



NET-NEWS Letter

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR KOLLEGINNEN UND KOLLEGEN

DEZEMBER · 2014

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

wir freuen uns sehr, Ihnen nach längerer Pause wieder eine Ausgabe unseres NET-NEWS Letters zusenden zu können. In dieser Ausgabe haben wir Berichte von der ENETS-Konferenz, dem ASCO und einem Symposium über den besonderen neuroendokrinen Tumor für Sie zusammengefasst. Sicherlich ist das viel Information auf einmal, aber vielleicht eignet sich diese Ausgabe besonders zum Nachlesen, wenn Ihnen die Diagnostik und Therapie eines Patienten mit einer neuroendokrinen Neoplasie Kopfzerbrechen bereitet.

Wer onkologische Patienten betreut und auf ihrem Weg begleitet, weiß, dass die Wahl der richtigen Therapie sich oft nicht voraussagen lässt, sondern sich oft erst nachträglich erweist. Im Bereich der Nuklearmedizin ist eine individuelle Diagnose und Therapie im Rahmen des THERANSOTICS Konzeptes zunehmend etabliert. Die Auswertung von 1100 Patienten, die an unserem Zentrum mittels Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie behandelt wurden, zeigen einen deutlichen Vorteil des stabilen Krankheitsverlaufs und des Überlebens gegenüber nicht selektionierten Patienten auf. Unsere Anstrengungen in den nächsten Jahren werden sich darauf fokussieren, auch für nicht nuklearmedizinische Therapieformen prädiktive Marker zu finden.

Im nächsten Jahr dürfen wir Sie auch zu der Herbsttagung des deutschen neuroendokriner Tumor Registers nach Weimar einladen. Die Tagung wird in Verbindung mit einem Forschungssymposium voraussichtlich Mitte September stattfinden. Sie werden rechtzeitig eine Einladung erhalten.

Wir danken Ihnen für das in uns gesetzte Vertrauen bei der gemeinsamen Behandlung unserer Patienten. Wir wünschen Ihnen und Ihrer Familie ein frohes Weihnachtsfest und ein gutes neues Jahr.

Mit herzlichen Grüßen aus Bad Berka

INHALT

Neues von der Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Gesellschaft (ENETS) 2014	02
Neues vom ASCO 2014	10
Der »besondere« Neuroendokrine Tumor: Diagnose und Therapie	11



Verbundenes Unternehmen der



RHÖN-KLINIKUM
AKTIENGESELLSCHAFT

Dieter Hörsch

Merten Hommann

Richard Baum

Alexander Petrovitch

Neues von der Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Gesellschaft (ENETS) 2014

Manal Sayeg und Dieter Hörsch

Vom 5. bis 7. März 2014 fand in Barcelona die 11. Jährliche Konferenz der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Society (ENETS) mit mehr als 1.400 Besuchern statt. Schwerpunkt war auch in diesem Jahr Diagnose und Therapie neuroendokriner Neoplasien.

Pathologische Einteilung

Am Anfang standen Vorträge zur feingeweblichen Diagnose von neuroendokrinen Neoplasien. Diese basiert grundlegend auf der Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit mit dem Antikörper Ki67, dem sogenannten Ki67 Index. J.Y. Scoazec aus Frankreich beschäftigte sich in seinem Vortrag mit der Frage, ob es nicht sinnvoller wäre, die Grenzen für Ki-67 neu zu definieren.

In den letzten Jahren hat die Europäische neuroendokrine Tumor Society (ENETS) grundlegende Empfehlungen für eine standardisierte pathologische Diagnose und Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren (NEN) des gastroenteropankreatischen Systems entwickelt. Diese sind Teil der WHO Klassifikation für Tumoren des Verdauungssystems von 2010 sowie der TNM-Klassifikation der Union für internationale Krebskontrolle. Das Gradingssystem basiert dabei auf die Proliferationsrate, die nach Anzahl der Mitosen im 10 HPF oder der Mitoserate (Mitosen per 2mm² Gesichtsfeld). Zudem wird der Ki-67 Index hinzugezogen, dabei werden neuroendokrine Neoplasien des Gastroenteropankreatisches Systems (GEP-NENs) in gut und schlecht differenzierte Neoplasien unterteilt. Zu den gut differenzierten Neoplasien zählen G1 (Ki67 bis 2%) und G2 (Ki67 2–20%). Schlecht differenzierte Neoplasien sind G3 (Ki67 >20%), Jean-Yves Scoazec deutete an, dass die Grenzen zwischen G1 und G2 bei pNETs von einem Ki67 Index von 2% auf 5% angehoben werden sollte, zudem ist es sinnvoll, zwischen einem low G2 (ki67 2–10%) und einem high G2 (Ki67 10–20%) zu differenzieren. G3 Tumore könnten, laut Scoazec, eine heterogene Untergruppe der neuroendokrinen Neoplasien im Hinblick auf Diagnose,

Prognose und Behandlung bilden. Künftige Klassifikationen könnten G3 Tumore mit einem Ki-67 von 20–30% als gut differenzierte neuroendokrine Neoplasien, ein Ki67 Index zwischen 30% und 50% als großzellige neuroendokrine Karzinome und von über 70% als kleinzellige neuroendokrine Karzinome abbilden. (Abbildung 1)

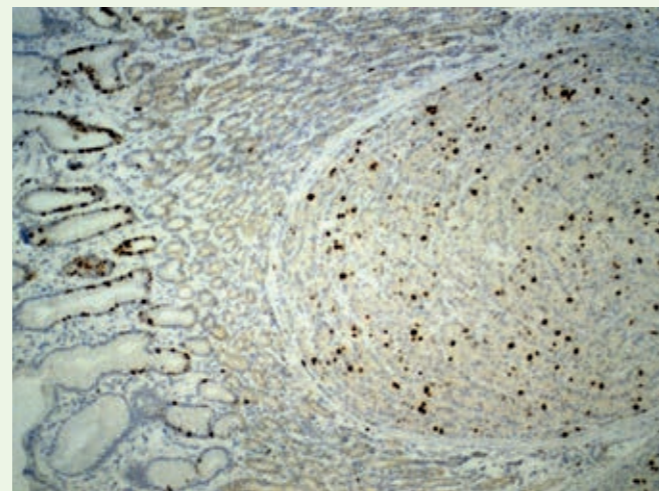


Abbildung 1: Darstellung der Proliferationsrate in einem neuroendokrinen Tumor. Die braunen Punkte stellen die wachsenden Zellen dar, am linken Bildrand sind Zellen der normalen Darmwand ebenfalls als wachsend dargestellt, hier ist die Wachstumsgeschwindigkeit höher als in dem Tumor

Gut versus schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome

D. Mandair führte aus, dass die Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien auf die morphologische, Klassifikation und dem Grading basiert. Demnach beginnen die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome (NEC) ab einem Proliferationsindex von 20%. Allerdings existiert eine Sonderform der schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome, die als gut differenzierte neuroendokrine Karzinome eingeordnet werden. Die Gruppe am Royal Free Hospital in London identifizierte eine Subgruppe von gut differenzierten NECs, die hauptsächlich dem Pankreas zugeordnet werden können. Diese Subgruppe weist auch häufiger eine Chromogranin A Erhöhung im Serum auf als

die schlecht differenzierten NECs und sind häufiger in der Somatostatinrezeptor PET-CT positiv als im FDG-PET-CT. Diese Tumore werden im Royal Free Hospital nicht mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt, sondern mit Streptozotocin, lokal ablativen Therapien, Somatostatinanaloga, Everolimus, oder Sunitinib. Retrospektiv zeigte sich ein deutlich besseres Überleben dieser Subgruppe als das der G3 NECs. Eine Somatostatinrezeptor-PET-CT sollte bei diesen Patienten durchgeführt werden, um die Indikation einer Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie zu überprüfen.

Ein Bluttest aus Yale zur Detektion und Überwachung von Patienten mit NET

Es existiert keine objektiverbare Methode, die ermöglicht, eine Prognose der NEN zu errechnen. Eine Arbeitsgruppe um Irvin Modlin aus Yale konstruierte ein Nomogramm (Modlin Score), um eine bessere Vorhersage über die Prognose neuroendokriner Neoplasien machen zu können. Die Arbeitsgruppe verwendete Daten von über 20.000 Patienten (SEER-Datenbank), um ein Nomogramm mit 15 Variablen erstellen zu können. Sie integrierten in das Nomogramm Faktoren wie das Alter, Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit, Symptome, den Harn- 5-Hydroxyindolessigsäure-Spiegel (5-HIES), den Chromogranin-A-Serumspiegel, die Leberwerte, die Tumorgöße und -invasion, das Metastasierungsverhalten, die Histologie, den Ki-67-Index, das Vorhandensein eines Hedgesyndroms und die bisher erfolgten Therapien (Operation? Therapie mit langwirksamen Somatostatin Analoga). Der Modlin-Score ermöglicht eine objektive Beurteilung der Prognose, ein Score unter 75 deutet auf eine gute Prognose hin, wobei ein Score von über 95 eine schlechte Prognose andeutet. Irvin Modlin stellte dar, dass Chromogranin A der bisher einzig sinnvolle Biomarker zur laborchemischen Tumorverlaufskontrolle ist, die Interpretation erfolgt dabei anhand des oberen Grenzwertes und kann in Abhängigkeit der angewendeten Assays um bis zu 25% variieren. Schwierig ist es, einen niedrigen oder gar normalen Chromogranin A-Wert in der klinischen Praxis zu deuten. Zur Verbesserung der Tumordiagnostik bzw. des -verlaufes entwickelte eine Arbeitsgruppe in Yale um I. Modlin eine PCR-basierte Blutanalyse zur molekularen Signatur von neuroendokrinen Tumoren. Dabei konnten 51 signifikant erhöhte Transkriptionsmarker identifiziert werden. Ein molekularer Test hat vergleichend

zur Chromogranin-A-Serumbestimmung eine signifikant höhere Spezifität und Sensitivität. Mit den integrierten 51 Genen ist es möglich, ein breites Spektrum abzudecken. Daher ist der von I. Modlin entwickelte Test wirkungsvoll. Zukünftige Studien werden untersuchen, ob die Testergebnisse dieses PCR-gestützten Testes das Grading oder gar die Therapieansätze neuroendokriner Neoplasien verändern wird. Unklar ist noch, ob der Test im Rahmen von Frühdetektionen von neuroendokrinen Neoplasien eingesetzt werden kann. Zur Beurteilung der Prognose und eines Therapieerfolges kann er jedoch bereits eingesetzt werden. Untersuchungen an Patienten, die sich einer Operation unterzogen, ergaben eine gute Aussagekraft des Testes über die Tumormasse. Auch bei Patienten mit normalem Chromogranin A ist der Bluttest zu 95% positiv. Anmerkung: Dieser Test wird zur Zeit in den USA zur Früherkennung von neuroendokrinen Neoplasien angepriesen und entsprechend heftig in den dortigen Selbsthilfegruppen diskutiert. Zur Zeit werden jedoch mehrere Studien, an denen auch Bad Berka beteiligt ist, durchgeführt um herausfinden, wie wertvoll der Test in der klinischen Praxis ist.

