



NET-NEWS Letter

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN

JANUAR · 2011

1. Mitteldeutsches Symposium Neuroendokrine Tumore

Innovationen als Standard von morgen begreifen

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Mitte Juni veranstaltete die Zentralklinik Bad Berka gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Halle/Saale das 1. Mitteldeutsche Symposium Neuroendokrine Tumore in der Landeschule Schulpforte, einem ehemaligen Zistersienserkloster in Pforta bei Naumburg. Die Veranstaltung an dem einmaligen historischen Ort wurde durch das Engagement des Rectors, Herrn Westermeyer möglich gemacht. So konnte dort, wo bereits Klopstock, Nietzsche und Fichte Latein und Griechisch büffelten, über neue Entwicklungen und die daraus abgeleiteten zukünftigen Standards in der Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumor lebhaft diskutiert werden. Wir haben für Sie Zusammenfassungen der Referate des Symposiums auf den folgenden Seiten zusammengestellt. Eine grundlegende Übersicht über aktuelle Diagnose und Therapieverfahren bei neuroendokrinen Tumoren finden Sie auf unserer Homepage unter: www.neuroendokrin.de

Das Symposium begann mit dem Schwerpunkt Lokal ablative Therapien, über die A.S. Kennedy von der North Carolina State University in Wakefield als Verfechter der selektiven internen Radiotherapie (*SIRT*) und A. Petrovitch als Advokat der transarteriellen Chemoembolisation (*TACE*) trefflich stritten. Dabei wurden einige Eckpunkte der Indikationsstellung der zwei verschiedenen Verfahren bei den hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren herausgestellt.

Die nachfolgende Sitzung beschäftigte sich damit, ob die moderne Therapie Vorteile für die Patienten mit neuroendokrinen Tumor erbringt.

M. Anlauf aus Düsseldorf stellte die TNM Einteilung und das Grading der neuroendokrinen Tumoren vor, die durch die Aufnahme in die UICC-Klassifikationen der malignen Tumoren weltweit verbindlich geworden ist. Dies bedeutet eine erhebliche Standardisierung der Diagnostik. Die Identifikation einer spezifischen Tumorentität, eine standardisierte onkologische Einteilung nach TNM und das proliferationsbasierte Grading ist die Grundlage für die Risikostratifizierung, Therapie und klinisch-pathologisch orientierte Studien an größeren Patientenkollektiven. →

INHALT

Einleitung	01
Zusammenfassung	04
Moderne Diagnostik – Vorteil für Patienten?	07
Länger leben durch innovative Therapien?	14
Prognosefaktor Chirurgie	20
Kontakt & Impressum	24





F. v. Eggeling aus Jena zeigte auf, dass bestimmte genetische Signaturen charakteristisch sind für unterschiedliche neuroendokrine Tumorentitäten in unterschiedlicher Lokalisation. Besonders herausgearbeitet wurde, dass die Mikrodisektion von pathologisch gut charakterisierten Tumorproben die Voraussetzung ist für molekular-genetische Untersuchungen, insbesondere für die vergleichende molekulare Analyse von Primärium und Metastase. Die Genetik liefert Hinweise auf die Lokalisation von Primärtumoren, ersetzt jedoch keinesfalls die pathologische Diagnostik.

Die molekulare Bildgebung mittels Somatostatinrezeptor PET/CT wurde von R. P. Baum aus Bad Berka dargestellt, der die Vorteile der höheren Sensitivität und der schnelleren Bildakquisition als Planungsgrundlage für weitergehende zielgerichtete Therapien wie die Peptid Rezeptor vermittelte Radiotherapie ausführte. H. Behrmann aus Halle referierte nachfolgend über die Vorteile der konventionellen radiologischen Bildgebung referieren, die durch Innovationen in der MRT-Diagnostik wie die diffusionsgewichteten Verfahren sich möglicherweise in der Sensitivität dem PET annähert. Nicht aus der Diagnostik der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems wegzudenken ist die Endosonographie, die bei der Diagnose der hereditären und sporadischen neuroendokrinen Tumore unverzichtbar geworden ist. P.H. Kann aus Marburg sprach über die Überwachungsstrategien bei hereditären pankreatischen neuroendokrinen Tumoren sowie den endokrinen Tumoren der Nebennieren. Über die kontrastmittelgestützte

Sonographie und Endosonographie als Werkzeug zur Differenzierung von fokalen Läsionen in der Leber und im Pankreas bei sporadischen pankreatischen Tumoren referierte M. Hocke aus Meiningen.

Am Samstag lag der Schwerpunkt auf der Therapie neuroendokriner Tumore. Unter der Überschrift: Neue Therapien – längeres Leben wurden die Wirkungen und Nebenwirkungen der Peptid-Rezeptor vermittelten Radiotherapie von D. Kwekkeboom aus Rotterdam erörtert, der eine umfassende Übersicht über diese faszinierende Therapie gab. Einen Schritt weiter ging V. Prasad aus Bad Berka, der die Möglichkeiten und Grenzen einer lokal ablativen Therapien mit der Peptid Rezeptor vermittelten Radiotherapie vorstellte.

Im Anschluss daran referierten die Vertreter konservativer Therapiemethoden die Daten aktueller Studien. Frau A. Rinke aus Marburg stellte die Biotherapie, Herr Th. Kegel aus Halle die Chemotherapie und Herr Th. Seufferlein die molekular zielgerichtete Therapie vor.

Welchen Einfluss hat der Chirurg oder die chirurgische Therapie auf die Prognose von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren? P. Lamesch aus Leipzig trug die Möglichkeiten und Grenzen der Chirurgie bei neuroendokrinen Tumor des Dünndarms vor. D. Kämmerer kombinierte die Somatostatinrezeptor PET Methode mit einer PET Sonde, um damit während der Operation kleine Metastasen von neuroendokrinen Tumoren aufzuspüren. Der Frage nach prognostisch sinnvollen Resektionen von Lebermetastasen erörterte Th. Steinmüller aus Berlin, der die hervorragenden Leitlinien der European Neuroendocrine Tumor



Society (*ENETS*) zu diesem Thema präsentierte und damit den Weg für U. Settmacher aus Jena vorbereitete, der am Schluss des Symposiums die Möglichkeiten der Lebertransplantation im Licht neuer Behandlungsmethoden vorstellte. Unter anderem verwies U. Settmacher auf die gerade gestartete NEO-LEBE Studie, in der eine Peptid-Rezeptor vermittelte Radiotherapie mit $^{177}\text{-Lutetium DOTA-TATE}$ mit einer nachfolgenden Lebertransplantation kombiniert wird.

Nach spannenden und informativen Vorträgen und regen Diskussionen konnten die Teilnehmer die Jahrhunderte alte ehemalige Zisterzienser Kloster und Schulanlage Schulpforta besichtigen, dessen Geschichte ihnen durch den rector portensis Herrn Westermeyer dargestellt wurde.

Und damit darf ich auch schon das nächste Mitteldeutsche neuroendokrinen Tumor Symposium ankündigen, das am 24. – 25. Juni 2011 wiederum in Schulpforta stattfinden wird. Als übergreifende Themen haben wir den Fokus auf die Chirurgie und Therapiesequenzen gesetzt. Chirurgie deshalb, da die chirurgischen Resektionen nicht nur Initial bedeutsam sind, sondern möglicherweise auch im Verlauf der Erkrankung durch die neuen Behandlungsverfahren. Da 2011/2012 die Zulassung molekularer Substanzen ansteht, gewinnt die Sequenz der verschiedenen Therapien eine verstärkte Priorität, denn obwohl nun eine Reihe von wirksamen Behandlungsverfahren für neuroendokrinen Tumoren zur Verfügung steht, ist die Reihenfolge der Therapie ungeklärt. Wir würden uns freuen, wenn Sie beim 2. Mitteldeutschen

neuroendokrinen Tumorsymposium teilnehmen würden. Für die Nuklearmediziner findet in Bad Berka der 1. World Congress über Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (*PRRNT*) THERANOSTICS – on the Way to Personalized Medicine vom 23.-26. Juni 2010 in Bad Berka statt. Bei diesem Kongress wird auch über neue Entwicklungen der Peptidrezeptorvermittelten Radiotherapie referiert werden.

Zusätzlich darf ich auf eine weitere Veranstaltung über neuroendokrinen Tumoren aufmerksam machen. Die neuroendokrinen Tumoren des Bronchialsystems gehören zu den neuroendokrinen Tumoren mit der höchsten Steigerung der Inzidenz. Am 25. und 26. Februar wird in Weimar ein wissenschaftliches Symposium über diese Tumoren stattfinden, indem die Diagnose und Therapie der bronchialen neuroendokrinen Tumoren in Relation zu den neuroendokrinen Tumor des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems beleuchtet werden.

Wir würden uns sehr freuen, Sie zu einem dieser Symposien über neuroendokrinen Tumore begrüßen zu dürfen und verbleiben mit den besten Grüßen.

Herzlich Ihr

Prof. Dr. Dieter Hörsch und PD Dr. Patricia Grabowski

Zusammenfassung

1. Mitteldeutsches NET-Symposium

Innovative Diagnostik und Therapie – die Standards von morgen
11.–12. Juni 2010, Schulpforte

Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium Mikrosphären für hepatisch metastasierte neuroendokrinen Tumoren

A.S. Kennedy, North Carolina State University, USA

Das Prinzip der Embolisationstherapien basiert auf der Blockade der Blut- und damit der Sauerstoff- und Nährstoff-Zufuhr des Tumors. Dabei wird als Hauptweg die Leberarterie blockiert, über die Lebertumoren im Gegensatz zu gesundem Lebergewebe hauptsächlich versorgt werden. Drei verschiedene Methoden stehen zur Verfügung: die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), die Yttrium-90 gekoppelte Mikrosphären verwendet, die »Transarterialembolization (TAE)«, die ohne Chemotherapie oder Strahlung auskommt und die Trans-Arterielle perkutane Chemo-Embolisation (TACE), bei der verschiedene Chemotherapeutika und Beads eingesetzt werden. Die Mikrosphären sind mit 25-35 Mikrometern deutlich kleiner als die bei der TAE oder TACE verwendeten Beads mit 100-700 Mikrometern und gelangen daher direkt in den Tumor.

Die SIRT verwendet mit ⁹⁰Y-radioaktiv markierte Mikropartikel, die über einen Katheder in die Leberarterie und damit gezielt zum Tumor geleitet werden. Dabei wird versucht, im Lebergewebe eine möglichst homogene Verteilung von Partikeln mit überlappenden Strahlungswolken zu erreichen, um alle Tumorzellen zu treffen. Die SIRT mit ⁹⁰Y wird seit 2002 weltweit durchgeführt und klinische Studien untersuchen momentan die Möglichkeit zur Zulassung als First-line Therapie. Ein klarer Vorteil dieses Verfahrens ist, dass der Tumor in einem Leberlappen getroffen und zerstört werden kann, während gleichzeitig das umliegende Gewebe der anderen Lappen geschont wird und funktionell bleibt. Eine Schädigung des gesunden Lebergewebes wird bei der SIRT durch die Verwendung eines Strahlers mit kurzer Reichweite auf einen Umkreis von maximal 3mm minimiert.

