



NET-NEWS Letter

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN

DEZEMBER · 2012

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

zum Jahreswechsel können wir Ihnen eine neue Ausgabe des NET-Newsletters zusenden, der viele Informationen über die wichtigsten Ereignisse des letzten Jahres enthält. Dieses Jahr wurden die neuen ENETS Leitlinien publiziert, aus denen wir Ihnen ein kurzes Exzerpt zusammengestellt haben. Weiter stellen wir den aktuellen Stand in der Diagnose und Therapie der Neuroendokrine Neoplasien des Bronchialsystems vor und wir haben Ihnen die Ergebnisse der Vorträge und Poster des ASCO und der ENETS Konferenz zusammengestellt. Weiter stellen wir in einem Beitrag eine oft übersehene und wenig bekannte Syndrom durch hochmesenterial und retroperitoneal metastasierten neuroendokrine Neoplasien vor: das venöse mesenteriale Okklusionssyndrom. Ein weiterer Beitrag stellt die verschiedenen neuroendokrinen Neoplasien des Magens vor.

Wir hoffen, dass Sie auf diesen Seiten wichtige Informationen für die Behandlung Ihrer Patienten mit Neuroendokrine Neoplasien finden. An dieser Stelle wollen wir uns auch für die hervorragende und vertrauensvolle Zusammenarbeit danken. Das Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka/ENETS Center of Excellence war auch dieses Jahr wieder das Ziel vieler Hundert Patienten mit seltenen Tumoren aus allen Teilen Deutschlands und der Welt. Zum Teil nehmen die Patienten lange und strapaziöse Anfahrtswege in Kauf. Dieses Vertrauen in unser Zentrum ist für uns eine Verpflichtung die Diagnose- und Therapieverfahren für Patienten mit Neuroendokrine Neoplasien ständig weiter zu verbessern. Erfreulicherweise konnten wir 2011 ein Forschungszentrum für innovative Diagnose- und Therapieverfahren, das THERANOSTICS RESEARCH CENTER in Bad Berka begründen und ab diesem Jahr das THERANOSTICS RESEARCH NETWORK, das präklinische und klinische Forschung im Bereich seltener Tumore unterstützt. Dies wurde möglich durch die großzügige und langfristige Förderung einer deutschen Stiftung und weiterer internationalen Stiftungen. In diesem Jahr konnten wir bereits Forschungsprojekte an mehreren Universitäten in Deutschland und Europa fördern.

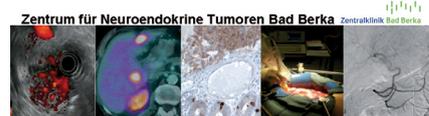
Unser jährlicher Patiententag findet dieses Jahr unter dem Motto: NETUniversität am 13. April 2013 in der bewährten Lokalisation in Weimar-Legefild statt. Wir können Sie bereits jetzt zu unserem 4. Mitteldeutschen NET-Symposium vom 28. bis 29. Juni 2013 ins Goethe-Nationalmuseum Weimar einladen, das Programm wird Ihnen im Frühjahr zugeschickt werden.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Familien ein frohes, zufriedenes und gesundes neues Jahr 2013 und verbleiben mit herzlichen Grüßen

D. Hörsch, R.P. Baum, A. Petrovitch und M. Hommann

INHALT

Einleitung	01
Venöse mesenteriale Okklusionssyndrome	02
Neuroendokrine Neoplasien des Magens - eine endoskopisch klassifizierbares Krankheitsbild	04
ASCO 2012 Nachlese	06
Zusammenfassung der 9. jährlichen Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumorsociety ENETS in Kopenhagen	09
Zusammenfassung der ENETS-Leitlinien	16
Neuroendokrine Tumore der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems	20
Kontakt & Impressum	28



Verbundenes Unternehmen der



RHÖN-KLINIKUM
AKTIENGESELLSCHAFT

Venöse mesenteriale Okklusionssyndrome

Dieter Hörsch und Alexander Petrovitch,

Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka/ENETS Center of Excellence

Patienten mit Neuroendokrine Neoplasien des Dünndarms weisen oft mesenteriale Lymphknotenmetastasen auf. Vielfach liegen diese Metastasen bei der Operation des Primärtumors so hoch in der Mesenterialwurzel, dass sie operativ nicht reseziert werden können. Meist verursachen diese hochsitzenden mesenterialen Metastasen keine Symptome, insbesondere kommen arterielle Gefäßverschlüsse so gut wie nie vor.

Wir beobachten seit einiger Zeit das Auftreten von mesenterialen venösen Gefäßverschlüssen bei einigen dieser Patienten. Die Symptome sind progredienter Gewichtsverlust, postprandiale Schmerzen und die Unfähigkeit zu einer enteralen Ernährung auch nicht nach Modifikationen wie die Gabe von Flüssigkost.

Möglicherweise kommen ähnliche Symptome auch bei anderen Tumorerkrankungen vor, sind dann aber durch die schlechte Prognose nicht unbedingt bedeutsam. Bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien kann jedoch der Gewichtsverlust und die Kachexie durch die Assimilationsstörung Prognose-bestimmend sein, sodass eine Therapie dieser Patienten indiziert ist.

Unser Therapiekonzept stützt sich auf folgende Grundprinzipien:

Zuerst wird ein dauerhafter venöser Zugang durch eine Portanlage geschaffen und eine parenterale Ernährung eingeleitet, sollte es auch unter optimal angepasster Diät zu einem progredienten Gewichtsverlust gekommen sein, als Untergrenze sehen wir die Erreichung des Normalgewichtes an. Die Einleitung einer parenteralen Ernährung bedeutet auch eine psychische Entlastung der Patienten (der Patient darf essen aber er muss nicht).

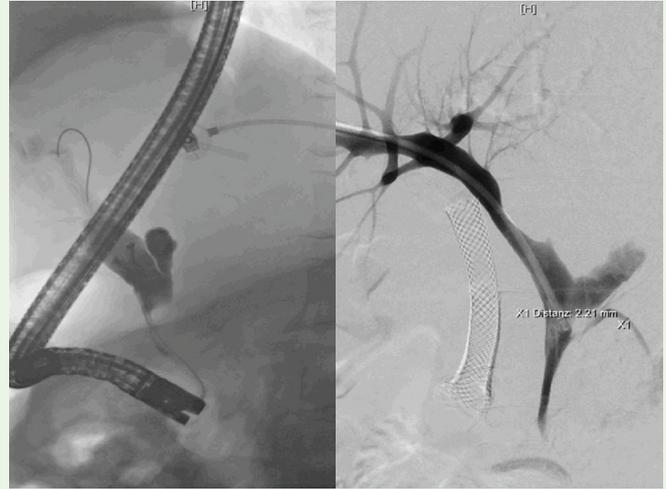
In einem zweiten Schritt werden Stenosen der Gallenwege und des Duodenums durch eine Stenttherapie aufgehoben und danach werden die Stenosen der mesenterialen Venen durch spezielle venöse Stents therapiert. Eine möglichst wirksame Therapie des Tumors, z.B. durch eine Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie mit Radiosensitizer wie Capecitabine wird angeschlossen.

Dadurch lässt sich das Krankheitsbild oft über lange Zeit gut behandeln bei guter Lebensqualität. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass auch durch eine optimal abgestimmte Therapie dieses Syndroms auf die parenterale Ernährung, wenn auch nur als Teilernährung, nicht verzichtet werden kann. Allerdings kann diese so durchgeführt werden, dass die intravenöse Gabe nachts und zuhause gegeben wird, sodass die Patienten tagsüber am normalen Leben teilnehmen können.

Wir und unsere Patienten haben in den letzten Jahren gelernt mit diesem Krankheitsbild umzugehen, was nicht immer einfach war. Daher haben wir auf einige Bilder unserer Patienten zusammengestellt, damit sie sich selbst ein Bild von diesem Syndrom machen können. ■



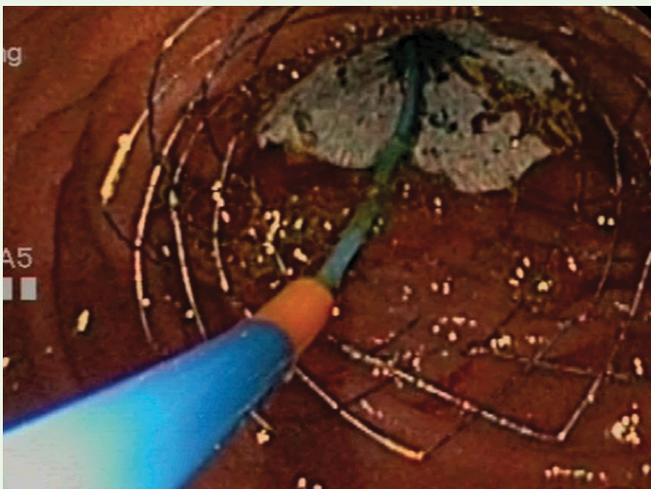
Typisches Ultraschallbild eines Dünndarmsegmentes mit venöser Stauung.



Einlage eines Gallengangstents und Darstellung der Stenosen der V. mesenterica superior und V. lienalis



Vorbereitung zur Stenteinlage in die mes. Venen



Anlage eines gecoverten Duodenalstents



Frontalschnitt CT mit Darstellung der Lymphknotenkonglomerate und einliegenden Stents in den venösen mesenterialen Gefäßen und des Duodenums.

Neuroendokrine Neoplasien des Magens, eine endoskopisch klassifizierbares Krankheitsbild

Dieter Hörsch, Bad Berka

Die Neuroendokrine Neoplasien des Magens können in 4 verschiedene Typen unterteilt werden, die sich deutlich in ihrer Biologie und Prognose unterscheiden. Allerdings ist die Unterscheidung der verschiedenen Typen bei entsprechender Kenntnis relativ einfach. Da die Typisierung der neuroendokrinen Neoplasien des Magens von Präneoplasien mit benignem Verhalten und rasch progredienten Neoplasien mit eingeschränkter Prognose reicht, ist eine korrekte Einteilung entscheidend für die Wahl der richtigen Therapie die zwischen endoskopischer Resektion/Überwachung bis zur onkologisch radikalen Operation und/oder systemischer Therapie reicht. Eine korrekte Diagnose ist durch die Endoskopie einschließlich Endosonographie und pathologischer Untersuchung der Tumore möglich.

Unseren immer wieder Patienten zur zweiten Meinung vorgestellt (oder die Patienten stellen sich selbst vor), bei denen in interdisziplinären Tumorboards Entscheidungen gefällt wurden, die auf einer unzureichenden Kenntnis der Typisierung beruhen. Daher habe ich einige endoskopische Befunde der verschiedenen Typen von Neuroendokrine Neoplasien des Magens zusammengestellt.

