



# NET-NEWS Letter

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN

OKTOBER · 2009

## Neuroendokrine Neuigkeiten

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in diesem Jahr gab es erfreulicherweise einige interessante Studienergebnisse über neuroendokrine Tumore, daher haben wir uns auch etwas Zeit gelassen für die zweite Ausgabe des NET-NEWS Letter.

Das Jahr fing bereits gut an, als Prof. Arnold in San Francisco auf dem ASCO-GI die Ergebnisse der PROMID-Studie vorstellte, die erste Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Depot-Octreotid auf die Progressions-freie Zeit bei noch nicht vorbehandelten neuroendokrinen Tumoren des Jejunums und Ileums. Hier zeigte sich ein deutlicher Effekt von Depot-Octreotid auf das Progressions-freie Überleben. Die Studie wird wie die anderen hier erwähnten Studien bei den Kongressberichten im Detail vorgestellt.

Im März wurde für die Studienärzte völlig überraschend die Studie über die Wirksamkeit von Sunitinib (A618111) bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas nach einer Zwischenanalyse geschlossen, da sich im Verumarm gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten ein so deutlicher Hinweis auf eine Verlängerung der Progressions-freien Zeit ergab, dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Interessant sind auch die Daten zum Progress bei den Patienten im Placebo-Arm, die endlich valide Daten zum Spontanverlauf der neuroendokrinen Tumore des Jejunums/Ileums und des Pankreas liefern. Mit einem Median von 6 Monaten (PROMID) und 5,5 Monaten (A618111) ohne Hinweise auf stabile Krankheitsverläufe über längere Zeit oder regelhafte spontane Remissionen sind dies wichtige Erkenntnisse für die bisher oft praktizierte Strategie des mehr oder weniger „aggressiven“ Zuwartens.

Interessant und viel versprechend sind auch die Ergebnisse einer Phase 2 Studie über Everolimus in Kombination mit Octreotid bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (RADIANT-1), die ebenfalls hier vorgestellt und besprochen wird.

Auch kleinere Firmen haben interessante Produkte, die in Studien auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Der Tryptophan Hydroxylase Inhibitor LX10332 kann die beim Karzinoidsyndrom massiv erhöhten Serotoninspiegel effektiv senken und wird in einer kleineren Phase 1/2 Studie in den USA multizentrisch untersucht.

Die Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie wird zunehmend von Nuklearmedizinern für die Therapie Somatostatinrezeptor positiver neuroendokrinen Tumore eingesetzt. Die dafür erforderlichen Radiopharmaka werden von den Nuklearmedizinern dafür selbst hergestellt, da es keine kommerziell erhältlichen und zugelassenen Produkte gibt. Erfreulicherweise konnte bei der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes weiterhin die Möglichkeit für Nuklearmediziner erhalten werden, experimentelle radioaktive Arzneimittel für die Diagnostik selbst herzustellen und zu applizieren. Für die therapeutischen Präparate gilt eine Übergangsfrist, weitere Regelungen wurden nicht getroffen. Damit kann die Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie zumindestens für die nächsten zwei Jahre weiterhin multizentrisch angewendet werden. Allerdings werden in Zukunft wahrscheinlich die Erlaubnis für die Applikation selbst hergestellter Radiopharmaka von den zuständigen Landesbehörden nur bei Nachweis der Einhaltung von Good Medical Practice (GMP-) Richtlinien gewährt werden.

In dieser Ausgabe werden wir die Arbeitsgemeinschaft Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin vorstellen, die im Rahmen eines Registers Daten zu Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Therapie in Deutschland dokumentiert.

Ob dieses Jahr eine multizentrische Phase 3 Studie in Europa mit Y-90 DOTA-TOC im Vergleich zu Octreotid starten kann, stand bei Redaktionsschluss noch nicht fest. Allerdings schien die Firma nach den letzten Meldungen nun ein Investor für die notwendige Zulassungsstudie gefunden zu haben, sodass von einem europaweiten Start der Studie in 2010 auszugehen ist.

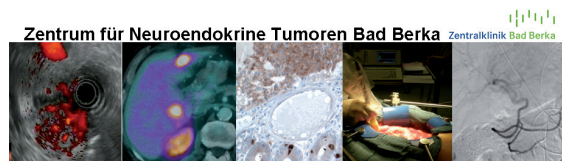
Für Ärzte, die Patienten mit neuroendokrinen Tumoren behandeln, ist das Engagement der forschenden Pharmaindustrie, für diese nicht sehr häufige Tumorerkrankung erfreulich. Dadurch wird sich das Therapiearsenal für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren wesentlich erweitern. Weitere Therapieverfahren, die breit angewendet werden, sollten ebenfalls unter Studienbedingungen validiert werden, hier sind vor allem die akademischen Zentren gefordert.

Vie Spaß beim Lesen des NET-NEWS Letter und herzliche Grüße aus Bad Berka

**Ihr NET Team**  
**des Zentrums für Neuroendokrine Tumore**

### INHALT

|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| Kongressnachlese                     | SEITE 2 |
| Gelesen und referiert                | SEITE 4 |
| Neuroendokrine Tumore der Lunge      | SEITE 5 |
| Die AG PeptidRadio Rezeptor Therapie | SEITE 8 |
| NET Veranstaltungen                  | SEITE 8 |
| Kontakt & Impressum                  | SEITE 8 |



# Kongressnachlese

## ENETS

Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) wurde 2004 gegründet, um die Erforschung, Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren zu koordinieren. Die jährliche Konferenz, die dieses Jahr vom 5. bis 7. März in Granada, Spanien stattfand, ist eine wichtige Austauschplattform für Kliniker und Grundlagenforscher, die sich mit dieser Erkrankung beschäftigen. Die ENETS hat sich in den letzten Jahren vor allem mit der Verfassung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren sowie eines Vorschlags für ein TNM Systems beschäftigt. Zusätzlich hat die ENETS Leitlinien für die Standardisierung der Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren publiziert. Die Standards of care Leitlinien sind über die ENETS erhältlich. ([www.neuroendocrine.org](http://www.neuroendocrine.org))

Die Therapie der Karzinoidkrise (anfallsartige Gesichtsrötung (Flush) und Diarrhoe), mit Somatostatinanaloga wurde von P. Ruzniewski (RA) erläutert. Zum Einsatz kommen Octreotid intravenös bis zu einer Dosis von 200 µg/h sowie Antihistaminika und Corticosteroide. Auch die Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie bei progressiven metastasierten neuroendokrinen Tumoren wurde als eine Therapieoption dargestellt. Diese Therapie kann bei Patienten mit einem Karnofsky-Index über 50% und bei ausreichender Knochenmarksreserve und Nierenfunktion angewandt werden.

