endosonographie in den geübten Händen der Goldstandard, und die Nebennieren sollten regelmäßig mit untersucht werden.

## **Therapie**

Vor Therapieentscheidungen müssen die Ausbreitung der neuroendokrinen Tumore und ihr biologisches Verhalten bestimmt werden. Lokalisierte neuroendokrine Tumore können durch chirurgische oder endoskopische Resektionen komplett entfernt werden. Für die Risikoeinschätzung der Invasivität und Metastasierungshäufigkeit liegen für die neuroendokrinen Tumore der Appendix, des Magens und des Rektums Daten vor.

Auch bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien sollte geprüft werden, ob der Primärtumor und ggf. auch Metastasen reseziert werden können. Hinsichtlich der Lebermetastasen Chirurgie sind primär nur 20% der Patienten initial operabel. Jedoch kann man heute mit den Techniken der interventionellen Radiologie (Pfortaderembolisierung, Radiofrequenzthermoablation) diesen Prozentsatz entschieden erhöhen, um mehr Patienten einer kurativen Resektion zuzuführen. Die Entfernung des Primärtumors verbessert die Prognose der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu den Patienten, die für eine Operation vorgeschlagen wurden, diese aber nicht durchgeführt wurde (Hill et al 2009). Bei den metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms dient die Resektion des oft kleinen Primärtumors der Prophylaxe einer desmoplastischen Reaktion, von Resorptionsstörungen und des Subileus, da gerade diese sekundären Komplikationen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen können. Die chirurgischen Resektionsmöglichkeiten einschließlich lokal ablativer Verfahren wie z.B. der RFTA sollten immer wieder im Verlauf der Erkrankung geprüft werden. Dies gilt allerdings nur für die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore oder neuroendokrinen Karzinome. Bei den schnell wachsenden schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen ist eine frühzeitige systemische (Chemo-) Therapie vorrangig.

Ein Teil der neuroendokrinen Tumore weist funktionelle Syndrome auf, die durch unregelmäßige Sekretion von Botenstoffen und Hormonen hervorgerufen werden. Am häufigsten ist das Karzinoidsyndrom, das durch Flush, Diarrhoe und eine rechtsventrikuläre Herzerkrankung (Hedinger Syndrom) gekennzeichnet ist. Funktionelle Syndrome sprechen gut auf eine Therapie mit Somatostatinanaloga an, die antisekretorische Eigenschaften besitzen. Die derzeit zugelassenen Somatostatinanaloga Octreotid (Sandostatin®) und Lanreotid (Somatuline®) binden vor allem an den Somatostatinrezeptor 2. Eine Weiterentwicklung ist das SOM230 (Pasireotide®), das auf 4 der 5 Somatostatinrezeptoren (außer Typ 4) bindet und möglicherweise verbesserte antisekretorische Eigenschaften besitzt. Eine Kombination mit Interferon alpha kann in Einzelfällen zu einer zusätzlichen Wirkung der Somatostatinanaloga führen.

Eine Neuentwicklung ist ein Wirkstoff mit dem Namen BIM23A760 der Firma Ipsen Pharma. Diese Substanz bindet sowohl an den Somatostatinrezeptor 2, als auch an den Dopaminrezeptor 2, die beide von den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren exprimiert werden, zum Teil sogar in hohem Ausmaß. In experimentellen Untersuchungen an bronchialen und gastrointestinalen NET-Zelllinien konnte gezeigt werden, dass die Blockade des D2-Rezeptors nicht nur die funktionelle Aktivität dieser Tumore hemmt, sondern auch deren Wachstum. Derzeit läuft ein Genehmigungsverfahren für eine Phase II-Studie, an der Patienten mit funktionellen NET-Tumoren ( mit „Karzinoid-Syndrom“) teilnehmen können. Endpunkte werden die Wirksamkeit der Symptomkontrolle, die Sicherheit sowie das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil der Substanz sein.

Schwere funktionelle Syndrome, die durch eine hohe Tumorlast in der Leber hervorgerufen werden, sprechen gut auf eine Transkatheter-arterielle Chemoembolisation (TACE) an und können auch mit einer Radioligandentherapie kombiniert werden. Diese Kombinationstherapie ist sicher und kann bei dieser schwer erkrankten Patientengruppe zu langdauernden Remissionen führen, wenn auch die Prognose der meisten Patienten schlecht bleibt.

Für die nicht-funktionellen Mitteldarmtumore, die typischerweise nicht auf eine „klassische“ Chemotherapie ansprechen, war die Datenlage bisher widersprüchlich, weil die antiproliferative Wirkung von Somatostatin-Analoga nur durch nicht-kontrollierte Studien vermutet wurde. Erst in diesem Jahr konnte mit einer Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zum Placebo-Arm aufgrund der Ergebnisse der prospektiven,