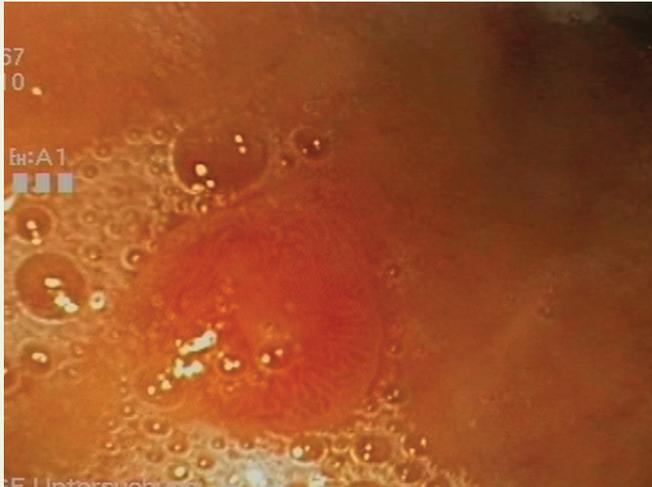
Die **Typ 1** neuroendokrine Tumore des Magens entstehen durch eine Proliferation von ECL-Zellen, das sind enteroendokrine Zellen, die Histamin sezernieren und die Magensäuresekretion der Belegzellen stimulieren. Diese ECL Zellen stehen wiederum unter der Kontrolle der Gastrinsekretion durch antrale Gastrin-produzierende enteroendokrine G-Zellen. Kommt es im Rahmen einer chronisch-atrophe Gastritis und den damit verbundenen Verlust an Belegzellen zu einer Erhöhung der Gastrinspiegel, können einzelne ECL-Zellen hyperplasieren und Tumore bilden, die oft ein pilzartiges Wachstum aufweisen und multifokal sind. In der Regel ist die begleitende, manchmal nur fokale chronisch atrophe Gastritis gut zu erkennen (Bild 1-4). Da diese Tumore in der Regel erst bei einem gewissen Größenwachstum ein invasives

Wachstum aufweisen, genügt in der Regel die endoskopische Resektion (Mukosektomie) größerer Tumoren (ab 1 cm) und die endoskopische Überwachung. Der Pathologe erkennt diese Tumore an der guten Differenzierung (Expression von Chromogranin A und Synpatophysin), der niedrigen Proliferationsrate unter 2% (G1) und der immunhistochemischen Expression von Histamin und VMAT2.

Typ 2 Neuroendokrine Neoplasien des Magens entstehen bei einer Hypergastrinämie durch ein Gastrinom und einer Keimbahnmutation im Menin-Gen, dem MEN-1 Syndrom. Die Pathogenese der Entstehung aus ECL Zellen ist ähnlich, nur dass hier die chronisch atrophische Gastritis fehlt und den Tumoren eine höhere Invasivität nachgesagt wird, da die Heterozygotie für das Meningin ein pathogenetischer Faktor ist. Da die Hypergastrinämie durch ein Gastrinom bedingt ist, fehlt in der Regel die chronisch atrophe Gastritis und die Hypergastrinämie verursacht eine Faltenhypertrophie und Hyperplasie der Belegzellen. In der Regel ist das Gastrinom durch eine Endosonographie der Pankreas- und Duodenalregion gut zu erkennen.

Typ 3 Neuroendokrine Neoplasien des Magens sind sporadische gut differenzierte neuroendokrine Neoplasien des Magens, die ebenfalls aus ECL Zellen entstehen, singulär sind und meist bei Diagnosestellung fortgeschritten sind. Bei diesen Tumoren fehlt in der Regel die chronisch atrophische Gastritis und die Invasivität kann durch die Endosonographie festgestellt werden. Oft liegt bei der Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung vor, die die Prognose bestimmt. Operative und systemische Therapieentscheidungen müssen hier noch einem Staging der Tumorausbreitung, Bestimmung der Differenzierung und des Grads interdisziplinär abgestimmt werden.

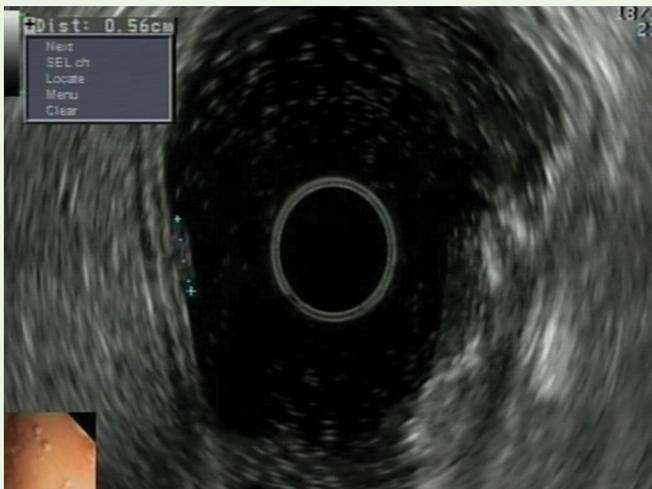
Die **Typ 4** Neuroendokrine Neoplasien des Magens sind schlecht differenzierte Karzinome mit einem hohen Proliferationsgrad, die nur in lokalisierten Stadien reseziert werden sollten und ansonsten einer systemischen Chemotherapie bedürfen. ■



Typ 1 neuroendokriner Tumor Gastroskopie



multiple Typ 1 neuroendokriner Tumore, Gastroskopie im NBI Modus, erkennbar ist auch die intestinale Metaplasie



Endosonographie einer Typ 1 neuroendokriner Tumor des Magens mit rein mukosaler Ausbreitung



Gut differenzierter sporadischer neuroendokriner Tumor des Magens



Vorwiegend submukös wachsender neuroendokriner Tumor des Magens, initial auswärts lange Zeit als GIST fehlgedeutet



Gering differenzierter neuroendokrines Karzinom des Magens



Großzelliges neuroendokrines Karzinom des Magens

ASCO 2012 Nachlese

Beim diesjährigen ASCO 2012 gab es mehr als 85 Beiträge zu neuroendokrinen Tumoren. Große Studien waren dieses Jahr nicht darunter, dafür aber mehrere kleinere Untersuchungen sowie die Präsentation von Registerdaten.

Zu Beginn möchte ich Ihnen zwei Studien des medullären Schilddrüsenkarzinoms präsentieren, eine Tumorentität, die seltener ist als die der neuroendokrinen Tumore.

Trotz dieser Tatsache, gelingt es den internationalen Studiengruppen hierzu immer wieder große randomisierte Studien mit neuen Wirkstoffen abzuschließen.

Cabozantinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von MET, VEGFR und RET (2 Tyrosinkinasenrezeptoren für Hepatocyte growth factor und vascular endothelial growth factor und das RET Protoonkogen), der in einer Placebo-kontrollierten Studie an 330 Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen getestet wurde. Das mediane progressionsfreie Überleben für Cabozantinib betrug 11,2 Monate gegenüber 4 Monaten im Placeboarm (HR 0,28, 95% CI 0,19-0,40, p 0,0001). Überlebensdaten konnten noch nicht präsentiert werden. Die Nebenwirkungen von Cabozantinib waren vergleichbar mit anderen Tyrosinkinaseinhibitoren. Die Responderate von Cabozantinib betrug 28% versus 0% im Placeboarm. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass abgesehen von Vandetinib (Caprelsa®), ein weiterer molekularer Wirkstoff für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung stehen könnte (Abstract 5508). Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung eines molekularen Wirkstoff auf medulläre Schilddrüsenkarzinome: Lenvatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGFR-1, FGFR1-4, RET, KIT und PDGFR), der in einer Phase II Studie an 59 Patienten untersucht wurde. Aufgrund von Nebenwirkungen, musste bei 54% der Patienten die Dosis reduziert werden. Weiters beendeten 22% der Patienten die Studie aufgrund der Nebenwirkungen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 9 Monaten und eine Remission wurde bei 36% der Patienten beobachtet (Abstract 5591). Dieser Wirkstoff scheint erhebliche Nebenwirkungen zu haben, sodass die Durchführung einer weiterführenden Phase III Studie fraglich ist.

Eine italienische Arbeitsgruppe untersuchte anhand von Registerdaten das Langzeitüberleben und die prognostischen Faktoren von 1659 Patienten, die an neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren. Die 2-Jahresüberlebensdaten waren nicht unterschiedlich was den Ursprung (Pankreas, Gastrointestinal und Lunge) und die Funktionalität der neuroendokrinen Tumore anging, jedoch zeigten sich Unterschiede beim Grading und im Tumorstadium, vor allem bei Vorliegen von Fernmetastasen.

Das 5-, 10-, und 15-Jahresüberleben lag bei 90,9, 77,1, 62,7% für pankreatische neuroendokrine Tumore, 88,7, 83,5, 62,7% für gastrointestinale neuroendokrinen Tumor und 90,3, 80,2, 67,9% für neuroendokrinen Tumore der Lunge, 88,4, 77,0, 59,0% für funktionell aktive und 89,8, 79,1, 64,6% für funktionell nicht aktive. 96,1, 89,5 und 77,0% für T1N0M0, 88,2, 83,5, 70,4 für T1N1M0 und 82,0, 55,8 und 43,9 für T1N1M1, 93,1, 82,3, 75,4% für G1, 87,8, 64,8, 48,6% für G2, und 81,4, 75,2, 40,1% für G3. Diese, im Vergleich zu anderen Untersuchungen, doch stark verbesserten Überlebensdaten wurden auf die interdisziplinäre Therapie der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zurückgeführt (Poster 1604).

Die Arbeitsgruppe um Khan und Caplin in London konnte zirkulierende Tumorzellen in Patienten mit neuroendokrinen Tumoren isolieren. Die Isolation erfolgte mit einem CellSearchSystem. Der Nachweis zirkulierender Tumorzellen, sowie der Anstieg zirkulierender Tumorzellen während der Therapie, wurden mit einer schlechten Prognose assoziiert, im Gegensatz zu einem Rückgang zirkulierender Tumorzellen oder einem stabilen Verlauf (Poster 4123).

In Merkelzellkarzinomen sind Polyomaviren (Merkelzell Polyomavirus (MCPyV) im Tumorzellgenom integriert. Eine italienische Arbeitsgruppe in Mailand konnte das in 7 von 14 neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes nachweisen. In zwei dieser Patienten mit einem schnell wachsenden neuroendokrinen Tumor konnte eine Mutation des MCPyV nachgewiesen werden. Inwieweit diese Erkenntnisse Auswirkungen auf die Pathogenese der neuroendokrinen Tumore haben, muss noch überprüft werden (Poster 4120).

Präklinische Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Insulin-like growth factor-1 (Igf-1) eine wichtige Rolle in der Pathogenese von neuroendokrinen Tumoren spielt. M. Kulke und Kollegen vom Dana Faber Cancer Institute in Boston und weiteren neuroendokrinen Tumorzentren in den USA untersuchten die Wirkung von AMG 479, einem monoklonalen Antikörper gegen den Igf-1 Rezeptor in 60 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (30 Dünndarm und 30 Pankreas). Ungefähr ein Drittel der Patienten hatte als besten Effekt eine Remission und circa zwei Drittel eine Progression der Erkrankung. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 10,5 Monaten für die Patienten mit einem Dünndarm-neuroendokrinen Tumor und 4,2 Monate für Patienten mit einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor. Diese Ergebnisse sind enttäuschend und weisen nicht darauf hin, dass eine Monotherapie mit einem Igf-1 Inhibitor eine wirksame Therapiestrategie für Patienten mit neuroendokrinen Tumor ist (Abstract 4125).

Wie viele Patienten mit neuroendokrinen Tumor haben ein funktionelles Syndrom? Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte 1244 Patienten der NCCN Datenbank. 26% aller Patienten mit neuroendokrinen Tumor wiesen ein funktionelles Syndrom auf, wobei ein solches am häufigsten in den hormonaktiven Tumoren festgestellt wurde.

28% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms, 24% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren von unbekanntem Primarius und 22% aller Patienten mit pankreatischem neuroendokrinen Tumor hatten ein funktionelles Syndrom. Die hormonelle Aktivität korrelierte mit dem Vorliegen von Fernmetastasen und der Differenzierung der Tumore. Abdominelle Symptome und Flush waren die häufigste Manifestation der Funktionalität der Tumore (Abstract 4126).

Auf der Suche nach neuen Tumormarkern für neuroendokrine Tumore, untersuchte die Arbeitsgruppe aus Berlin um B. Wiedenmann und M. Pavel die prognostische Relevanz von Placental growth factor (PIGF), einem Homolog des VEGF in Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Die PIGFPegel waren bei Patienten mit neuroendokrinen Tumor erhöht und korrelierten mit einer reduzierten Prognose (Abstract 4128).

