

Neuroendokrine Tumoren: Präsentation, rationelle Diagnostik und Therapieleitlinien

PD Dr. Marianne Pavel, Medizinische Klinik 1 mit Poliklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Die Inzidenz neuroendokriner Tumoren liegt bei 0.5-3/ 100000 Einwohner. Die Tumore haben ihren Ursprung im diffusen neuroendokrinen System und treten überwiegend im gastroentero-pankreatischen System auf. Meist handelt es sich um hoch-differenzierte neuroendokrine Tumore (NET) bzw. neuroendokrine Carcinome (NEC) mit langsamem Tumorwachstum, wobei eine große Variabilität des Tumorverlaufs besteht. Charakteristisch ist bei malignen NET eine Metastasierung in die Leber. **Klinisch** lassen sich NET in funktionell aktive und funktionell inaktive Tumoren unterteilen. Funktionell aktive Tumore rufen durch unkontrollierte Sekretion von speziellen Peptiden oder biogenen Aminen in die Blutbahn charakteristische klinische Syndrome hervor. Serotonin-sezernierende Tumoren verursachen das Karzinoid-Syndrom mit Flushanfällen und/oder Diarrhoen. Das Insulinom ist durch Symptome der Hypoglykämie und Neuroglukopenie gekennzeichnet, Gastrinome durch therapierefraktäre Ulzera und Diarrhoen, VIPome durch ausgeprägte wässrige Diarrhoen. Das Auftreten eines Erythema necrolytica migrans mit einem D. mellitus ist richtungsweisend für ein Glukagonom, während das äußerst seltene Somatostatinom vermutlich kein Syndrom hervorruft, und ebenso wie funktionell inaktive Tumoren entweder im Rahmen bildgebender Untersuchungen zufällig entdeckt wird oder infolge unspezifischer Beschwerden. Die Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung bedingt die limitierte Anzahl aussagekräftiger kontrollierter Studien. Leitlinien der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) geben einen Überblick über aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von NET, die im Folgenden Berücksichtigung finden. Die **biochemische Diagnostik** umfasst die Bestimmung spezifischer Marker (z.B. Insulin, Gastrin, Glukagon, VIP u.a.) bei klinischem Verdacht auf ein entsprechendes Syndrom. Bei V.a. Insulinom sichert der Nachweis einer Insulin/Glucose Ratio von >0.3 ($\mu\text{U/ml/mg\%}$) im 48-72 h Fastentest die Diagnose. Ein Gastrinom ist gesichert bei gastrischem pH <2.5 und Serumgastrinspiegeln >1000 pg/ml, oder $\Delta\text{Gastrin} >200$ pg/ml im Sekretintest. Das Karzinoid-Syndrom wird durch Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 h Urin unter Einhaltung diätetischer Maßnahmen gesichert, während die Bestimmung von Serotonin selbst wegen Störanfälligkeit der Meßmethode von untergeordneter Bedeutung ist. Der bedeutendste allgemeine Tumormarker ist Chromogranin A (CgA), ein Glykoprotein, das in neuroendokrinen Tumorzellen synthetisiert und in die

Blutbahn sezerniert wird. Erhöhte CgA-Spiegel werden bei 70-90% der Patienten mit NET gefunden. Die Höhe des CgA- Spiegels variiert interindividuell stark, es besteht eine Korrelation zur Tumormasse. CgA ist hilfreich bei der Diagnosestellung und als Tumorverlaufparameter, sollte dagegen nicht als genereller Screeningmarker ohne Tumornachweis eingesetzt werden. Falsch positive Ergebnisse bei Einnahme von PPI, chronischer Niereninsuffizienz und chronisch atrophischer Gastritis sind zu berücksichtigen. Aufgrund der hohen Sensitivität (80-90%) und der Möglichkeit der Ganzkörperdarstellung, verbunden mit der Prädiktion des Ansprechens auf Somatostatinanaloga (SSA) und SSA-gekoppelte Radionuklide stellt die ^{111}In -Octreotid-szintigraphie das **bildgebende Verfahren** der ersten Wahl bei funktionell inaktiven und aktiven Tumoren (Ausnahme: Insulinom) dar. Bei positivem Octreotid-Szintigramm dienen MRT und CT der genaueren morphologischen Erfassung von Primarius und Lebermetastasen, die auch im Verlauf mit konventioneller Bildgebung beurteilt werden. Bei funktionell aktiven kleinen EPT (Insulinom, Gastrinom), insbesondere auch zum Nachweis von EPT im Rahmen einer MEN-1, ist der endoskopische Ultraschall das Verfahren der 1. Wahl. Der zusätzliche Einsatz der Positronenemissionstomographie unter Verwendung von ^{11}C -5-Hydroxytryptophan, ^{18}F -L-dopa und ^{18}F FDG (bei weniger gut differenzierten oder fortgeschrittenen Tumoren), auch in Kombination mit CT (PET-CT) ist abhängig von der Verfügbarkeit (bisher beschränkt auf wenige Zentren) und zukünftig den Kosten, verbunden mit dem noch ausstehenden Nachweis einer Kosten-Nutzen-Effizienz. Die **Therapie** richtet sich nach der funktionellen Aktivität, der Tumorlokalisierung, Ausmaß der Metastasierung, Differenzierungsgrad und Wachstumsdynamik des Tumors. Die chirurgische Resektion des Tumors stellt das primäre Therapieziel dar. Ausgewählte Patienten mit hepatischen Metastasen können von einem operativen „debulking“, einer Embolisation oder anderen ablativen Verfahren profitieren. Nicht kurativ-resektable Patienten werden systemisch und interventionell behandelt. Aufgrund multimodaler Therapiekonzepte ist eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten erforderlich. Funktionell aktive Tumoren, wie das Karzinoid-Syndrom, werden symptomatisch mit Somatostatinanaloga (z.B. Octreotid LAR bzw. Lanreotid (bisher nicht in Deutschland für NET zugelassen) und/oder alpha-Interferon behandelt. Von den endokrinen Pankreastumoren (EPT) werden VIPOME und Glukagonome symptomatisch mit Somatostatinanaloga (SSA) behandelt, das Insulinom spricht aufgrund des SSTR-Status nur in 50% der Fälle an, und wird alternativ mit Diazoxid behandelt. Therapie der Wahl beim Gastrinom ist die hoch dosierte Therapie mit PPI. Nicht funktionell aktive Tumore werden bei stabilem Tumorbefund aufgrund der Tendenz zu spontanen Wachstums-