randomisierten plazebo-kontrollierten Multizenterstudie „PROMID“ eine antiproliferative Wirkung von Somatostatin-Analoga belegt werden (Rinke et al 2009). Hier wurde 30 mg Octreotid-LAR (Sandostatin-LAR®) bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms eingesetzt und eine Überlegenheit des progressionsfreien Überlebens von 14,3 Monaten im Octreotid-LAR Arm gegenüber 6 Monaten im Placebo-Arm gezeigt (Abbildung 4). Dieser Effekt war besonders bei einer niedrigen Tumorlast der Leber ausgeprägt. Die Therapie war gut verträglich. Octreotid-LAR (Sandostatin-LAR®) wird daher als primäre Therapieoption bei den metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms empfohlen. Ein wichtiges Ergebnis der Studie war die mediane Progression von 6 Monaten im Placeboarm in einer Patientenpopulation ohne vorher dokumentierten Progress. Letztlich waren alle Patienten progredient (Rinke et al. 2009). Dies sollte bei einer abwartenden Haltung berücksichtigt werden. Allerdings gibt es auch kritische Anmerkungen zur PROMID-Studie, insbesondere aus chirurgischer Sicht. Evaluiert wurden Patienten mit einer hepatischen Tumorlast von ca. 10% - hier ergibt sich die Frage, ob diese Patienten wirklich alle nicht-resektabel waren. Dennoch bleibt als wichtigstes Ergebnis der Studie festzuhalten, dass hier zum ersten Mal die anti-proliferative Wirkung von Somatostatin-Analoga nachweisbar wurde. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Somatostatinanaloga bei neuroendokrinen Tumoren anderen Ursprungs das Tumorwachstum verlangsamen können. Erfreulicherweise rekrutiert zur Zeit eine weitere prospektive Placebo-kontrollierte Studie international Patienten mit neuroendokrinen Tumoren verschiedenen Ursprungs, bei denen zur Erstlinientherapie das Somatostatinanalogon Lanreotid (Somatuline®) eingesetzt wird. Mit dem Abschluss der Studie wird 2011-12 gerechnet.

Die neuroendokrinen Tumore des Dünndarms metastasieren vorzugsweise in die Leber, die nach der Operation des Primärtumors oft die einzige Tumorlokalisation darstellt. Auch hier sollten in erster Linie operative Möglichkeiten geprüft werden, synchron mit der Operation des Primärtumors oder metachron. Auch die Radiofrequenzthermoablation (RFTA) kann bei niedriger Tumorlast eine Remission bewirken (Vogl et al. 2009). Grundsätzlich ist diese perkutan, laparoskopisch oder offen-chirurgisch möglich. Für den Patienten am wenigsten belastend ist die perkutane RFTA, wobei anzumerken gilt, dass die perkutane RFTA, verglichen zur offen-chirurgischen RFTA, mit einer höheren Rezidivrate einhergeht. Das rezidivfreie Überleben war innerhalb der offen-chirurgisch behandelten Gruppe in einer Studie signifikant verlängert (Eisele et al 2009). Interventionell-radiologische Maßnahmen können ebenfalls die Tumorkontrolle entscheidend verbessern. Durch die Transkatheter-

arterielle Chemoembolisation (TACE) mit wirkstoffbeladenen “Beads“ kann eine hohe Rate an Remissionen erreicht werden, allerdings sind diese oft nicht lange anhaltend. Die TACE oder alleinige Embolisation (TAE) wird vor allem bei funktionell aktiven Tumoren und einer hohen Tumorlast empfohlen. Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium-90 beladenen Mikrosphären ist eine Weiterentwicklung und konnte in retrospektiven Studien bei der Mehrzahl der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren eine Remission oder eine Stabilisierung bewirken (Kennedy et al 2008). Auch in einer kleineren prospektiven Studie konnte eine progressionsfreie Zeit von 11.1 Monaten erreicht werden (Kalinowski et al 2009). Ob sich diese vielversprechenden Ergebnisse in kontrollierten prospektiven Studien bestätigen, muss abgewartet werden. Zur Zeit wird eine Observationsstudie in Bad Berka durchgeführt (BESTE-THERAPIE-NET; NCT00815620; <http://clinicaltrials.gov/>), die dreiarstig angelegt ist und chirurgische Tumorresektion/Radiofrequenzablation, TACE/SIRT und Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie vergleicht und ab 2010 für weitere Zentren geöffnet sein wird.

Von den gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen gelten nur die neuroendokrinen Tumore des Vorderdarms (Pankreas, Lunge, und abgestuft Magen und Duodenum) als sensitiv für eine Chemotherapie. Für die neuroendokrinen Tumore des Pankreas gilt die Chemotherapie mit Streptozotozin (Zanosar®) mit 5-FU oder Doxorubicin als Standard (Kouvaraki et al 2004, Eriksson et al 2009), obwohl Streptozotozin in Deutschland nicht zugelassen ist und über internationale Apotheken besorgt werden muss. Das Ansprechen auf eine Chemotherapie bei diesen Tumoren liegt bei max. 50 Prozent. Die Kombination von Temozolomid (Temodal®) und Capecitabin (Xeloda®) wurde in einer retrospektiven Studie bei 17 Patienten untersucht und zeigte bei guter Verträglichkeit eine Tumorkontrolle bei allen Patienten über 12 Monate (Strosberg et al 2008). Leider ist keine anschließende Studie geplant, um die berichteten Ansprechraten zu überprüfen. In einigen Ländern ist diese Kombination durch die Verfügbarkeit von Generika preiswert und hat sich als neuer Standard etabliert. In Deutschland ist in der Regel ein Antrag beim MDK zu stellen. Wünschenswert wäre zumindest eine Registererfassung der mit Temozolomid (Temodal®) und Capecitabin (Xeloda®) behandelten Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren.

Rektumkarzinome sind ebenfalls eingeschränkt empfindlich für eine Chemotherapie, während die häufigen Dünndarm-NETs nur ein Ansprechen von weniger als 20 Prozent zeigen, weshalb eine Chemotherapie für diese Tumorentität nicht empfohlen wird.



Neue vielversprechende Wirkstoffe, die als sogenannte „molekulare Therapien“ verschiedene Signal-Übertragungstoffe zum Ziel haben und bei anderen Tumorarten erfolgreich eingesetzt werden, haben auch Eingang in die Therapie gut differenzierter neuroendokriner Tumore gefunden.