Die NORDIC NEC Studie, eine große Registeruntersuchung, die von Arbeitsgruppen aus Dänemark, Schweden, Norwegen und Finnland zusammengetragen wurde, beschäftigte sich mit den schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumor des Gastrointestinaltraktes. Immerhin 305 Patienten konnten analysiert werden. 252 Patienten erhielten eine palliative Chemotherapie. Das mediane Überleben lag bei 11 Monaten. Die Remissionsrate nach Erstlinienchemotherapie war 31%.

33% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung unter der Chemotherapie. Patienten mit einem Proliferationsindex von weniger als 55% wiesen eine niedrigere Remissionsrate nach Chemotherapie auf als Patienten mit einem höheren Proliferationsindex (14% vs 44%). Die Remissionsrate einer Zweitlinienchemotherapie lag bei 18%. Wieder erreichten 33% eine stabile Erkrankung, obwohl die Remissionsrate von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und einer Proliferationsrate von weniger als 55% geringer war, lag das mediane Überleben in dieser Kohorte bei 15 Monaten gegenüber 10 Monaten bei den Patienten mit besserem Ansprechen und einer höheren Proliferationsrate. Die Remissionsraten der verschiedenen platin-basierten Chemotherapien (Cisplatin und Carboplatin) unterschieden sich nicht. Ebenso hatte der Ursprung des Primärtumors keine Auswirkungen auf das Überleben (Abstract 4015).

Temozolomid ist eine oral verfügbare Prodrug von Dacarbazin, einem alkylierendem Chemotherapeutikum. Die Wirkung der Chemotherapie scheint von der Expression von Methylguanin DANN-Methyltransferase (MGMT) abzuhängen. Eine französische Arbeitsgruppe untersuchte die immunhistochemische Expression von MGMT in 22 Patienten. Eine hohe Expression von MGMT war häufiger in neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms und wurde mit einem schlechteren Remissionsrate assoziiert. Patienten mit einem niedrigen Nachweis von MGMT hatten eine Remissionsrate von 50% (Abstract 4133).

Das Karzinoidsyndrom, wird durch die vermehrte Ausschüttung von Serotonin verursacht, ist das häufigste funktionelle Syndrom bei neuroendokrinen Tumoren ➔

und geht mit Durchfällen, anfallartigen Gesichtsrötungen und einer Rechtsherzerkrankung einher. Telotristat Etipirat (LX1606) ist ein Tryptophan-Hydroxylase Inhibitor und reduziert die Serotoninspiegel. Auf dem ASCO 2012 wurden die Ergebnisse der amerikanischen Phase 1b/2 Studie vorgestellt. Eine Reduktion des Serotoninspiegels wurde bei 56% der Patienten erreicht, 28% der Patienten hatten eine klinische Besserung. Diese Ergebnissen scheinen durch eine nicht sehr sorgfältige Auswahl der Patienten verursacht worden sein. Die Ergebnisse der europäischen Studie sind wesentlich besser, was nun zu der Initiierung einer Phase III Studie dieser interessanten und wirkungsvollen Substanz geführt hat (Abstract 4085).

Die RAMSETE Studie untersuchte als einarmige Phase 2 Studie die Wirkung von Afinitor® (Everolimus, RAD001) in einer Dosierung von 10 mg/die in fortgeschrittenen, nicht funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren in Europa. 73 Patienten wurden eingeschlossen mit einer medianen Behandlungsdauer von 193 Tagen. Eine stabile Erkrankung, mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 185 Tagen wurde bei 55% der Patienten erreicht. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit den bereits publizierten Studien. Die Ergebnisse der Studien waren etwas schlechter als erwartet und das führte dazu, dass die Wirkung von Afinitor in weiteren Studien bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren untersucht wird (RADIANT-4) (Abstract 4122). ■



Ansicht von Chicago vom Konferenzzentrum aus.

Zusammenfassung der 9. jährlichen Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumorsociety ENETS in Kopenhagen vom 7. bis 9. März 2012

Im März fand die bereits 9. jährliche Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumorsociety (ENETS) in Kopenhagen statt. Schwerpunkt des Programms waren die Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren, die hereditären neuroendokrinen Tumore, das Management von neuroendokrinen Karzinomen mit niedriger Differenzierung, molekulare Ziele und das integrierte Management von neuroendokrinen Tumorpatienten. Mit über 1000 Teilnehmern war die Konferenz gut besucht. Einen Überblick über die Inhalte der Referate geben wir auf den folgenden Seiten.

Radiologische, endoskopische und nuklearmedizinische Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren

Radiologische Bildgebung

Frau Vilgrain aus Clichy in Frankreich gab einen Überblick über die radiologische Bildgebung. Was sind die Ziele der radiologischen Bildgebung? An erster Stelle steht die exakte Erfassung der Tumorlast. Neuroendokrine Tumoren unterscheiden sich durch häufige Hypervaskularisation und biologisches Verhalten von anderen Karzinomen. Die Lymphknotenmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren sind ebenfalls häufig verstärkt durchblutet. Daher sind die frühen Phasen in der Kontrastdarstellung bei der Computertomographie bei neuroendokriner Tumor besonders wichtig. Venöse und arterielle Durchblutungsstörungen sind bei neuroendokrinen Tumoren häufig. Die Rolle des Kernspinnuntersuchung (MRT) bei der Bildgebung neuroendokriner Tumoren liegt nach Ansicht von Frau Vilgrain nur bei Kontraindikationen für ein CT. Bei der Darstellung von kleinen Tumoren des Pankreas oder bei der Notwendigkeit einer Darstellung der Gangsysteme ist eine MRCP sinnvoll. In der MRT kann durch die Diffusionsgewichte der Untersuchung auch direkt kleine neuroendokrine Tumore dargestellt werden. Die MRT-Untersuchungsmethoden DPI und T2-Fusion sind vorteilhaft bei der Detektion der neuroendokrinen Tumoren. Nach Ansicht von Frau

Vilgrain sind leberspezifische Kontrastmittel sinnvoll für die Darstellung von Lebermetastasen im MRT. Die Rolle des Ultraschalls als zentrale Eingangsuntersuchung wurde von Frau Vilgrain nicht dargestellt und eher unterschätzt was in der Diskussion von Herrn Rudolf Arnold aus Deutschland kritisch angemerkt wurde.

Aktuelle Herausforderung für den Endoskopiker von A. Larghi aus Rom/Italien

Die Herausforderung für die Endoskopie sind kleine Tumoren die jedoch oft nicht direkt detektiert werden können. Daher ist der endoskopische Ultraschall aus der Diagnose der neuroendokrinen Tumoren nicht mehr weg zu denken, da dadurch auch sehr kleine Läsionen dargestellt werden können was die Größe und die Eindringtiefe angeht. Dadurch wird auch das Metastasierungsverhalten bestimmt. Die Sensitivität des endoskopischen Ultraschall ist für die Detektion pankreatischer neuroendokriner Tumoren ca. 90%, bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren des Duodenums wie extra pankreatischen Gastriomen liegt die Sensitivität deutlich niedriger bei ca. 50%. In der Detektion von kleinen pankreatischen Tumoren ist der endoskopische Ultraschall immer noch sensitiver als ein Mehrzeilen-CT. Durch die Punktion von kleinen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren mittels endoskopischen Ultraschall kann bis zu 90% der Fälle ein genaues Grading und eine immunohistologische Einordnung der neuroendokrinen Tumoren erreicht werden. Durch die Verwendung spezieller Punktionsnadeln kann aus den kleinen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren auch genügend Gewebe für eine histologische Untersuchung einschließlich der Immunhistochemie gewonnen werden. Auch eine Markierung von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren mit Tuscheartikeln ist möglich um dadurch die chirurgische Induktion zu erleichtern. Im Falle einer Nichtresektabilität oder Operabilität der pankreatischen neuroendokrinen Tumoren können ➔

diese auch durch eine Alkoholinstillation verödet werden. Eine Nadel mit der Radiofrequenzapplikation mittels endoskopischen Ultraschall durchgeführt werden kann ist in der Entwicklung. Insgesamt ist die endoskopische Darstellung des Verdauungstraktes durch die neuen Methoden und Verfahren wesentlich sensitiver als noch vor einigen Jahren. Der endoskopische Ultraschall hat sich für die Diagnostik und Therapie der neuroendokrinen Tumoren als ein wichtiges Werkzeug entwickelt.

Nuklearmedizinische und molekulare Bildgebung von L. Bodei aus Mailand/Italien

Das Ziel der molekularen Bildgebung ist die genaue Darstellung der Tumoren sowie die exakte Verlaufsbeobachtung der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren in der Nachsorge. Durch die funktionelle Bildgebung mittels nuklearmedizinischen Methoden können auch Patienten für nachfolgende nuklearmedizinische Therapiemethoden selektioniert werden. Grundlage für die nuklearmedizinischen Methoden ist die Expression von Somatostatinrezeptoren auf der Oberfläche von neuroendokrinen Tumoren. Dennoch können diese durch an Somatostatin analoge gekoppelte Radionuklide dargestellt werden. Als Standard geht die Somatostatinrezeptorszintigraphie (Octreoscan®). Ein Nachteil des Octreoscan® ist jedoch die schlechte räumliche Auflösung und die lange Untersuchungszeit. Wesentlich sensitiver als das Octreoscan® ist das Somatostatinrezeptor PET-CT. Hierfür können an Somatostatinanaloga gekoppelte Gallium-68 Radionuklide verwendet werden. Ein weiterer Vorteil der Somatostatinrezeptor-PET-CT ist die Ganzkörperuntersuchung. Ein Fallstrick der Somatostatinrezeptoren PET-CT Bildgebung ist die unspezifische Anreicherung im Pankreas Kopf, die jedoch auf Grund des Speicherungsverhaltens gut von dort lokalisierten neuroendokrinen Tumoren abgegrenzt werden kann. Der klinische Einfluss der molekularen Bildgebung auf Therapieentscheidung konnte in mehreren Studien dargestellt werden. Hier zeigte sich eine Änderung des ursprünglich vorgeschlagenen Therapieregimes durch die Durchführung des Somatostatinrezeptor PET-CTs. Das Somatostatinrezeptor PET-CT kann durch die Darstellung der Somatostatinrezeptoren auf den neuroendokrinen Tumorzellen die Wirksamkeit einer Peptidrezeptor vermittelten Radionuklidtherapie vorhersagen. Alternative PET-CT Methoden sind das

¹¹CHPT für pankreatische neuroendokrine Tumoren und das ¹⁸F-Dopa PET-CT für die neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms. Ein Vergleich der ⁶⁸Gallium markierten Somatostatinrezeptor PET-CT und das ¹⁸F-Dopa PET-CTs zeigte das die ⁶⁸Gallium markierten PET-Verfahren wesentlich sensitiver sind als ¹⁸F-Dopa und daher nur bei im ⁶⁸Gallium negativen Somatostatinrezeptor PET/CT Patienten eingesetzt werden sollten. Das FDG PET-CT ist für die schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren sinnvoll, hier zeigt sich ab einem Proliferationsindex von 20 bis 30% als Untergrenze eine Darstellung der neuroendokrinen Tumore. Ein anderer Grund für die Durchführung eines FDG PET-CTs ist der Ausschluss von Zweitumoren oder Bereiche von neuroendokrinen Tumoren mit einer höheren Proliferation. Ein Nachteil der vorgestellten Somatostatinrezeptor PET-CT-Verfahren ist die eingeschränkte Verfügbarkeit durch die Notwendigkeit der Herstellung in der eigenen Radiopharmazie.