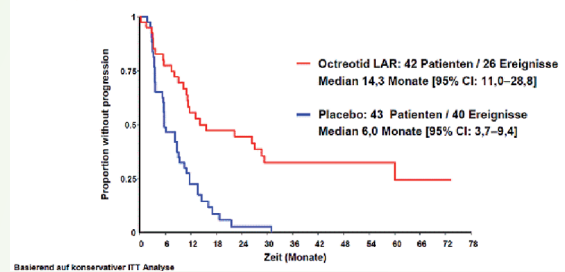
Für die umfassende Diagnose der neuroendokrinen Tumore sollte ein Übersichtsverfahren mit einer möglichst präzisen Schnittbildgebung kombiniert werden. Als Standardübersichtsverfahren gilt weiterhin die Somatostatinrezeptorzintigraphie mit <sup>111</sup>In-DPTA Octreotid. Neuere Verfahren wie die auf <sup>68</sup>-Gallium basierende Somatostatinrezeptor Positronen-Emissionstomographien weisen eine erhöhte Sensitivität auf, wie V. Prasad (GER) anhand der rektalen neuroendokrinen Tumore darstellte.

Die meisten Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor werden weiterhin in fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert. Jetzt können, wie auch bei anderen Tumorerkrankungen bei den neuroendokrinen Tumoren zirkulierende Tumorzellen nachgewiesen werden, wie I. Modlin (USA) berichtete. Seine Arbeitsgruppe konnte aus diesen Zellen Marker-Gene identifizieren, eine wichtige Voraussetzung für eine zukünftige Frühdiagnostik (siehe auch „gelesen und referiert“). Beim Vorliegen von Fernmetastasen in der Leber kann die Prognose durch eine chirurgische Resektion, die auch mit lokalen ablativen Maßnahmen kombiniert werden kann, deutlich verbessert werden, wie T. Steinmüller (GER) darstellte. Voraussetzung hierfür ist allerdings die vorige Resektion des Primärtumors.

In den letzten Jahren wurden mehrere große multizentrische kontrollierte Therapiestudien zur Wirksamkeit der Biotherapie und der molekularen Wirkstoffe bei neuroendokrinen Tumoren durchgeführt. Frau A. Rinke (GER) stellte die Daten der Placebo-kontrollierten PROMID-Studie vor, die zeigten, dass eine Biotherapie mit Octreotid-LAR in einer Dosierung von 30 mg alle 4 Wochen bei gut differenzierten metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms das progressionsfreie Überleben von 6 Monaten auf 14,3 Monate mehr als verdoppelt. Dieser Effekt war bei Patienten mit einer geringen Tumorlast ausgeprägt. Patienten mit einer Tumorlast von weniger als 10% wiesen unter Octreotid-LAR ein progressionsfreies Überleben von 27,1 Monaten gegenüber 7,2 Monaten bei den mit Placebo behandelten Patienten auf. Patienten mit einer Tumorlast größer als 10% waren nach 10,3 Monaten unter Octreotid progredient gegenüber 5,4 Monate unter Placebo. Insgesamt zeigte sich ein Vorteil für Octreotid in allen Subgruppen. Zu beachten sind auch die Daten zum Spontanverlauf der Erkrankung. Da eine Progression kein Einschlusskriterium für die Studie war, ist ein Median der progressionsfreien Zeit von 6 Monaten erstaunlich kurz und deckt sich sehr gut mit der medianen progressionsfreien Zeit in der A6181111-Studie, bei der pankreatische neuroendokrine Tumore nach einer nachgewiesenen Progression eingeschlossen wurden. Einzelne Patienten allerdings können auch unter Placebo längere Zeit keine Progress aufweisen, in der PROMID Studie waren nach 12 Monaten noch 9 von 43 Patienten progressionsfrei und in der A6181111 Studie nach 10 Monaten 6 von 79 Patienten.

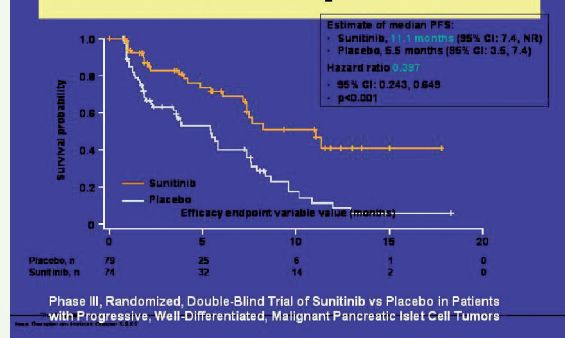
## Octreotid LAR verlängert signifikant die Zeit bis zum Tumorprogress

Octreotid LAR vs Placebo  $p=0,000072$   
HR= 0,34 [95% CI: 0,20–0,59]



Progressionsfreies Überleben von Patienten mit gut differenzierten, metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms, die mit Octreotid-LAR (rote Kurve) oder Placebo (behandelt wurde).

## Molekulare Therapie Sunitinib



Progressionsfreies Überleben von Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren, die mit Sunitinib (orange Kurve) oder Placebo (weiße Kurve) behandelt wurden.

Die PROMID Studie wurde von R. Arnold (GER) durchgeführt, dem auch das diesjährige ENETS Lifetime Award verliehen wurde.