Der molekulare Wirkstoff Sunitinib (Sutent®) ein Multi-Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor u.a. für VEGF, PDGF und c-kit, wurde bei 171 von 340 geplanten Patienten mit progredienten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren in einer Dosierung von 37,5 mg täglich als kontinuierliche Gabe placebo-kontrolliert eingesetzt. Die Mehrheit der Patienten war einfach oder multipel systemisch vortherapiert. Die Studie wurde vorzeitig beendet bei höherer Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse/Todesfälle im Placeboarm und Überlegenheit der Studiensubstanz im Vergleich zum Placebo. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, hier verlängerte Sunitinib die progressionsfreie Zeit mit 11,4 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 5,5 Monaten (HR 0,418,  $p=0,0001$ , Niccoli et al 2010, Abbildung 5). Die objektive Remissionsrate lag bei 9,3% (versus 0% im Placeboarm,  $p=0,0066$ ). Bei dieser Studie war die Progression innerhalb der letzten 12 Monate als Einschlusskriterium gefordert. Interessanterweise war die progressionsfreie Zeit in der Placebogruppe bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren mit 5,5 Monaten ähnlich wie in der PROMID-Studie, bei der kein Progress zum Studieneinschluss gefordert wurde. Die Therapie mit Sunitinib (Sutent®) ist gut verträglich, es traten nur wenige Grad 3-4 Nebenwirkungen auf (Neutropenie (12% versus 0% im Placeboarm), Hypertension (10% versus 1%) Hand-Fuß-Syndrom und Leukopenie ( je 6% versus 0%), Raymond et al 2009). Sunitinib (Sutent®) kann als ein neuer Standard bei der Therapie von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren betrachtet werden.

Auch RAD001 (Everolimus, Afinitor®) wurde in einer Phase II Studie bei progredienten, mit einer Chemotherapie vorbehandelten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren untersucht. Die zweiarmige Studie verglich Monotherapie mit RAD001 (Everolimus, Afinitor®) mit einer Kombination von RAD001 (Everolimus, Afinitor®) und Octreotid (Sandostatin LAR ®). Dabei war die Kombination der Monotherapie überlegen mit einem progressionsfreien Überleben von 9,7 Monaten gegenüber 16,7 Monaten (Yao et al 2010). Inzwischen liegen auch präliminäre Ergebnisse aus der sog. RADIANT-3 Studie vor, in der RAD001 gegenüber „best supportive care“ (placebo-kontrolliert) bei progredienten pankreatischen NETs (n=410) geprüft wurde. Diese Daten wurden von J. Yao erstmals beim World Congress of GI Cancer im Juli 2010 präsentiert: Das primäre Studienziel wurde erreicht, das progressionsfreie Überleben mehr als verdoppelt (11 Monate im Everolimus-Arm versus 4,6 Monate im

Placebo-Arm,  $p = < 0,001$ , HR 0,35 im Verum-Arm). Interessant ist hier eine Gruppe von ca. 40% der Patienten, in denen RAD001 ohne eine in der Studie erlaubte Vortherapie eingesetzt wurde. Dieses bedeutet unter Umständen einen Stellenwert der Substanz auch in der Erstlinientherapie bei progredienten pankreatischen NET, allerdings müssen hier die vollständigen Studienergebnisse noch abgewartet werden. Ein Überlebensvorteil konnte in dieser Studie aufgrund des Cross-over-Designs der Studie nicht festgestellt werden (75% der Patienten des Placebo-Arms wurden nach Feststellung eines Krankheitsprogresses auf RAD001 umgestellt). Everolimus wurde in dieser Studie gut toleriert, das Sicherheitsprofil entsprach dem anderer Studien (z.B. beim Nierenzellkarzinom). Bei Patienten mit funktionellen Midgut-Tumoren wird der antiproliferative Effekt von RAD001 plazebokontrolliert in der sog. RADIANT-2 Studie untersucht, die Studie ist bereits abgeschlossen, die Ergebnisse werden im Oktober 2010 erwartet. Die RAMSETE-Studie untersucht bei nicht-funktionellen neuroendokrinen Karzinomen aller Lokalisationen (außer Pankreas) den antiproliferativen Stellenwert von Everolimus. Das Rekrutierungsziel mit 60 Patienten wurde im Mai 2010 erzielt (Wiedenmann ASCO 2010).

Eine interessante Kombination ist der Einsatz des mTOR-Inhibitors mit weiteren anti-angiogenetisch wirkenden Substanzen wie z.B. Bevacizumab, einem VEGF-Inhibitor. In einer Studie mit 39 Patienten wurde der Einfluss dieser Kombination gegen die Substanzen allein untersucht und Blutfluss, Blutvolumen und mittlere Transitzeit mit funktionellem CT untersucht. Dabei erwiesen sich diese Parameter richtungsweisend für ein therapeutisches Ansprechen. Partielle Remissionen als Maß für die Tumorwirksamkeit wurde in 26% der Fälle bei der Kombinationsbehandlung gefunden, es bedarf aber weiterer Untersuchungen. Die Nebenwirkungsrate entsprach dem bekannten Muster und lag (Grad 3/4) mit Neutropenie (15%), Proteinurie (10%), Hyperglykämie (10%), Anämie (8%), Pneumonitis (5%) und Infektionen (5%) im erwarteten Bereich (Yao et al ASCO 2010).