Klinische Einordnung der Bildgebung von U. Pape aus Berlin

Herr U. Pape aus Berlin fasste die vorgestellten Diagnosemöglichkeiten im Gesichtspunkt der genauen TNM-Stagings und der Möglichkeit einer exakten histopathologischen Diagnose zusammen. Insgesamt betonte Herr Pape die Notwendigkeit einer genauen histopathologischen Diagnose und der Anwendbarkeit der vorgestellten Verfahren.

Aktuelle Neuigkeiten von R. Jensen aus Bethesda/USA

Herr Jensen stellte die Neuigkeiten in der präklinischen, klinischen Forschung für neuroendokrine Tumore des Jahres 2011 vor. Bei einer Sequenzierung des Genoms von Patienten mit sporadischen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren konnten vielfache Mutationen in Genen des gezeigt werden, die auch eine Rolle bei der Entstehung von pankreatischen neuroendokrinen Tumore im Rahmen von Keimbahnmutationen wie MEN-1 oder Tuberöser Sklerose beteiligt sind. Durch die Gensignatur kann auch das Überleben von Patienten vorher gesagt werden (Jiao et al. Science 2011). Auch eine weitere Publikationen über sporadische pankreatische neuroendokrine Tumore zeigt eine hohe Rate von Mutationen des Menin-Gens und der Proteinexpression von Menin bei bis zu 80% dieser

Tumoren auf. Dieses Protein ist für die Entstehung des MEN-1 Syndroms verantwortlich, in dem häufig pankreatische neuroendokrine Tumore entstehen (Corbes et al. ERC 2010). Menin ist ein nukleares Protein und Tumorsuppressor, das vor allem die Gentranskription steuert. Die Struktur des Meningens konnte bestimmt werden (Murai et al. JBC 286). Huang et al. (Nature 482) zeigte dass MLL und JunD an der gleichen Stelle binden aber unterschiedliche Funktion auf die Transkription haben. Daher kann die Strukturbestimmung des Menin die Entwicklung von aktivierenden molekularen Substanzen für die Interaktion mit diesem wichtigen Tumorsuppressor führen und dadurch die Therapie von Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien in Zukunft wesentlich erweitern.

Wie geht man mit zufällig diagnostizierten (inzidentalomen) pankreatischen neuroendokrinen Tumoren um? Haynes et al. (Arch. Surg. 146 2011) operierten alle Patienten (131) mit zufällig entdeckten pankreatische neuroendokrine Tumoren und fanden heraus, dass die Prognose vom Differenzierungsgrad abhängt und daher alle inzidentiellen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren operativ entfernt werden sollten. Alle operierten Patienten sollten zudem sorgfältig nachbeobachtet werden, da nach ihren Ergebnissen auch kleine als benigne eingeordnete pankreatische neuroendokrine Tumore metastasieren oder recurrieren können. Dieses ist meiner Meinung nach jedoch eine puristische chirurgischer Sicht und sollte nicht in jedem Fall so durchgeführt werden, da hier eine Prognoseabschätzung des Patienten im Gesamtkontext seines Alters und seiner Begleiterkrankung notwendig ist. Cheema et al. (2012 Ann. Surg, Oncol) wiesen nach, dass die chirurgische Resektion von kleinen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren in den meisten Fällen kurativ ist und mit einer und mit einer geringen Morbidität einhergeht. In einzelnen Fällen kann jedoch auch die Überwachung mittels endoskopischen Ultraschall sinnvoll sein. Welche Rollen stellen die pathologisch befallenen Lymphknoten bei der Operation von Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren? Boninsegna L. et al. (2012 Eur J Cancer 48) wiesen nach, dass die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Grading die Prognose nach der Operation bestimmt, allerdings zu einem geringeren Grad als das Vorhandensein von synchronen Lebermetastasen. Nach Ansicht von Herrn Jensen sollte daher jeder Operation von pankreatischen neuroendokrinen

Neoplasien Lymphknoten peripankreatisch mit entfernt werden, außer bei der Operation von kleinen Insulinomen, die in der Regel keine Lymphknotenmetastasen bei der Durchführung der Operation aufweisen. Eine retrospektive Studie von J. Strosberg (Strosberg, J et al. Cancer 117;2011) wies nach, dass die Ersttherapie von Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien mit einer Kombination aus Temozolomid und Cabecitabine bei bis zu 70% der Patienten ein Ansprechen bewirkt. Das progressionsfreie Überleben war bei diesen Patienten 18 Monate im Median und daher sehr vorteilhaft auch im Vergleich zu den nachfolgend vorgestellten randomisierten Studien. Die Ergebnisse der Chemotherapie mit Temozolomid und Cabecitabine sollten jedoch in einer prospektiven randomisierten Studie nach Ansicht von Herrn Jensen untersucht werden. Nachfolgend stellte Herr Jensen die wichtigsten Ergebnisse der Studie mit molekularen Wirkstoffen die im Jahre 2011 publiziert wurden vor.

Die erste Publikation von R. Raymond et al., die im April 2011 im New England Journal publiziert wurde, wies nach, dass die kontinuierliche Gabe von 37,5 mg Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenen nichtresektablen, gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5,5 Monaten in der Placebogruppe, auf 11,1 Monate in der Verumgruppe führte. Gleichzeitig konnte eine Verbesserung des Überlebens nachgewiesen werden. Allerdings war diese Studie durch eine hohe Sterblichkeit im Placeboarm bestimmt, die zum Abbruch der Studie nach der Rekrutierung der Hälfte der vorgesehenen Teilnehmer führte. Dadurch wurde das ursprünglich angestrebte Ziel nicht erreicht, die Daten waren jedoch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens hoch signifikant. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Sunitinib sind Diarrhoe, Fatigue, Hyperglykämie, Anämie, Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Stomatitis, Erbrechen, Fieber. Zeitgleich im gleichen Journal publizierte Studie von J. Yao et al. zeigte an einer wesentlich größeren Zahl von 410 Patienten, dass die kontinuierliche Gabe von 10 mg Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenen, gut differenzierten, nichtresektablen pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien zu einer Verlängerung des Überlebens von 4,6 in der Placebogruppe zu 11,1 Monaten in der Verumgruppe führte. Eine Veränderung der Sterblichkeit durch die Gabe von Everolimus wurde in dieser Studie ➔

durch die hohe Crossoverale von 80% von der Placebogruppe in die Verumgruppe nicht gesehen. Eine weitere Studie, die RADIANT 2 Studie (Pavel et al. 2012 Lancet), untersuchte die Gabe von 10 mg Everolimus plus Depotoctreotid 30 mg LAR alle 4 Wochen gegen Placebo und Depotoctreotid 30 mg LAR alle 4 Wochen bei Patienten mit funktionellen aktiven neuroendokrinen Tumoren. Diese Studie zeigte in der lokalen radiologischen Auswertung eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe von 11,3 auf 16,4 Monate, die statistisch signifikant war. Der vordefinierte Endpunkt war jedoch die zentrale diagnostische radiologische Auswertung, die ein progressionsfreies Überleben von 213 in der Placebogruppe gegenüber 216 in der Verumgruppe zeigen konnte, die allerdings nicht statistisch signifikant war. Daher ist eine weitere Studie geplant, die placebokontrolliert die Effekte von Everolimus bei funktionellen aktiven neuroendokrinen Tumoren zeigen sollten. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Everolimus sind Infektionen, die vor allem durch eine Myelosuppression mit daraus folgender Leukopenie bedingt sind, Anämien, Thrombozytopenien, Wundheilungsstörungen, Pleura- und Perikardergüsse sowie erhöhte Leberenzymwerte. Für die Gabe von Everolimus und Sunitinib ist das Nebenwirkungsmanagement von entscheidender Bedeutung. Hier sind ausführlich Anleitung und Broschüren über die Pharmaindustrie erhältlich. Die Studien der molekularen Wirkstoffe Sunitinib und Everolimus führte zur Zulassung beider Substanzen in den USA und in Europa bei lokal fortgeschrittenen nichtresektablen Tumoren nach pankreatischen neuroendokrinen Tumoren nach Versagen einer Chemotherapie. Zum Schluss ging Herr Jensen auf die Klassifikation der neuroendokrinen Tumore ein. Das UICC/AJCC und ENETS System ist mit einem Cutoff von 2 % zwischen den G1- und G2-Tumoren nicht sehr genau was die Prognose angeht. Ein Cutoff von 5% zwischen G1- und G2-Tumoren wäre hier wesentlich genauer (Panzuto et al. JCO 2011).

Die Rolle des RAF Signaltransduktionswegs von N. Fazio aus Mailand/Italien

N. Fazio aus Mailand in Italien ging auf die Rolle des Raf-Signaltransduktionsweges (rat fibrosarcoma) bei neuroendokrinen Zellmodellen ein. Die Serin-Threonin Proteinkinase Raf ist ein Schlüsselmolekül

im Ras-Signaltransduktionswegs, einem der stärksten onkogenen Signaltransduktionswege. Nachdem sich Ras-Inhibitoren für die Krebstherapie nicht bewährt hatten, ist momentan das Hautaugenmerk auf den nachgeschalteten Raf-Inhibitoren, von denen bereits mehrere Präparate für die Therapie des Nierenzellkrebs und des malignen Melanoms eingesetzt werden. Der Raf-inhibitor Sorafenib (Nexavar®) zeigte gute präklinische Erfolge, eine klinische Studie an Patienten mit neuroendokrinen Tumoren mit Sorafenib war jedoch weitgehend negativ vor allem durch die deutlichen gastrointestinalen Nebenwirkungen bei den Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms. Eine Kombination von MEK Inhibitoren und RAF Inhibitoren ist sinnvoll, steigert jedoch die Nebenwirkungsrate beträchtlich. MEK von (Mitogen aktivated protein kinase kinase, eine bispezifische Proteinkinase), die Raf nachgeschaltet ist. Auch eine Steigerung der Wirkung kann durch eine Kombination von weiteren Proteinkinasen erreicht werden in den präklinischen Modellen, die Herr Fazio vorstellte. Hier ist eindeutlicher Synergismus der Wirkung zu verzeichnen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese Inhibitoren in Kürze in klinischen Studien für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren getestet werden können.

Die Rolle des PI3K – mTOR Signaltransduktionsweges

Herr J. Yao vom MD-Anderson-Center in Houston Texas stellte Veränderungen des PI3 Kinase und mTOR Signaltransduktionsweges bei neuroendokrinen Tumoren vor. PI3K ist eine Lipidkinase und mTOR eine nachgeschaltete Serin-Threoninkinase. Veränderungen in diesen Signaltransduktionswegen sind häufig bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Der mTOR Inhibitor Everolimus (Afinitor®) wurde in mehreren großen Studien bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und funktionellen neuroendokrinen Tumoren untersucht. Über die Ergebnisse der Radiant-3 und Radiant-2 Studie wurde bereits berichtet. Die Nebenwirkungen wie Aphen oder Exantheme lassen sich gut behandeln. Auch die gefürchtete Pneumonitis kann mittels Dosisreduktion und Gabe von Steroiden gut behandelt werden. Hyperglycämien als Nebenwirkungen der Behandlung mit Everolimus können mit den üblichen Methoden gut behandelt werden. Dagegen ist Everolimus (Afinitor®) bei Patienten

mit Insulinomen und dadurch bedingten Hypoglykämien sehr gut wirksam. Da die Ergebnisse der Radiant-2 Studie durch die zusätzliche Gabe eines Depot Somatostatins analogums im Placeboarms den primären Endpunkt verfehlten, ist eine neue Studie bereits etabliert. Die Radiant 4 Studie testet Everolimus gegen Placebo ohne Möglichkeit eines Crossovers. Darin sollen 279 Patienten 2:1 gegen Placebo getestet werden, die neuroendokrinen Tumore aufweisen allerdings keine pankreatischen neuroendokrinen Tumore. Weiterhin untersucht die Cooperate-2 Studie die Wirkung von Everolimus mit Pasireotide bei Patienten mit pNETs. Eine weitere Studie, die CALGB80701 untersucht bei 138 Patienten Everolimus und Bevacizumab gegen Everolimus plus Placebo. Da mTOR Inhibition gegebenenfalls zu einer Aktivierung höher gelegener Signaltransduktionswege führt, z.B. über PI3K und IRS-1, ist eine Kombination z.B. mit Everolimus mit IGF-1 Inhibitoren sinnvoll. Auch eine Doppelinhibition der PI3Kinase mit mTOR kann diese Reaktivierung gegebenenfalls umgehen. Insofern kann gehofft werden, dass eine weitere Untersuchung dieser wichtigen Substanzen in Zukunft neue Therapieansätze für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren eröffnen wird.