Nuklearmedizinische Bildgebung

Das Akronym Theranostics verkörpert die Unzertrennlichkeit von Diagnose und Therapie, die eine personalisierte Behandlung von Krankheiten für eine bestimmte Person ermöglichen.

L. Bodei führte in seinem Vortrag aus, dass die heute verfügbare bildgebende Diagnostik in der Lage ist, neuroendokrine Neoplasien frühzeitig zu detektieren. Die Verwendung molekularer Zielstrukturen entweder mit diagnostischen Radionukliden (z.B. Positronen oder Gammastrahler) oder mit therapeutischen Radionukliden erlaubt die Diagnose und danach die Therapie der Krankheit. Die ⁶⁸Gallium-Somatostatinrezeptor PET/CT ist sensitiv und spezifisch für neuroendokrine Tumoren und ist besonders geeignet zur Verlaufskontrolle. Gleichzeitig ist die Somatostatinrezeptor PET-CT von großem theranostischen Wert, da sie bei der Indikationsstellung zur Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie mit Somatostatinanaloga maßgeblich ist, indem sie erlaubt, die Rezeptordichte semi-quantitativ durch Messung

FORTSETZUNG VON SEITE 3

der SUV (Standardized Uptake Value) zu bestimmen. Es gibt bisher keinen Konsens unter den verschiedenen Zentren hinsichtlich der Standardisierung des ⁶⁸Gallium PET/CT. Neue Methoden stellen Somatostatinrezeptorantagonisten dar, die nicht internalisieren und eine bessere Tumorabbildung und Therapie erlauben. Andere Liganden wie GLP-1 Agonisten oder der CXCR4 Antagonist erweitern die funktionelle Bildgebung. Nomogramme, die verschiedene Information über Tumormarker, Tumortranskripte und funktionelle Bildgebung zusammenfassen, können die Prognose und daher die Therapieentscheidungen in Zukunft beeinflussen.

Welche Rolle spielt die funktionelle Bildgebung?

Kombiniert man die Magnetresonanztomographie (MRT) mit der Positronenemissionstomographie (PET) erhöht sich die diagnostische Wertigkeit beider Untersuchungsmethoden. Dabei bietet die PET-MRT im Vergleich zum PET-CT einen deutlich besseren Weichteilkontrast der inneren Organe, Muskulatur und des Gehirns bei geringerer Strahlenbelastung. Die Verbindung des Somatostatinrezeptor-PET mit der CT oder der MRT führt zu einer deutlichen Erhöhung der Sensitivität. Wenn die Bildgebung jedoch nicht typisch für neuroendokrine Tumore bleibt, kann die selektive Ateriographie mit einer Sensitivität von 65% Metastasen von kleiner als 5 mm visualisieren.

Funktionale Bildgebung mittels FDG-PET/CT

Die Bildgebung von neuroendokrinen Neoplasien kann schwierig sein und wird oft durch die Verfügbarkeit entsprechender Apparaturen limitiert. Eine Ganzkörperbildgebung, wie sie zur Detektion diffuser Metastasen benötigt wird, ist mit CT oder MRT kaum sinnvoll. Zudem ist eine Aussage über die Funktionalität nicht möglich. Der Standard einer funktionellen Bildgebung neuroendokriner Tumoren ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) mit ¹¹¹In-DTPA-Octreotid, mit der höchsten Affinität für den Subtyp 2 des Somatostatin-Rezeptors (SSTR) der GEP-NET-Zellen, jedoch ist die Verfügbarkeit nicht zuletzt wegen der hohen Herstellungskosten, der Halbwertszeit und der daraus resultierenden Untersuchungsdauer begrenzt. Die ⁶⁸Gallium-DOTA-NOC PET-CT zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit zur Detektion des Primärtumors sowie der Metastasen. Bei gut differenzierten

neuroendokrinen Neoplasien hat das ¹⁸F-FDG-PET eine geringe Sensitivität aufgrund des geringen Stoffwechselmetabolismus bzw. der geringen Proliferationsrate. Duale Tracer in der funktionellen Bildgebung der neuroendokrinen Neoplasien mit ⁶⁸Gallium DOTANOC und ¹⁸F-FDG-PET-CT scheinen ein guter Ansatz zur Verbesserung der funktionellen Tumorbildgebung zu sein, da verschiedene Aspekte der Tumorbiologie (SSTR-Bildgebung und Glukosestoffwechsel) berücksichtigt werden und sich ergänzen. So können Tumoren mit niedrigem Somatostatinrezeptorbesatz oder geringen Glukosestoffwechsel in einer Untersuchung erfasst und Entdifferenzierungen des Tumors frühzeitig erkannt werden. FDG PET averse neuroendokrinen Tumor weisen eine schlechtere Prognose auf als nicht-averse Neoplasien.

Die Wertigkeit von Chromogranin A als Tumormarker

A. Tesselaar aus den Niederlanden beschäftigte sich mit dem Nutzen des Chromogranin A. Chromogranin A ist ein Bestandteil neuroendokriner und endokriner Zellen. Im Rahmen der Hormonsekretion wird es Co-sezerniert und kann in der Zirkulation nachgewiesen werden. Chromogranin-A-Nachweismethoden weisen verschiedene Teile des Chromogranin A Peptids nach. Daher unterscheiden sich die drei zugelassenen Testmethoden in der Spezifität und Sensitivität. Chromogranin A ist ein geeigneter Tumormarker zur Verlaufskontrolle, jedoch aufgrund der fehlenden Spezifität nicht zur Diagnosestellung geeignet und sollte nicht im Rahmen eines Tumorscreenings angewendet werden. Ein erhöhter Chromogranin-A-Serumspiegel kann ebenfalls bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (Lungenkrebs, Brust- oder Vorsteherdrüsenkrebs, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Magenschleimhautentzündung und Bluthochdruck) bzw. durch Medikamenteneinnahme (vor allem Magenmedikamente, die Protonenpumpeninhibitoren) nachgewiesen werden. Daher ist Chromogranin A nicht Suchtestgeeignet, da falsch positive Messungen zu unnötigen Untersuchungen führen. So kann die Pausierung eines Medikamentes zur Normalisierung der Chromogranin A Spiegel führen, wenn diese vorher erhöht waren. Für schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome sollte Chromogranin A jedoch nicht zur Tumorverlaufskontrolle verwendet werden. Insgesamt ist Chromogranin A der momentan beste Tumormarker für neuroendokrine Neoplasien, wenn die

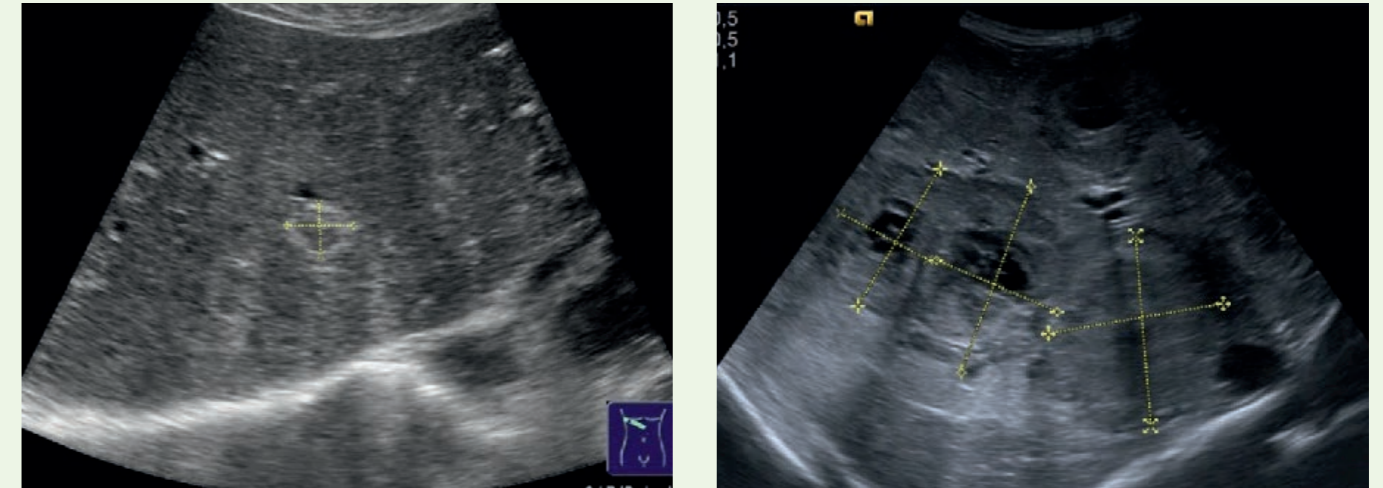


Abbildung 2: Darstellung von kleinen (links) und größeren (rechts) Metastasen im Ultraschall

zahlreichen Einschränkungen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität beachtet werden. Die Höhe des Chromogranin-A-Serumspiegels korreliert in gewisser Weise mit der Tumorlast.

Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren

In die Leber metastasieren neuroendokrine Neoplasien am häufigsten. Zumeist werden sie gleichzeitig mit dem Primärtumor diagnostiziert und sind oft diffus und bilobär. Für die Therapieplanung ist es essentiell, das genaue Ausmaß der Metastasen radiologisch zu bestimmen, wobei verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Die Leberzonographie bietet eine schnelle nichtinvasive Methode und sollte als primär diagnostisches Verfahren eingesetzt werden. Oft sind die Lebermetastasen hyperechogen und zeigen (Abbildung 2)

sich in der Farbdopplersonographie mit verstärktem Blutfluss. Die Kontrastmittelzonographie ermöglicht die Detektion von kleinen Metastasen mit hoher Spezifität und Sensitivität. Die ultraschallgezielte Feinnadelpunktion der Leber erlaubt eine schnelle und komplikationsarme Gewebegewinnung. Die Computertomographie ist gut verfügbar und nicht untersucherabhängig. Aufgrund des Kontrastmittelverhaltens der Metastasen neuroendokriner Neoplasien mit schneller Kontrastmittelaufnahme sollte die arterielle Phase sehr früh gefahren werden. In der arteriellen Phase weisen sie ein stark homogenes Enhancement auf und bleiben in der portal-venösen Phase hyperdens (Abbildung 3)

WEITER AUF SEITE 6

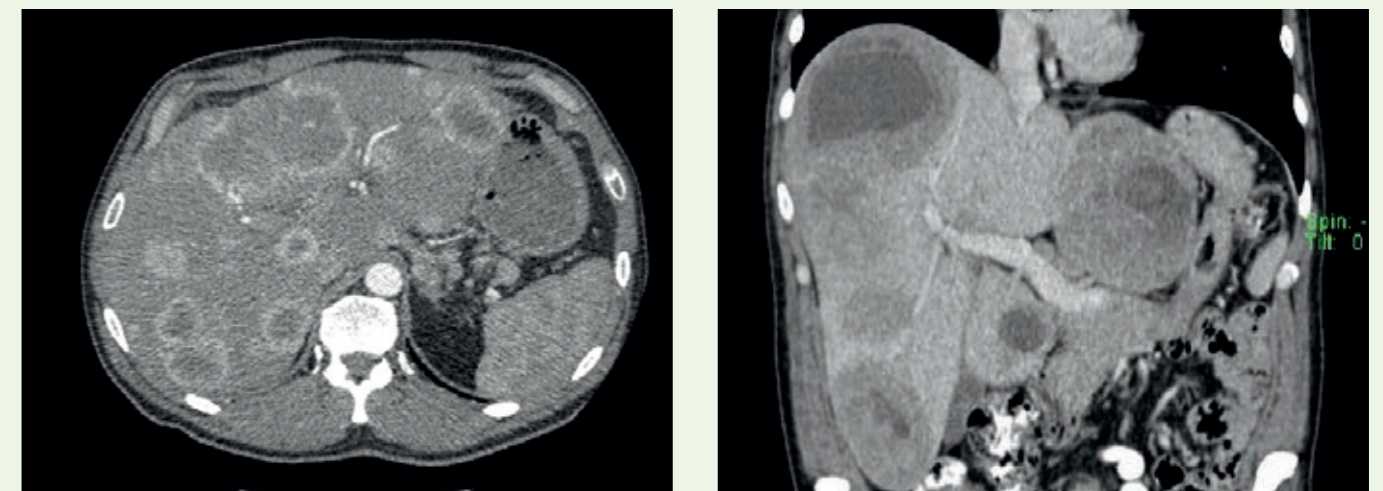


Abbildung 3: Lebermetastasen in einer frühen Kontrastmittelpphase (links) und portal-venösen Kontrastmittelpphase (rechts) im mehrzeiligen CT abgebildet. Es werden zwei unterschiedliche Patienten gezeigt.

FORTSETZUNG VON SEITE 5

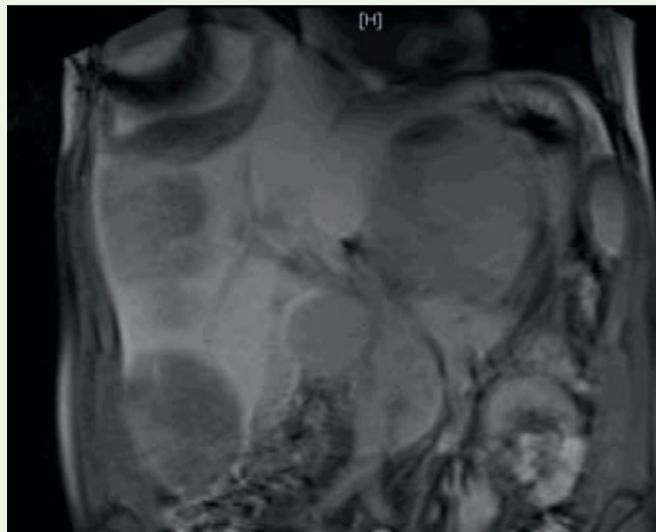


Abbildung 4: Darstellung von Lebermetastasen im MRT, gleicher Patient wie Abbildung 3 rechts.

und können ein Wash-out Phänomen aufweisen. Beim Vorliegen einer Steatosis hepatis können die Läsionen isobis hypodens sein. Eine hohe Tumormasse führt oft zu einem Verlust der Hypervaskularisierung im CT oder MRT. Daher sollte im Rahmen der Tumornachsorge die Lebergesamgröße bestimmt werden.

Die Magnetresonanztomographie ist besonders geeignet für den Nachweis kleiner Lebermetastasen endokriner Tumore. Zystische Metastasen können gut im MRT dargestellt werden (Abbildung 4). Neu aufgetretene Zysten in der Verlaufsbeobachtung von Neuroendokrinen Neoplasien sollten als Metastasen betrachtet werden, eine Biopsie sollte in zweifelhaften Fällen durchgeführt werden. Auch in nicht eindeutigen Fällen, bei zwei möglichen Primärtumoren oder nicht typischen Verhalten in der Bildgebung kann die feingewebliche Sicherung durch Biopsie helfen.

Wie sinnvoll kann die WHO Klassifikation und das TNM System für die Klassifikation von rektalen neuroendokrinen Neoplasien eingesetzt werden?

L. Pescatori aus Italien setzte sich in seinem Vortrag mit der WHO Klassifikation und dem TNM Staging System für rektale Neuroendokrinen Neoplasien auseinander (Abbildung 5). In einer retrospektiven Analyse mit 109 eingeschlossenen Patienten konnte er, wie erwartet, eine gute Prognose bei neuroendokrinen G1-Neoplasien des Rektums dokumentieren, wobei ein lokalisierendes

Colon & Rectum

T Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung T1a Tumor kleiner als 1cm in größter Ausdehnung T1b Tumor 1 cm bis 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perirektales Fettgewebe
T4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe

Grading

Grad	Mitosezahl (10 HPF)*	Ki-67 Index (%)**
G1	<2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Abbildung 5: TNM und Grading der neuroendokrinen Neoplasien des Colons und Rektums

T1-Stadium den wichtigsten Prädiktor für ein gutes Überleben darstellt. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte einen hochdifferenzierten G1, während G2 und G3 Tumore seltener vertreten waren. Zu beachten ist jedoch, dass ein rein mukosaler Tumor des Rektums mit einer Größe von mehr als einem Zentimeter metastasieren kann, eine endoskopisch gestützte Ultraschalluntersuchung ist unabdingbar (Abbildung 6).

Ein neues Grading System für Neuroendokrine Neoplasien der Lunge

Guido Rindi aus Italien stellte dar, dass die aktuell gültige WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2004 bezüglich der prognostischen Relevanz neuroendokriner Neoplasien der Lunge neu überarbeitet werden sollte. Gegenwärtig definiert die WHO-Klassifikation das Grading der neuroendokrinen Neoplasien der Lunge anhand der Mitoserate und Anzahl der Nekrosen. Typische Karzinoide (TC) sind niedrig maligne und haben eine gute Prognose, atypische Lungenkarzinoide (AC) weisen ein aggressiveres Verhalten auf. Großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) und kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) gehören zu den hochmalignen Tumoren und haben eine sehr schlechte Prognose. Während der Ki-67-Index in der WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien des Bauchraumes Berücksichtigung findet und für die Prognose