Einschlusskriterien für die SIRT sind eine adäquate Leberfunktion, Zugang zur Leberarterie, eine Leber-prädominierte Erkrankung, korrigierbare Shunts zu Darm und Lunge und keine vorausgegangene Strahlentherapie. Vor der eigentlichen Behandlung muss unbedingt ein Vortest (MAA) durchgeführt werden, um mögliche Fisteln zu erkennen, über die die Mikrosphären direkt von der Leber ins pulmonare Gefäßbett gelangen können. Als Faustregel gilt hier: gelangen 20% der Mikrosphären beim Vortest in die Lunge, ist der Patient aufgrund des hohen Risikos einer Lungenschädigung nicht für die SIRT geeignet. Die benötigte radioaktive Dosis wird momentan auf Basis des Verhältnisses von Tumor- zu Lebervolumen und dem Ergebnis des MAA-Tests geschätzt. Als potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen wurden Strahlungs-induzierte Lungenkrankheiten (RILD) in <1% und Gastro-intestinale Geschwüre in >5% (in unerfahrenen Zentren bis zu 20%) beobachtet.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse von 230 Patienten in 5 Studien, die eine SIRT erhalten haben, zeigt: eine Symptomverbesserung fand in 75-90% statt, es trat im Gegensatz zu TAE oder TACE kein Postembolisations-syndrom auf (0%), eine multiple Behandlung ist sicher und die häufigsten Nebenwirkungen (Grade 3) waren Grippe-ähnliche Symptome (3-5 Tage) bei 7% der Patienten, Übelkeit bei 5% der Patienten und abdominale Schmerzen bei 3% der Patienten. ■

Embolisierende Therapieverfahren in multimodalen Therapiekonzepten bei NET

A.Petrovitch, Zentralklinik Bad Berka

Hauptziel der Therapie von Lebermetastasen bei NET (*mNET*) ist die komplette chirurgische Resektion, die aber in 80% der Fälle nicht möglich ist. Da der hepatische Befall prognosebestimmend für den Patienten ist, stehen daher bei nicht möglicher Resektion folgende Ziele im Vordergrund: Hemmung der Tumorprogression, Besserung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität. Bei der multimodalen Behandlung von NET bieten lokal ablativ Therapien den Vorteil von wenigen Nebenwirkungen. Allerdings wirken sie auch nur lokal und NET muss trotzdem auch systemisch behandelt werden.

Die TACE baut auf der unterschiedlichen Blutversorgung von Tumor und gesundem Lebergewebe auf. Im Gegensatz zu gesundem Lebergewebe, das zu mehr als 75% vom Portalvenensystem und zu nur ca. 25% vom arteriellen Blutstrom versorgt wird, werden Lebertumore bis zu 95% von Leberarterien versorgt. Daher wird bei einer Embolisation des arteriellen Systems das gesunde Lebergewebe geschont und der Tumor zusätzlich lokal mit einem Chemotherapeutikum behandelt. Eine Ausnahme in der Blutversorgung stellt allerdings das Gallenwegssystem der Leber dar, das durch Arterien versorgt wird. Bei einer Embolisation muss daher aufgepasst werden, dass der Tumor von der Blutversorgung abgeschnitten wird, es aber nicht zu einer Entzündung der Gallenwege kommt.

Die konventionelle TACE führt zu einem schnellen wash-out der Zytostatika und damit zu mehr systemischen Nebenwirkungen. Eine Rekanalisierung des Tumors ist ebenso eher möglich und der Eingriff muss unter Umständen wiederholt werden. Mit dem Einsatz von Mikrosphären wird das Chemotherapeutikum (z.B. *Doxorubicin*) über einen langen Zeitraum im Tumor abgegeben und führt daher zu einer längeren Wirkung. Der Benefit der TACE für NET-Patienten liegt in einer effektiven symptomatischen Therapie, einer effektiven Tumor-Massenreduktion und einer Verbesserung von Lebensqualität und Überleben. Andere lokal ablativ Verfahren sind oft limitiert durch eine hohe Metastasierung bzw. das Vorhandensein von vielen Herden.

Der Vergleich der Indikationen zur SIRT und TACE zeigt, dass in beiden Fällen der Tumor nicht resektabel sein →

Indikationen zur SIRT /TACE

TACE

- Primärtumor – nicht resektabel auch große Tumore, jedoch nicht mehr als 75% der Leber hyper- und hypovaskularisiert
- Filia(e) – nicht resektabel auch große Tumore, ≤ 5 Herde, hyper- und hypovaskularisiert
- Bridging zur LTX – TU-Kontrolle sonst wie oben
- Pfortaderteilthrombose nur superselektiv kleine Herde

SIRT

- Leberdominante mNET zusammen mit syst. Chemo / pRRT
- Bei Chemoversagen auch alleinige Therapie mNET
- Alleinige Ther. mNET
- Zahlreiche kleine, hypervaskul. Herde

Sehr gute Datenlage für NET

Interventionelle Radiologie
Zentralklinik Bad Berka

Kontraindikationen

TACE

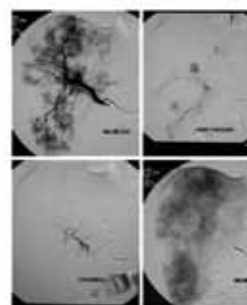
- Tumorbefall > 75 %
- Tumorgroße keine Beschränkung (Mehr als 5 Herde)
- Schlechter AZ (Karnovsky-Index <50%)
- Höhergradig eingeschränkte Funktion: Quick < 40, PTT > 45 s
Albumin < 2g/dl
- Billi > 3 mg/dl
- Ausgeprägter Aszites
- Myelondepression: Thrombozyten < 70.000, Leukozyten < 2.000
- Pfortaderverschluß/Teilthrombose – bei guter Kollat. superselekt. mgl.
- **Superselektive TACE nicht mgl.**

SIRT

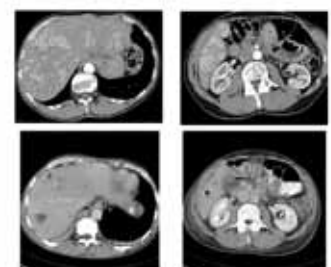
- Tumorbefall > 75 %
- Tumorgroße keine Beschränkung (Mehr als 5 Herde)
- Schlechter AZ (Karnovsky-Index <60%)
- Höhergradig eingeschränkte Funktion: Quick < 40, PTT > 45 s
Albumin < 2g/dl
- Billi > 2 mg/dl, ab 1,5 erh. Risiko
- Ausgeprägter Aszites
- Myelondepression: Thrombozyten < 70.000, Leukozyten < 2.000
- Pfortaderverschluß/Teilthrombose
Portale Hypertension
- Vorausgegangene Brachytherapie > 30 Gy

Interventionelle Radiologie
Zentralklinik Bad Berka

pNET: klein, multipel, hypervaskularisiert



Keine SIRT ⇒ TACE
(Billi > 2)



2 Wochen nach TACE nahezu vollst.
Ausschaltung Filiae re

Interventionelle Radiologie
Zentralklinik Bad Berka

und die Tumorlast der Leber unter 75% liegen muss (*ansonsten droht eine Leberinsuffizienz*). Die SIRT sollte nur bei hypervaskularisierten Läsionen durchgeführt werden, während die TACE bei Hyper- und Hypovaskularisierung eingesetzt werden kann. Liegt eine sehr große Zahl hypervaskularisierter Herde vor, ist die SIRT eindeutig im Vorteil. Ein schlechter Allgemeinzustand (*Karnowsky-Index <50% bei TACE und <60% bei SIRT*), wie auch eine eingeschränkte Lebersyntheseleistung stellen Kontraindikationen der beiden Verfahren dar.

Drei unterschiedlich selektive Behandlungsmöglichkeiten können angewandt werden. Die superselektive Behandlung ermöglicht die sichere komplette Destruktion des Herdes bei geringer Lebertoxizität. Allerdings werden entfernter liegende Mikrometastasen nicht mit erfasst. Die segmentale Behandlung ermöglicht eine hohe Dosis im Tumor, kaum Toxizität im umgebenden Lebergewebe und Mikrometastasen werden mit erfasst - jedoch nicht vollständig. Nachteil hierbei ist die nicht vollständige Behandlung der Mikrometastasen und das hohe Infarktisiko im behandeltem Segment. Bei der lobären Behandlung wird der ganze Lappen behandelt und alle Mikrometastasen erfasst. Nachteil hier ist die geringe Konzentration im Herd, das Risiko der inkompletten Embolisierung und ein höheres Risiko von Schmerz und Infarkten. Patienten sollten wenn möglich superselektiv behandelt werden. Mikrometastasen sollten nur beachtet werden, wenn sie Probleme verursachen.

Bei der Suche nach der optimalen Anwendung lokaler Embolisierungen für den hepatischen Befall sollte sich die Lösung immer an den Bedürfnissen des Patienten und an seiner aktuellen Situation orientieren. Im Falle einer Karzinoidkrise kann eine superselektive TACE eine Ausschaltung des Hormonflashes bewirken. Bei multiplen und hypervaskularisierten Läsionen ist die SIRT zu bevorzugen. Tritt eine Kontraindikation für die SIRT ein, ist eine TACE meist noch möglich. Zur Konditionierung zur Resektion ist auch die Kombination von TACE und PFE möglich. ■

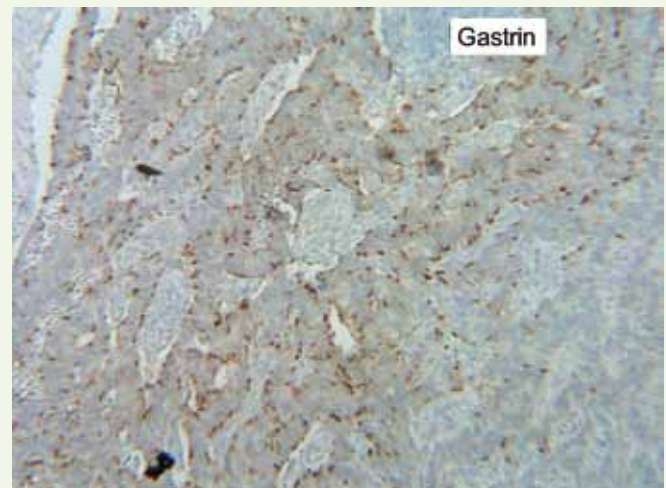
Moderne Diagnostik – Vorteil für Patienten?

Neue Erkenntnisse und Klassifikationen in der Pathologie – des Kaisers neue Kleider?