Aniogenese und VEGF Inhibierung – O. Casanovas, Barcelona, Spanien

Neuroendokrinen Tumoren weisen eine hohe Dichte an Blutgefäßen auf, die mittels Angiogenese in den Tumoren sprossen. Diese werden unter anderem durch VEGF verursacht, den vasoaktiv endothelial growth factor. Mit zunehmender Proliferationsrate wird die Zahl neugebildeter Gefäße geringer. Somit ist die Dichte an Blutgefäßen ein Prognosefaktor für neuroendokrine Tumoren. Bei schnell wachsenden Tumoren steigt dagegen die Menge an HIF1a, das ist ein Faktor der durch Hypoxie im Gewebe gebildet wird (Hypoxia induced factor-1). Die Menge an HIF1a ist ein schlechter Prognosefaktor für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Bei anderen Tumoren als neuroendokrinen Tumoren konnte gezeigt werden, dass die Zahl der proangiogenetischen Faktoren mit dem Tumorwachstum steigt. Es gibt auch Tumoren, die unabhängig von der Angiogenese sind und mittels Ausbildung einer zentraler Nekrosezonen wachsen. In letzter Zeit war viel diskutiert worden, ob es einen Rebound oder Relapse bei antiangiogenetischer Therapie gibt. Im Tiermodell führt eine

antiangiogenetische Therapie zu erhöhter Invasivität der Tumoren durch Vasoinvasion und erhöhter Metastasierungsrate. Durch eine Tumorthherapie kann eine erhöhte Proliferation von Tumorgefäßen induziert werden. Ein molekularer Wirkstoff Sunitinib (Sutent®) wirkt antiproliferativ auf neuroendokrine Tumorzellen, bewirkt aber eine Erhöhung der Invasivität und Metastasierung im Tiermodell. Insgesamt ist unklar in wie weit im Tiermodell erreichten Ergebnisse auf Patienten übertragen werden können. Es ist auch unklar welche Patienten resistent gegen eine antiproliferative Therapie oder VEGF Inhibitoren sind. Ebenfalls ist ungeklärt, welche Patienten auf eine anti-VEGF Therapie nicht ansprechen oder nach dem Absetzen ein verstärktes Tumorwachstum aufweisen. Möglicherweise ist hier eine Kombination der anti-VEGF Inhibitoren mit weiteren molekularen Wirkstoffen in Zukunft sinnvoll. Als adjuvante Therapie ist die antiangiogenetische Therapie nicht sinnvoll.

MEN-1 Gen von S. Marx aus Bethesda/USA

Das multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1) Syndrom wird auch als 3 P-Syndrom bezeichnet. Die 3 P beinhalten Hypophysenadenom, Hyperparathyreoidismus und pankreatische neuroendokrine Tumoren. Das häufigste Syndrom bei MEN-1 ist der primäre Hyperparathyreoidismus, danach treten pankreatische neuroendokrine Tumore auf und Hypophysenadenome auf. Bei 20% aller Patienten mit einem MEN-1 Syndrom findet sich keine Mutation im Meningens. In diesem Fall sollte eine gesamte Sequenzierung des Meningens durchgeführt werden oder nach weiteren Kandidatengen gesucht werden. Ein MEN-1 ähnlicher Typ das MEN-4 wird durch Mutationen im p27 Gen sowie p15 und p18 Gen verursacht. Daher sollten bei negativem MEN-1 Gentest eine ganze Reihe weiterer Kandidatengene getestet werden.

Behandlung des Hyperparathyreoidismus, wann und wie – M.L. Brandi, Florenz, Italien

Ein familiärer Hyperparathyreoidismus kommt bei MEN-1, MEN-2 und FHPT vor. FHPT bezeichnet den familiären Hyperparathyreoidismus, ein MEN2a ähnliches Krankheitsbild. Der primäre Hyperparathyreoidismus kommt bei 90 bis 100% aller Patienten mit MEN-1 vor. Der primäre Hyperparathyreoidismus bei MEN-1 zeichnet sich durch ein junges Alter bei Beginn aus, zwischen dem 20. und ➔

25. Lebensjahr. Die Hypercalciämie ist milde und die klinische Manifestation relativ spät. Alle Nebenschilddrüsen sind betroffen, aber mit unterschiedlichem Proliferationsgrad. Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus bei MEN-1 ist einfach durch Bestimmung des Calciums und des Parathormons (PTH). Differenzialdiagnostisch sollten eine hypocalzurische familiäre Hypercalziämie ausgeschlossen werden. Der primäre Hyperparathyreoidismus kann bereits im Alter von 5 Jahren auftreten, daher sollten genetische Tests so schnell wie möglich durchgeführt werden. Ab dem 20. Lebensjahr hat der primäre Hyperparathyreoidismus eine jährliche Inzidenz von 10% bei MEN-1 Patienten. Daher wurde ein Screening bei MEN-1 nahen Familienmitgliedern ab dem 10. Lebensjahr empfohlen und eine Therapie bevor sich eine Hypercalciämie entwickelt. Eine Bildgebung vor der Operation wird nicht empfohlen aber jedoch meistens durchgeführt. Die elektive Therapie des primären Hyperparathyreoidismus bei MEN-1 besteht in einer subtotalen Entfernung aller Nebenschilddrüsen (3,5) oder einer kompletten Entfernung aller Nebenschilddrüsen mit Replantation einer halben Schilddrüse in den Hals oder in den Unterarm. Der Zeitpunkt der Operation richtet sich nach der Korrektur der Hypercalziämie und Vermeidung von Spätschäden wie Osteopathie oder Niereninsuffizienz. Weiterhin sollte ein Hypoparathyreoidismus vermieden werden und eine Reoperation bei Rezidiv erleichtert werden. Eine Entfernung des Thymus wird immer empfohlen. Die Nebenwirkung auf den Knochen bei primären Hyperparathyreoidismus sind bei MEN-1 Patienten schwerer als bei sporadischen Hypoparathyreoidismus. Dies wird bedingt durch eine Aktion des Meningens auf den Knochenstoffwechsel. Calciummiternde Medikamente wie Cinacalcet werden nur für Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus empfohlen, die sich einer Operation nicht unterziehen können.

Chirurgie bei MEN-1 im Duodenum und Pankreas von D. Bartsch, Marburg, Deutschland

Gastrinomen bei MEN-1 sind zu 90% im Duodenum lokalisiert. Die Entwicklung der Lebermetastasen bei Gastrinomen im Rahmen eines MEN-1 Syndroms ist ein wichtiger Prognosefaktor. Ein aggressives Wachstum wird bei 25% der Patienten beobachtet.

Wie geht man bei Gastrinomen bei MEN-1 vor? 85% der duodenalen und 80% der pankreatischen Gastrinome bei MEN-1 sind bereits lymphogen metastasiert bei der Operation. Als Methoden der Operation steht die lokale Resektion, die Whippelsche Resektion, die Pankreas erhaltende totale Duodektomie und die Thomson Prozedur zur Verfügung. Die partielle Duodenopankreatektomie bei ZES bei MEN-1 zeigt ein besseres Überleben als die lokale Resektion. Zur Sicherung der Lokalisation der Gastrinome bei MEN-1 kann eine Angiographie mit Secretin durchgeführt werden. Bei Insulinomen im Rahmen des MEN-1 Syndroms ist der Standard bei linkswertig gelegenen Insulinomen die Schwanzresektion mit Erhalt der Milz. Im Kopf oder Korpusbereichen werden in der Regel Enukleationen durchgeführt und Lymphadenektomie nur bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen. Das Insulinom bei MEN-1 kann gut durch chirurgische lokale Maßnahmen geheilt werden. Die nonfunktionellen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren bei MEN-1 weisen eine unterschiedliche Lymphknotenmetastasierungsrate auf. Ab 1 cm Größe haben bereits 10% der pankreatischen neuroendokrinen Tumoren Lymphknotenmetastase verursacht. Als chirurgische therapeutische Verfahren werden Standardprozeduren oder die Enukleation empfohlen. Eine Resektion von Lymphknoten ist nur bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder einer Größe von mehr als 2 cm sinnvoll. All diese Maßnahmen können minimal invasiv durchgeführt werden. Dazu ist jedoch ein endoskopischer Ultraschall absolut notwendig.

Nachsorge von MEN-1 Patienten von B. Skogseid, Uppsala, Schweden

Er sprach über die Nachsorge von Patienten mit MEN-1. Hierfür ist ein multidisziplinäres Team absolut notwendig. Als Basisuntersuchung im Labor sollte Calcium, PTH, Prolactin, PP, Gastrin, Insulin, Proinsulin, Glucagon und Chromogranin A bestimmt werden. Ein MRT des Schädels zum Nachweis von Hypophysentumoren sowie ein endoskopischer Ultraschall ist im jährlichen Abstand ebenfalls sinnvoll. Eine Somatostatinrezeptorbildgebung, ein CT des Abdomen sowie ein CT des Thorax sollte wenigstens alle 5 Jahre wegen der Gefahr von neuroendokrinen Tumoren der Lunge oder des Thymus durchgeführt werden. Gegebenenfalls soll zusätzlich ACTH, Cortisol, Igf-1 oder weitere Funktionsteste bei Auffälligkeiten durchgeführt

werden. Frühe Operationen bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren oder duodenalen neuroendokrinen Tumoren werden empfohlen, hier sollte eher kein watch and wait durchgeführt werden. Damit lassen sich die Fernmetastasen in der Leber vermeiden. Eine Kuration ist jedoch in der Regel trotzdem nicht erreichbar. Bei pankreatischen NETs kleiner als 1 cm kann abgewartet werden, bei neuen Läsionen oder Wachstum dieses Tumors ist dann eine OP indiziert in

der Regel als Enukleation. In der Nachfolge sollte das Labor einmal im Jahr durchgeführt werden, radiologische Untersuchungen mindestens alle 3 Jahre, eine Endosonographie jährlich mit der Durchführung einer Gastroskopie. In der Diskussion wurde herausgestellt, dass der endoskopische Ultraschall für das Pankreas gut ist jedoch immer den gleichen Aufwand an Untersuchungen erfordert. Für das Duodenum ist ein endoskopischer Ultraschall eher nicht sensitiv. ■