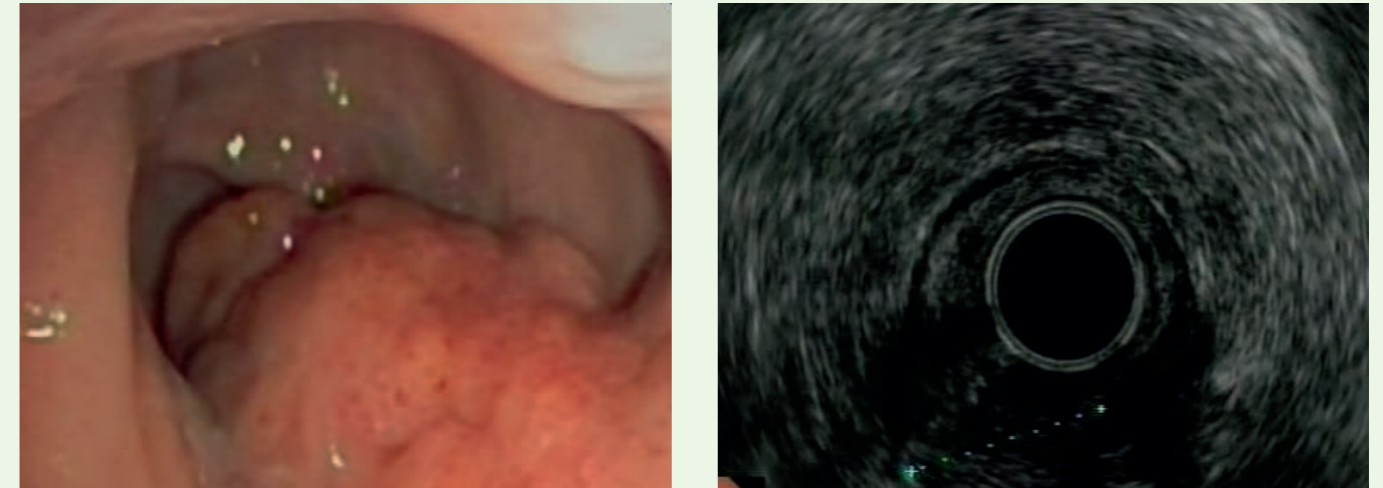


Abbildung 6: Rektale neuroendokrine Neoplasie, links endoskopisches Bild, rechts endosonographische Tiefenausdehnung und Messung.

und Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt, ist seine Rolle in der aktuellen WHO-Klassifikation nicht etabliert. Sowohl das morphologische Bild (Mitosen und Nekrosen) als auch die molekulare Ebene der Zellproliferation (Ki-67-Antigen) sind wichtige Prädiktoren für das Tumorverhalten. Daher ist eine neue WHO-Klassifikation mit Berücksichtigung beider Parameter notwendig. Eine kombinierte Beurteilung von Nekrosen, Mitosen und dem Ki-67-Index ermöglicht eine bessere Prognoseerhebung aufgrund der Einbeziehung der molekularen Veränderungen, morphologischen Merkmale und des klinischen Verhaltens des Tumors.

Überleben als eine Funktion der Anzahl von Therapien in Patienten mit gut differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

A. Berdelou beschäftigte sich in ihrem Vortrag mit dem Gesamtüberleben als Funktion der Anzahl der Therapien bei Patienten mit gut differenzierten (WDpNET). In einer Studie wurden 92 Patienten mit einem gut differenzierten neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse untersucht, die eine Therapie bekommen hatten, wobei die Mehrzahl der Patienten eine Streptozotolin basierte Chemotherapie erhielten. Die Häufigkeit toxischer Nebenwirkungen (G2-G4) nahm mit Anzahl der verwendeten Therapien zu. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 5 Jahren, 16% der Patienten hatten therapiebedingt schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Als schwere Nebenwirkungen wurden Nieren- und Herzversagen dokumentiert. Chronisches Nierenversagen trat nach Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie,

Chemotherapie, lokaler Therapie oder molekularer Therapie auf.

Progressionsfreies Überleben in Patienten, die mit Lanreotide behandelt wurden – die Daten der CLARINET Studie

Professor Martyn Caplin aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Neuroendokrinologie am Royal Free Hospital (London, Großbritannien) und leitender Prüfarzt der CLARINET Studie berichtete über die aktuellen Ergebnisse. In dieser multinationalen Studie waren 204 Patienten mit einem gut oder moderat differenzierten (G1-G2), nicht funktionellen neuroendokrinen Tumor und einem Proliferationsindex (Ki67) von weniger als 10% sowie mit einem Somatostatinrezeptornachweis im in der Somatostatinrezeptorzintigraphie eingeschlossen worden. In der 96-wöchigen, randomisierten Studie erhielten die Patienten entweder 120 mg Somatuline Autogel® alle 28 Tage oder Placebo. Der Krankheitsprogress wurde unter Verwendung der RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien evaluiert, primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten hatte eine neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (45%) oder des Dünndarms (35%). 141 der eingeschlossenen Patienten hatten nach WHO-Stadieneinteilung einen G1- und 61 Patienten einen G2-Tumor. Unter der Therapie mit Lanreotide konnte nach 2 Jahren

FORTSETZUNG VON SEITE 7

eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 62% gegenüber der Placebogruppe gesehen werden. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Lanreotide-Arm (nach >27 Monaten) nicht erreicht und betrug im Placeboarm 18 Monate. Lanreotide zeigte ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 50% der eingeschlossenen Patienten im Lanreotide-Arm und bei etwa 23% der Patienten im Placeboarm auf, wobei Diarrhoe die häufigste Nebenwirkung darstellte. Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf die exzellente Wirkung der Somatostatinanaloga in Neuroendokrinen Neoplasien mit langsamen Wachstum und guter Differenzierung hin und sollten, sofern keine Remission erzielt werden muss, an erster Stelle des therapeutischen Algorithmus stehen.

Refraktäres Carcinoidsyndrom

Ivan Borbath stellte die Therapieoptionen bei refraktärem Carcinoidsyndrom vor. Das Carcinoidsyndrom wird durch die unregelmäßige Sekretion von Serotonin ausgelöst, meist durch neuroendokrine Neoplasien des Dünndarms oder der Lunge. In der Regel sind Lebermetastasen vorhanden. Die Carcinoid-Krise ist eine lebensbedrohliche Form des Carcinoid-Syndroms, die durch massive systemische Ausschüttung von bioaktiven Mediatoren aus dem Tumor bei Tumormanipulation (Biopsie/ Operation) oder bestimmten Narkotika ausgelöst werden kann. Somatostatinanaloga durchbrechen die vasomotorische Reaktion und sind die Therapie der Wahl. In Einzelfällen kann Interferon helfen. Beim refraktären, medikamentös nicht fuhrbaren Carcinoidsyndrom sollte die operative Tumormassenreduktion oder die Chemoembolisation der Leber zur Symptomkontrolle in Erwägung gezogen werden. Eine direkte Inhibition der Serotoninsynthese durch Telotristat Etipirat wird momentan in einer Phase III Studie untersucht. In Phase II Studien konnte bereits eine deutliche Senkung der Serotoninsynthese durch Thryptophan-Hydroxylase Inhibitor gezeigt werden. Eine größere Studie läuft bereits in mehreren Zentren weltweit, unter anderem auch in Bad Berka. Everolimus und der neue Somatostatinanaloga Pasireotid können ebenfalls in der Therapie des Carcinoidsyndroms eingesetzt werden.

Die Carcinoid-Herzkrankung (Hedinger Syndrom)

Joseph Davar hielt einen Übersichtsvortrag über die Pathogenese des Hedingersyndroms. Hohe Konzentrationen von Serotonin und anderer vasoaktiver Substanzen, die vom Tumor ausgeschüttet werden, gelangen über die V. cava inferior in das rechte Herz und lösen eine Fibrosierung an der Trikuspidal- und Pulmonalklappe aus mit konsekutiver Klappenstenose.

Allerdings entwickeln nicht alle Patienten mit einem hohen Serotoninspiegel ein Hedinger Syndrom. Die Diagnose kann gut echokardiographisch gestellt werden, die Bestimmung von proBNP kann zusätzlich hilfreich sein. In Großbritannien wird bei Patienten mit einem Carcinoidsyndrom die routinemäßige Bestimmung von proBNP empfohlen (Abbildung 7).

Eine Computer- oder Magnetresonanztomographie des Herzens kann zusätzliche Informationen liefern, vor allem, wenn die Pulmonalklappe nicht suffizient beurteilt werden kann. Ein hoher Serotoninspiegel und mehr als 3 Flushanfälle pro Tag erhöhen das Risiko der Ausbildung eines

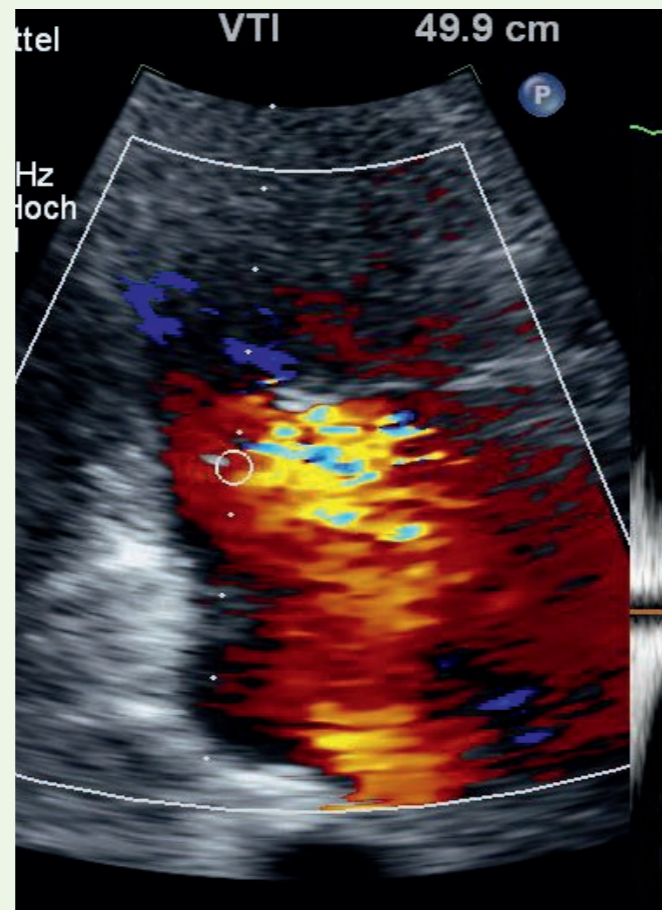


Abbildung 7: Hedinger Syndrom im Echo

Hedinger Syndroms. Die Therapie sollte von Herzchirurgen in spezialisierten Zentren erfolgen, dabei sollte die Indikation zur operativen Sanierung frühzeitig vor Eintreten eines irreparablen Verlustes der Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels gewählt werden.