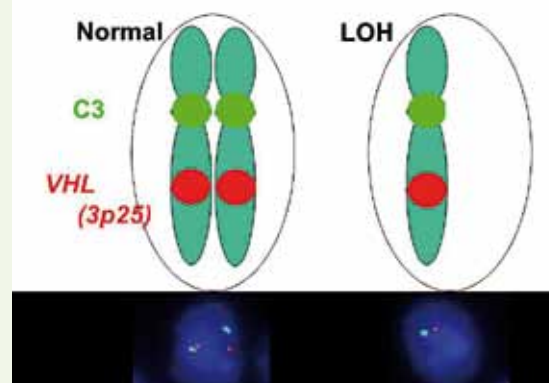
M. Anlauf, Universitätsklinikum Düsseldorf

Mehr als 50 unterschiedliche neuroendokrine Tumorentitäten sind im Verdauungstrakt und weiteren Organen bekannt. Diese unterscheiden sich in Lokalisation, funktioneller Aktivität, hereditärem Hintergrund und spezifischer Genetik. Klinisch weisen sie sehr variable Verläufe auf. Die morphologische Diagnostik wurde durch die ENETS (2005–2010), die UICC (2010) und die neue WHO-Klassifikation (2010) erheblich standardisiert. Zur Basisdiagnostik gehören Angaben zu: (1) hereditärem Hintergrund, (2) funktioneller Aktivität, (3) histologische Differenzierung, (4) proliferationsbasiertem Grading, (4) Angioinvasion und Infiltrationsmuster. Zum Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung werden Antikörper gegen Synaptophysin und Chromogranin A verwendet. Die Ermittlung der proliferativen Aktivität erfolgt mittels Auszählen von Mitosen und/oder Antikörper gegen das ki-67 (*MIB-1*) Antigen. Die optionale Diagnostik beinhaltet – abhängig von der klinischen Fragestellung – den Einsatz von Antikörpern gegen Peptidhormone und/oder biogene Amine, Transkriptionsfaktoren, Marker für Gefäßinvasion und den Somatostatin Rezeptor 2. Die Stadieneinteilung nach TNM erfolgt nach dem TNM-Vorschlag der ENETS (2005 und 2006) und der UICC (2010) ([Link: www.neuroendokrin.de](http://www.neuroendokrin.de)).

Die Identifikation einer spezifischen Tumorentität, eine standardisierte onkologische Einteilung nach TNM und proliferationsbasiertem Grading ist die Grundlage für die Risikostratifizierung und die Therapie von neuroendokrinen Tumoren. Darüber hinaus ist eine solch standardisierte Diagnostik Voraussetzung für klinisch-pathologisch und molekulargenetisch orientierte Studien an größeren Patientenkollektiven. ■



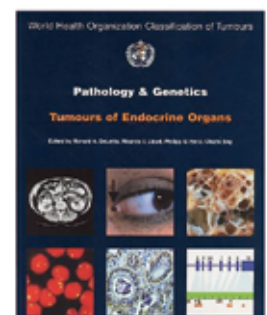
Nachweis einer Klonalität: LOH



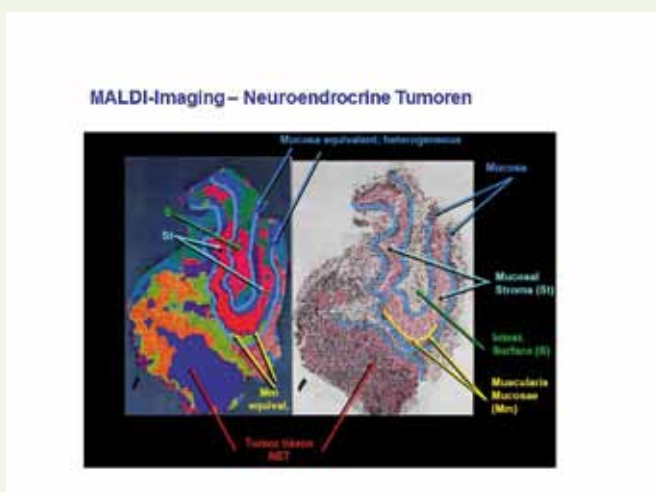
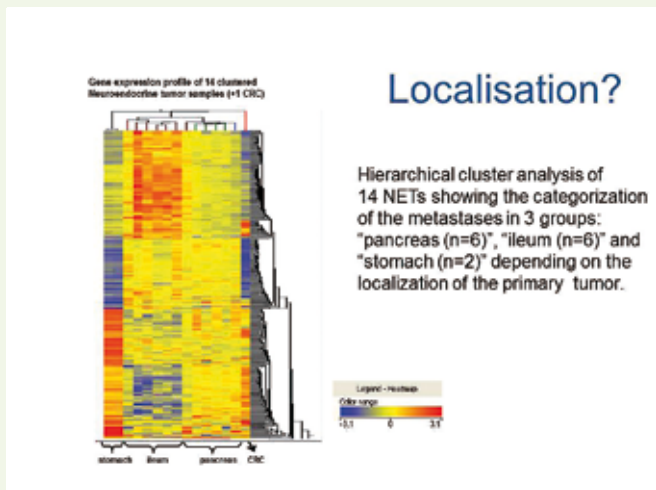
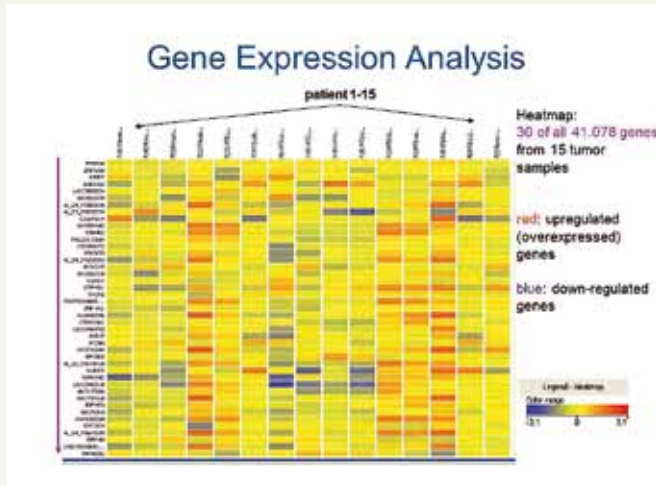
GEP-NETs

GEP-NETs:
> 50 Entitäten
(mit klinisch sehr variablem Verlauf)

- Lokalisation
- Funktionelle Aktivität
- Hereditärer Hintergrund
- Spezifische Genetik



Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries) (2000) Histological typing of endocrine tumours. Second Edition. WHO International histological classification of tumours. Berlin, Springer



Genetische Signaturen ersetzen bald den Pathologen!

F. von Eggeling, Universitätsklinikum Jena

Obwohl die Microarray/DNA-Chip Technologie mittlerweile schon seit ca. 10 Jahren eingesetzt wird, wurden die damit verknüpften großen Hoffnungen Biomarker zu finden, die die Diagnose und Therapie von NETs verbessern können, bis jetzt noch nicht erfüllt. Ein Grund dafür liegt in der Verwendung von Tumorproben aus der Klinik, die im Ganzen zerkleinert wurden und dadurch eine Mischung aus Tumor- und Normalgewebe enthielten. Um jedoch aussagekräftige Ergebnisse aus den Daten der DNA-Chips zu erhalten, ist es extrem wichtig, dass funktionell unterschiedliche Gewebe vor der Analyse getrennt werden. Dies kann von einem Pathologen per Laser-Mikrodissektion durchgeführt werden. Hierbei analysiert der Pathologe die Tumorprobe aus der Klinik unter dem Mikroskop und schneidet per Laserstrahl gezielt eine ausgewählte Gewebeprobe aus, die dann für die Analyse per DNA-Chip verwendet werden kann.

Die extrem wichtige Rolle der Laser-Mikrodissektion zur Aufbereitung von Proben für Chip-Analysen wurde in Untersuchungen gezeigt, in denen Peaks einer Tumorprobe sich bei erneuter Analyse mit Proben aus dem gleichen Tumor – diesmal durch Laser-Mikrodissektion ausgewählter Gewebeproben – als Peaks des Normal- und nicht des Tumorgewebes herausstellten.

Um z.B. Marker für die Tumorprogression zu finden, können mit der DNA-Chip Analyse die Genexpressionsprofile des Primärtumors mit denen von Metastasen verglichen werden. Auf sogenannten Heatmaps werden für die Auswertung alle hochregulierten Gene in rot, und alle herunterregulierten Gene in blau dargestellt. Allerdings sind bis jetzt viele der durch DNA-Chip Analysen gefundenen Marker, selbst bei Verwendung der Laser-Mikrodissektion, nur biologisch interessant.

Bei Neuroendokrinen Tumoren liegt oft ein nur sehr kleiner Primärtumor und große Metastasen vor, d.h. die Primärlokalisation ist oftmals nicht klar (*CUP-Syndrom – cancer of unknown primary origin*). Hier bietet die DNA-Chip Technologie eine zusätzliche Möglichkeit um ausgehend von Proben aus den Metastasen die klinische Fragestellung nach der Lokalisation des Primärtumors zu lösen. Bioinformatisch kann aus Tausenden von Einzeldaten ein

hierarchisches Clustering erstellen und daraus die Lokalisation des Primärs abgeleitet werden. Weitere Studien müssen hier allerdings erst zeigen, wie stabil diese räumliche Zuordnung ist.

Mit MALDI (*Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionization*)-Imaging kann die räumliche Verteilung von Proteinen und Peptiden in Gewebsschnitten (*Cryo-Schnitten*) von Patientenproben dargestellt werden. Mithilfe spezieller Software kann für jedes Protein ein Verteilungsmuster im Gewebe farbkodiert dargestellt werden. Diese Bilder können dann vom Pathologen interpretiert werden. Nach weiterer bioinformatischer Bearbeitung können auch bestimmte Regionen im Gewebe zu einer Segmentierung farbkodiert werden – allerdings besteht auch hier noch Weiterentwicklungsbedarf.

Auch beim Einsatz von modernen molekularen Technologien in der Diagnostik von NET wird der Pathologe demnach weiterhin gebraucht. ■

Molekulare Bildgebung ersetzt die (konventionelle) Radiologie!

R.P. Baum, Zentralklinik Bad Berka

Für die molekulare Bildgebung können verschiedene Strukturen der Zelle als Targets genutzt werden. Somatostatin-Rezeptoren wurden vor 20 Jahren erstmalig nachgewiesen und werden als Targets verwendet, um Tumoren mittels Octreoscan nicht-invasiv darzustellen – allerdings in limitierter Auflösung und Bildqualität.

Eine molekulare Bildgebung mit sehr hoher Auflösung und extrem hoher Empfindlichkeit ermöglicht die PET/CT durch die Kombination der zwei Verfahren. Hierdurch kann eine molekulare Auflösung im Nanometerbereich erreicht werden.

Die PET/CT erreicht eine extrem hohe Spezifität (96%) durch die Kombination von morphologischer und molekularer Bildgebung. Das Detektionslimit liegt schon bei 105-106 malignen Zellen.