Die Inhibierung der Serin-Threoninkinase mTOR durch RAD001 stellt ein erfolgsversprechendes Therapiekonzept neuroendokriner Tumore dar. M. Pavel (GER) und J. Yao (USA) stellte die Ergebnisse der RADIANT-1 Studie dar, in der RAD001 bei progredienten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren nach dem Versagen einer Chemotherapie eingesetzt wurde. Das progressionsfreie Intervall lag bei 9,3 Monaten. Wenn RAD001 mit Octreotid-LAR 30 mg kombiniert wurde, konnte ein progressionsfreies Intervall von 12,9 Monaten erreicht werden. Diese ermutigenden Ergebnisse werden zur Zeit in einer Placebo-kontrollierten Phase III Studie (RADIANT-3) überprüft. Auch für den Multikinaseinhibitor Sunitinib liegen ermutigende Phase II Ergebnisse vor, die in einer Phase III Studie kontrolliert werden. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen und wird weiter unten besprochen.

Die etablierten Chemotherapieprotokolle bei neuroendokrinen Tumoren weisen nur eine beschränkte Wirksamkeit mit einem Ansprechen bei ungefähr 40% der Patienten auf. J. Strosberg (USA) stellte eine Untersuchung an 17 Patienten mit einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor vor, bei denen als erste Behandlungsoption eine orale Chemotherapie mit den Substanzen Capecitabin und Temozolomid durchgeführt wurde. Dadurch wurde eine partielle Remission bei 71% der Patienten und eine stabile Erkrankung bei 29% erreicht, bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde bisher keine Progression der Erkrankung beobachtet. Diese ermutigenden Ergebnisse sollten dringend in einer kontrollierten Studie überprüft werden. Auch eine Erweiterung der etablierten Chemotherapie aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil durch Cisplatin (FCiST) war effektiv bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren mit einer Progressions-freien Zeit von 14,3 Monaten im Median und einer medianen Überlebenszeit von 31,5 Monaten. Diese Ergebnisse wurden von T. Meyer (GBR) vorgestellt und werden nun in einer randomisierten Studie überprüft.

Eine zusätzliche und wirksame Option bei geeigneten neuroendokrinen Tumoren ist der Einsatz der Peptidrezeptor-vermittelten Radiotherapie mittels an <sup>90</sup>Yttrium oder <sup>177</sup>Lutetium gekoppelte Somatostatinanaloga, wie auf mehreren Postern, die vor allem aus Deutschland und Polen stammten, dargestellt wurde.

Neuroendokrine Tumore können funktionelle Syndrome durch die unregelmäßige Sekretion von Botenstoffen und Hormonen verursachen. Das durch Serotonin bedingte Karzinoidsyndrom mit Flush, Durchfall und einer Rechterherzkrankung (Hedinger-Syndrom) tritt am häufigsten auf. Der neu entwickelte Wirkstoff LX1032 inhibiert die Tryptophan-Hydroxylase und damit die Serotoninsynthese. Dadurch konnten bei gesunden Freiwilligen die Konzentration von Serotonin gesenkt werden. P. Brown (USA), der die Ergebnisse präsentierte, stellte baldige Studien bei Patienten mit Karzinoidsyndrom in Aussicht. Eine Phase II Studie mit dieser Substanz wurde mittlerweile in den USA begonnen.

Insgesamt gibt es in der Diagnose und Therapie der seltenen neuroendokrinen Tumore wesentliche Fortschritte, vor allem bei den neueren, auf PET basierenden Diagnoseverfahren, sowie bei der molekularen Therapie. Dadurch stehen nun auch mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sequentiell und im Rahmen von Studien auch kombiniert eingesetzt werden können. Erfreulich ist die Durchführung großer multizentrischer Therapiestudien durch die forschende Pharmaindustrie. Dagegen sind viele breit angewandte Therapieverfahren noch nicht durch kontrollierte klinische Studien überprüft, die in den großen Behandlungszentren im Interesse der betroffenen Patienten durchgeführt werden können und sollten.

## ASCO

Im Januar stellte Prof. Arnold auf dem ASCO GI in San Francisco die Daten der PROMID Studie vor (unter ENETS beschrieben) und konnte dies auch auf dem Hauptkongress in Orlando wiederholen. Hier wurden die Daten zur Wirksamkeit der antiproliferativen Therapie mit Depot-Octreotid mit Interesse aufgenommen und diskutiert. Die aktualisierten Leitlinien des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) enthalten aufgrund der PROMID Daten eine Empfehlung zur Gabe von Octreotid bei diesen Tumoren ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Weitere Studien waren auf dem ASCO dieses Jahr nicht verbreitet, unsere Arbeitsgruppe stellte ein Poster zur Sensitivität der <sup>68</sup>Gallium DOTA-NOC PE/CT Untersuchung bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor. Die PET/CT Untersuchung konnte hier in 35 von 59 Patienten (59%) den Primärtumor lokalisieren. Diese Studie ist bereits publiziert und wird unter „Gelesen und referiert“ vorgestellt. Weiterhin war ein Poster zur Biomarker-gesteuerten Therapie mit Sorafenib (Nexavar®) mit metronomisch appliziertem Cyclophosphamid aus der Arbeitsgruppe von L. Siu vom Princess Margaret Hospital in Toronto, Kanada vertreten (ASCO 3527). In dieser Studie wurde anhand der Phosphorylierung von MEK-Kinasen in isolierten Blutzellen die Toxizität von Sorafenib (Nexavar®) gesteuert, die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Therapie waren in dem Poster jedoch nicht enthalten. Weitere Vorträge oder Poster zu neuroendokrinen Tumoren waren Mangelware, da die Ergebnisse der abgebrochenen Studie A6181111 beim ASCO nicht mehr eingereicht werden konnten und daher auf dem

## WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY

im Juni in Barcelona vorgestellt wurde. Raymond et al. zeigten nach der Auswertung der Interimsanalyse und dem nachfolgenden Abbruch der Studie die Daten von 154 ausgewerteten Patienten. Die Studie war für den Einschluss von 340 Patienten ausgelegt, bei der Zwischenauswertung zeigte sich jedoch ein progressionsfreies Überleben von 11,1 Monaten im Median im Verumarm gegenüber 5,5 Monaten bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Sunitinib (Sutent®) waren Neutropenie, Hypertonie, Hypoglykämie, Hand-Fuß-Syndrom und Haarveränderungen.