stillständen nicht behandelt (Proliferationsindex in der Regel $<2\%$, Tumornachsorge alle 3 Monate im ersten Jahr).

Bei langsamem Wachstum von intestinalen oder pankreatischen Tumoren kann ein Therapieversuch mit SSA oder Interferon-alpha aus antiproliferativen Gründen initial unternommen werden. Der antiproliferative Stellenwert von SSA ist jedoch noch unklar und wird in laufenden placebo-kontrollierten Studien überprüft. In prospektiven Studien bei heterogenem Patientengut liegt die Rate partieller Remissionen $<5\%$, Wachstumsstillstände wurden bei ca. 25% der Patienten erzielt. Die Wirksamkeit unterschied sich nicht von der einer alpha-Interferon (IFN)-Therapie bzw. Kombinationstherapie von IFN und SSA. Die Rate partieller Remissionen wird aus verschiedenen nicht-kontrollierten Studien für IFN mit etwa 11% angegeben. Der langfristige Einsatz von IFN ist limitiert durch Nebenwirkungen. Bei Nicht-Verträglichkeit kann pegyliertes IFN empfohlen werden, dieses ist jedoch bei NET bisher nicht offiziell zugelassen. Bei Progredienz der Erkrankung kann bei pos. Somatostatin-Rezeptorstatus eine metabolische Therapie mit ^{90}Y -DOTATOC oder ^{177}Lu -Lutetium-DOTATATE durchgeführt werden. Selten (z.B. KI gegen Chemotherapie) wird diese Therapie als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Kurzzeitige Remissionsraten liegen bei heterogenem Patientengut in nicht kontrollierten Studien bei 25-30%, Wachstumsstabilisierungen bei 50%. Es besteht bisher keine offizielle Zulassung für diese Therapie, Publikationen zu Langzeiterfahrungen stehen aus (cave Niereninsuffizienz und Myelotoxizität im Verlauf).

Progrediente neuroendokrine Carcinome des Pankreas dagegen werden mit einer Streptozotocin-basierten systemischen Chemotherapie, in Kombination mit 5-FU und/oder Doxorubicin behandelt. Die partielle Remissionsrate liegt bei etwa 40%. Dagegen existiert für NEC des Gastrointestinaltrakts (Magen, Duodenum, Ileum, Colon, Rektum) derzeit kein effizienter Ansatz einer systemischen Chemotherapie. Die sehr seltenen schlecht differenzierten NEC mit rascher Tumorprogression werden unabhängig von ihrer Lokalisation mit Cisplatin und Etoposid therapiert, die Remissionsraten liegen bei 42 bis 67%, sind jedoch von kurzer Dauer.

Neue Therapieoptionen haben ihren Stellenwert bei Versagen der o.g. Therapien oder im Rahmen von Studien in der frühen Behandlung von NET. Sie umfassen Angiogeneseinhibitoren (Bevacizumab, PTK787) und verschiedene Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Sunitinib und Gefitinib, sowie den kombinierten Einsatz mit pegyliertem IFN bzw. dem Chemotherapeutikum Temozolomid im Rahmen von klinischen Phase II Studien. Groß angelegte, randomisierte Studien sind erforderlich, um den potentiellen klinischen Benefit dieser Substanzen, auch im Vergleich zu etablierten Therapien, zu evaluieren.