Die Rezeptor-PET/CT spielt die größte Rolle beim Staging eines NET. Sie wird zur Ganzkörperdiagnose (*»one-stop shop«*), zur Detektion des Primärtumors bei CUP und zur Evaluierung des Rezeptorstatus vor einer PRRT oder einer Somatostatin-Analoga Therapie eingesetzt. Zur Ganzkörperdiagnostik mit PET/CT wird eine Untersuchungszeit von nur 20 Minuten benötigt. Bei CUP-NET ist die PET/CT dem Octreoscan mit erheblich höheren Detektionsraten des Primärtumors deutlich überlegen. Ein weiteres wichtiges Anwendungsfeld der PET/CT ist das Re-staging bzw. das Follow-up von Patienten, bei denen z.B. ansteigende Tumormarker das erneute Auftreten des Tumors vermuten lassen.

Eine weitere Indikation für die PET/CT ist die quantitative Evaluierung des Rezeptorstatus eines Patienten z.B. vor einer PRRT. Dabei ermöglicht die Ga-68 DOTA-NOC PET/CT eine ziemlich genaue Beurteilung der Somatostatin-Rezeptordichte. Die möglichst genaue Evaluierung des Rezeptorstatus vor der PRRT korreliert mit dem Erfolg der klinischen Antwort bzw. der Symptomverbesserung des Patienten. Patienten mit einem Rezeptor-negativen neuroendokrinen Tumor, die nicht für eine PRRT geeignet sind, können so im Vorfeld identifiziert werden.

Weitere Vorteile der PET/CT zeigen sich beim Nachweis von Knochenmetastasen, sehr kleinen Lymphknotenfiliae, Weichteilmastasen z.B. in der Muskulatur und bei →

Herzmetastasen – auch hier ist die molekulare Bildgebung dem CT überlegen.

Derzeit ist ein neues Tool in Entwicklung, das »Bad Berka Quantitative Molecular Imaging Tool (BBQ-MIT)«, das eine schnelle Quantifizierung der Tumorlast ermöglicht (auch bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung). Extra- und intra-hepatische Tumorlast können mit Hilfe dieses Tools getrennt voneinander bestimmt werden.

Die Rezeptor PET/CT, die Ga-68-markierte Somatostatin-Analoga einsetzt, ermöglicht das molekulare Imaging von neuroendokrinen Tumoren und ihrer Metastasen mit einer sehr hohen diagnostischen Sensitivität und Spezifität. Vorteile der Ga-68 SMS PET/CT sind quantitative, reproduzierbare Daten (*SUV*), die zur Selektion von Patienten für eine PRRT und zur Evaluierung des Therapieansprechens genutzt werden können, ein schnelles Protokoll (60-90 Minuten) und damit Patientenfreundlichkeit, eine geringe Strahlenbelastung (10–12 mSv), Flexibilität und geringere Kosten als der Einsatz der Octreotid-Szintigraphie. Durch die geringe Strahlenbelastung und die weiteren Vorteile kann die Rezeptor PET/CT als neuer Goldstandard für das in vivo Somatostatin-Rezeptor Imaging gewertet werden. Zukünftige Perspektiven liegen bei neuen Peptiden (z.B. für Lungen-, Brust- und Prostatakrebs), bei der generelle Anwendungen in der Nuklearmedizin (z.B. Lungenperfusion PET/CT zur Detektion von PE, Myokard-, Knochen-, Nieren-, Leber-Imaging, Infektionen und vielen weiteren). ■

Dennoch ist Radiologie unverzichtbar!

C. Behrmann, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Die klassische Radiologie wurde in den letzten Jahren um neue Verfahren, wie die mCT (Kombination mit nuklearmedizinischen Verfahren) und die MRT mit Diffusion (zur Tumordifferenzialdiagnose, -zellularität und Mikroperfusion) erweitert. Die MMR, die die 3. Dimension in die Radiologie einführt, befindet sich noch im Versuchsstadium.

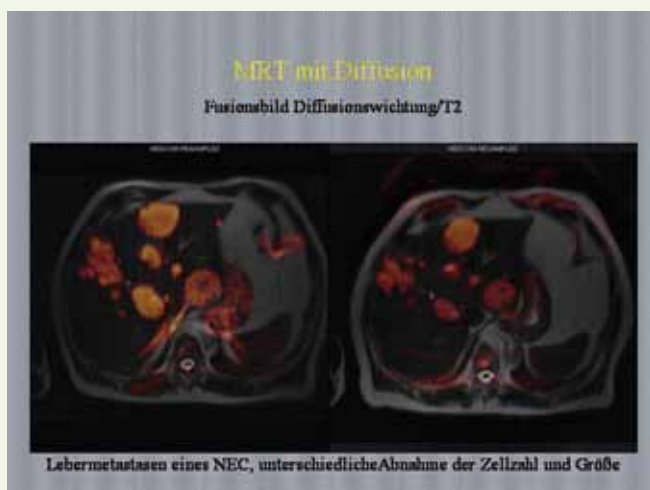
Mit Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführte, phasengetrennte Aufnahmen nach Kontrastmittel-Gabe sind geeignet für den Tumornachweis im duodeno/pankreatischen Bereich sowie für den sicheren Nachweis von Lebermetastasen. T2-gewichtete Aufnahmen sind entscheidend zur Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv.

Diffusionsgewichtete Aufnahmen stellen neben den nuklearmedizinischen Verfahren die sicherste Methode zur präoperativen Erfassung aller Herde dar. Bei der diffusionsgewichteten MRT werden Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen im Körpergewebe gemessen und räumlich aufgelöst dargestellt. Auf diesen Aufnahmen sind Einschränkungen der Wasserdiffusion bedingt durch die Tumorzellichte sichtbar. Hierdurch wird in Kombination mit den übrigen Aufnahmen eine Aussage über die Tumoridentität möglich. Die diffusionsgewichteten MRT ist weitgehend unabhängig von der Tumorgroße. Daher kann z.B. das Verhalten von Metastasen nach einer Chemotherapie beobachtet und eine Abnahme an Zelldichte bei gleichbleibender Größe der Metastasen detektiert werden. Neben der Zelldichte ist die Vaskularisation ein weiterer Parameter, der die Einschränkung der Diffusion bestimmt. Daher kann anhand einer Bestimmung der Tumormikroperfusion ein Therapieansprechen oder ein Rezidiv möglicherweise früher als mit anderen Techniken diagnostiziert werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass dieses Verfahren relativ schnell ist und kein Kontrastmittel benötigt wird.

Ein Vergleich von Szintigraphie PET (MCT) und diffusionsgewichteter MRT zeigt für beide Verfahren ähnliche Ergebnisse in Sensitivität (ca. 80–97%) und Spezifität (ca. 75–82%). Die Patientenzahlen in den Vergleichsstudien variieren allerdings stark, so dass noch größere Studien folgen müssen.



Zur Lokalisationsdiagnostik und Detektion weiterer Herde (*Größe der Herde, Zahl und Art der Rezeptoren bzw. Problemorgane: Leber, Lunge, NN, Niere, Darm*) wird die Fusion/Coregistrierung mit CT oder MRT eingesetzt. Die besten Verfahren sind Szintigraphie/PET und MRT mit Diffusion, wobei bei nicht operativen Fragestellungen eine ergänzende CT oft ausreichend ist. Die Szintigraphie kann probatorisch bzw. bei bekanntem Tumor in Kombination mit PET zum Metastasennachweis und zur eventuellen Therapieplanung (*Ermittlung des Rezeptorstatus*) eingesetzt werden. Unter Therapie werden zur Verlaufskontrolle CT oder seltener MRT Staging angewandt. ■



Endosonographie bei MEN – wann ist es Zeit für den Chirurgen?

P.H. Kann, Universitätsklinikum Marburg

Multiple endokrine Neoplasien (*MEN*) gehören zu den hereditären (*autosomal-dominant vererbten*) Tumorsyndromen, die zur Ausbildung von neuroendokrinen Tumoren führen und in zwei Typen, MEN-1 und MEN-2, unterteilt werden.

Bei der multiplen endokrinen Neoplasie (*MEN*) Typ-2a ist die häufigste Manifestation das medulläre Schilddrüsenkarzinom (*bei 100% der Patienten*), das mit einer C-Zell-Hyperplasie beginnt. Bei 50% der Patienten kommt zusätzlich ein Phäochromozytom vor und bei 20% der Betroffenen tritt ein primärer Hyperparathyreoidismus auf. Genetisch liegt der Erkrankung eine Mutation im RET-Protonkogen auf Chromosom 10q11.2 zugrunde, die zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Tyrosinkinase führt. Die Nebennieren-Endosonographie spielt bei MEN-Typ2a eine wichtige Rolle für die präoperative Lokalisation des Phäochromozytoms.

Bei dem häufiger auftretenden MEN Typ-1 liegt bei 95% der Patienten ein primärer Hyperparathyreoidismus vor. Weitere Manifestationen sind ein neuroendokriner Pankreas-/GI-Tumor (*bei 30–80% der Patienten*) oder ein Hypophysenadenom (*in 15–90% der Fälle*). Seltener kommen Tumore der Nebennieren, des Thymus, des Bronchialsystems oder der Haut vor. MEN Typ-1 wird mit hoher Penetranz (*größer als 90%*) vererbt. Genetisch liegt bei MEN Typ-1 eine Mutation im MEN1-Gen auf Chromosom 11q13 vor, das für den Tumorsuppressor Menin kodiert.

Die Endosonographie des Pankreas ist besonders bei hormonell inaktiven Befunden die sensitivste Methode und daher für die Indikationsstellung und Strategie einer Operation höchst relevant. Gerade bei kleinen Tumoren (*<1–1,5cm*) erhöht sich die Detektionswahrscheinlichkeit gegenüber anderen bildgebenden Verfahren von ca. 10% auf 20%. Die klinische Relevanz kleiner Befunde muss allerdings separat bewertet werden. Die Endosonographie des endokrinen Pankreas sollte beim Patienten unbedingt in Rückenlage durchgeführt werden, da ansonsten Läsionen leicht übersehen werden können. Die Nachweisgrenze liegt bei etwas über 2mm - der kleinste bis dato durch Endosonographie identifizierte und histologisch

verifizierte Pankreas-NET hatte einen Durchmesser von 2,6mm. Im Rahmen der Pankreas-Endosonographie sollten auch präventiv die Nebennieren abgebildet werden.

Bei MEN1 ist eine chirurgische Intervention definitiv bei einem hormonell aktiven PNET indiziert – ebenso bei hormonell inaktiven PNETs mit einem Tumordurchmesser von mehr als 1-1,5cm, da diese ein hohes Metastasierungsrisiko aufweisen. Bei kleinen PNETs mit einer Größe von weniger als 1-1,5cm ist die chirurgische Entfernung nur bei einem auffälligem biologischen Verhalten, d.h. entweder einer auffälligen Wachstumsgeschwindigkeit (*z.B. eine Größenzunahme um 1/3 der Größe pro Jahr*) oder einer auffälligen Zunahme der Tumoranzahl (*mehr als 1 PNET pro Jahr*) indiziert. Der relativ geringe Anteil an Patienten mit einem rasch progredienten Tumor, der chirurgisch entfernt werden soll, muss allerdings zuverlässig identifiziert werden. Bei Nebennierenraumforderungen ist die chirurgische Entfernung indiziert, wenn sie hormonell aktiv, wachsend und groß sind.