Insgesamt wurde das Präparat als gut verträglich eingeordnet, nach unseren Erfahrungen ist es gegenüber einer Chemotherapie wesentlich besser hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen. Diese Ergebnisse werden nun für eine Zulassung von Sunitinib (Sutent®) für die Indikation pankreatischer neuroendokriner Tumor verwendet. Bis zur Zulassung wäre es wünschenswert, wenn die Firma ein Programm zum compassionate use anbieten würde, damit die Nachfrage der Patienten und der behandelten Ärzte zumindest so gebahrt würden, dass eine Registrierung der Ergebnisse erfolgen kann.

Weitere Studien mit Sunitinib (Sutent®) sind ebenso wünschenswert, zum Beispiel Kombinationsstudien mit anderen gängigen Therapieverfahren, z.B. lokal ablativen Maßnahmen oder der Peptidrezeptor-vermittelten Radiotherapie. ■

*V. Prasad und D. Hörsch Klinik für Nuklearmedizin/PET Zentrum und Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentralklinik Bad Berka GmbH*



## Gelesen und referiert

### **Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET.**

Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Montini G, Allegri V, Grassetto G, Rubello D, Nanni C, Franchi R.

*Biomed Pharmacother.* 2008 Dec;62(10):667-71

### **Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT.**

Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP.

*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 epub

### **Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours.**

Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, Bartenstein P, Pöpperl G.

*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 epub

Die konventionelle 18-F FDG Positronen Emissionstomographie (PET) weist eine nur geringe Sensitivität bei der Detektion neuroendokriner Tumore auf. Dagegen werden zunehmend spezielle PET Untersuchungen wie die auf 68-Gallium basierende Somatostatinrezeptor PET Untersuchung und das 18-F DOPA PET für die Übersichtsdiagnose neuroendokriner Tumore eingesetzt. In drei Artikeln wird die diagnostische Genauigkeit dieser speziellen PET Untersuchungen beleuchtet. Fanti et al. zeigten die Rolle des 68-Gallium DOTA-NOC PET als diagnostisches Hilfsmittel bei neuroendokrinen Tumoren an ungewöhnlichen Lokalisationen und fanden, dass bei der Hälfte der Patienten (7/14) die spezielle PET Untersuchung zusätzliche Informationen lieferte, wenn man sie mit der konventionellen Bildgebung verglich. In 12/14 Patienten war die PET Untersuchung nützlich und in 8/14 Patienten wurde das 68-Gallium DOTA-NOC PET für das weitere Therapiemonitoring benutzt. Die 68-Gallium DOTA-NOC PET Untersuchungen waren besonders bei Paragangliomen hilfreich. Insgesamt eine kleine Studie, die jedoch die Nützlichkeit der speziellen PET Untersuchungen bei neuroendokrinen Tumoren aufzeigt.

Prasad et al. untersuchten die Rolle des 68-Gallium DOTA-NOC PET/CT bei der metastasierten neuroendokrinen Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumoren. In 35/59 Patienten konnte die PET/CT Untersuchung den Primärtumor aufzeigen, der sich in der konventionellen Bildgebung zuvor nicht dargestellt hatte. Die Untersuchung wurde in Bad Berka und in Mailand durchgeführt, in beiden Zentren werden 68-Gallium DOTA-NOC Untersuchungen angeboten. Bei 6 Patienten wurde der Primärtumor operiert, bei den anderen Patienten war die Tumorerkrankung bereits zu weit fortgeschritten. Insgesamt ist das 68-Gallium PET/CT dem 111-Indium Octreoscan in der Detektionsrate unbekannter Primärtumore weit überlegen.

Ist nun das 18-F DOPA PET sensitiver als das 68-Gallium DOTA-TATE PET bei der diagnostischen Genauigkeit bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren? Haug et al. aus der Arbeitsgruppe von Bartenstein und Pöpperl des Klinikums Großhadern in München gingen dieser Frage nach und führten beide PET Untersuchungen an 25 Patienten durch und verglichen die PET Aufnahmen mit kontrastgestützten CT und den Serotoninspiegeln. Das 68-Gallium DOTA-TATE PET konnte die Metastasen in 96% der Fälle darstellen, das 18-F DOPA PET jedoch nur in 56%. Die Autoren schlagen vor, die 68-Gallium DOTA-TATE als Standard PET Untersuchung bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren durchzuführen und auf das 18-F DOPA PET im Falle eines negativen 68-Gallium DOTA-TATE PETs zurückzugreifen. Zudem scheint ein erhöhter Serotoninspiegel eine erhöhte Sensitivität für das 18-F DOPA PET anzuzeigen.

### **Predicting neuroendocrine tumor (carcinoid) neoplasia using gene expression profiling and supervised machine learning.**

Drozdov I, Kidd M, Nadler B, Camp RL, Mane SM, Hauso O, Gustafsson BI, Modlin IM.

*Cancer.* 2009 Apr 15;115(8):1638-50.

Diese wichtige Arbeit aus der Grundlagenforschung wurde durch die Arbeitsgruppe von I. Modlin (Yale Universität) in Cancer veröffentlicht. Hier wurde untersucht, ob 8 bereits vorher identifizierte Marker benutzt werden können, um neuroendokrine Tumore des Dünndarms durch die Zahl der Transkripte zu definieren. Insgesamt wurden 73 Tumorproben untersucht und mit enterochromaffinen Zellpräparationen –also nicht-Tumorgewebe – verglichen. Die Transkriptionsexpression der einzelnen Marker wurde mittels eines Lernalgorithmus untersucht. Damit konnten die neuroendokrinen Tumore mit einer 100%igen Spezifität und 92 %igen Sensitivität von EC Zellpräparationen unterschieden werden. Auch der Differenzierungsgrad nach der WHO Nomenklatur konnte diskriminiert werden bis auf die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome, die mittels dieser Technik als besser differenziert missklassifiziert wurden. Metastasen konnten jedoch in allen Fällen richtig erfasst werden. Die Autoren folgern, dass diese Technik bei der Klassifizierung und Prognoseabschätzung eine wichtige Hilfe sein kann.