Eine neue experimentelle Substanz ist LX 1032, ein Inhibitor der Tryptophan-Hydroxylase, der die Serotonin-Synthese unterbricht. Erhöhte Serumspiegel von Serotonin sind für das Karzinoidsyndrom verantwortlich, das mit Durchfällen, Flush und Rechtsherzinsuffizienz (Hedinger Syndrom) einhergeht. Die Substanz wird zur Zeit in einer Phase II-Studie an 3 Studienzentren in den USA untersucht.

Ein weiterer interessanter Angriffspunkt bei neuroendokrinen Tumoren ist die Inhibition des IGF-1 Rezeptors. Ca. 30% aller neuroendokriner Tumore exprimieren diesen

Wachstumsfaktor auf ihrer Oberfläche. In einer Dosierung von 10 mg/kg i.v. einmal wöchentlich ist der experimentelle MK-0646-Inhibitor bereits als Monotherapie bei 25 Patienten mit progredienten neuroendokrinen Karzinomen unterschiedlicher Lokalisation (pankreatische NET n=10, midgut-NET n=15) eingesetzt worden (Reidy et al ASCO 2010). Hier wurde bisher keine Effektivität gemessen bei der Hauptnebenwirkung „Hyperglykämie“. Möglicherweise ist das mangelnde Ansprechen auf eine fehlende Stratifizierung nach positivem Rezeptorbesatz auf den Tumorzellen zu erklären. Weitere Studien wären hier wünschenswert.

Die Expression von Somatostatinrezeptoren durch NETs ist auch Grundlage der Peptidrezeptor-vermittelten Radionuklidtherapie (PRRT). Bei diesem Verfahren wird über einen Chelator (=DOTA) ein Betastrahlen emittierendes Therapienuklid an ein Somatostatin-Analogon gebunden (Octreotate=DOTA-TATE oder Tyrosin-Octreotid =DOTA-TOC). Je nach Tumor/Metastasengröße werden <sup>90</sup>Yttrium (Betastrahler mit einer Reichweite von ca. 12 mm im Gewebe, präferentiell für größere Tumore) oder <sup>177</sup>Lutetium (Betastrahler mit niedriger Reichweite von ca. 2 mm, häufig für kleinere Tumore) als Therapienuklide eingesetzt. Die klinische Wirksamkeit der Radio-Rezeptortherapie konnte in großen retrospektiven Studien belegt werden (Kwekkeboom et al 2008). Die Ansprechrate als Kombination aus CR, PR, MR und SD liegt für <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC bei 71% und für <sup>177</sup>Lutetium-DOTA-TATE bei 80% von insgesamt 310 behandelten Patienten (Kwekkeboom et al 2009). Am besten sprechen Gastrinome und nicht funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore an gefolgt von neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms, während neuroendokrine Tumore mit unbekanntem Primarius schlechter abschneiden. Die Prognose von Patienten, die auf die PRRT ansprechen, ist sehr gut, die mediane Zeit bis zur Progression liegt für <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC bei 36 Monaten und für <sup>177</sup>Lutetium-DOTA-TATE bei 46 Monaten. Wenn allerdings ein primärer Progress nach PRRT auftritt (nur bei weniger als 15% der Patienten), dann ist dieser mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Hier beträgt das mediane Überleben von Patienten nur 11 Monate (Kwekkeboom et al 2010). Eine sequentielle Kombination der <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TATE und <sup>177</sup>Lutetium-DOTA-TATE Therapie kann das Ansprechen mit einer Ansprechrate von 91% sogar noch steigern und das mediane Überleben nach Diagnosestellung auf 189 Monate erhöhen (Baum et al. W. J. Nucl. Medicine Abstract October 2009). Dadurch gewinnt die PRRT im Vergleich mit anderen Therapien und historischen Kollektiven, auch wenn keine vergleichenden Studien vorliegen. Eine Zulassungsstudie für <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC im Vergleich zu Octreotid (Sandostatin-

LAR®) ist jedoch geplant. Vor allem für die neuroendokrinen Tumoren des Dünndarmes scheint sich die PRRT als allgemeiner Therapiestandard zu etablieren, da für diese Tumorentität nur wenige Therapiealternativen zur Verfügung stehen. Interessanterweise steht mit der wirksamen PRRT nun auch ein neo-adjuvanter Therapieansatz für ausgewählte Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zur Verfügung (Kämmerer et al. 2009). Limitierend ist die Verfügbarkeit der Therapie an wenigen Zentren in Deutschland.

Generell ist die Auswahl der Patienten wichtig für die Wirksamkeit der PRRT. Die Bindung von Somatostatinanaloga kann am besten im PET/CT durch mit <sup>68</sup>Gallium markierte Somatostatinanaloga überprüft werden (Baum et al. 2008; Kwekkeboom et al 2010). Für die PRRT sind wegen der potentiellen Nephro- und Hämatotoxizität eine ausreichende Nierenfunktion und Knochenmarksreserve notwendig. Durch spezielle Protokolle kann die Nephrotoxizität herabgesetzt werden, und die Behandlung mit <sup>177</sup>Lutetium weist eine niedrige Nebenwirkungsrate auf. Die Behandlung in Zentren mit einer ausreichenden Erfahrung ist für die Beherrschung der Nebenwirkungen entscheidend. Die Standardisierung der PRRT im Rahmen einer Leitlinie wird zur Zeit von der Internationalen Atomenergiebehörde (IAEA) vorangebracht, mit einer Publikation ist im Herbst 2010 zu rechnen. Die Herstellung der für die PRRT notwendigen Radiopharmaka ist zur Zeit durch die Novelle des Arzneimittelgesetzes nicht geregelt. Nach den derzeitigen Interpretationen gilt für die diagnostischen und therapeutischen Substanzen eine Übergangsfrist von 2 Jahren, danach muss die Herstellung der experimentellen Radiopharmakas im Rahmen von Good Medical Practice Richtlinien hergestellt und durch die Landesbehörden genehmigt werden, was in praxi wahrscheinlich zu deutlich unterschiedlichen Anforderungen in den einzelnen Bundesländern führen wird.