Mesenteriale Lymphknoten-Metastasen, wie weit sollte der Chirurg gehen?

Göran Akerstrom aus Uppsalla stellte die Prinzipien der Chirurgie in seiner Abteilung dar, die darin besteht, eine weitgehende Reduktion der Tumormasse herbeizuführen und Komplikationen durch die Neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms zu reduzieren oder gar zu vermeiden. In der Regel werden mesenteriale Lymphknotenmetastasen durch kleine Primärtumore im Dünndarm hervorgerufen. Die mesenterialen Lymphknotenmetastasen können sehr groß werden und sind oft fibrotisch verändert. Im Bereich der Mesenterialwurzel gelegene Lymphknotenmetastasen führen, vor allem durch eine venöse Kongestion, zu Kachexie und Malnutrition. Meist sind die mesenterialen Lymphknotenmetastasen rechts gelegen und können nach Freipräparation der links liegenden Gefäße gut erreicht und exzidiert werden. Patienten mit hoch sitzenden Lymphknotenmetastasen in der Mesenterialwurzel sollten in einem Zentrum mit entsprechender Expertise vorgestellt werden (Abbildung 8).

Peritonealkarzinose durch neuroendokrine Neoplasien

Reza Kianmanesh stellte dar, dass die Diagnose der Peritonealkarzinose in frühen Stadien durch CT oder MRT sehr schwierig ist. Die Resektion der Peritonealkarzinose sollte sich auf die befallenen Stellen des Peritoneums unter Schonung gesunder Darmabschnitte beschränken. Die zytoreduktive Chirurgie und die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie können auch bei neuroendokrinen Neoplasien eingesetzt werden, um residuale Tumorzellen zu eliminieren. Bei hepatisch metastasierten neuroendokrinen Neoplasien mit Peritonealkarzinose sind oft die Lebermetastasen prognostisch führend.

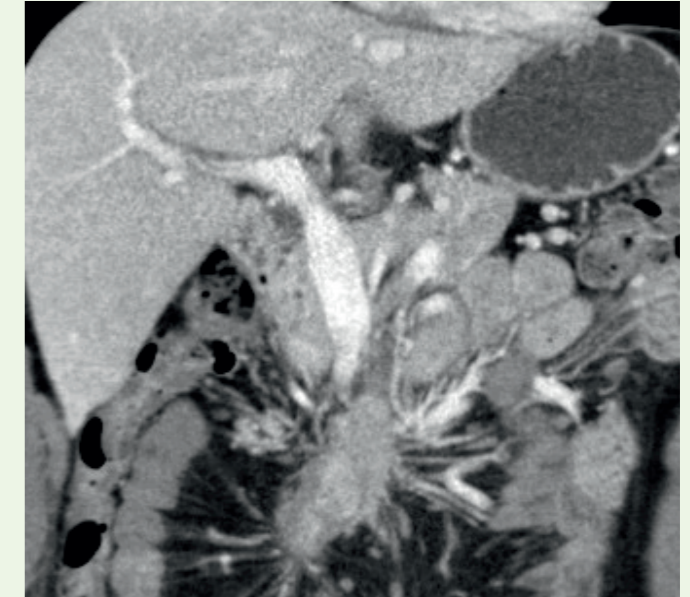


Abbildung 8: mesenteriale zentral sitzende Lymphknotenmetastase

Neues vom ASCO 2014

Dieter Hörsch

Dieses Jahr wurden auf dem ASCO ungefähr 30 Beiträge zu Diagnose und Therapie von neuroendokrinen Neoplasien vorgestellt, von denen wir eine kleine Auswahl präsentieren. Die wichtigsten Daten waren die offene Extensionsstudie der CLARINET Studie (siehe Beitrag ENETS 2014). Die Daten der CLARINET-Studie zeigten einen Vorteil der Therapie mit Lanreotid Autogel (Somatuline®) gegenüber Placebo bei Patienten mit Gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien. Die Studie wurde jedoch nach 24 Monaten beendet und die Patienten in eine offene Extensionsstudie überführt, in der Patienten aus der Placebogruppe auch Lanreotid Autogel (Somatuline®) erhielten. Hier zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die bereits initial Lanreotid Autogel (Somatuline®) erhielten, ein medianes Progression-freies Überleben von 32,8 Monaten. Die Patienten aus dem Placebo-Arm, die zu Beginn der Extensionsstudie einen Progress erlitten hatten, wiesen ein medianes Progression-freies Überleben von 14,0 Monaten auf. Diese Daten zeigen die Wirksamkeit der Therapie mit Somatostatinanaloga bei gut bis mäßig differenzierten neuroendokrinen Neoplasien mit einer maximalen Proliferationsrate von 10% auf (Abstract #4107).

Weitere Beiträge zur Therapie mit Somatostatinanaloga wurden vorgestellt. Die Daten der SEER Datenbank zum Gesamtüberleben von älteren Patienten (>65 Jahre) mit gut bis mäßig differenzierten neuroendokrinen Neoplasien im Stadium 4 zwischen 1999 und 2008 zeigte einen Überlebensvorteil von Patienten, die mit Octreotid-LAR behandelt worden waren (#4112). Auch weitere Beiträge aus Registern zeigten die Wirksamkeit der Somatostatinanaloga Therapie, wobei die verwendete Dosis hier eine Rolle spielen könnte (#4110 und #4108). Wenn Patienten Diarrhoe bei funktionellen aktiven neuroendokrinen Neoplasien mit Lanreotid Autogel (Somatuline®) behandelt werden, ist die Kontrolle der Symptome gut und die Substanz gut verträglich (#4111).

Die spanische PAZONET-Studie untersuchte die Wirksamkeit von 800 mg/die Pazopanib (Votrient®) bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Neoplasien des gastro-entero-pankreatischen Systems, die vorher mit

einem molekularen Wirkstoff behandelt worden waren. Pazopanib (Votrient®) ist ein oraler Multi-Tyrosinkinaseinhibitor (VEGFR-1,-2,-3; PDGFR- und -B; Stem Cell Factor, c-KIT), der bereits für die Therapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist. Die Daten der Studie zeigten ein medianes Progression-freies Überleben von 12,8 Monaten bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren, 10 Monate bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms und 3,4 Monaten bei neuroendokrinen Neoplasien anderer Lokalisationen. Die Kombination mit Somatostatinanaloga verlängerte dabei das mediane Überleben im Vergleich zu einer Monotherapie. Dabei sind die Höhe des löslichen VEGFR2 Serumspiegels sowie die immunhistochemische Expression im Tumorgewebe Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie (Abstracts e15171 und 15141).

Die Ergebnisse der PAZONET Studie führen nun zu der Durchführung einer prospektiven multi-zentrischen Studie, bei der Pazopanib (Votrient®) mit Placebo bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren geprüft wird. Diese Studie wird auch in Bad Berka durchgeführt werden.

Der »besondere« Neuroendokrine Tumor: Diagnose und Therapie

Dieter Hörsch

Am 17. Mai 2014 fand im Kaiserin-Friedrich Haus in Berlin ein Symposium zu besonderen neuroendokrinen Tumoren unter der Leitung von G. Klöppel (München), H. Scherübl (Berlin) und D. Bartsch (Marburg) statt. Thema waren die Seltenen unter den Seltenen, also neuroendokrinen Neoplasien mit ungewöhnlichem Ursprungsort oder Morphologie. Dies ist von zunehmender Wichtigkeit, da immer häufiger Anfragen zu Diagnose und Therapie dieser Tumore an die Referenzzentren gestellt werden. Ein aktueller Fall verdeutlicht das Dilemma, in dem Patienten und Therapeuten stecken, wenn eine derartige Tumorerkrankung auftritt.

Eine 40-jährige Patientin stellte sich in meiner Sprechstunde vor, weil ihr behandelnder Krebspezialist die weitere Betreuung nicht mehr übernehmen wollte. Die Patientin hatte einen Knoten in der Brust getastet. Die weitere Diagnostik ergab den Verdacht auf Brustkrebs, der durch eine Probeentnahme bestätigt wurde. Die Operation wurde regelhaft ausgeführt. Bei der feingeweblichen Untersuchung des Operationspräparats zeigte sich jedoch eine neuroendokrine Neoplasie. Darauf erklärte sich der behandelnde Arzt für nicht mehr zuständig, konnte andererseits aber die Patientin nicht an einen Spezialisten überweisen, da der Fall so selten ist. In diesen Fällen sind zunächst zwei wichtige Fragen zu klären: Handelt es sich um einen gemischten Tumor, also einen Tumor der Anteile der häufigeren Brustkrebsarten beinhaltet (häufig) oder handelt es sich um Tochtergeschwülste eines anderen Ursprungstumors (nicht selten)? Die weitere Aufarbeitung in einer intensiven Diskussion mit dem Pathologen ergab, dass es sich nicht um einen Misch tumor oder eine Metastase handelte, sondern um einen äußerst seltenen reinen neuroendokrinen Tumor der Mamma, dass der Tumor aus den Milchgängen entstammte und Rezeptoren für weibliche Geschlechtshormone (Östrogen und Progesteron) aufwies. Die Patientin konnte so mit der Empfehlung, diesen Tumor wie einen Brustkrebs im gleichen Stadium zu behandeln (in diesem Fall Nachbestrahlung und antihormonelle

Therapie), wieder an ihren behandelnden Krebspezialisten zurückverwiesen werden.

Dieser Fall verdeutlicht, dass Patienten mit diesen seltenen Tumorerkrankungen einer intensiven interdisziplinären Absprache bedürfen, damit ihnen geholfen werden kann.