Untersuchungen dieser Art sind sehr wichtig, damit auch für die seltenen neuroendokrinen Tumore molekulare Marker identifiziert werden, die zur Prognoseabschätzung benutzt werden können, so wie es auch für andere häufigere Tumorarten mittlerweile etabliert ist. ■

# Neuroendokrine Tumore der Lunge

Neuroendokrine Tumore der Lunge kommen als typische oder atypische Karzinoide vor, gehören jedoch zu den seltenen pulmonalen Neubildungen.

Sie zeichnen sich durch neuroendokrine Differenzierung der Zellen und ein relativ indolentes klinisches Verhalten aus. Sie wurden früher zu den bronchialen Adenomen gezählt. Wegen ihres Potentials zu metastasieren, werden sie jedoch heutzutage als maligne Neubildungen betrachtet. Wie neuroendokrine Tumore an anderen Stellen des Körpers leiten sich auch die bronchialen Karzinoide von diffus im Körper verteilten neuroendokrinen Zellen ab.

Neuroendokrine Tumore der Lunge stehen nach den neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts an zweiter Stelle in der Häufigkeit.

## LUNGENKARZINOIDE

- 1-2 % alle Lungentumoren
- 25% aller Karzinoide
- 80-90 % typische Karzinoide
- 10-20% atypische Karzinoide
- 70-80% proximal, 20-30% peripher
- 61% liegen rechtsseitig, v.a. im Mittellappen

Neuroendokrine Tumoren der Lunge treten meist sporadisch auf, jedoch in bis zu 15% im Rahmen eines MEN- I Syndroms.

Bronchiale neuroendokrine Tumore machen etwa 1-2% aller Lungentumoren im Erwachsenenalter aus. Bei Kindern zählen sie zu den häufigsten malignen Lungenerkrankungen. Sie präsentieren sich typischerweise erst im späten Jugendalter. Die globale Inzidenzrate liegt zwischen 0,2 bis 2 Fälle auf 100000 Einwohner pro Jahr. In den meisten Untersuchungsserien sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Die ansteigende Inzidenz in den letzten Jahrzehnten ist weniger auf eine Zunahme der Häufigkeit zurückzuführen als auf die bessere bildgebende Diagnostik und differenziertere pathologische Diagnostik, welche heutzutage auch viele asymptomatische Tumoren detektiert. Das Durchschnittsalter, in dem die Diagnose bei neuroendokrinen Tumoren gestellt wird, liegt bei 45 Jahren. Eine Assoziation von neuroendokrinen Tumoren und Nikotinkonsum ist nicht bewiesen. Obwohl selten, gibt es familiär ein gehäuftes Auftreten von Karzinoiden. Patienten mit dem autosomal dominanten Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (MEN I) weisen eine hohe Inzidenz von malignen endokrinen Neubildungen auf. Jedoch wurden auch familiäre pulmonale neuroendokrine Tumore beschrieben, die nicht mit dem MEN-Syndrom assoziiert sind. Histologisch sind bronchiale Karzinoide Teil eines Spektrums von endokrinen Tumoren der Lunge, welche sich eindrucksvoll durch ein unterschiedliches biologisches Verhalten auszeichnen. An dem einen Ende des Spektrums finden sich die typischen Karzinoide. Diese sind hoch differenziert, langsam wachsend und metastasieren selten. Am anderen Ende des Spektrums sind schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome anzutreffen. Das großzellige neuroendokrine Karzinom gleicht biologisch dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SLCL) mit hochaggressivem Verhalten, schnellem Wachstum und früher Metastasierung.

## WHO-KLASSIFIKATION

Neuroendokrine Tumoren der Lunge waren in der Vergangenheit Gegenstand einer beträchtlichen Kontroverse. Hieraus resultierten multiple, teils unübersichtliche und verwirrende Klassifikationen. Die letzte, allgemein akzeptierte, WHO-Klassifikation ist von 2004. In ihr werden neuroendokrine Tumoren der Lunge in ein klinisch-pathologisches Spektrum eingeteilt, welches von der diffusen idiopathischen neuroendokrinen Zellhyperplasie (DIPNECH) bis hin zum niedrig differenzierten kleinzelligen Bronchialkarzinom und zu den großzelligen neuroendokrinen Tumoren reicht.

## TNM-KLASSIFIKATION

Das Staging pulmonaler Karzinoide ist denen von Lungentumoren gleichgestellt. Typische Karzinoide werden meistens im Stadium I diagnostiziert, währenddessen die atypischen Karzinoide sich bei der Diagnose meist im UICC Stadium II oder III befinden.

## KLINISCHE MERKMALE

Die Mehrzahl der Tumoren (80%) entsteht in den proximalen Atemwegen. Die Beschwerden sind meistens durch die Stenosierung der Atemwege infolge der Tumormasse bedingt. Patienten leiden demzufolge unter Husten, Giemen, Luftnot oder wiederkehrenden Infektionen durch Retentionspneumonien im gleichen Lungensegment oder Lungenlappen. Zudem können aufgrund der typischen Hypervaskularisation der Tumoren Blutungen mit Hämoptysen entstehen. Gelegentlich treten Brustschmerzen auf. Die Diagnose wird meist sehr spät gestellt. Häufig werden Patienten längere Zeit symptomatisch therapiert oder bei rezidivierenden Infekten mit verschiedenen Antibiotika. Im Gegensatz hierzu sind die Patienten mit peripheren Lungenkarzinoiden (20%) asymptomatisch. Diese Tumoren werden häufig als Zufallsbefund bei Röntgen-Thoraxaufnahmen gefunden.