Die schlecht differenzierten und schnell wachsenden neuroendokrine Karzinome, die nach der jetzt bindenden TNM-Klassifikation wie die entsprechenden Adenokarzinome eingeteilt werden und sich biologisch am ehesten wie die kleinzelligen Lungenkarzinome verhalten, sollten mittels einer systemischen Chemotherapie behandelt werden. Als Standard hat sich eine Kombination aus einem Platinpräparat (Cisplatin oder neuerdings vermehrt Carboplatin) mit Etoposid bewährt (Mitry und Rougier 2001, Eriksson et al 2009). Diese Tumoren sprechen in der Regel gut auf die initiale Chemotherapie an, rezidivieren aber schnell und häufig. Die Zweitlinientherapie ist nicht standardisiert, hier ist Capecitabine/5-FU, Irinotecan, oder in Anlehnung an die kleinzelligen Lungenkarzinome, eine Kombination aus Antrazyklin,

Vincristin und Cyclophosphamid möglich. Allerdings ist die Grenze der G3 Tumoren mit einer Proliferationsrate von mehr als 20% relativ niedrig angelegt, hier kann alternativ eine PRRT bei guter Speicherung bis zu einer Proliferationsrate von circa 30% durchgeführt werden, ggf. in Kombination mit einer systemischen Therapie.

Insgesamt gibt es für die Therapie der neuroendokrinen Tumore erfreuliche Neuentwicklungen, die derzeit vor allem durch von der Pharma-Industrie gesponserte Studien vorangebracht wird. Unter anderem wissen wir durch die Placebo-kontrollierten Studien endlich über den natürlichen Verlauf der Erkrankung Bescheid, der ein abwartendes Verhalten nur in ausgewählten Fällen rechtfertigt. Demgegenüber ist ein eklatanter Mangel an Investigator-initiated Studien zu beklagen, was bedeutet, dass fast alle nicht pharmakologischen Verfahren wie Tumormassenreduktion oder lokal-ablative Therapieverfahren nicht in vergleichenden Studien überprüft werden und dadurch die Einordnung in Therapiealgorithmen erschwert wird. Trotzdem sollte noch einmal betont werden, dass zumindest im Fall der gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome, im Gegensatz zu den üblichen „standardisierten“ Vorgehensweisen, z. B. in der onkologischen Therapie häufiger solider Tumore, ein anderes Procedere erforderlich ist, da der Krankheitsverlauf sich über Jahre oft mit wenig Einschränkungen in der Belastbarkeit, hinziehen kann und häufig multiple verschiedene Therapiemodalitäten abgestuft erforderlich sind, um die Tumorlast zu begrenzen. Dieses Vorgehen erfordert eine hohe Individualisierung der Therapie einerseits und umfangreiche Erfahrung von Seiten der behandelnden Ärzte andererseits (Abstimmung des Procedere im interdisziplinären Tumorkonsil). Andererseits ist der Zeitpunkt, zu dem der Tumor anfängt, schneller zu wachsen oder sich „aggressiver“ zu verhalten, mit den heutigen Methoden nicht vorhersehbar und die molekularen Grundlagen noch unverstanden. Hier wären prognostische und/oder prädiktive Marker von großem Interesse.

## Literatur

1. Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A, Koch CA, Henopp T, Alkatout I, Schmitt A, Weber A, Kruse ML, Braunstein S, Kaserer K, Brauckhoff M, Dralle H, Moch H, Heitz PU, Komminoth P, Knoefel WT, Perren A, Klöppel G (2009) Insulinomatosis: a multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol* 33:339-346
2. Anlauf M, Perren A, Klöppel G (2007) Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology* 74:279-284
3. Arnold CN, Nagasaka T, Goel A, Scharf I, Grabowski P, Sosnowski A, Schmitt-Gräf A, Boland CR, Arnold R, Blum HE (2008) Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors. *Inter J Cancer* 123:1556-64
4. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M (2005) Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 242:764-766
5. Baum RP, Prasad V, Hommann M, Hörsch D (2008) Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 170:225-242
6. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R (1973) Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77-79
7. Calender A (2000) Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 62 (suppl 1):3-18
8. Canavese G, Azzoni C, Pizzi S, Corleto VD, Pasquali C, Davoli C, Crafa P, Delle FG, Bordi C (2001) p27: a potential main inhibitor of cell proliferation in digestive endocrine tumors but not a marker of benign behavior. *Hum Pathol* 32:1094-1101
9. Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, Moody TW, Fedorko J, Fischler A, Minna JD (1985) Bombesin-like peptides can function as autocrine growth factors in human small-cell lung cancer. *Nature* 316:823-826
10. Dacic S, Finkelstein SD, Baksh FK, Swalsky PA, Barnes LE, Yousem SA (2002) Small-cell neuroendocrine carcinoma display unique profiles of tumor-suppressor gene loss in relationship to the primary site of formation. *Hum Pathol* 33:927-932
11. D'Adda T, Pizzi S, Azzoni C, Bottarelli L, Crafa P, Pasquali C, Davoli C, Corleto VD, Fave GD, Bordi C (2002) Different patterns of allelic losses in digestive endocrine tumors. *Hum Pathol* 33:322-329
12. Dahl U, Sjodin A, Semb H (1996) Cadherins regulate aggregation of pancreatic beta-cells in vivo. *Development* 122:2895-2902
13. Ebert MP, Hoffmann J, Schneider-Stock R, Kasper HU, Schulz HU, Lippert H, Roessner A, Malfertheiner P (1998) Analysis of k-ras gene mutations in rare pancreatic and ampullary tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:1025-1029
14. Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher G (2009) Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg* 33:804-811
15. Eriksson, B., Annibale, B., Bajetta, E., Mitry, E., Pavel, M., Platania, M., Salazar, R., and Plockinger, U. (2009) ENEETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90:214-219
16. Evan GI, Vousden KH (2001) Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411:342-348
17. Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS (2007) The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. *Sem Oncol* 34:30-38
18. Fujimori M, Ikeda S, Shimizu Y, Okajima M, Asahara T (2001) Accumulation of beta-catenin protein and mutations in exon 3 of beta-catenin gene in gastrointestinal carcinoid tumor. *Cancer Res* 61:6656-6659

19. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G, Foss HD, Heine B, Schindler I, Stein H, Berger G, Zeitz M, Scherübl H (2002) Expression of neuroendocrine markers: A signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 441:256-263
20. Grabowski P, Griss S, Arnold CN, Hörsch D, Göke R, Arnold R, Heine B, Stein H, Zeitz M, Scherübl H (2005) Nuclear survivin is a powerful novel prognostic marker in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumor disease. *Neuroendocrinology* 81:1-9
21. Grabowski P, Schrader J, Wagner J, Hörsch D, Arnold R, Arnold CN, Georgieva I, Stein H, Zeitz M, Daniel PT, Sturm I (2008) Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 14:7378-734
22. Henopp T, Anlauf M, Schmitt A, Schlenger R, Zalatnai A, Couvelard A, Ruszniewski P, Schaps KP, Jonkers YM, Speel EJ, Pellegata NS, Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klöppel G (2009) Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 94:213-217
23. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, Tseng JF (2009) Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 115:741-751
24. Hodolic M, Fettich J, Rubello D (2009) Influence of tumour size and uptake of <sup>99m</sup>Tc-octreotide on radio-guided surgery for neuroendocrine tumors. *Minerva Endocrinol* 34:89-96
25. Hodolic M, Fettich J, Marzola MC, Tonini E, Al-Nahhas A, Rubello D (2010) Radioguided surgery and systemic radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *In Vivo* 24:97-100
26. Kämmerer D, Prasad V, Daffner W, Hörsch D, Klöppel G, Hommann M, Baum RP (2009) Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. *World J Gastroenterol* 15:5867-5870
27. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, Gress TM, Arnold R, Klose KJ, Wagner HJ (2009) Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 79:137-142
28. Kann PH, Balakina E, Ivan D, Bartsch DK, Meyer S, Klose KJ, Behr T, Langer P (2006) Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocrine Relat Cancer* 13:1195-1202
29. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R (2008) Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin <sup>90</sup>Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 31:271-279
30. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP (2008) Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 26:2124-2130
31. Kwekkeboom D, Kam B, Van Essen M, Teunissen J, Van Eijck C, Valkema R, De Jong M, de Herder W, Krenning E. (2010) Somatostatin receptor based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 17:R53-R73
32. Klöppel G, Anlauf M (2005) Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19:507-517
33. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS (2010) The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 456:595-597
34. Koutsami MK, Doussis-Anagnostopoulou I, Papavassiliou AG, Gorgoulis VG (2002) Genetic and molecular coordinates of neuroendocrine lung tumors, with emphasis on small-cell lung carcinomas. *Molecular Medicine* 8:419-436

35. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R., and Yao JC (2004) Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 22:4762-4771
36. Kytola S, Hoog A, Nord B, Cedermark B, Frisk T, Larsson C, Kjellman M (2001) Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol* 158:1803-1808
37. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E (2009) Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology* 54: 43-54
38. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RC (2003) Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocrine Relat Cancer* 10:437-450
39. Lohmann DR, Fessler B, Pütz B, Reich U, Böhm J, Präuer H, Wünsch PH, Höfler H. (1993) Infrequent mutations of the p53 gene in pulmonary carcinoid tumors. *Cancer Res.* 53:5797-5801
40. Löllgen RM, Hessman O, Szabo E, Westin G, Akerstrom G (2001) Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 92:812-815
41. Mitry, E and Rougier, P (2001) The treatment of undifferentiated neuroendocrine tumors. *Crit Rev. Oncol. Hematol* 37:47-51
42. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A (2008) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9:61-72
43. Moller CJ, Christgau S, Williamson MR, Madsen OD, Niu ZP, Bock E, Baekkeskov S (1992) Differential expression of neural cell adhesion molecule and cadherins in pancreatic islets, glucagonomas, and insulinomas. *Mol Endocrinol* 6:1332-1342
44. Moody TW, Chan D, Fahrenkrug J, Jensen RT (2003) Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells. *Curr Pharm Des* 9:495-509
45. Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Patyna S, Lu D, Chao RC, Raymond E et al (2010) Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 28:15 suppl. Abstract 4000
46. O'Dorisio MS, Fleshman DJ, Qualman SJ, O'Dorisio TM (1992) Vasoactive intestinal peptide: autocrine growth factor in neuroblastoma. *Regul Pept* 37:213-226.
47. Pape UF, Jann H., Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B (2008) Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 113:256-265
48. Patel YC. Somatostatin and its receptor family (1999) *Front Neuroendocrinol* 20:157-198
49. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hörsch D, Fanti S, Baum RP (2010) Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:67-77
50. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA (1999) Neurotensin receptors in human neoplasms: high incidence in Ewing's sarcomas. *Int J Cancer* 82:213-218
51. Reubi JC, Waser B, Liu Q, Laissue JA, Schonbrunn A (2000) Subcellular distribution of somatostatin sst2A receptors in human tumors of the nervous and neuroendocrine systems: membranous versus intracellular location. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3882-3891
52. Reubi JC (2003) Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 24:389-427



53. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; and all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395-401
54. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451:757-762
55. Raymond E, Raoul J-L, Niccoli P, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Metrakos P, Lu DR, Blanckmeister C, Vinik A. Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Sunitinib versus Placebo in Patients with Progressive, Well-Differentiated, Malignant Pancreatic Islet Cell Tumors. *Ann Oncol* 2009;20(suppl 7):viii11. Abstract O-0013.
56. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Patyna S, Chao RC, Lu D et al. Cox proportional hazard analysis of sunitinib (SU) efficacy across subgroups of patients (pts) with progressive pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 28:15 suppl. Abstract 4031
57. Reidy LD, Hollywood E, Segal M, Saltz L (2010) A phase II clinical trial of MK-0646, an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (IGF-1R), in patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 28:15suppl. Abstract 4163
58. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656-4663
59. Scherübl H, Schaaf L, Raue F, Faiss S, Zeitz M (2004a) Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. Part one: Diagnosis. *Dtsch Med Wochenschr* 129:630-633
60. Scherübl H, Schaaf L, Raue F, Faiss S, Zeitz M (2004b) Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. *Dtsch Med Wochenschr* 129:689-692
61. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) UICC: TNM classification of malignant tumours. 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford.
62. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (2000) WHO international histological classification of tumors. Histological typing of endocrine tumors, ed 2. Berlin, Heidelberg, Springer.
63. Vogl JT, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. (2009) Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 72:517-528
64. Van Haren RM, Fitzgerald TL (2008) Intraoperative hand held gamma probe detection of a recurrent non-functional neuroendocrine tumor. *J Pancreas* 9:704-707
65. von Wichert G, Jehle PM, Hoeflich A, Koschnick S, Dralle H, Wolf E, Wiedenmann B, Boehm BO, Adler G, Seufferlein T (2000) Insulin-like growth factor-1 is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 60:4573-4581
66. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, Wang CY, Pham T, Furth EE, Zhuang Z (1997) Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 89:1448-1453
67. Waldmann J, Habbe N, Fendrich V, Slater EP, Kann PH, Rothmund M, Langer P (2008) Fast-growing pancreatic neuroendocrine carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: a case report. *J Med Case Reports* 2:354
68. Williams ED, Sandler M. (1963) The Classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1:238-239

69. Wiedenmann B, Caglio S, Decroix L, May C, Oberg K (2010) DRAFT: RAMSETE trial of everolimus (RAD001) in the treatment of silent (nonfunctioning) advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 28:15 suppl. Abstract TPS208
70. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luzzi G, Posey JA, Wiedenmann B (2010) Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. *J Clin Oncol* 28:69-76
71. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F (2008) Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4311-4318
72. Yao JC, Phan AT, Fogleman D, Ng CS, Jacobs C, Dagohoy CD, Leary C, Hess KR (2010) Randomized run-in study of bevacizumab (B) and everolimus (E) in low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors (LGNETs) using perfusion CT as functional biomarker. *J Clin Oncol* 28:15 suppl. Abstract 4002