Noduläre Nebennierenhyperplasie bei MEN1

In den Nebennieren können mit CT ca. 60% aller Tumore, die größer als 5mm sind, festgestellt werden. Speziell bei kleinen Läsionen in den Nebennieren ist die Endosonographie jedoch das sensitivste bildgebende Verfahren. Bei MEN1 ist das Risiko für ein Nebennierenrindenzkarzinom gering – meist verändern sich Tumore der Nebennieren durch die kapsuläre Begrenzung über lange Zeit nicht – im Einzelfall aber ist eine Entdeckung höchst relevant. Eine Untersuchungsfrequenz von mindestens 1x pro Jahr wird daher empfohlen.

Beim Gastrinom ist die endosonographische Bildgebung nicht zuverlässig, kann im Einzelfall aber dennoch bedeutsam sein. Schnittbildgebende Verfahren (*MRT, CT*), Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (*zur Übersicht*) und Endosonographie (*zur Nahaufklärung*) sind hier als komplementäre Verfahren anzusehen. ■

Endosonographie und KM Sonographie bei sporadischen NETs – Notwendigkeit oder Luxus?

M. Hocke, Klinikum Meiningen

Kontrastmittel-gestützter Ultraschall (*KM-Sonographie*) verbessert die Charakterisierung einer soliden Raumforderung des Pankreas erheblich, im Vergleich zu normaler Sonographie allein. Differentialdiagnostisch kommen bei einer soliden Pankreasraumforderung z.B. ein duktales Pankreaskarzinom, eine fokale chronische Pankreatitis, ein neuroendokriner Tumor oder ein zystischer Tumor in Betracht. Am Anfang der diagnostischen Kette sollte hier der Ultraschall stehen, der allein meist aber nur eine Charakterisierung mit 57% Genauigkeit ermöglicht. Probleme des perkutanen Ultraschalls sind die oft sehr kleine Größe von NETs (*meist <2cm*), adipöse Patienten, Luftüberlagerung und eine atemabhängige Bildgebung. Der Einsatz eines Kontrastmittels erhöht die Sensitivität und Spezifität der Charakterisierung einer Pankreasraumforderung deutlich. Neuroendokrine Tumoren zeigen dabei eine deutliche Kontrastmittelaufnahme. Der Einsatz des verwendeten Kontrastmittels ist unproblematisch und verursacht auch keine Probleme bei vorliegender Niereninsuffizienz. Außerdem kann mit kontrastgestütztem Ultraschall die Vaskularisierung solider Tumoren sichtbar gemacht werden. Dies ist ein wichtiges Kriterium zur Charakterisierung: Hypovaskularisierung ist ein Zeichen für Malignität bzw. für duktales Adenokarzinome, während hypervaskularisierte Läsionen auf nicht-duktales Adenokarzinome (*z.B. NETs*) hinweisen.

Der kontrastgestützte Ultraschall/die kontrastgestützte Endosonographie hilft Diagnosen schneller zu stellen und diagnostische Bemühungen in die richtige Richtung zu lenken, Differenzialdiagnosen auszuschließen, Komplikationen zu vermeiden und hepatische Läsionen besser zu detektieren. ■

Länger leben durch innovative Therapien?

Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie – die beste Methode?

D. Kwekkenboom, Dijkzigt Hospital Rotterdam

Die Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie (PRRT) ist eine faszinierende neue Therapiemöglichkeit, die auf der hohen Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSRs) an der Zelloberfläche neuroendokriner Tumore basiert. Ein Betastrahlen-emittierendes Therapienuklid wird hierbei über einen Chelator an ein Somatostatin-Analogon gekoppelt. Die radioaktiv-markierten Somatostatin-Analoga binden an die SSRs der Tumorzelle und bewirken somit eine direkte Bestrahlung des Tumors. Je nach Tumor-/Metastasengröße können verschiedene Therapienuklide für die PRRT eingesetzt werden, u.a. ⁹⁰Yttrium, ein Beta-Strahler mit hoher Reichweite oder ¹⁷⁷Lutetium, ein Beta-Strahler mit niedriger Reichweite. Ein großer Vorteil von ¹⁷⁷Lutetium ist die geringe maximale Reichweite von ca. 2mm, so dass umliegendes Gewebe von der Strahlung verschont wird. Zusätzlich emittiert ¹⁷⁷Lutetium Gamma-Strahlung, die für bildgebende Verfahren direkt im Anschluss an die Therapie genutzt werden kann.

Am Krebszentrum in Rotterdam wurden bis Anfang 2010 insgesamt 613 Patienten mit der [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotat-Therapie behandelt. Die wichtigsten Einschlusskriterien für eine Behandlung waren ein inoperabler Tumor, der einen höheren Octreotat-Uptake als das normale Lebergewebe aufwies, keine vorausgegangene Therapie mit anderen radioaktiv-markierten Somatostatin-Analoga, kein Vorliegen einer funktionellen Störung des blutbildenden Knochenmarks und ein Karnofsky-Index von ≥ 50 . Insgesamt wurden mit der [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotat-Therapie hohe Tumor-Ansprechraten, eine gute Lebensqualität und ein langes progressionsfreies Überleben im Vergleich zu sonstigen Therapien erreicht. Die Therapie bewirkte eine Verbesserung der Symptome, insbesondere von Übelkeit und Erbrechen um 70%, von Diarrhöen um 67% und führte zu einer allgemeinen Verbesserung der Lebensqualität. Verglichen mit historischen Kontrollen wurde mit der [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotat-Therapie ein Gesamtüberlebensvorteil von 3,5-4 Jahren erreicht.

Bei 56% der behandelten Patienten konnte zudem ein Rückgang des Tumors beobachtet werden (*bei 15% wurde ein anhaltender Tumorrückgang über lange Zeit erreicht*). Bei 26% der Patienten führte die PRRT zu einer Stabilisierung, bei 18% schritt die Erkrankung trotz PRRT fort. Auf biochemischer Ebene konnte ein steiler Abfall des Tumormarkers Chromogranin A nach der PRRT nachgewiesen werden.

Generell wurden bei der [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotat-Therapie nur geringe Nebenwirkungen beobachtet. Es trat kein Effekt auf die Hypophysenfunktion und kein signifikanter Effekt auf die Schilddrüsenfunktion ein. Häufige Nebenwirkungen waren eine leichte Knochenmarks-Suppression sowie eine Lymphopenie. Hämatotoxizität, insbesondere Thrombozytopenie (*bei 2,6% der Patienten*) korrelierte mit bestimmten Faktoren – einem hohen Alter der Patienten (*über 70 Jahre*), Knochenmetastasen, einer vorausgegangenen Chemotherapie und insbesondere einer eingeschränkten Nierenfunktion. Daher müssen für eine PRRT geeignete Patientengruppen im Vorfeld genau definiert werden. In seltenen Fällen traten schwere Nebenwirkungen, wie MDS, Leukämie, Nierenversagen oder Lebertoxizität auf.

Die Therapiedosis (*Menge der applizierten Radioaktivität*) sollte individuell abhängig von Somatostatin-Rezeptor-Expression, Tumorlast, Nierenfunktion und hämatologischem Status einfach berechnet werden können. Momentan gibt es noch keine Richtlinien für die optimale Dosis und das Intervall.

Zukünftige Entwicklungen bezüglich der PRRT liegen bei Themen wie Chemosensibilisierung, Kombination von Radionukliden, Methoden zur Erhöhung der Rezeptordichte und Senkung des Bestrahlungseffektes auf normalem Gewebe. Momentan ebenfalls untersucht wird die Rolle der [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] Octreotat-Therapie als adjuvante Therapie. ■

Kombinierte Behandlungen – Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie und lokale ablativ Therapiemaßnahmen

V. Prasad, Zentralklinik Bad Berka

Obwohl neuroendokrine Tumore meist langsam wachsend und wenig aggressiv sind, verlaufen die Erkrankungen individuell sehr unterschiedlich. NET können signifikante Beschwerden auslösen, insbesondere bei einer hohen Tumorlast in der Leber und bei hoher Hormon-Produktion. Momentan sind Somatostatin-Analoga die erste Wahl zur Kontrolle von Symptomen bei funktionell aktiven NET. Bei Patienten mit einer großen Tumorlast ist diese symptomatische Kontrolle aber oft nicht ausreichend. Für die PRRT wurde dagegen eine hohe therapeutische Wirksamkeit in der Reduktion der Tumorlast wie auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität gezeigt. Über den Gebrauch von lokal-ablativen Therapien (*RFTA*, *SIRT*, *TACE*) bei Patienten mit Lebermetastasen gibt es bis jetzt noch keine Richtlinien.

PRRT

Verschiedene Gründe tragen zum Erfolg der PRRT bei: je nach Größe des Tumors, Ausmaß der Tumorlast, Nierenfunktion und hämatologischem Profil können Radionuklide mit einer kürzeren (*Lu-177*) oder längeren (*Y-90*) Strahlungsreichweite gewählt werden. Die selektive Bestrahlung des Tumors erfolgt direkt und indirekt (*»cross-fire effect«*). Durch die relativ lange Bestrahlungszeit steigt bei langsam wachsenden Tumoren die Wahrscheinlichkeit mehr Tumorzellen in der Mitose (*G2-S-M-Phase*) zu treffen. Die PRRT führt zu einer signifikanten Reduktion der Tumorlast, manchmal zu einer CR, meistens zu einer PR/SD und $\geq 75\%$ der Patienten brauchen nach PRRT keine Somatostatin-Analoga mehr zu nehmen. Durch die Bestrahlung können Veränderungen in der Blutversorgung des Tumors, wie auch Fibrosen verursacht werden. Da Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren generell hypervaskulär sind, kann dies für ein späteres Ansprechen des Tumors verantwortlich sein, das oft sogar erst Monate nach der PRRT beobachtet wird.

TACE und SIRT

Die Leber ist das für die Prognose kritische Organ. Funktionelle Symptome können kontrolliert werden, wenn die Leberlast reduziert wird. Damit kann auch die Entwicklung von karzinoiden Herzerkrankungen vermieden werden. Die Wirksamkeit der TACE wurde bei verschiedenen Tumoren bewiesen. Die Wirksamkeit der SIRT wurde ebenfalls bewiesen – durch die hochselektive Bestrahlung findet hier eine geringere Strahlenbelastung des Normalgewebes statt.

Kombination von PRRT und TACE/SIRT

Mit der Kombination von PRRT und lokal-ablativen Therapien (*TACE* oder *SIRT*) kann ein langanhaltendes Ansprechen des Tumors mit Reduktion der Symptome, wie auch einer signifikanten Reduktion der Tumorlast erreicht werden. Dabei trägt die PRRT zu einer längeren Dauer der Bestrahlung bei, wirkt auch bei extrahepatischen Läsionen und kann die Entwicklung von Mikrometastasen in Makrometastasen verhindern. Lokal-ablative Verfahren (*TACE* oder *SIRT*) wirken dagegen sofort und konzentriert. Mögliche Indikationen für die Kombinationstherapie sind eine fortgeschrittene Erkrankung nach multiplen PRRT-Zyklen, hohe Proliferationsraten und geringe Somatostatin-Rezeptor Expression, eine große Tumorlast und gravierende hormonelle Symptome. Das Timing der PRRT in Kombination mit lokal-ablativen Therapien sollte bezüglich der Reihenfolge standardisiert werden. Momentan ist die optimale Reihenfolge von PRRT und lokal-ablativer Therapie noch nicht klar. Möglichkeiten der Reihenfolge sind PRRT gefolgt von TACE/SIRT, TACE/SIRT gefolgt von PRRT. Die sequentielle Therapie (*PRRT und TACE*) wurde generell gut toleriert und es wurde kein bedeutendes Nierenversagen beobachtet.