## PEPTIDPRODUKTION UND PARANEOPLASTISCHE SYNDROME

Im Gegensatz zu den Karzinoiden mit Ursprung aus dem primitiven Mitteldarm haben Karzinoide des primitiven Vorderdarms, zu denen auch die Lungenkarzinoide gehören, im Allgemeinen einen niedrigeren Gehalt an Serotonin und verursachen daher üblicherweise kein Karzinoidsyndrom. Der Grund hierfür ist, dass neuroendokrine Tumore des Vorderdarm häufig einen Mangel an aromatischen Aminodecarboxylasen haben und Serotonin und seine Metabolite nicht selbst herstellen können. Obwohl sie eine große Vielfalt anderer Peptide und Hormone innerhalb der Zelle synthetisieren (Gastrin releasing Peptid, 5-Hydroxytryptophan und Chromogranine), sezernieren bronchiale Karzinoide nur gelegentlich bioaktive Amine. Das Resultat hieraus ist, dass der Hormonspiegel im Plasma bzw. im Urin sehr niedrig ist und die neuroendokrinen Tumore so kaum entdeckt werden können. Nur ein geringer Anteil der Patienten entwickelt klinisch ein paraneoplastisches Syndrom bedingt durch die Peptidsekretion. Karzinoidsyndrome sind sehr selten mit einer Tumorgroße von mehr als 5cm vergesellschaftet. Jedoch tritt das Karzinoidsyndrom in mehr als 80 % der Fälle bei Patienten mit Lungenkarzinoid und Lebermetastasen auf.

## DIAGNOSTIK

### 1. Labor

Die Bestimmung von Chromogranin A (CgA) im Serum als Breitspektrummarker für neuroendokrine Tumoren stellt ein relativ sensitives Verfahren dar. Als Bestandteil der Membran der Sekretgranula von neuroendokrinen Zellen wird CgA im Rahmen der Hypersekretion mit Peptid- und Polypeptidhormonen ko-sezerniert. Erhöhte Chromogranin A-Blutspiegel finden sich bei fast allen metastasierten NET und eignen sich als Verlaufsparemeter. Neuronenspezifische Enolase (NSE) kann bei neuroendokrinen Tumoren pathologisch erhöht sein.

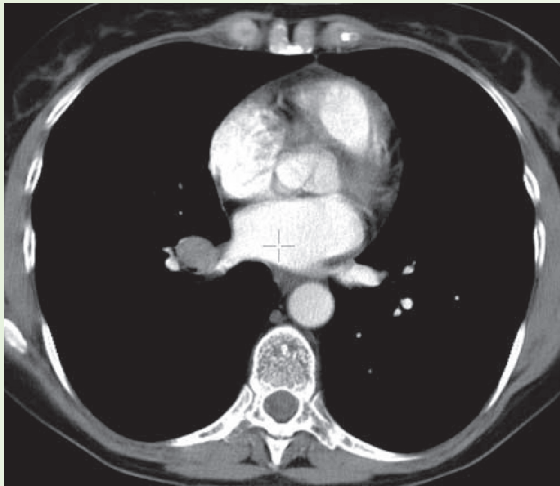


Abbildung 1a: Zentrale Lage, glatt begrenztes Lungenkarzinoid

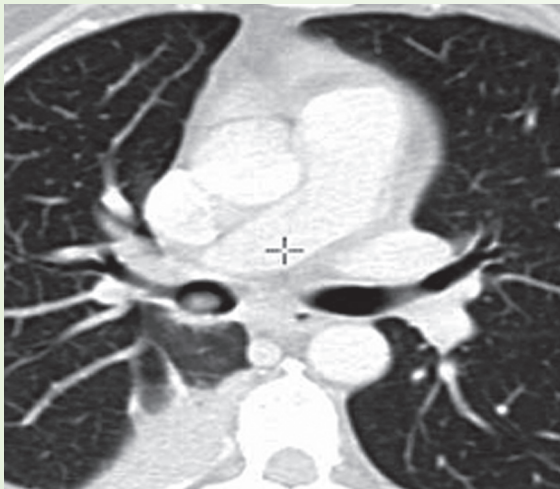


Abbildung 1b: Karzinoid im Zwischenbronchus

## 2. Röntgen-Thorax

75% der Patienten mit einem bronchialen Karzinoid haben ein suspektes Röntgen-Thorax. Die meisten Raumforderungen sind rund bis oval, 2-5cm im Durchschnitt und hilär bzw. perihilär gelegen. Eine Kavernenbildung ist selten. Pleurale Beteiligung ist unüblich, kann aber mit einer postobstruktiven Pneumonie vergesellschaftet sein.

## 3. CT-Scan

Die meisten neuroendokrinen Neoplasien stellen sich im CT als isodense Tumoren dar. Zwischen 5 und 20% der typischen bronchialen Karzinoide sind mit hilären oder mediastinalen Adenopathien assoziiert (Abb. 1a und 1b).

## 4. Bronchoskopie, Endosonographie und Biopsie

Ungefähr  $\frac{1}{4}$  der bronchialen Karzinoide liegen zentral und sind einer Biopsie zugänglich. Bronchoskopisch sieht man eine typische rosa bis rot vaskularisierte Struktur mit intaktem bronchialem Epithel. Karzinoide liegen gewöhnlich dem Bronchus breitbasig auf, können aber auch polypoid (Abb. 2a) sein. Ein zytologischer Bürstenabstrich ist sensitiver als die Zytologie des Sputums. Der diagnostische Nutzen ist jedoch gering, da meistens das intakte Bronchialepithel den Tumor überzieht. Die präoperative Diagnosestellung eines typischen Karzinoides durch eine Biopsie ist nicht immer sinnvoll. Da die Karzinoide stark vaskularisiert sind, kann es durch eine Biopsie zu starken Blutungen (Abb. 2b) kommen. Lebensbedrohliche Blutungskomplikationen sind jedoch selten. Die Gabe von verdünntem Epinephrin vor und nach einer Biopsie senkt das Blutungsrisiko. Bei makroskopisch eindeutigem Befund und klarer Operationsindikation ergibt sich durch eine Biopsie keine Änderung in therapeutischen Vorgehen, so dass auf eine Biopsie verzichtet werden sollte. Die endobronchiale Sonographie kann genutzt werden, um Bronchialwandinvasionen im Submillimeterbereich, vor oder nach einer Endobronchialresektion, auszuschließen. Auch die endosonographisch gesteuerte Punktion von vergrößerten Lymphknoten kann für die Stadieneinteilung sinnvoll sein. Die präoperative endoskopische Resektion des endoluminalen Tumoranteils ist zu empfehlen, wenn eine genaue Einschätzung der Tumorausdehnung nur dadurch möglich ist oder das Ausmaß der chirurgischen Resektion beeinflussen würde, oder wenn eine poststenotische Pneumonie vorliegt.