Abbildung 1: Molekulare Veränderungen während der Karzinogenese von GEP-NETs

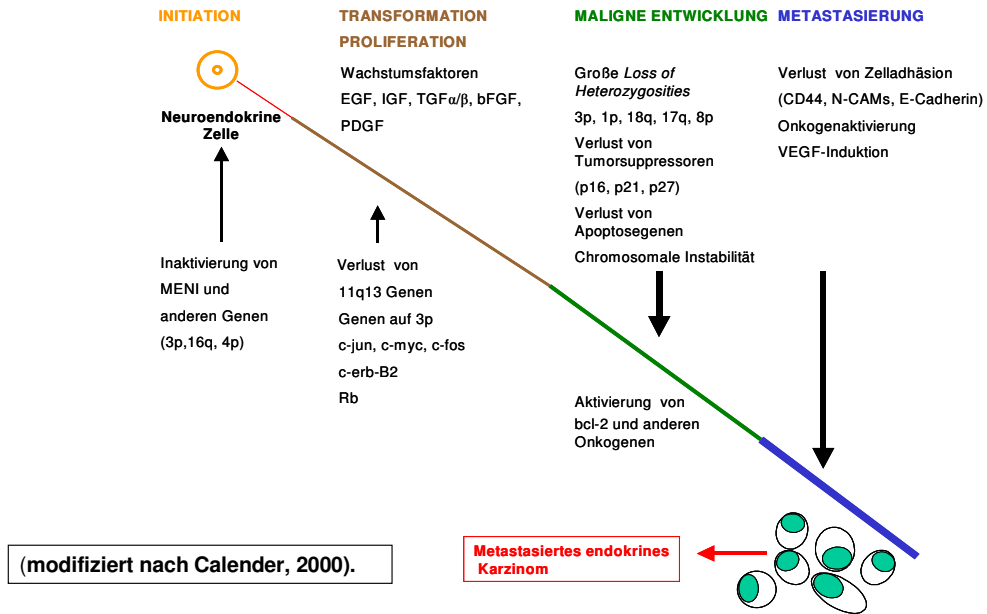


Abbildung 2: Übersicht über die Wirkungsweise von Somatostatin

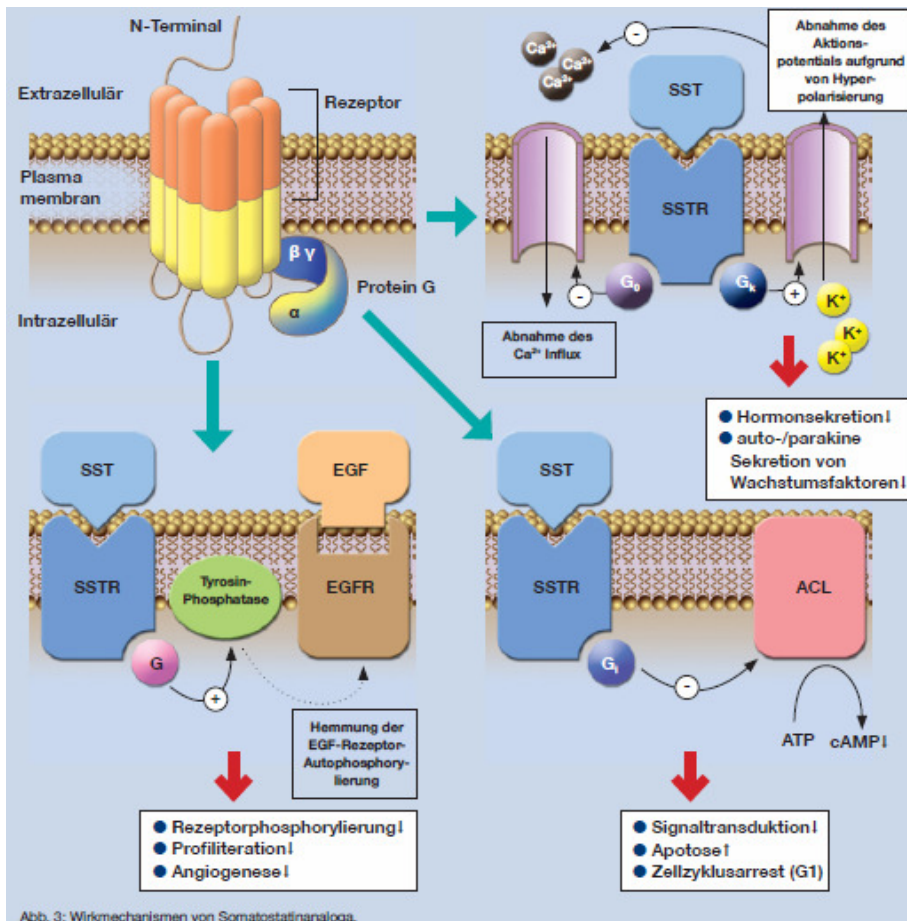


Abbildung 3: Primärtumorsuche mittels „radioguided surgery“

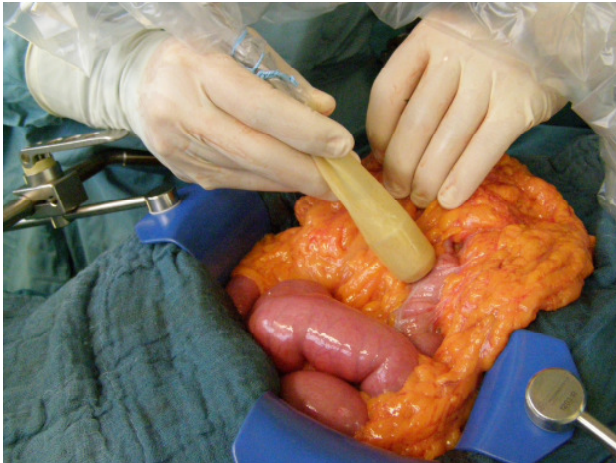


Abbildung 4: Octreotid-LAR verlängert signifikant die Zeit bis zum Progress bei Midgut-NET

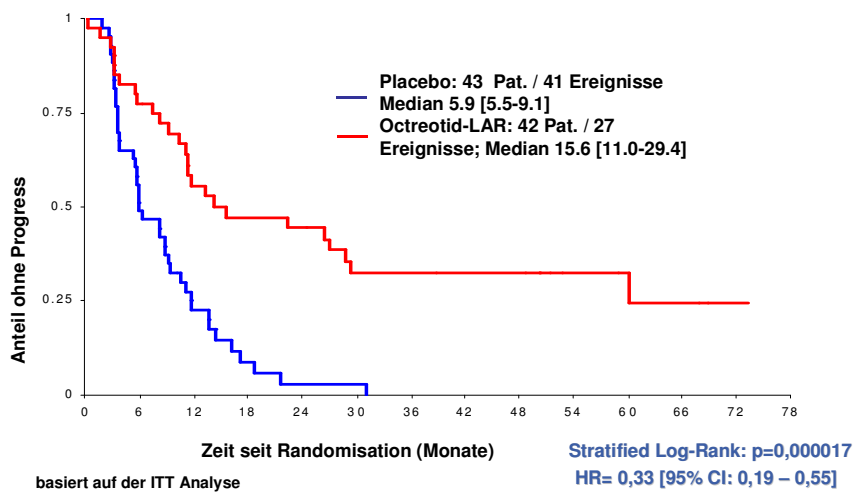


Abbildung 5: Sunitinib verlängert die Zeit bis zur Progression signifikant