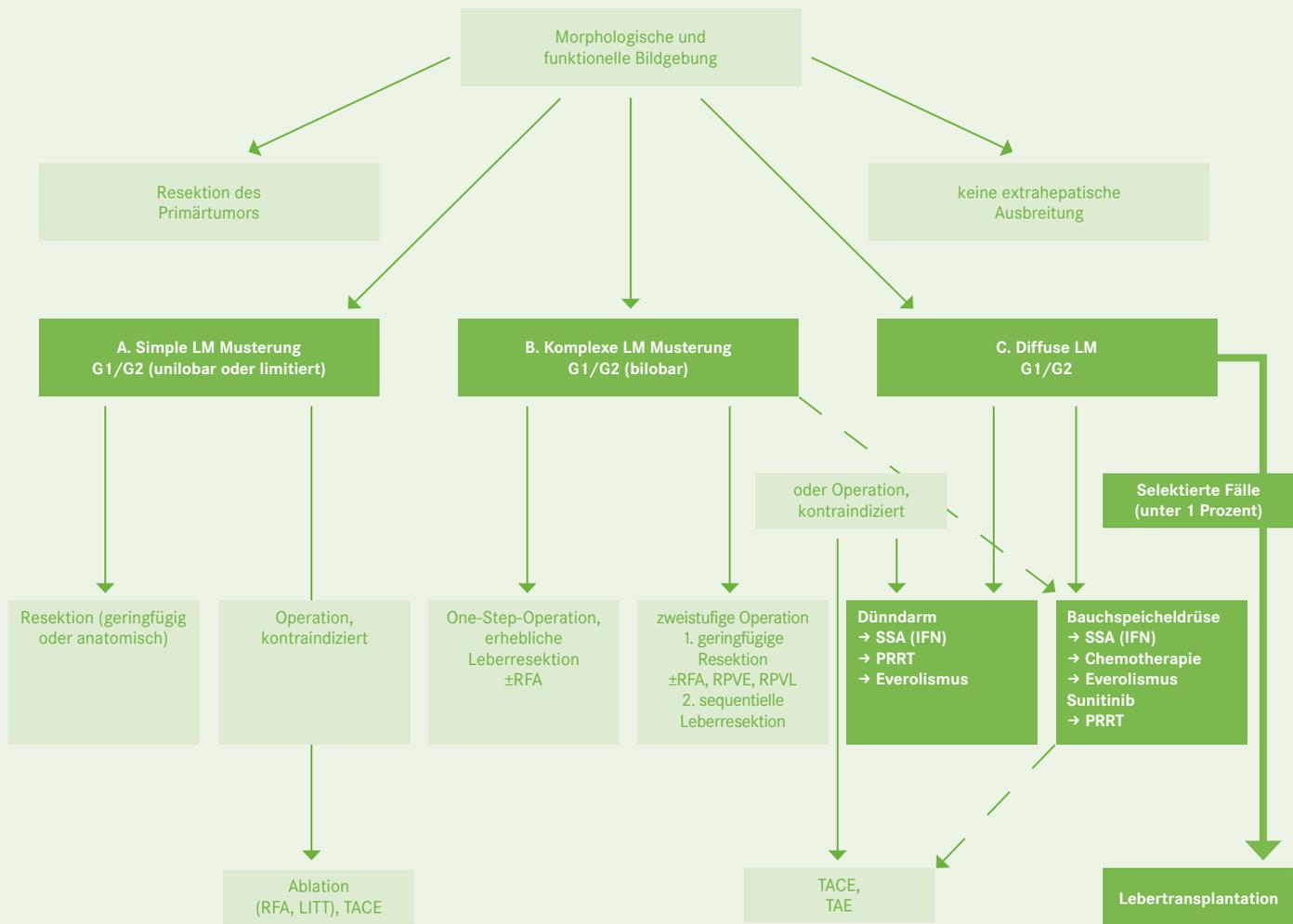
Eine kurze Zusammenfassung der ENETS-Leitlinien

Eine Vielzahl von Parametern beeinflusst die Entscheidung über die zu wählende Therapieform. Diese den Ursprung des Primärtumors, das sogenannte Tumor-Grading, die Somatostatinrezeptor-Expression, das Ausmaß der Lebermetastasen und extrahepatischen Erkrankungen einschließlich des Nachweises von Knochenmetastasen. In Tabelle 1 sind die therapeutischen Optionen sowie Rahmenbedingungen zusammengefasst, die bevorzugt als 'first-line' Therapie zum Einsatz kommen. Somatostatinanaloga sind die bevorzugte Erstlinientherapie in funktionalen und non-funktionalen NET G1 des Dünndarms und diffusen Lebermetastasen. Die Gabe von Somatostatinanaloga stellt einen alternativen Therapieansatz zum operativen Eingriff zur Behandlung von Mitteldarmtumoren für Patienten mit komplexen, bilobaren Lebermetastasenmustern dar, vorausgesetzt die Erkrankung ist auf die Leber beschränkt. Zur 'Second-line' Therapie für funktionelle NET, nach Nichtanschlagen von Somatostatinanaloga gehören lokoregionale und ablativ Therapien und die Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie. Sind keine anderen zugelassenen, antiproliferativen Substanzen vorhanden, kommt die Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie häufig in non-funktionalen neuroendokrinen Tumoren als 'Second-line' zur Anwendung. Falls verfügbar, kann Everolimus eine therapeutische Option darstellen. Besteht eine extrahepatische Erkrankung, können zusätzliche Behandlungen notwendig sein (z.B. Bisphosphonat) und die Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie würde möglicherweise früher in Betracht gezogen werden (siehe Richtlinien für den Umgang mit seltenen Metastasen). Für NET G1/G2 des Pankreas gibt es eine große Palette an Therapien. Die verschiedenen Therapien können nach dem derzeitigen Wissen nicht in eine bestimmte Reihenfolge gebracht werden, da die dafür notwendigen klinischen Vergleichsstudien fehlen. Bei Vorliegen eines neuroendokrinen Tumor des Pankreas kommen Somatostatinanaloga, Chemotherapie, neuartige, zielgerichtete molekulare Substanzen (Sunitinib und Everolimus) zum Einsatz. Im

Falle einer extrahepatischen Ausweitung eines neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, werden lokoregionale Therapien generell nicht eingesetzt, außer sie werden für eine klinische Kontrolle von funktionell aktiven Tumoren eingesetzt. In schlecht differenzierten und metastasierten neuroendokrinen Karzinomen G3 unabhängig vom Sitz des Primärtumors, wird eine Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid eingesetzt.

Follow-up

Nachfolgeuntersuchungen sollten biochemische Parameter und konventionelle Bildgebung miteinschließen. Für Patienten mit R0/R1 reseziertem NET G1/G2 wird die Kontrolle des Krankheitsverlaufs mittels bildgebenden Verfahren alle drei bis sechs Monate empfohlen, für Patienten mit NEC G3 alle zwei bis drei Monate. Dasselbe Untersuchungsschema (3-monatiges Untersuchungsintervall nach der Diagnose, welches im Fall eines stabilen Krankheitsverlaufs durch ein 6-12 - Monatsintervall ersetzt werden kann) wird für Patienten mit nicht-resektablen Erkrankung der Leber empfohlen, dies gilt besonders für NET G1 Fälle. Eine Somatostatinrezeptorbildgebung in Form eines Octreoscan oder einer PET/CT in Kombination mit ^{68}Ga - Somatostatinanaloga sollte, nach einem Zeitraum von 18-24 Monaten, in die Nachuntersuchung miteinbezogen werden, vorausgesetzt diese Untersuchungsmethoden führten anfänglich zu einem positiven Ergebnis und erwiesen sich als zuverlässig. Eine Somatostatinrezeptorbildgebung kann auch schon zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden, um eine potentielle extrahepatische Erkrankung auszuschließen, besonders wenn Chromogranin A oder andere Biomarker ansteigen und die Ergebnisse anderer, konventioneller bildgebender Verfahren auf eine stabile Erkrankung der Leber hinweisen. Sollte ein rapides Tumorwachstum bestehen und/oder keine Bildinformation vorhanden sein sollte, kann es notwendig sein die Lebermetastasen ein weiteres Mal zu biopsieren, um die Proliferationsaktivität neu zu beurteilen. ➔



Arzneimittel	Funktionsweise	Grading	Primäre Lage	SSTR Status	Besondere Berücksichtigungen
Octreotid	+	G1	Mitteldarm	+	Geringe Tumorlast
Lanreotid	+	G1		+	Placebo kontrollierte Daten in Arbeit
STZ+5-FU	+/-	G1-G2	Pankreas		Kurzfristig progressiv ¹ oder große Tumorlast oder symptomatisch
TEM/CAP	+/-	G2			Kurzfristig progressiv ¹ oder große Tumorlast oder symptomatisch Kontraindikation für STZ- basierende Behandlung
Everolimus	+/-	G1-G2	Pankreas		Insulinom, Kontraindikation für CTX
Sunitinib	+/-	G1-G2	Pankreas		Ausgedehnte Erkrankung; extrahepatische Erkrankung, z.B. Knochenmetastasen (falls Tumorbelastung nicht zu hoch ist) hohe Aufnahme von Tumorveränderungen mittels Octreoscan, Erkrankung kann nur limitiert mittels operativem Eingriff nach down-staging korrigierbar.
PRRT	+/-	G1-G2	jede	+	Ausgedehnte Erkrankung; extrahepatische Erkrankung; e.g. Knochenmetastasen (falls Tumorbelastung nicht zu hoch ist); hohe Aufnahme von Tumorveränderungen auf Octreoscan und limitiert behandelbar mittels OP nach down-staging
Cisplatin+etoposid	+/-	G3	jede	+/-	Alle schlecht ausdifferenzierten NEC

CTX = Chemotherapie; STZ = Streptozotizin; SSTR = Somatostatinrezeptor; ¹ = 3 - 6 Monate

Minimale Konsenserklärung zur Nachuntersuchung

Konventionelle Bildgebung (CT und oder MRT) und die Beurteilung von zirkulierenden Biomarkern von NET G1/G2 werden, abhängig von der Dauer der Erkrankung und dem Tumorwachstum alle drei bis sechs Monate empfohlen. Eine Somatostatinrezeptorbildgebung sollte nach 18 – 24 Monaten durchgeführt werden, ausgenommen Biomarker

und klinischer Zustand scheinen auf ein Tumorwachstum hinzuweisen, dann besteht die Notwendigkeit eines Ganzkörperscans bereits zu einem früheren Zeitpunkt. Für NET G3 werden konventionelle bildgebende Verfahren alle 2 – 3 Monate empfohlen. NSE stellt als Biomarker einen repräsentativen Ersatz für CgA dar, falls CgA Werte nicht erhöht sind. ■

Expertendialog: Neuroendokrine Tumore der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems

¹D. Hörsch, ²Y. Sayeg, ²R. Bonnet, ³N. Presselt und ⁴R.P. Baum

Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka – ENETS Center of Excellence und ¹Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie, ²Klinik für Pneumologie, ³Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie und ⁴Klinik für Nuklearmedizin/PET Zentrum, Zentralklinik Bad Berka, Deutschland

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dieter Hörsch
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und
Endokrinologie Zentrum für Neuroendokrine Tumoren
Bad Berka - ENETS center of excellence
Zentralklinik Bad Berka GmbH
Robert-Koch-Allee 9
99437 Bad Berka

TELEFON: 036458-52601

TELEFAX: 036458-53535

E-MAIL: dieter.hoersch@zentralklinik.de

INTERNET: www.zentralklinik.de
www.neuroendokrin.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Neuroendokrine Tumore der Lunge weisen eine deutlich ansteigende Inzidenz auf. Über Diagnose und Therapie dieser Tumoren existieren jedoch nur wenig gesicherte Informationen. Demgegenüber liegen deutlich mehr Daten für die neuroendokrinen Tumore des gastroenteropankreatischen Systems vor.

Methode: Dialog mit Fachexperten für neuroendokrine Tumore (NET) des gastro-enteropankreatischen Systems und der Lunge am 25. und 26. Februar 2011 in Weimar um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems herauszustellen.

Ergebnisse: Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge weisen viele Gemeinsamkeiten, aber auch einige Unterschiede mit den gastroenteropankreatischen NETgastroenteropankreatischen Tumoren auf. Gemeinsamkeiten bestehen vor allem in der Pathologie, der Diagnosestellung und der Therapie. Unterschiede bestehen in den Empfehlungen zur systemischen Therapie und der deutlich geringeren Inzidenz paraneoplastischer Syndrome. Das Somatostatinrezeptor PET/CT mit Gallium-68 konjugierten Somatostatinanaloge und die Peptid-Rezeptor vermittelte Radiorezeptortherapie sind innovative Verfahren für die neuroendokrinen Tumore der Lunge. An erster Stelle der Therapie steht jedoch die komplette kurative Resektion. Erste Ergebnisse von Studien mit molekularen Wirkstoffen wie Everolimus (Afinitor®) zeigen eine Wirksamkeit an.