Das neuroendokrine Zellsystem und seine Neoplasien

Prof. Dr. med. Günter Klöppel, München, referierte über das diffuse neuroendokrine System, das sind verstreute hormonproduzierende Zellen in Organen, die viele Funktionen des Körpers steuern, z.B. die Magensäuresekretion und den Blutzuckerspiegel. Das diffuse neuroendokrine System wurde von Masson als erstes erkannt und charakterisiert. Feyrter zeigte später auf, dass das diffuse neuroendokrine System in verschiedenen Organen vorkommt und Pearse konnte schließlich mittels Immunhistochemie Hormone (Botenstoffe) in diesen Zellen nachweisen. Die Definition der neuroendokrinen Zellen ist, dass sie (Glyko)Peptidhormone in sekretorischen Vesikeln produzieren und synaptische Vesikel besitzen. Marker für die neuroendokrinen Zellen sind Chromogranin A und Synaptophysin. Neuroendokrine Zellen müssen Chromogranin A oder Synaptophysin exprimieren, um als solche erkannt zu werden. Neuroendokrine Zellen kommen als Organe (Hypophyse) oder diffus (Darm, Haut, Bronchien) vor. Neuroendokrine Neoplasien entstehen zu 70% im gastro-entero-pankreatischen System, zu 25% im respiratorischen System und zu 5% in anderen Organen. Die Neuroendokrinen Neoplasien kommen als gut oder schlecht differenzierte Neoplasien vor, die sich eindeutig voneinander unterscheiden und auch einen gänzlich unterschiedlichen Verlauf zeigen. Die gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasien werden als neuroendokrinen Tumore (NET) bezeichnet, die schlecht differenzierten

FORTSETZUNG VON SEITE 11

als neuroendokrine Karzinome (NEC). Entstammen die schlecht differenzierten Neuroendokrinen Neoplasien den gut differenzierten? Eher nicht! Prof. Klöppel führte aus, dass es sich um komplett verschiedene Entitäten (Tumorarten) handelt. Aus den endokrinen Organen (Hypophyse, Langerhans'sche Inseln in der Bauchspeicheldrüse, Nebennierenmark), entstammen meistens gut differenzierte neuroendokrine Tumore während aus dem diffusen System hauptsächlich schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome entstehen. Die Entwicklung der schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome findet in Organsystemen statt, die vielfach Außeneinflüssen ausgesetzt sind (Haut, Dickdarm, Blase) während es in Organen ohne Außeneinfluss eher weniger schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien gibt. Gemischte Tumore weisen meistens schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinomkomponenten auf.

Für das Grading der Neuroendokrinen Neoplasien ist die Bestimmung der Proliferationsrate mittels Ki67 oder MIB1-Antikörpern entscheidend. Tumore mit einem Proliferationsrate bis 20% werden als »neuroendokrine Tumore (NET)« bezeichnet, während die »neuroendokrinen Karzinome (NEC)« eine Proliferationsrate von mehr als 20% aufweisen. Bei den schlecht differenzierten NEC gibt es die kleinzellige und großzellige Variante, die sich in ihrer Biologie unterscheiden können.

Klinik und Diagnostik von neuroendokrinen Neoplasien des gastrointestinalen Traktes

PD Dr. med. Christoph Auernhammer, München: Eine funktionelle Aktivität (klinische Symptome durch eine unregelmäßige Sekretion von Hormonen) liegt bei 25% der neuroendokrinen Neoplasien vor, oft sind allerdings unspezifische Beschwerden, wie z.B. Bauchschmerzen, das Erstsymptom. Für die Detektion (das Auffinden) früher Tumore im Magen, in der Bauchspeicheldrüse und im Zwölffingerdarm ist die Endosonographie unverzichtbar. Im Kontrastmittel-unterstützten Ultraschall zeigen sich die neuroendokrinen Neoplasien oft sehr gut durchblutet, was sie von anderen Tumoren der gleichen Organe abgrenzen kann. Für die neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms ist eine CT oder MRT mit Kontrastmittel-Darstellung des Darmlumens (Darminnenraumes) die Methode der Wahl.

Lebermetastasen sollten mit CT und sehr früher arterieller Phase diagnostiziert werden, bei der MRT empfiehlt sich ein Leber-spezifisches Kontrastmittel. Das Ausmaß der Tumorlast der Leber sollte beim Staging beschrieben werden. Allerdings zeigt eine präoperative (vor Operation) Bildgebung nicht immer das gesamte Ausmaß der Tumorlast.

Als Tumormarker kann Chromogranin A im Verlauf hilfreich sein, für die Diagnose ist die Chromogranin-A-Messung nicht sinnvoll, da oft unspezifische Erhöhungen, z.B. bei Einnahme von Medikamenten, vorliegen.

Die Bestimmung des Therapieansprechens erfolgt in der Regel nach den RECIST-1.1-Kriterien, bei denen Durchmesser von 5 Zielläsionen summiert werden. Hierbei wird jedoch ein Absterben der Tumore unter Therapie, das an einer Minderung der Durchblutung erkennbar ist, nicht berücksichtigt, wenn die Tumore nicht gleichzeitig schrumpfen. Daher werden sich hier in Zukunft weitere Kriterien wie die Choi-Einteilung etablieren, die ein Absterben des Tumorgewebes erfassen.

Moderne nuklearmedizinische Therapie von neuroendokrinen Neoplasien

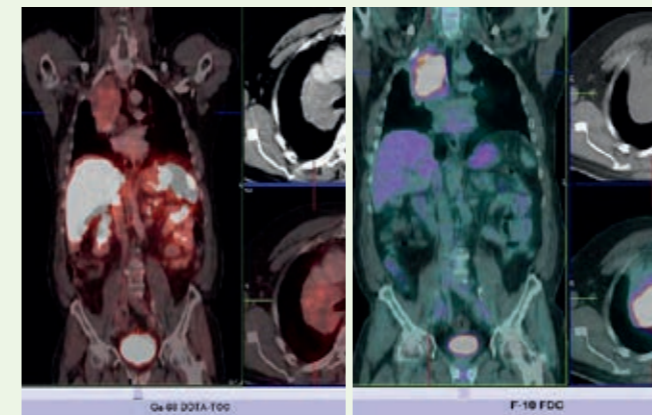
Dr. med. Vikas Prasad, Berlin, stellte die moderne nuklearmedizinische Diagnose und Therapie von neuroendokrinen Neoplasien vor. Neuroendokrine Neoplasien überexprimieren Rezeptoren für Somatostatin, die für die nuklearmedizinische Bildgebung genutzt werden können. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit Indium-111 ist zugelassen und gilt als Standard. Das Somatostatin-Rezeptor-PET/CT mittels Gallium-68 hat eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität, ist allerdings noch nicht zugelassen und nicht überall verfügbar. Bei bisher nicht detektiertem Primärtumor sollte eine Somatostatin-Rezeptor-PET/CT durchgeführt werden, da dadurch in 2/3 der Fälle der Primärtumor gefunden werden kann. Für kleine Lebermetastasen ist das MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel spezifischer. Für die Detektion von Knochenmetastasen sollte das Somatostatin-Rezeptor-PET/CT eingesetzt werden und nicht die Knochenszintigraphie. Falsch positive Befunde können auch bei nicht neuroendokrinen Tumoren vorkommen, z.B. bei Nierenzellkarzinom oder Brustkrebs. Das Glucose-PET/CT (Onko-PET; FDG-PET/CT) ist bei den gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren oft negativ. Dadurch kann eine Aussage über den weiteren Verlauf getroffen werden. Die

Prognose ist umso besser, je weniger Speicherung im Glucose-PET vorliegt.

Das F-18-DOPA-PET/CT wird seltener angewandt und kann eine zusätzliche Aussage für neuroendokrine Tumore darstellen.

Insulinome und Hyperinsulinismus können mit F-18-DOPA-PET/CT und GLP-1-basierten Liganden dargestellt werden (Exendin-4). Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist positiv im F-18-DOPA-PET/CT sowie im Ga-68-Somatostatin Rezeptor PET/CT.

Als Cut-off zwischen der Selektion zwischen FDG-PET/CT und Somatostatin-Rezeptor-PET/CT sollte eine Proliferationsrate von 20% beachtet werden, allerdings muss das mit den klinischen Symptomen und der jeweilige Fragestellung abgeglichen werden.



Darstellung eines atypischen Karzinoids im Somatostatin Rezeptor PET/CT (links, negativ) und Glucose (FDG) PET/CT rechts (positiv)

Die Pathologie der großzelligen neuroendokrinen Karzinome der Lunge

Prof. Dr. med. Klaus Junker, Bremen, sprach über die pathologische Einteilung der großzelligen neuroendokrinen Karzinome der Lunge gemäß der WHO-Klassifikation von 2004. Die neuroendokrinen Neoplasien der Lunge werden unterteilt in das typische und atypische Karzinoid sowie das kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinoms. Als eine Vorläuferläsion gilt die diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH). Das großzellige neuroendokrine Karzinom ist ein maligner epithelialer Tumor mit Expression von neuroendokrinen Markern. Meist sind es Raucher, die an diesem Tumor erkranken. Er weist eine ähnliche Pathogenese (Krankheitsentstehung) wie die kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome (small cell lung carcinoma=SCLC) auf. Feingeweblich zeigen sich mehr

als 10 Mitosen (Zellteilungen) pro 10 HPF (Ausschnitte unter dem Mikroskop mit hoher Vergrößerung), Nekrosen liegen vor und die Proliferationsrate liegt über 40% (mit Ki67 bestimmt). Mikroskopisch zeigen sich große Zellen mit neuroendokriner Morphologie. Immunhistochemisch werden Marker wie CD56, Chromogranin A und Synaptophysin nachgewiesen, wobei einer der Marker positiv sein muss. CD56 ist allerdings nicht sehr spezifisch und wird auch bei anderen nicht neuroendokrinen Tumoren exprimiert. Die großzelligen und kleinzelligen Neuroendokrine Karzinome unterscheiden sich nicht in der Genexpression jedoch deutlich von den atypischen und typischen Karzinoiden.