Kombination von Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA) und PRRT

Wenn bei Tumoren der Leber eine chirurgische Entfernung nicht möglich ist, kann die Radiofrequenz-Thermoablation (*RFTA*) eingesetzt werden um Läsionen mit einer Größe von 5-7cm selektiv zu entfernen. Der Rest der Läsionen kann danach mit PRRT →

behandelt werden. Mögliche Indikationen sind eine anatomisch schlechte Lokalisation der Tumore (z.B. *angrenzend an den Zusammenflüssen der hepatischen- oder Portalvenen*), eine nach der Resektion nicht ausreichende Funktionalität des übrigbleibenden Lebergewebes, Komorbiditäten des Patienten, die eine große OP verhindern oder das Vorliegen extrahepatischer Läsionen, die eine Heilungswahrscheinlichkeit weiter verringern.

Zusammenfassend kann und sollte die Kombination von PRRT und lokal-ablativen Verfahren bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit, bei geringer SSTR-Expression und bei massiver Tumorlast eingesetzt werden. Die Kombination ist gut verträglich und bei Ansprechen prognostisch bedeutsam. Allerdings gibt es bis jetzt noch keine Richtlinien oder randomisierte Studien, um die Wirksamkeit einer solchen kombinierten Therapie zu beweisen. Auch wird eine Standardisierung hinsichtlich der Kombinationsreihenfolge von PRRT und lokal-ablativen Verfahren benötigt. ■

Wieviel »Bio« braucht der Patient mit NET?

A. Rinke, Universitätsklinikum Marburg

Biotherapie ist definiert als eine Therapie mit Substanzen, die sich von körpereigenen Stoffen ableiten. Bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren wird mit Biotherapie im Allgemeinen die Therapie mit Somatostatinanaloga und/oder Interferon-alpha bezeichnet.

Somatostatinanaloga sind bei Patienten mit hormonaktiven Tumoren, z.B. beim Karzinoid- oder Glukagonom-Syndrom die Medikamente der ersten Wahl. Interferon-alpha reduziert ebenfalls Hormonsymptome bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren, verursacht aber mehr Nebenwirkungen. Die Biotherapie bei endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes ist in erster Linie eine symptomatische Therapie. Die Somatostatinanaloga Octreotid oder Lanreotid werden zur symptomatischen Therapie des Karzinoid-Syndroms, Glukagonoms und VIPoms eingesetzt. Ausnahmen bilden die Therapie des Insulinoms und Gastrinoms, hier sind beim Insulinom Diazoxid und Everolimus (*weniger Nebenwirkungen als Diazoxid*) und beim Gastrinom Protonenpumpeninhibitoren indiziert.

Die Daten der PROMID Studie rechtfertigen einen frühen Einsatz von Somatostatinanaloga mit antiproliferativer Intention bei Patienten mit gut-differenzierten NET des Midgut, unabhängig von derer funktioneller Aktivität: Mit der PROMID Studie (*Placebo-kontrollierte, doppelblinde, prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid-LAR bei Patienten mit metastasierten Neuroendokrinen Midgut-Tumoren*) wurde die antiproliferative Wirkung von Somatostatinanaloga bei Patienten mit NET untersucht. Die Patientengruppe wies ein medianes Alter von 62 auf, zeigte eine ausgewogene Geschlechterverteilung, einen guten Karnofsky-Index, bei etwa 2/3 der Patienten war der Primärtumor resektiert, die hepatische Tumorlast verteilt und fast alle Patienten hatten Fernmetastasierungen. Während der Studie wurden die Patienten mit CT/MRT alle 3 Monate engmaschig kontrolliert. Mit der PROMID Studie konnte gezeigt werden, dass Octreotid LAR die Zeit bis zum Krankheitsprogress signifikant verlängert. Als Prädiktoren eines guten Therapieansprechens zeigten sich eine geringe hepatische Tumorlast ($\leq 10\%$) oder ein bereits resektierter Primärtumor. Ohne Einfluss auf das Therapieansprechen waren jedoch Alter, funktionelle Aktivität des Tumors und

Chromogranin A Level. In der PROMID Studie wurden nur Patienten mit Dünndarm-NETs eingeschlossen, die antiproliferative Wirksamkeit von Somatostatinanaloga bei neuroendokrinen Tumoren mit anderer Primärtumorklassifikation ist bis jetzt noch nicht gesichert. In diesem Zusammenhang werden die Ergebnisse der CLARINET-Studie gespannt erwartet, in der die antiproliferative Wirkung von Lanreotid bei weiteren NET Lokalisationen, u.a. Pankreas, untersucht wird.

Die zweite Möglichkeit einer Biotherapie bei Patienten mit NET ist die Behandlung mit Interferon-alpha. Interferon-alpha zeigt sowohl symptomatische als auch antiproliferative Eigenschaften. Allerdings sind keine placebokontrollierten Daten verfügbar. Bei der biochemischen Remission liegt eine weite Streuung vor, auch ist die Dauer bis zum Ansprechen mit durchschnittlich 34 Monaten relativ lang. Außerdem treten bei der Interferon-alpha Therapie mehr Nebenwirkungen als bei der Therapie mit Somatostatinanaloga auf. Auch die primäre Kombination von Somatostatinanaloga mit Interferon ist einer alleinigen Gabe von Somatostatinanaloga nicht überlegen, wie die Studien von Faiss et al. 2003 und Arnold et al. 2005 zeigen. Die Interferon-alpha Therapie kann demnach bei ungenügender Symptomkontrolle oder Wachstumskontrolle unter Somatostatinanaloga in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassend ergibt sich, dass Somatostatinanaloga wie Lanreotid (*Somatuline*®) oder Octreotid (*Sandostatin*®) zweifelsfrei die Medikamente der ersten Wahl zur symptomatischen Therapie bei NET sind. Seit den Ergebnissen der PROMID Studie ist der Einsatz von Somatostatinanaloga auch bei nicht-aktiven Tumoren zur anti-proliferativen Wirkung gerechtfertigt. ■

Molekulare Therapien im Fokus neuer Studien

Th. Seufferlein, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Gestörte Signaltransduktionsnetzwerke gelten als Schlüssel zum malignen Geschehen bei NET. Molekulare Therapien können hier auf verschiedenen zellulären Ebenen angreifen. Momentan werden z.B. mit der mTOR-Inhibition, Angiogenese-Inhibition und Multikinase-Inhibitoren zahlreiche neue, vielversprechende Ansätze im Bereich der molekularen Therapien untersucht. Weiterhin entstehen in diesem Bereich neue Verfahren zur Prognose von Tumor-Ansprechraten. Unklar für molekulare Therapien sind zurzeit noch die Definition von Ausgangskriterien, Zielgruppe der Tumoren und oft fehlt noch die Definition harter Endpunkte.

mTOR-Inhibition

mTOR wird über Rezeptor-Tyrosinkinasen und Wachstumsfaktoren aktiviert, reguliert über verschiedene Wege die Transkription und Translation von Proteinen und wirkt insgesamt pro-angiogenetisch. In neuroendokrinen Tumoren ist der mTOR Signalweg (*durch eine Mutation im normalerweise inhibitorisch-wirkenden TSC2 Komplex*) konstitutiv aktiv. Die Inhibition von mTOR wirkt anti-angiogenetisch. In verschiedenen Studien wurden die Wirksamkeit des mTOR-Inhibitors RAD001 (*Everolimus*) als Monotherapie und in Kombination mit Erlotinib, Octreotid, Sorafenib, Temozolomid oder CCI-779 untersucht. Studienergebnisse zeigten, dass RAD001-Kombinationstherapien besser als RAD001-Monotherapien sind.

IGF-1-Inhibition

Insulin-like Growth Factor-I (*IGF-I*) wirkt in humanen neuroendokrinen Tumorzellen als autokriner Regulator der Chromogranin A Sekretion und des Tumorwachstums. Endogen freigesetztes IGF-I bindet an IGF-I Rezeptoren und induziert über zelluläre Signalkaskaden (*via Ras-PI3-K-AKT-Rac-NF-B-CyclinD1*) eine konstitutive Rb Phosphorylierung und cdk4 Aktivität in neuroendokrinen Tumorzellen. Ein molekularer Therapieansatz basiert hier auf Antikörpern gegen den IGF-1 Rezeptor (*z.B. AMG 479: humaner IGF1-R Antikörper*), wodurch eine Aktivierung des Rezeptors blockiert und die Signalweiterleitung verhindert werden kann. Interessant ist, dass die IGF-I Sekretion durch Inhibition von mTOR signifikant reduziert werden kann. In einer vor kurzem vorgestellten Phase II Studie mit MK-0646, →

einem humanisierten Antikörper gegen den IGF-I-Rezeptor konnte allerdings kein deutlicher antiproliferativer Effekt nachgewiesen werden.

Angiogeneseinhibition

Für die Inhibition der Angiogenese steht der VEGF-blockierende Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Temozolomid, 5-FU/Oxaliplatin, Capecitabin/Oxaliplatin, Octreotid oder Temsirolimus zur Verfügung. Bei der Kombination von Bevacizumab und Everolimus scheint die Therapiereihenfolge wichtig zu sein: Bevacizumab gefolgt von Everolimus zeigte eine bessere Wirkung als andersherum. Tumore mit einer »high permeability surface« zeigten ein deutlich besseres Ansprechen, als Tumore mit einer »low permeability surface«.

Multikinaseinhibitoren

Beispiele für Multikinaseinhibitoren sind unter anderen Pazopanib, der VEGFR, PDGFR und c-Kit inhibiert und Sunitinib, der VEGFR2, PDGFR, c-Kit und FLT3 inhibiert. Diese Ansätze der Inhibition multipler Kinasen beruhen auf der Redundanz intrazellulärer Signalnetzwerke.

Selektive Kinaseinhibitoren

Beispiele für Therapieansätze mit selektiven Kinaseinhibitoren sind LY2584702, ein p70s6K Inhibitor plus Erlotinib oder Everolimus und Pertuzumab, ein Her-Dimerisierungsinhibitor.

Proteasominhibitoren

Die Inhibition von Proteasomen (z.B. durch den Proteasominhibitor Bortezomib) bietet eine Fülle an Möglichkeiten um die Proliferation von Tumorzellen zu reduzieren.

HDAC-Inhibitoren

Durch Histon-Deacetylase (HDAC) - Inhibitoren können in Tumorzellen Gene reaktiviert werden, die eine antiproliferative Wirkung haben und im Tumor über die Zeit acetyliert und damit inaktiviert wurden.