Schlussfolgerungen: Es existieren deutliche Schnittmengen in der Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumore der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems. Weitere Studien sind geplant und notwendig, um die Datenlage zu verbessern. Ein Register zur Erfassung der neuroendokrinen Tumore der Lunge wäre sinnvoll.

Summary

Background: Neuroendocrine tumors of the lung exhibit increasing incidence and prevalence. However, data on diagnosis and therapy of these tumors are sparse compared to neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system.

Methods: Dialog between experts on neuroendocrine tumors of the lung and the gastroenteropancreatic system February 25–26th in Weimar, Germany.

Results: Many similarities exist between neuroendocrine tumors of the lung and the gastroenteropancreatic system but also significant differences. Similarities exist mainly concerning pathology, diagnosis and therapy. Differences exist regarding the systemic therapy and the significantly lower incidence of paraneoplastic syndromes. Somatostatin receptor PET/CT with Gallium-68 labeled somatostatin analogues and peptide receptor radiotherapy are innovative methods for the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of the lung. The first treatment option remains complete resection of the tumor. Small molecules like everolimus (Afinitor®) have been tested in clinical trials and have been shown to prolong progression free survival.

Conclusions: Additional studies are necessary and efforts should be undertaken to establish a registry to increase data on suitable diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of the lung.

Einleitung

Neuroendokrine Tumore der Lunge weisen eine stark ansteigende Inzidenz auf und konstituieren ein Viertel aller neuroendokrinen Tumore. Durch die zumeist gute Prognose der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge ergibt sich eine beträchtliche Prävalenz. Allerdings liegen zu der Diagnosefindung und stadiengerechten Therapie für die neuroendokrinen Tumore der Lunge deutlich weniger Daten vor als bei den neuroendokrinen Tumoren des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems. Um herauszufinden, welche Standards für Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumore der Lunge in Analogie zu den neuroendokrinen Tumoren des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems postuliert werden können, fand vom 25. bis 26. Februar 2011 in Weimar unter dem Vorsitz von D. Hörsch (Bad Berka) und W. Eberhardt (Essen) ein interdisziplinäres Symposium und Experten-Dialog statt, dessen Ergebnisse wir hier in gekürzter Form wiedergeben. ➔

Pathologie und Epidemiologie

Die neuroendokrinen Tumore der Lunge kommen in vier verschiedenen Entitäten vor. Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge werden von den typischen und atypischen Karzinoiden repräsentiert und zeigen ein eher langsames Wachstum mit einer guten Prognose. Dabei gelten die typischen Karzinoide mit ihrer sehr geringen Proliferationsrate und ihrem meist begrenzten Tumorstadium bei der Erstdiagnose als die neuroendokrinen Tumore der Lunge mit dem gutartigsten biologischen Verhalten. Die atypischen Karzinoide nehmen eine Zwischenstellung ein und können einen spindelzelligen Phänotyp aufweisen. Die Differenzierung erfolgt aufgrund der Mitosezahl pro mm² und ist daher am Biopsiematerial schwierig. Die typischen Karzinoide weisen eine Mitosezahl von kleiner 2/mm² und keine Nekrosen auf, die atypischen haben eine Mitosenzahl von von 2-10/mm². Eine Besonderheit sind die multifokalen neuroendokrinen Tumorlets mit unklarem biologischen Verhalten, die in der Regel weder proliferieren noch metastasieren und als DIPNECH bezeichnet werden (diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia) [1]. Dagegen gelten die großzelligen neuroendokrinen Karzinome (LCNEC) und die kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLCL) als biologisch ungünstig mit einem sehr aggressiven Verhalten und einer schlechten Prognose [2].

In einem umfassenden norwegischen Register beträgt der Anteil der gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (typische und atypische Karzinoide) 1% von allen Lungenkarzinomen [3]. In kleineren Registern in Deutschland (Berlin-Buch) beträgt die Inzidenz - gemessen an allen Lungenkarzinomen - 1,3%. Dabei besteht eine Präferenz für das weibliche Geschlecht. Die typischen Karzinoide wachsen häufiger zentral als peripher, bei atypischen ist das Gegenteil der Fall. Das mediane Alter der Erstdiagnose der gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge beträgt 63 Jahre und liegt damit in der gleichen Dekade wie die nicht neuroendokrinen Lungenkarzinome. Allerdings treten typische und atypische Karzinoide der Lunge häufiger in niedrigen Tumorstadien auf als die Lungenkarzinome. Wenn Rezidive auftreten, sind diese häufig in der Lunge, wobei hier unklar ist, ob es sich um Rezidive oder Zweitumoren handelt. Das 5 Jahre-Überleben von neuroendokrinen Tumore der Lunge beträgt 90%, im Stadium No 100% [4]. Von 200 Patienten mit neuroendokrinen Tumore

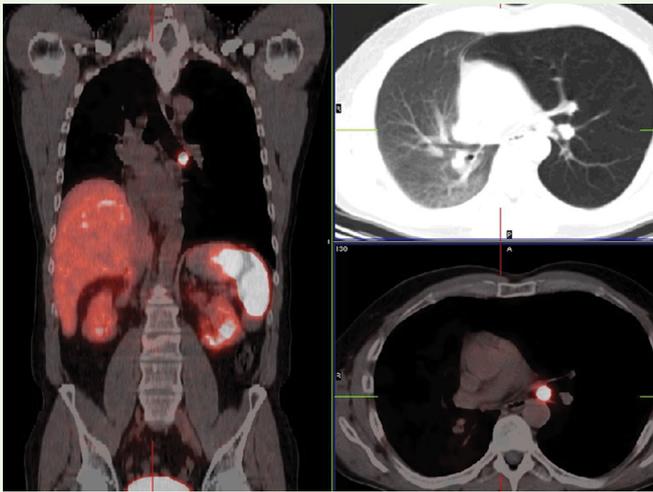


Typisches Aussehen eines neuroendokrinen Karzinoms (typisches Karzinoid) endobronchial.

der Lunge betrug das 5- und 10-Jahresüberleben 87% jeweils für typische Karzinoide, 56% und 35% für atypische Karzinoide, 27% und 9% für großzellige neuroendokrine Karzinome sowie 9% und 5% für kleinzellige neuroendokrine Karzinome [2]. In einem Register aus Berlin-Buch war das 5-Jahresüberleben 88% für typische Karzinoide und 71% für atypische Karzinoide.

Anhand einer sorgfältigen Nachuntersuchung von 1385 Operationspräparaten der Lunge in den Jahren 2002-2010 zeigten sich 70 neuroendokrine Karzinome als typische oder atypische Karzinoide der Lunge, was einer Inzidenz von 5% aller operierten Lungenkarzinome entspricht (N. Presselt, Bad Berka). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt 80%, wobei der Anteil der Patienten in Stadium 1 73% betrug. Damit ist die Prognose von kurativ operierten Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren der Lunge exzellent, vor allem wenn man sie mit den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen vergleicht. Da flächendeckende Tumorregister in Deutschland nicht zur Verfügung stehen, können Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz nur geschätzt werden. Die Inzidenz könnte deutschlandweit somit zwischen 450 und 750 Patienten/Jahrliegen, die Prävalenz dürfte in Deutschland aufgrund des guten Langzeitüberlebens etwa 5000 Patienten betragen.

Um die neuroendokrinen Tumore der Lunge von nicht neuroendokrinen Lungenkarzinomen abzugrenzen, ist der Einsatz immunhistologischer Phänotypisierung unerlässlich. Wie bei den neuroendokrinen Tumoren des



Gleicher neuroendokriner Tumor visualisiert in der Somatostatinrezeptor PET/CT Untersuchung mit 68-Gallium markierten DOTA-TOC. Solitärer zentral sitzender Tumor.

gastro-entero-pankreatischen Systems werden hierfür Chromogranin A (CgA), Synaptophysin (Syn) und CD56 /NCAM) als Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung und Ki-67 als Proliferationsmarker eingesetzt. Allerdings sollte beachtet werden, dass bei den neuroendokrinen Tumoren der Lunge die Mitoserate und nicht der Ki67 Index entscheidend für die Einteilung in typische oder atypische Karzinoide ist. Neuronenspezifische Enolase ist ein Marker für die schlecht differenzierten SCLC. Als Hormone werden in den neuroendokrinen Tumoren der Lunge vorzugsweise Calcitonin, Bombesin, Gastrin, Somatostatin und Serotonin exprimiert, seltener adrenocorticales Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon (GH), die zu funktionellen Syndromen führen können. 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 [5][6][7].

Wie bei den nicht neuroendokrinen Lungenkarzinomen kann der Nachweis des Transkriptionsfaktors TTF-1 (Thyroidaler Transkriptionsfaktor-1) als Nachweis einer Abstammung der neuroendokrinen Tumore aus der Lunge benutzt werden, was besonders wichtig ist für die Abgrenzung der primären neuroendokrinen Tumore der Lunge gegenüber den nicht so seltenen Metastasen von neuroendokrinen Tumoren anderen Ursprungs.

In der anschließenden Diskussion betonte M. Anlauf

(Düsseldorf), dass sich die histopathologische Einteilung der verschiedenen Fachgesellschaften (ENETS, NANETS und UICC) zunehmend angleicht [1][8][9]. Herr Petersen (Jena) wies darauf hin, dass die neuroendokrine Differenzierung von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen mit neuroendokriner Differenzierung (NSCLC-ND) keine prognostische oder therapeutische Bedeutung impliziert.

Diagnose

Für die typischen und atypischen Karzinoide ist eine glatt begrenzte, gut vaskularisierte Raumforderung kennzeichnend, die bei der Biopsie eine erhebliche Blutungsgefahr darstellt. Die bronchoskopische Diagnostik und das Staging können durch den endobronchialen Ultraschall mit Nadelbiopsie (EBUS-TBNA) ergänzt werden, der ein gutes Erfassen der mediastinalen Lymphknoten erlaubt und bei positivem Nachweis eine Mediastinoskopie beim Staging der Erkrankung erübrigt. Bei medizinisch bedingter Nichtoperabilität können die Karzinoide auch endoskopisch lokal entfernt werden, z.B. durch Kryo- oder Laserablation, die auch kombiniert werden können. Bei einer Verschluss-Symptomatik kann auf diese Weise auch vor einer kurativen Operation eine Wiedereröffnung des entsprechenden Bronchus erreicht werden (K. Darwiche, Essen). In der Diskussion wurde herausgearbeitet, dass die bronchoskopische Diagnostik unverzichtbar ist.

Die Anforderungen an die radiologische Bildgebung folgt den gleichen Prinzipien wie bei den nicht neuroendokrinen Lungentumoren. D. Denecke aus Berlin stellte dar, dass als Hauptwerkzeug das CT mit Kontrastmittel eingesetzt wird, wobei die vielzeiligen CT Geräte durch die schnelle Bildakquisition in der Lunge wesentliche Vorteile aufweisen. Für die Lungendiagnostik von neuroendokrinen Tumoren wird ein 16 Zeilengerät als minimaler Standard betrachtet. Die extrapulmonale radiologische Diagnostik folgt den Empfehlungen für andere Malignome, wobei hier auf eine schnelle Bildakquisition in der KM Phase durch das schnelle Anfluten des Kontrastmittels in den gut vaskularisierten Raumforderungen zu achten ist.

Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge exprimieren Somatostatinrezeptoren, die man sich zur schnellen Übersicht der Tumorausbreitung mittels Szintigraphie und PET/CT zunutze machen kann. ➔

R.P. Baum aus Bad Berka führte aus, dass die Somatostatinrezeptor PET/CT mit 68-Gallium konjugierten Somatostatinanaloga eventuell in Kombination mit dem 18-F FDG PET das umfassendste und schnellste Diagnoseverfahren für die neuroendokrinen Tumore der Lunge darstellen und eine molekular-bildgebende Diagnostik erlauben. Auch für das Follow-Up sollte unabhängig von der Größe und Einteilung der neuroendokrinen Tumore der Lunge das Somatostatinrezeptor PET/CT eingesetzt werden. Die PET/CT sollte – falls notwendig – sinnvoll mit anderen Schnittbildverfahren kombiniert werden. In der Regel sind die typischen Karzinoide im Gallium-68 Somatostatinrezeptor PET/CT positiv, die atypischen Karzinoide hingegen im FDG PET/CT. Daher sollte vor der Diagnostik eine umfassende Histologie einschließlich des Proliferationsindex mit Ki-67 vorliegen. Um Patienten für eine SMS-PET/CT Untersuchung zu präselektionieren, kann in den histologischen Präparaten eine Expression von Somatostatinrezeptor 2 und 5 Subtypen immunhistochemisch nachgewiesen werden [10]. Zur Therapieverlaufskontrolle sind die RECIST und PERCIST Kriterien sinnvoll. In der Diskussion wurde herausgestellt, dass das Octreotidszintigraphie mit Indium-111 nicht sehr sensitiv für die neuroendokrinen Tumore der Lunge ist, hier sollte besser die Technetium-99 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie eingesetzt werden, die aber auf jeden Fall mit einem SPECT kombiniert werden sollte [11][12][13] [14] [15].

Welche Biomarker können für die Verlaufsbeobachtung von neuroendokrinen Tumor der Lunge verwendet werden? C. Spitzweg aus München stellte die in Frage kommenden Biomarker vor. Für die neuroendokrinen Tumore der Lunge sind 3 Tumormarker sinnvoll, das Chromogranin A (CgA), das Serotonin bzw. seine Abbauprodukte und die Neuronen spezifische Enolase (NSE). Weitere Marker können ACTH und Calcitonin sein.

Das Serotonin Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist als Tumormarker weniger sinnvoll, da neuroendokrine Tumore der Lunge einen Mangel an Hydroxytryptophan Decarboxylase aufweisen. Die Neuronenspezifische Enolase ist vor allem wichtig für die Abgrenzung gegenüber dem SCLC. Sie ist allerdings durch starke Fluktuationen weniger gut als Verlaufsparemeter geeignet [12][13].

Therapie

Die komplette chirurgische Resektion (R0) der Lungenkarzinoide ist die einzige Kuration. In einem Norwegischen Register war die Überlebensrate 96% nach einer Operation eines typischen Karzinoids und 79% nach Resektion eines atypischen Karzinoids [3]. Die Qualität der chirurgischen Resektion ist ein wichtiger Prognosefaktor. In der Regel sollte mit der Resektion eine Lymphadenektomie durchgeführt werden, da die oft kleinen Primärtumoren frühzeitig lymphogen metastasieren können (N. Presselt, Bad Berka). Zentrale neuroendokrine Tumore der Lunge werden durch eine Verschluss symptomatik bzw. Hämoptysen relativ früh erkannt, wodurch sich der hohe Anteil von Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium erklärt. Allerdings sollte vor einer bronchoskopischen Resektion beachtet werden, dass der endoskopisch sichtbare Anteil oft nur einen Teil der Gesamttumormasse darstellt. Eine chirurgische Resektion kann bei guter Vorbereitung unter Umständen bis zu einer Spangenresektion minimiert werden. Bei nicht operablen Patienten und einer rein endobronchialen Lokalisation der neuroendokrinen Tumore der Lunge kann auch eine reine endoskopische Resektion erfolgen. Vor einer lokalen Therapie muss ein hochauflösendes CT und sofern möglich eine EBUS durchgeführt werden. Nach der endoskopischen Resektion muss eine engmaschige endoskopische Nachkontrolle erfolgen [16][17][18].

Wie geht man bei den neuroendokrinen Tumorlets vor? Hier sollte eine videoassistierte minimal invasive Resektion von 1-2 Herden zur Diagnosesicherung erfolgen. Alle Herde sollten engmaschige radiologisch kontrolliert werden. Eine weitere Resektion ist nur bei Progress erforderlich. In der nachfolgenden Diskussion bestand Konsens darin, dass die präoperative Diagnostik wie bei den nicht neuroendokrinen Lungentumoren erfolgen sollte, ergänzt durch ein MRT des Schädels sowie eine Somatostatinrezeptorzintigraphie oder Somatostatinrezeptor PET/CT.

Lokal fortgeschrittene oder metastasierte neuroendokrine Tumore der Lunge können, wenn auch viel seltener als bei den gastroenteropankreatischen Tumoren, funktionelle Symptome verursachen, die meistens als Karzinoidsyndrom durch die unregelmäßige Sekretion von Serotonin bedingt sind. Für die Therapie funktionell aktiver neuroendokriner Lungentumore gelten die gleichen Prinzipien wie bei den neuroendokrinen Tumoren

des gastro-entero-pankreatischen Systems. Insbesondere die antisekretorische Wirkung der Somatostatinanaloga wie Octreotid oder Lanreotid, ggf. in Kombination mit Interferon alpha, hat hier einen besonderen Stellenwert [17]. Neue breiter wirksame Somatostatinanaloga werden in Studien getestet, z.B. das Pasireotide (SOM230). Eine Konjugierung der Somatostatinanaloga an strahleneffiziente Radionuklide führt zur internen Radiotherapie der somatostatinrezeptorexprimierenden neuroendokrinen Tumore (Peptid Rezeptor vermittelte Radiotherapie, PRRT). Die PRRT ist eine der wirksamsten Therapien für die neuroendokrinen Tumore, hier liegen auch für die neuroendokrinen Tumore der Lunge entsprechende Daten vor [20] [21]. In einer der größten Studien von Patienten die mit Yttrium-90 konjugierten Somatostatinanaloga behandelt wurden, zeigten 24 von 84 Patienten einen morphologischen Ansprechen (28,6%) mit einem mittleren Überleben von 40 Monaten [20]. Von 9 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge, die mit Lutetium-177 konjugierten Somatostatinanaloga therapiert wurden, zeigte nur einer eine progressive Erkrankung, die anderen 8 wiesen entweder eine Remission oder eine stabile Erkrankung auf. Die Zeit bis zur erneuten Progression betrug hier im Median 31 Monate [21].

Für die antiproliferative Therapie der nicht resektablen neuroendokrinen Tumore der Lunge liegen relativ wenige Daten vor. Die Chemotherapie mit (Cis)Platin/Etoposid, die bei den SCLC einen festen Stellenwert hat, wird oft auch bei den übrigen neuroendokrinen Tumoren der Lunge eingesetzt, was sehr kontrovers diskutiert wurde und allgemein nicht empfohlen werden kann. Allerdings ist die Chemotherapie mit (Cis)Platin/Etoposid die wirksamste Therapie der großzelligen neuroendokrinen Karzinome (LCNEC) [19]. Th. Kegel (Halle) führte aus, dass die Kombination von Temozolomid und Capecitabine eine interessante und weniger toxische Alternative darstellt. Auch die Kombination von Capecitabine und Oxaliplatin ist eine sinnvolle Alternative [23].

Die molekularen Wirkstoffe Everolimus (Afinitor®) und Sunitinib (Sutent®) wurden in multizentrischen, prospektiven und kontrollierten Studien bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren und funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren untersucht [24] [25]. Beide Substanzen weisen eine signifikante Wirkung auf das progressionsfreie Überleben bei pankreatischen neuroendokrinen

Tumoren auf. Beide Substanzen sind gut verträglich und ein Ansprechen auf die Therapie kann innerhalb der ersten drei Monate erkannt werden. In dieser Zeit klingen auch die Nebenwirkungen meistens ab [24] [25]. In der RADIANT-2 Studie (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors) wurden funktionell aktive neuroendokrine Tumore eingeschlossen. Verglichen wurde die Wirksamkeit von einer Kombination von Everolimus in einer Dosierung von 10 mg/die und 30 mg Octreotid-LAR alle 4 Wochen mit der gleichen Dosis Octreotid und Placebo. In dieser prospektiven Multizenterstudie wurden auch 44 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge untersucht. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit von 5,59 Monate in der Placebo plus Octreotid Gruppe gegenüber 13,63 Monate in der Everolimus plus Octreotidgruppe [26]. Auch in der RAMSETE Studie (RAD001 in Advanced and Metastatic Silent NeuroEndocrine Tumours in Europe) wurde eine beträchtlich Anzahl von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge eingeschlossen. Ein Ergebnis wird 2012 erwartet, sodass zumindest für Everolimus (Afinitor®) in nächster Zukunft eine bessere Datenlage erwartet werden kann. ➔

Literatur

1. Gosney J, Travis WD: Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart; in: Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C (eds): World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC, 2004; pp76-77
2. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN: Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(8):934-44.
3. Naalsund A, Rostad H, Strøm EH, Lund MB, Strand TE: Carcinoid lung tumors - incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:565-9.
4. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M: Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1781-5
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM: Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113:5-21
6. DeLellis RA, Shin SI. Chapter 9: Immunohistology of endocrine tumors; in: Dabbs ID (ed): Immunohistochemistry. New York, Churchill Livingstone, 2006, pp267-276
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D: International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multi-disciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-8.
8. Rindi G: The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010;96:806-9
9. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS): NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39:784-98
10. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sängler J, Prasad V, Kulkarni H, Haugvik SP, Hommann M, Baum RP. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1659-68
11. Baum RP, Prasad V, Hommann M, Hörsch D: Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 2008;170:225-42.
12. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS): NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas.* 2010;39:713-34
13. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, Nanni C, Musto A, Allegri V, Montini GC, Mattioli S, Grassetto G, Al-Nahas A, Franchi R, Fanti S; ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun.* 2009; 30:281-6
14. Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B, Dutta R, Kumar R; Role of (⁶⁸Ga)-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. *Korean J Intern Med.* 2010; 25:386-91
15. Öberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M; Nordic NE Tumour Group: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). *Acta Oncol* 2004;617-36
16. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D: Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:527-32

17. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL: Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest* 2007;131(6):1635-43
18. Escalon J, Detterbeck FC. Carcinoid Tumors; in Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, Feins RH (eds): *General Thoracic Surgery*, 7th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, pp1539-54
19. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustaffson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88
20. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, Mäcke HR, Rochlitz C, Müller-Brand J, Walter MA: Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-23
21. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ: Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34: 1219-27
22. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Asamura H, Tsuchiya R, Saijo N: Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;49:217-23
23. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91
24. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 Feb 10;364:514-23.
25. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzzniewski P: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13
26. Wolin EM, Fazio N, Saletan S, Winkler RE, Panneerselvam A, Kvols L: Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumours: Analysis by primary tumour site from RADIANT-2. *J Clin Oncol* 2011;29:(suppl; abstr 4075) ■

**Abdruck mit freundlicher Erlaubnis
des Thieme-Verlags**

Kontakt & Impressum

Zentralklinik Bad Berka GmbH
Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka

Prof. Dr. D. Hörsch

Wir danken Frau Nagel und Frau Zaknun
für die redaktionelle Mitarbeit.

Robert-Koch Allee 9
99437 Bad Berka

TELEFON: 036458-52600

TELEFAX: 036458-53535

EMAIL: gast@zentralklinik.de

INTERNET: www.zentralklinik.de
www.neuroendokrin.de

**Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine
sind herzlich willkommen.**