## 5. Octreotidszintigraphie

Neuroendokrine Tumoren weisen zu 40-80 % Somatostatinrezeptoren auf, die radioaktiv markierte Somatostatinanaloga ( $^{111}\text{Indium}$  markiertes Octreo- oder Pentatreotid) binden und mittels Gamma-Kamera dargestellt werden können. Die Indium-Octreotidszintigraphie ist für den Nachweis von Tumoren  $<1,5$  cm geeignet. Sie nimmt einen vorrangigen Stellenwert in der Diagnostik des Primärs und der Metastasen neuroendokriner Tumoren ein, ist jedoch nicht spezifisch für diese Tumorentität, denn auch Meningiome, Astrozytome, das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom und Mammakarzinome können Somatostatinrezeptoren besitzen. Die Sensitivität für dieses Verfahren variiert (80-90%), da die verschiedenen neuroendokrinen Tumoren einen unterschiedlichen Prozentsatz an Somatostatin-rezeptoren aufweisen. Bei nicht operablen oder metastasierten pulmonalen Karzinoiden kann eine Octreotidszintigraphie hilfreich sein, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Radiorezeptortherapie zu evaluieren.

## 6. Somatostatinrezeptor-PET

Die Somatostatinrezeptor  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTATOC oder DOTA-NOC Positronen Emissionstomographie (PET) ist zurzeit aufgrund der sehr hohen Empfindlichkeit und des extrem hohen Tumorkontrasts das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis neuro-endokriner Tumoren. Die Untersuchungszeit beträgt maximal 3h, während die Octreotid-szintigraphie sich über 2-Tage erstreckt. Mit der  $^{68}\text{Gallium}$ -DOTANOC Rezeptor PET ist die Detektion von Tumoren  $<1\text{cm}$  möglich. Ein weiterer Vorteil ist die erheblich geringere Strahlenexposition.



## THERAPIE

Eine chirurgische Resektion des Tumors ist die Therapie der Wahl, soweit der Gesamtzustand des Patienten diese zulässt. Ziel ist die Blockresektion mit vollständiger Entfernung des neuroendokrinen Tumors unter Erhaltung von möglichst viel funktionellem Lungengewebe. Eine komplette mediastinale Lymphknotenresektion sollte möglichst durchgeführt werden. Eine Alternative bietet in ausgewählten Fällen die bronchoskopische Resektion mittels Hochfrequenzschlinge, Argonbeamer oder Nd-YAG-Laser insbesondere in Kombination mit der Kryotherapie, soweit keine Metastasen in den mediastinalen Lymphknoten sowie keine Invasion der Bronchialwand vorliegen. Laurent Bertoletti et al evaluierte in einer Studie 18 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor der Lunge, die mittels einer endobronchialen Resektion und Kryotherapie behandelt wurden. Nur bei einem Patienten konnte nach 7 Jahren ein Tumorrezidiv beobachtet werden. Die Kryotherapie ist nicht assoziiert mit Langzeitkomplikationen wie Bronchialstenosen und stellt eine schonende gewebserhaltende Therapieoption mit guter Prognose dar. Diese Therapieoption ist vielversprechend, da neuroendokrine Tumore gegenüber Kälte sehr empfindlich reagieren und gleichzeitig die Kryotherapie das Knorpelgewebe des Tracheobronchialbaumes nicht zerstört. Diese Therapieoptionen eignen sich bei multimorbiden und funktionell nicht operablen Patienten, denen eine chirurgische Resektion nicht zugemutet werden kann.

### Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie nach kompletter Resektion ist nicht indiziert. Bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren und mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) wird eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, einer Radiotherapie oder einer Kombination aus beiden Therapieoptionen angeraten. Es gibt jedoch keine prospektiven Studien, die den Erfolg adjuvanter Therapieformen für Patienten mit bronchialen Karzinoiden (typisch oder atypisch) dokumentieren, zudem gibt es nur sehr wenige Erfahrungen einzelner Institutionen. Obwohl sich Karzinoide als relativ radioresistent erwiesen haben, ist die Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Primärtumoren als palliative Maßnahme sinnvoll. Zudem wird empfohlen, dass dieses Patientenkollektiv eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie bekommt, in ähnlicher Form wie bei Patienten mit SCLC. Jedoch fallen die Ansprechraten bei Patienten mit SCLC im Vergleich besser aus.

### Chemotherapie

Patienten mit metastasierenden neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden oft mit einem Chemotherapieprotokoll, ähnlich dem des SCLC, behandelt (z.B. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel). Auch auf Streptozotizin basierende Chemotherapien werden empfohlen, weisen jedoch eine eingeschränkte Wirksamkeit auf.

### Biotherapie

Die Effektivität von  $\alpha$ -Interferon und Octreotid bei Lungenkarzinoiden ist sehr begrenzt, da nur wenige Patienten darunter einen stabilen Krankheitsverlauf aufweisen. Der Stellenwert liegt überwiegend beim klassischen Karzinoid-syndrom in einer Symptomverbesserung.

### Radiorezeptortherapie

Im Falle eines nicht-operablen, metastasierten Somatostatinrezeptor-positiven neuroendokrinen Tumors der Lunge führt eine Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie mit an Octreotate gekoppeltem  $^{90}\text{Y}$ tritium (DOTATOC oder DOTATATE) bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einem Ansprechen und einer Symptomverbesserung.