STAT3-Inhibition

STAT-3 Signaltransduktion spielt eine wichtige Rolle bei der Hypoxie-induzierten Neoangiogenese des Tumors. Atiprimod ist ein STAT-3-Inhibitor, der die Zellproliferation hemmt und Zellzyklusarrest und Apoptose induziert. ■

Chemotherapien – ein alter Hut in neuen Gewändern?

T. Kegel, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Die Problematik der Chemotherapie bei NET ist, dass die verschiedenen NET Subgruppen (*gut differenzierte pankreatische NET, gut differenzierte NET des Mitteldarms und gering differenzierte NET*) unterschiedlich sensitiv gegenüber einer Chemotherapie sind. Generell sind die gut differenzierten pankreatischen NETs chemotherapiesensibel, während gut differenzierte NETs des Mitteldarms (*»klassische Midgut Karzinoid NET«*) eher chemotherapieresistent gegenüber Standardchemotherapien sind. Gering differenzierte NETs zeigen generell gute Ansprechraten gegenüber einer Chemotherapie von bis 65%. Die Prognose der gering differenzierten NET ist mit einem medianen Überleben von 15 Monaten jedoch weiterhin sehr ungünstig.

Bei gut differenzierten pankreatischen NETs wird als Standard-Chemotherapie STZ plus 5FU mit Ansprechraten von 40% verwendet. Als Alternative bietet sich unter den neueren Substanzen Capecitabin plus Oxaliplatin an, die in Kombination die besten Ergebnisse in Bezug auf Stabilisierungsraten und PFS zeigen.

Capecitabin plus Temozolomid als Erstlinientherapie?

Temozolomid wurde als oral applizierbarer Dacarbacin (DTIC) Abkömmling entwickelt, der eine günstigere Pharmakokinetik und Toxizität als Dacarbacin bei vergleichbarer Effektivität bei Melanomen und Gliomen aufweist. In *in vitro* Experimenten wurde eine synergistische Apoptoseinduktion bei Kombination von Temozolomid plus Capecitabin in NET Zelllinien beobachtet. Bei einer Kombination von DTIC/Temozolomid plus Fluoropyrimidin wurde bei gut differenzierten NETs in verschiedenen Phase II Studien zum Teil hohe Ansprechraten erzielt.

Bei gering differenzierten NETs ist eine schnelle Therapieeinleitung aufgrund der hohen biologischen Aggressivität und schnellen Proliferation wichtig. Mit der Standard-Chemotherapie (*Carbo- oder Cis-Platin plus Etoposid*) können hier hohe Ansprechraten bis 65% erreicht werden, die Gesamtüberlebenszeit liegt jedoch nur bei 15 Monaten. Als Alternative bei reduziertem »Performance Status« ist Capecitabin/Oxaliplatin indiziert.

NET – Chemotherapie – Zusammenfassung 1

Chemotherapiesensitivität: **NET ≠ NET**

Potenziell sensibel:

Gut Differenzierte Pankreatische NET

- "Standard": STZ + 5FU; Ansprechen 40%
- **Capecitabin + Oxaliplatin** als Alternative zum "Standard": FU + STZ

Gering Differenzierte NET

- cave: schnell proliferierend → dringliche Therapieeinleitung
- Standard: (Carbo-)Platin + Etoposid; Ansprechen bis 65%; OS jedoch nur 15 Monate
- Alternative bei reduziertem Performance Status: Capecitabin / Oxaliplatin

NET – Chemotherapie – Zusammenfassung 2

Temozolomid + Capecitabin:

- vielversprechende Aktivität bei Gut Differenzierten NET
- hohe Ansprechraten bis hin zur 3. Linientherapie
→ *beste Salvagechemotherapieoption?*

Künftig "massgeschneiderte" Chemotherapie?

→ Wertigkeit von Biomarkeranalysen ("MGMT Defizienz") und Prognosefaktoren?

Stellenwert der Chemotherapie vor dem Hintergrund der Wirksamkeit neuerer zielgerichteter Substanzen neu zu definieren!

→ Studien:

- Zielgerichtete Therapie vs Chemotherapie
- Chemotherapie vs Kombination: Chemotherapie + zielgerichtet

Aktuelle Entwicklungen in der NET-Chemotherapie involvieren die prognostische Relevanz neuer Klassifikationssysteme (*TNM Grading [2006] vs WHO [2000]*), die zunehmende Implementierung von Biomarker Analysen (*Methylguanin DNA Methyltransferase (MGMT) Defizienz, Palladin, p21, TUNX1T1, YKL-40, Mcl-1, Bcl-2*), die metronomische Chemotherapie (*FU/Capecitabin (SD bis 50%; TPP bis 19 Monate)*, *Temozolomid*) und immer mehr Kombinationstherapien von Somatostatinanaloga mit Chemotherapie (*auch bei nicht-funktionell aktiven NET*) oder die 3er-Kombination von Chemotherapie mit zielgerichteter Therapie plus/minus Somatostatinanaloga. Mögliche Kombination von Chemotherapie und zielgerichteter Therapie sind z.B.: Bemozolamid und Bevacizumab, Temozolamid und Thalidomid, FOLFOX6 und Bevacizumab und SSA oder Capecitabin und Oxaliplatin und Bevacizumab. Die Kombinationstherapien zeigten vor allem eindrucksvolle Stabilisierungsraten, aber keinen zusätzlichen Vorteil in Bezug auf Überlebensraten und sollten daher eher als Salvage-Chemotherapie eingesetzt werden. ■

NET Chemotherapie – Aktuelle Entwicklungen

Prognostische Relevanz neuerer Klassifikationssysteme:

- TNM [2006] (*Grading!*) vs WHO [2000, 2010], Capella [1995]

Implementierung von Biomarker Analysen:

- Methylguanin DNA Methyltransferase (MGMT) Defizienz
- Palladin, p21, RUNX1T1, YKL-40, Mcl-1, Bcl-2

Metronomische Chemotherapie:

- FU / Capecitabin (SD bis 50%; TTP bis 19 Monate)
- Temozolomid

Synergismus(?):

- Kombination von Somatostatinanaloga mit Chemotherapie (auch nicht-funktionell aktive NET)
- Kombination von Chemotherapie mit zielgerichteter Therapie ± Somatostatinanaloga



Prognosefaktor Chirurgie

Grenzen der Chirurgie von Dünndarm-NETs

P. Lamesch – Klinikum St. Georg Leipzig

Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms sind häufig sehr klein ($<1\text{cm}$), treten in 30% multizentrisch auf und metastasieren in 70%. Da Dünndarm-NETs oft erst in späteren Stadien diagnostiziert werden, ist zum Zeitpunkt der Diagnose das Ausmaß der Metastasierung meist schon sehr fortgeschritten. 40% aller Dünndarm-NETs werden überhaupt erst im Rahmen einer Notfall-OP diagnostiziert.

Bei der Chirurgie von Dünndarm NETs ist es meist äußerst schwierig, im Vorfeld eine Strategie zu planen. Probleme stellen multizentrische Tumoren und Lymphknotenmetastasen dar. Der Primärtumor sollte durch eine segmentale Resektion mit großzügiger Lymphknotenentfernung chirurgisch entfernt werden.

Einen weiteren neuen, interessanten Ansatz im Bereich der Dünndarm-Chirurgie stellt die Injektion von Methylenblau zum besseren Mapping von Lymphknoten und Lymphknotenabflüssen dar. Hierfür liegen allerdings noch keine Langzeitdaten vor.

Bei Neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms wird eine kurative Chirurgie wann immer möglich empfohlen. In Bezug auf Überlebensraten erzielen aber selbst R1- und R2-Resektionen und Eingriffe zur Tumormassenverkleinerung durchaus noch einen Überlebensvorteil gegenüber keinem chirurgischen Eingriff. ■

Intraoperative Detektion von NET mittels Gammasonde – Licht im Dunkel?

D. Kämmerer, Zentralklinik Bad Berka

Die intraoperative Lokalisation kleiner Neuroendokriner Tumore (NET) ist in den meisten Fällen schwierig. Die Radioguided Surgery – der Einsatz von Gamma-Sonde und Gamma-strahlenden Radionukliden während einer Operation – ist eine gute ergänzende Methode zur intraoperativen Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen, die kleiner als 1cm sind.

Vor der OP wird dem Patient ein Radiotracer i.v. appliziert. Nach einer 20-minütigen Wartezeit erfolgt eine Teilkörperaufnahme per PET/CT. Anschließend folgt die Einleitung der Narkose und der Beginn der OP. Während der OP sollte die Sonde jeweils für 10 Sekunden auf einem Messpunkt verweilen. Dabei wird permanent Gamma-Strahlung gemessen, der maximale Peak detektiert und die Ratio dann vom Chirurgen interpretiert.

Beim CUP-Syndrom (*„cancer of unknown primary“*) kann die Gamma-Sonde zur Detektion des Primums eingesetzt werden. Andere Indikationen zur Verwendung der Radioguided Surgery sind sehr kleine, bzw. multiple Primärtumore des Pankreas und Ileums, sowie das Gastrinom. Weiterhin kann die Gamma-Sonde zur zytoreduktiven Chirurgie, zur Differenzierung von malignen- und Narbengewebe und zur Vermeidung unnötiger Organverluste eingesetzt werden. Schließlich ist die Detektion von Lymphknoten-Metastasen ($\sim 1\text{cm}$) ein wichtiges Einsatzgebiet der Gamma-Sonde. Generell konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von SMS-PET/CT und Gamma-Sonde die Rate der R0-Resektionen erhöhen kann. Für die Detektion des Primums zeigen SMS-R-PET/CT und Gamma-Sonde identische Erfolgsraten, zur Detektion von Metastasen in der Leber und im Abdomen ist die Gamma-Sonde hingegen das deutlich sensitivere Verfahren. Mithilfe der Gamma-Sonde können zusätzlich intraoperative Entscheidungen über eine OP-Erweiterung oder -Limitierung getroffen werden. Nachteilig ist allerdings die für den Operateur auftretende Strahlenbelastung von ca. 0,01 mSv. Auch wurden in der Literatur falsch positive

Befunde der Gamma-Sonde aufgrund von aktivierten Lymphozyten in entzündetem Gewebe beschrieben. Weiterhin ist die Methode nicht ganz einfach in der Durchführung und erfordert eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen, z.B. eine gute Logistik bedingt durch die relativ kurze Halbwertszeit von 68 Minuten. Schließlich ist die Datenlage zu Radioguided Surgery bei NET insgesamt leider noch sehr schlecht, da es nur wenige Studien und noch keine Daten in der Literatur bezüglich Komplikationen, Wundheilungsstörungen oder Anastomoseninsuffizienzen gibt. ■