Möglicherweise haben die großzelligen Neuroendokrinen Karzinome eine etwas bessere Prognose als die kleinzelligen Neuroendokrinen Karzinome.

Für die Einteilung der verschiedenen Neuroendokrinen Lungentumore wird weiterhin die Mitosezahl entscheidend sein, die Bestimmung der Proliferationsrate kann dabei zusätzliche Hinweise geben.

Chirurgie der großzelligen Neuroendokrinen Karzinome der Lunge

Dr. med. Andreas Kirschbaum, Marburg, stellte die Chirurgie des großzelligen neuroendokrinen Karzinoms vor. Der Anteil der großzelligen Neuroendokrinen Karzinome beträgt 3% aller Lungentumore und 20% aller Neuroendokrinen Lungentumore. Der Patient hat meist keine Krankheitssymptome. Die großzelligen neuroendokrinen Karzinome sind bei Rauchern häufig, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die großzelligen neuroendokrinen Karzinome können operiert werden, wenn sie nicht fortgeschritten sind. Die Chirurgie orientiert sich am kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom und an onkologischen Kriterien (in der Regel mit Lymphknotenentfernung). Eine alleinige Chirurgie ist jedoch nicht ausreichend für einen kurativen (heilenden) Ansatz, daher sollte vor einer Operation eine Chemotherapie erfolgen und nachfolgend auf jeden Fall eine (adjuvante) Chemotherapie.

FORTSETZUNG VON SEITE 13

Die medikamentöse Behandlung der großzelligen Neuroendokrinen Karzinome der Lunge

Dr. med. Markus Allewelt, Berlin, stellt die Daten aus einer retrospektiven Erhebung vor. In Berlin-Buch, Großhansdorf und Bad Berka wurden 204 Patienten mit atypischem und typischem Karzinoid sowie 77 Patienten mit großzelligen Lungenkarzinomen erfasst. Bei den atypischen und typischen Karzinoiden waren mehr Frauen vertreten, im Bereich der großzelligen Lungenkarzinomen waren die Männer in der Überzahl. Bei der Diagnosestellung lag das mittlere Alter bei allen diesen neuroendokrinen Neoplasien bei 64 Jahren. Fernmetastasen lagen vor allem in Leber, Lunge und Knochen vor. Das 5-Jahres-Überleben bei den typischen Karzinoiden lag bei 86%, bei den atypischen Karzinoiden bei 62% und bei den großzelligen Lungenkarzinomen bei 59%. Auffällig war in dieser Auswertung, dass sich die atypischen Karzinoide und die großzelligen Lungenkarzinome hinsichtlich der Prognose nur wenig unterscheiden. Dieses war auch bei lokalisierten und ausgebreiteten/fortgeschrittenen Stadien zu beobachten. Bei großzelligen Neuroendokrinen Karzinomen sollte auch nach erfolgreicher kompletter chirurgischer Resektion/Entfernung (R0-Resektion) eine nachfolgende (adjuvante) Therapie durchgeführt werden. Als Standard gilt hier eine Platin- basierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid, es kann jedoch auch (Cis-)Platin plus Irinotecan verwendet werden. Momentan wird an mehreren Studienzentren in Deutschland eine Studie mit einer Kombination aus Chemotherapie und Everolimus durchgeführt (CRAD001KDE37).

Eine Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga und Everolimus ist bei gut differenzierten Neuroendokrinen Neoplasien der Lunge (atypisches Karzinoid und typisches Karzinoid) gut wirksam, wie die Daten der RADIANT-2 Studie zeigten. Zur Kombinationstherapie von Somatostatinanaloga mit Everolimus wurde eine dreiarmlige Studie initiiert (LUNA), die bereits geschlossen ist und deren Ergebnisse nächstes Jahr erwartet werden. Das deutsche NET-Register hat seit diesem Jahr ein Modul zur Erfassung von neuroendokrinen Neoplasien der Lunge eingerichtet, bei dem auch Patienten mit großzelligen Neuroendokrinen Karzinomen erfasst werden.

Pathologie der Rektum-NET

Prof. Dr. med. Bence Sipos, Tübingen, stellte die Pathologie und Prognose der rektalen neuroendokrinen Neoplasien vor. Die rektalen neuroendokrinen Neoplasien haben als immunhistochemische Marker in der Regel keine Chromogranin-A-Expression sondern nur Synaptophysin und zusätzlich PSAP (Prostata-spezifische saure Phosphatase). Aufgrund der fehlenden Expression von Chromogranin A ist dieses auch nicht als Tumormarker im Verlauf geeignet.

Nach einer kürzlich publizierten Metaanalyse stellt die Größe der rektalen neuroendokrinen Neoplasien einen wichtigen Prognosefaktor dar: ein Durchmesser des Tumors von mehr als 1 cm sowie eine Infiltration der Submukosa (T-Stadium > T1) sowie eine Infiltration der venösen Gefäße (V1) sind prognostisch ungünstig. Eine Infiltration der Lymphgefäße (L1) ist prognostisch unklar jedoch sind zentrale Einsenkungen des Tumors ein ungünstiger Faktor auch bei einer Tumorgöße von weniger als 1 cm. Insgesamt sollte bei kleinen Tumoren (<1 cm) mit zentraler Einsenkung, L1, V1, und in der Bildgebung sichtbaren Lymphknoten ein ausgebreitetes Stadium in Betracht gezogen werden. Die Gefahr eines Rezidivs oder eine Fernmetastasierung hängt von einer Größe des Primärtumors mehr als 2 cm ab.

Insgesamt sind rektale NETs gut differenziert. Risikofaktoren sind die Größe mehr als 1 cm, mehr als T1, V1 zentrale Einsenkung sowie möglicherweise der L1-Status.



Endoskopisches Bild eines rektalen NETs

Endoskopische Diagnostik und Therapie früher Rektum-NET

Prof. Dr. med. Siegbert Faiss, Hamburg, stellte die endoskopischen Therapieoptionen bei rektalen neuroendokrinen Neoplasien dar. Die Detektion von rektalen neuroendokrinen Tumoren ist meist ein Zufallsbefund im Rahmen einer Dickdarmspiegelung zur Vorsorge. Das Metastasierungsrisiko ist stark abhängig von der Tumorgöße (> 1-2 cm). Als endoskopische Techniken kommen die Schlingenresektion, die Mukosaresektion mit der Kappe sowie die endoskopische Submukosaresektion in Frage. Endoskopische Resektionen sollten in einem Stück durchgeführt werden mit Tumorfreiheit (R0) nach allen Seiten. Bei Tumoren, die größer sind als 2 cm sollte eine chirurgische Entfernung nach onkologischen Gesichtspunkten vorgenommen werden.

Chirurgische Therapie der rektalen neuroendokrinen Neoplasien

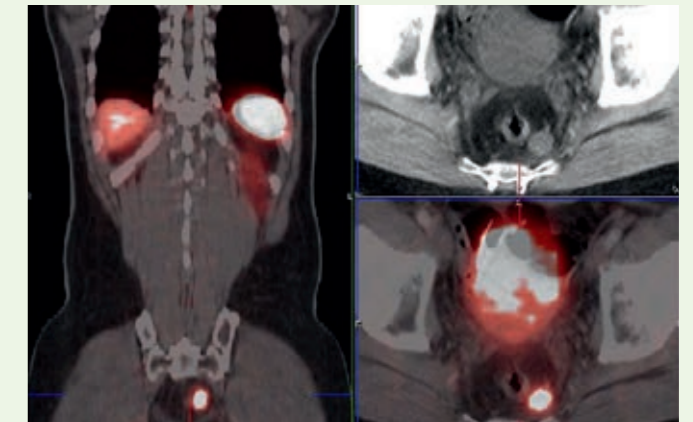
Prof. Dr. med. Merten Hommann, Bad Berka, stellte dar, dass die rektalen neuroendokrinen Tumore oft asymptomatisch sind, das heißt, dass der Patient keine Beschwerden hat. Circa 80% der rektalen neuroendokrinen Tumore sind bei Diagnosestellung kleiner als 1 cm und haben noch keine Fernmetastasen gebildet (M0). Prof. Hommann zeigte an einem Beispiel, dass auch Tumore die kleiner sind als 1 cm metastasiert sein können. Hier sollte immer eine Umgebungsdiagnostik erfolgen.

Risikofaktoren für eine Metastasierung aus chirurgischer Sicht sind: Grading des Tumors, Größe des Tumors und eine Infiltrationstiefe, die Lymphgefäßinvasion und Gefäßinvasion. Alle diese Parameter sollten beachtet werden, um interdisziplinär zu entscheiden ob eine endoskopische Resektion des Primärtumors möglich ist oder eine chirurgische onkologisch orientierte Resektion erfolgen sollte. Auch beim Vorliegen von Metastasen in Lymphknoten und der Leber kann eine komplette chirurgische Resektion erfolgen und damit die Prognose der Patienten wahrscheinlich verbessert werden.