## PROGNOSE

Typische bronchiale Karzinoide haben eine gute Prognose, nur 1-2% der Karzinoide rezidivieren. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt zwischen 75 und 100%. Eine unvollständige Resektion ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Atypische Karzinoide haben eine große Tendenz zu metastasieren. Die 5-Jahresüberlebensrate variiert zwischen 30 und 65%. ■

*Y. Sayeg und R. Bonnet; Klinik für Pneumologie;  
Zentralklinik Bad Berka GmbH*

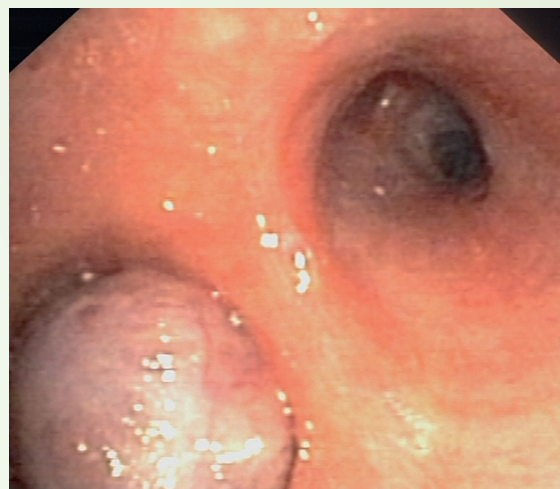


Abbildung 2a: Typisch zentral gelegenes, stark vaskularisiertes Lungenkarzinoid

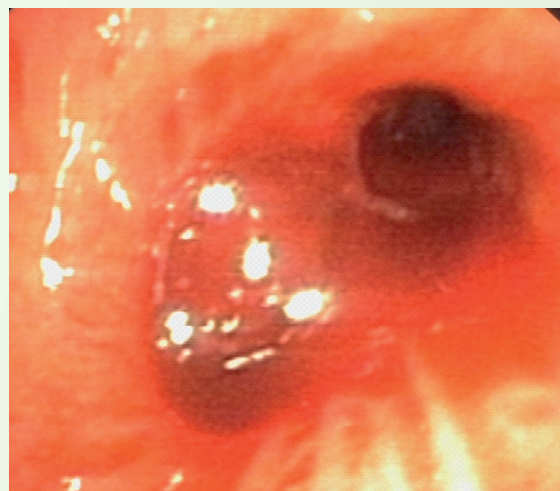


Abbildung 2b: Starke Blutung nach Probenentnahme

## Die AG PeptidRadio Rezeptor Therapie

Das deutsche NET-Register in Berlin erfasst Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Als ein Unterregister wurde vor ungefähr zwei Jahren begonnen, auch Patienten, die mittels Peptidrezeptor vermittelter Radiotherapie behandelt werden, zu erfassen. Die Idee und die Umsetzung dieses Registers ist vor allem dem Engagement von Frau Plöckinger zu verdanken, die die wichtigen Vorarbeiten zu diesem Register organisiert hat. Nachdem Frau Plöckinger als Sekretärin des NET-Registers zurückgetreten ist, wird das Register der AG PeptidRadioRezeptor Therapie von Bad Berka und Berlin aus geführt. Dieses Jahr wurde mit der Patientenerfassung in einer Datenbank, die mit dem deutschen NET Register verknüpft ist, begonnen, damit die Daten beider Register für eine Auswertung der Therapieeffekte benutzt werden können. Die zentrale Datenerfassung erfolgt zur Zeit in Bad Berka. Hannover und Rostock haben als Zentren mit der Datenerfassung begonnen, weitere vorge-sehene Zentren in diesem Jahr sind Bonn und Heidelberg. Das Register und die Arbeitsgemeinschaft sollen die Grundlage bilden für die langfristige Dokumentation der Peptidradiorezeptor Therapie, ihrer Effekte und Nebenwirkungen. Weiterhin soll die Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen gefördert werden und die AG soll auch eine Plattform sein, um innovative Studienkonzepte zu fördern. Zur Zeit wird das Register von der Firma Covidien unterstützt, weitere Sponsoren für die Registerarbeit sind herzlich willkommen. Im Internet sind unsere Aktivitäten unter: [www.prrt-net.org](http://www.prrt-net.org) einsehbar. ■

## NET Veranstaltungen

**30.–31.10.2009**

NET Konferenz Düsseldorf/Neuss 30.10.2009 10-17 Uhr Intercontinental Hotel Düsseldorf, Königsallee 59, 40212 Düsseldorf  
Herbstsitzung des NET Registers 31.10.2009 9-13 Uhr, gleicher Ort  
[www.net-register.org](http://www.net-register.org)

**28.10.2009**

Neuroendokrine Tumore; Klassifikation, Diagnose und Therapie, Radiopeptid-rezeptortherapie ab 17:00 Uhr Steigenberger Hotel Fürst Leopold  
[www.klinikum-dessau.de/tumorzentrum/veranstaltungen.html](http://www.klinikum-dessau.de/tumorzentrum/veranstaltungen.html)

**25.11.2009**

17:00–20:00 Uhr penta-hotel Gera Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore des Gastrointestinaltrakts

**16.12.2009**

17:00 – 18:30 Uhr Neuroendokrine Tumore im GI Trakt; Endoskopiezentrum am Städtischen Krankenhaus Lüneburg;  
[www.endoskopiezentrum-lueneburg.de](http://www.endoskopiezentrum-lueneburg.de)

**11.–12.03.2010**

ENETS Berlin weitere Veranstaltungen beim Deutschen Krebskongress 02/2010 sowie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 04/2010

## Kontakt & Impressum

**Zentralklinik Bad Berka GmbH**  
**Zentrum für Neuroendokrine Tumore**

**PD Dr. Dieter Hörsch**  
**Dr. Patricia Grabowski**

Robert-Koch Allee 9  
99437 Bad Berka

**TELEFON:** 036458-52600

**TELEFAX:** 036458-53535

**EMAIL:** [gast@zentralklinik-bad-berka.de](mailto:gast@zentralklinik-bad-berka.de)

*Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine sind herzlich willkommen.*