Prognostisch sinnvolle Chirurgie von Lebermetastasen bei NETs

Th. Steinmüller – DRK Klinik Berlin-Westend

Das Vorhandensein von Lebermetastasen und deren Ausmaß verschlechtert die Lebenserwartung bei Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren erheblich und ist daher ein wichtiger prognostischer Faktor. Zur Behandlung von Lebermetastasen stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung. Die Schwierigkeit liegt in der Entscheidung für ein Verfahren, das individuell prognostisch sinnvoll ist. In den ENETS Guidelines (2008) wird folgender Algorithmus zur Entscheidungsfindung einer Therapie von Lebermetastasen vorgestellt. Zuerst sollte geklärt werden, ob extrahepatischer Spread vorliegt oder nicht. Liegen nur Metastasen in der Leber vor, steht die chirurgische Entfernung im Vordergrund. Das Metastasierungsmuster von Lebermetastasen sollte hierbei morphologisch differenziert werden, da es Einfluss auf die therapeutische Vorgehensweise hat: Sind die Lebermetastasen auf einen Lappen (*unilobulär*) oder auf zwei angrenzende Segmente limitiert, sollte eine chirurgische Entfernung durchgeführt werden, → wenn keine Kontraindikation vorliegt. Liegt ein bilobäres Metastasierungsmuster vor (*z.B. eine große Metastase in einem Lappen und kleinere Satelliten im anderen Lappen*), kann meist immer noch chirurgisch behandelt werden, möglicherweise durch eine sequentielle Resektion oder durch eine mit lokal-ablativen Verfahren kombinierte chirurgische Herangehensweise. Patienten mit diffusen, multifokalen Lebermetastasen sollten mit nicht-chirurgischen Verfahren behandelt werden, z.B. mit Biotherapie, Chemotherapie, PRRT, TACE oder TAE. In Einzelfällen kann auch eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Bei Lebermetastasen mit inoperablem extrahepatischem Spread sollten Patienten zuerst mit nicht-chirurgischen Methoden behandelt werden (*z.B. Biotherapie, Chemotherapie, etc.*). Zusätzlich können zur palliativen Behandlung ablative Verfahren, Embolisationsverfahren oder ein chirurgisches Debulking eingesetzt werden. Gerade beim Insulinom ist der palliative Aspekt wichtig. Die chirurgische Resektion bleibt also der Goldstandard bei der Behandlung von Lebermetastasen. Wenn Metastasen nur in der Leber auftreten, dann sollte die chirurgische Entfernung ablativen Therapien vorgezogen →

werden. Auch komplexe Metastasierungsmuster von Lebermetastasen können durch eine Kombination von chirurgischen und ablativen Verfahren, oder durch eine sequentielle Resektion entfernt werden. Bei dem Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen können

verschiedene interventionelle Therapien zur palliativen Behandlung eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung der ENETS Guidelines sollte also für jeden Patienten individuell entschieden werden, in welchem Maß eine Operation sinnvoll bzw. erforderlich ist. ■

ENETS - Leitlinien Vorgehen bei Lebermetastasen

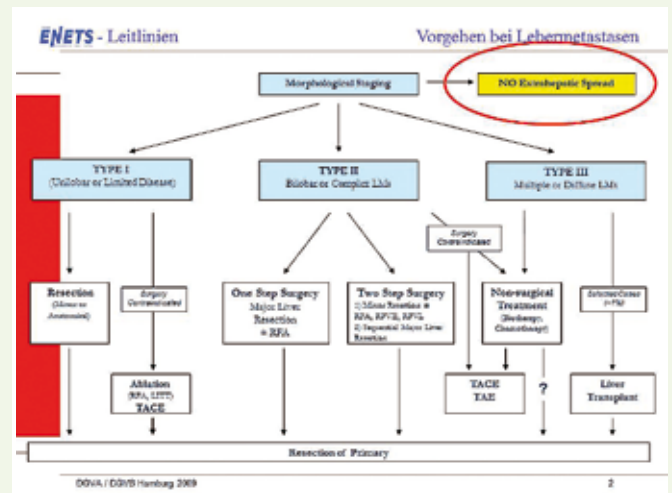
ENETS Guidelines
Neuroendocrinology 2008;14:1-42
DOI: 10.1155/0000113807

Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro)endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary

Thomas Steinmüller¹ Reza Kianmanesh² Massimo Falconi³
Aldo Scarpa⁴ Babu Takk⁵ Diik J. Kwekkeboom⁶ José M. Lopes⁷
Aurel Perren⁸ George Ntziou⁹ James Yao¹⁰ Gian Franco Della Fave¹¹
Dermot O'Toole¹² All other Fiascati Consensus Conference participants¹

¹ORL Klivland Medical Center, Cleveland, Germany; ²ORL Klivland Medical Center, Cleveland, Germany; ³General Surgery, University of Turin, Italy; ⁴General Surgery, University of Verona, Verona, Italy; ⁵Northbrook Cancer Center, Northbrook, Illinois; ⁶Department of Nuclear Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁷IRCAD, Paris, France; ⁸Department of Surgery, University of Turin, Italy; ⁹Department of Pathology, University of Turin, Italy; ¹⁰Department of Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ¹¹Ospedale S. Andrea, Rome, Italy; ¹²Service de Gastro-entérologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

DDVA / DGVB Hamburg 2008 1

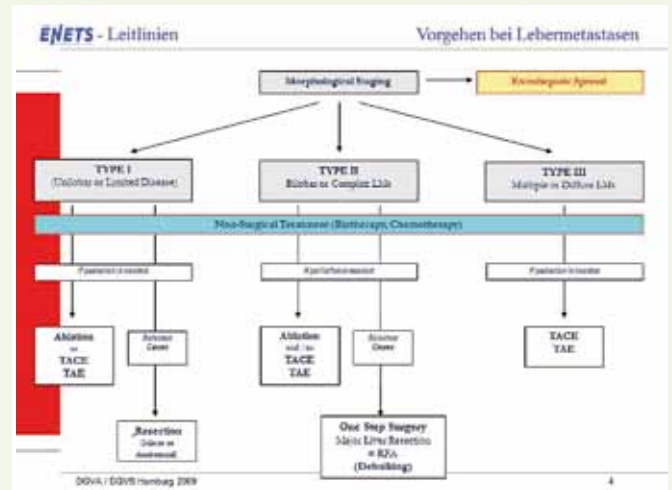


ENETS - Leitlinien Vorgehen bei Lebermetastasen

Resektion - Ergebnisse

Author	Year	(n)	Peri-operative Mortality (%)	Symptom
Que	1995	74	1.6	
Doussset	1996	17	5.9	
Ahlmann	1996	14	0	
Chen	1998	15	0	
Chamberlain	2000	34	0	
Grazi	2000	19	0	
Pascher	2000	25	0	
Jaeck	2001	13	0	
Nave	2001	31	0	
Sarmiento	2003	170	0	
Elias	2003	47	5	
Mazzaferro	2007	36	0	
Chambers	2008	66	0	
Eriksson	2008	23	0	

DDVA / DGVB Hamburg 2008 3



Prognostisch sinnvolle Chirurgie von Lebermetastasen bei NET's Lebertransplantation – letzte Ausfahrt?

U. Settmacher, Universitätsklinikum Jena

Bei der Behandlung von Malignomen der Leber ist die R0 Resektion – wenn möglich – die Methode der Wahl. Eine R0 Resektion kann durch eine Leberteileresektion oder eine Hepatektomie und Transplantation erreicht werden. Dabei sollten neoadjuvante Maßnahmen zur Tumorkleinerung und/oder Konditionierung des Restparenchyms und adjuvante Maßnahmen nach der Operation in Betracht gezogen werden. Zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste für eine Lebertransplantation müssen folgende Kriterien nach § 16 Transplantationsgesetz erfüllt sein: Die Lebererkrankung, darf nicht rückbildungsfähig und muss fortschreitend und lebensbedrohlich sein, es darf keine akzeptable Behandlungsalternative und keine Kontraindikation für eine Transplantation bestehen. Genetische Erkrankungen sind eine Indikation für eine Lebertransplantation, wenn der genetische Defekt vorwiegend in der Leber auftritt und die Erkrankung durch die Transplantation korrigiert werden kann.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung zeigen die besten Überlebensraten nach einer Lebertransplantation, während bei Krebspatienten die tumorbedingte Langzeitmortalität ein Problem darstellt. Als primäre Indikationen zur Lebertransplantation beim Malignom steht das HCC in Zirrhose an erster Stelle. Seltene Indikationen können Metastasenlebern von Patienten mit NET sein. Für eine Lebertransplantation kommen NET-Patienten in Frage, die multiple oder diffuse Lebermetastasen aufweisen und nicht durch Bio- oder Chemotherapie behandelt werden können. Der Primarius sollte R0 reseziert worden sein.

Heute werden postmortale Spenderorgane in Deutschland vornehmlich nach dem funktionellen Zustand alloziert. Dazu wird der MELD-Score (*MELD = Model of End Stage Liver Disease*) verwendet. Er berechnet sich aus Serumkreatinin-, Bilirubin- und INR-Wert. Problematisch für NET-Patienten ist, dass diese Patienten oft einen niedrigen MELD-Score aufweisen und daher als nicht dringlich für eine Lebertransplantation eingestuft werden und es während einer langen Wartezeit zum weiteren Tumorprogress und im weiteren zur chirurgischen Inkurabilität kommen kann.

Einen interessanten Ausweg für den Mangel an Spenderorganen bietet die Lebendspende von Angehörigen. Der wichtigste Vorteil der Lebendspende ist, dass der optimale Transplantationszeitpunkt für den Patienten individuell festgelegt werden kann. Weitere Vorteile der Lebendspende sind: eine Reduktion der Wartezeit, die Qualität des Spenderorgans, die minimale kalte Ischämiezeit, keine Ausschöpfung des Spenderpools und möglicherweise eine verbesserte Compliance und soziale Kontrolle des Empfängers. Klarer Nachteil ist das Risiko für den Spender. In Deutschland schwankt der Anteil an Lebendspenden bei Lebertransplantationen seit 1998 jährlich zwischen ca. 3 und 12%.

Bei primären hepatischen neuroendokrinen Tumoren (*PHNEC*) wurden allerdings bei sehr geringer Fallzahl mit Lebertransplantationen durchweg schlechte Erfahrungen gesammelt. Diese Patienten kommen also für eine Lebertransplantation nicht in Frage.

Welcher Patient profitiert nun von einer Lebertransplantation? Junge Patienten (*<50 Jahren*), deren Primärtumor im Dünndarm oder in der Lunge lokalisiert ist – und deren Leber nicht-resektable Metastasen mit hoher Tumorlast aufweist. Negative prognostische Faktoren sind hohes Alter (*>50 Jahre*) und extensive vorausgegangene Operationen. Zur Indikation einer Lebertransplantation gelten für Patienten mit Lebermetastasen die Mazzaferro- oder Mailand-Kriterien (2007).

Am Universitätsklinikum Jena machen Malignome etwa 20% der Indikationen zur Lebertransplantation aus. Die Lebendspende wird in Jena wieder seit 2004 durchgeführt und kommt bei Malignomen deutlich häufiger zum Einsatz als bei anderen Erkrankungen. ■

Kontakt & Impressum

Zentralklinik Bad Berka GmbH
Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka

Prof. Dr. D. Hörsch
PD Dr. P. Grabowski

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.**