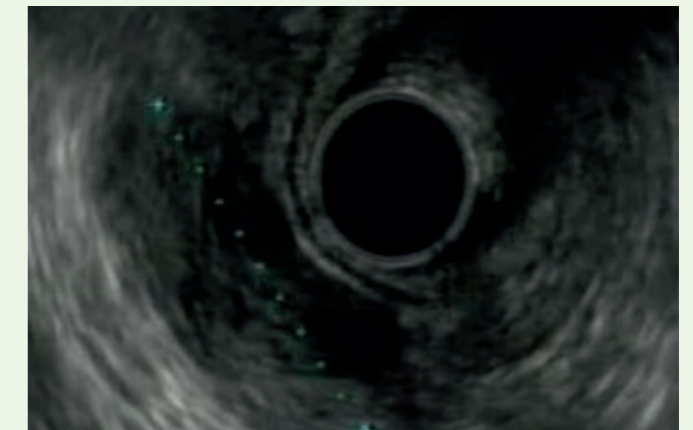
Als Fazit sollten Tumore mit einem Durchmesser von 1-2 cm endoskopisch oder chirurgisch entfernt werden, immer sollte jedoch vor einer lokalen Resektion eine sorgfältige Umgebungsdiagnostik vorgenommen werden. Bei einer Infiltration der Muscularis propria, Lymphgefäßinvasion und Gefäßinvasion, Grading höher als 2%* und Nachweis von Lymphknoten sollte eine radikale

chirurgische Resektion vorgenommen werden, wenn dies bei der Beachtung der Vorerkrankungen und des Ausbreitungsstatus sinnvoll ist.

Abbildungen Caplin Leitlinie, Bilder rektaler neuroendokriner Neoplasien und Endosono.



Rektaler neuroendokriner Tumor mit Lymphknoten-Metastase im Somatostatinrezeptor PET/CT



Endosonographischer Nachweis einer Lymphknoten-Metastase eines 1 cm großen rektalen neuroendokriner Neoplasie.

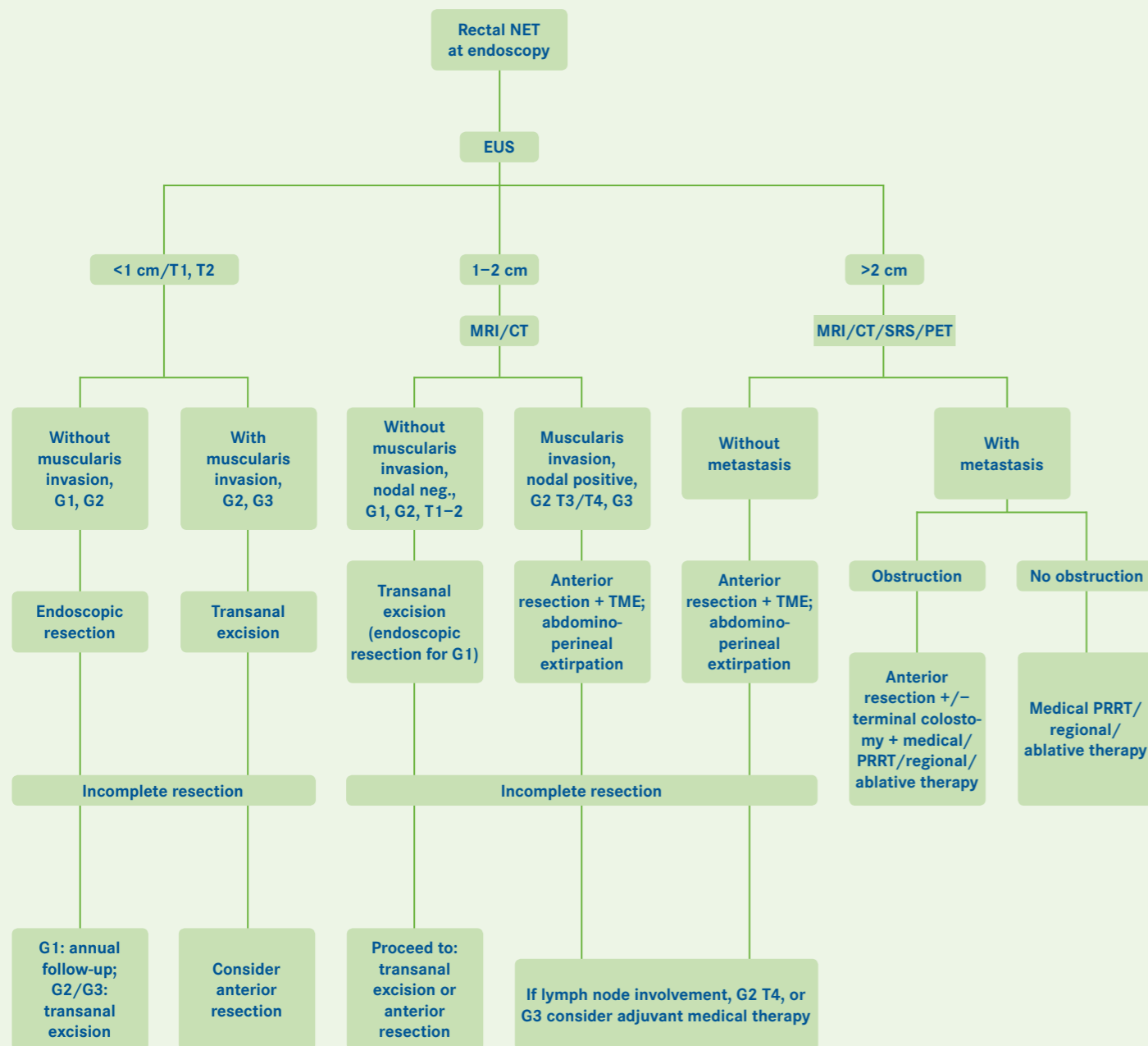
Medikamentöse Therapie von Neuroendokrinen Neoplasien

Prof. Dr. med. Dieter Hörsch, Bad Berka, zeigte die aktuellen Ergebnisse der systemischen Therapie von Neuroendokrinen Neoplasien auf. Die Therapie mit Somatostatinanaloga ist bei allen Neuroendokrinen Neoplasien indiziert, die gut differenziert sind und Somatostatin-Rezeptoren aufweisen. Die CLARINET-Studie zeigte, dass Somatostatinanaloga bei Neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen

FORTSETZUNG VON SEITE 15

Systems (Verdauungssystem), die einen Ki67 bis 10% aufweisen, den Verlauf der Tumorerkrankung verlangsamten. Auch die älteren Daten der PROMID-Studie zeigten, dass Somatostatinanaloga das Wachstum von Neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms verlangsamten. Aufgrund des guten Nebenwirkungsprofils sind Somatostatinanaloga die erste Option bei Patienten mit gut differenzierten Neuroendokrinen Neoplasien. Allerdings

führen Somatostatinanaloga meist nicht zu einer Verkleinerung des Tumors, sondern nur zu einer Stabilisierung der Erkrankung. Für funktionell aktive Neuroendokrine Neoplasien sind Somatostatinanaloga die Therapie der Wahl, außer bei Gastrinomen und Insulinomen. Für das schwere, nicht allein mit Somatostatinanaloga zu beherrschende Karzinoid-Syndrom liegt mit Telotristat Etiprat ein neues Medikament vor, das den erhöhten Serotoninspiegel senkt und somit die Beschwerden lindern kann. Dieses Medikament ist momentan nur im Rahmen von



Studien erhältlich.

Die systemische, also das Organsystem betreffende Chemotherapie ist bei Neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms in der Regel nicht wirksam. Bei Neuroendokrinen Neoplasien der Bauchspeicheldrüse ist die Streptozotocin-basierte Chemotherapie in Kombination mit 5-FU gut etabliert und führt bei Ansprechen auch häufig zu einem Rückgang der Erkrankung (Remission). Bei Neuroendokrinen Neoplasien der Lunge liegen zur systemischen Chemotherapie nur wenige Ergebnisse vor. Für die schlecht differenzierten Neuroendokrinen Karzinome ab einer Proliferationsrate von mehr als 20% gilt die Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit Etoposid als Therapie der Wahl. Hier ist einschränkend zu bemerken, dass diese Chemotherapie in der Regel erst ab einer Proliferationsrate von mehr als 55% gut wirkt. Die Neuroendokrinen Karzinome mit einer Proliferationsrate zwischen 20% und 55% sind in der Regel schwierig zu therapieren, hier empfiehlt sich unbedingt die Vorstellung in einem Zentrum mit viel Erfahrung.

Lokal ablativ Therapien wie die transarterielle Chemoembolisation, die Radiofrequenzablation oder die selektive interne Radioembolisation führen meist zu einem Rückgang der Erkrankung und sind bei gut durchbluteten Metastasen in der Leber, bei Beschwerden durch die Tumorlast oder bei funktionell aktiven Neuroendokrinen Neoplasien indiziert. Es existieren hier viele Studien, aber keine vergleichenden Studien, was die Beurteilung des Langzeitverlaufs erschwert.

Die molekular-zielgerichtete Therapie mit Everolimus und Sunitinib ist durch vergleichende Studien bei pankreatischen Neuroendokrinen Neoplasien gut belegt (RADIANT-3 Studie und 6181111-Studie) und beide Substanzen sind für die Therapie von gut bis mäßig differenzierten (G1-G2) pankreatischen Neuroendokrinen Neoplasien zugelassen. (zu kompliziert für den Laien) Inzwischen wurde die RADIANT-4 gestartet, die die Wirkung von 10 mg Everolimus gegenüber einem Scheinmedikament bei Neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms ohne funktionelle Syndrome überprüft. Die Ergebnisse der RADIANT-4-Studie werden nächstes Jahr erwartet.

Die Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie (PRRT) wurde mittlerweile an vielen tausend Patienten mit Somatostatin-Rezeptoren exprimierenden Neuroendokrinen Neoplasien untersucht und weist die besten Ergebnisse auf, was die Wirksamkeit und das Überleben

der Patienten betrifft. Allerdings stammt der Großteil der Ergebnisse aus rückblickenden Datensammlungen einzelner Zentren mit nur wenigen kontrollierten Studien. Auch ist bisher keine Substanz für die Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie zugelassen und verfügbar. Eine aktuelle Zulassungsstudie mit Lutetium-177-DOTATATE bei Neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms (NETTER-1), soll diese Lücke schließen. Die Ergebnisse werden ebenfalls 2015 erwartet.

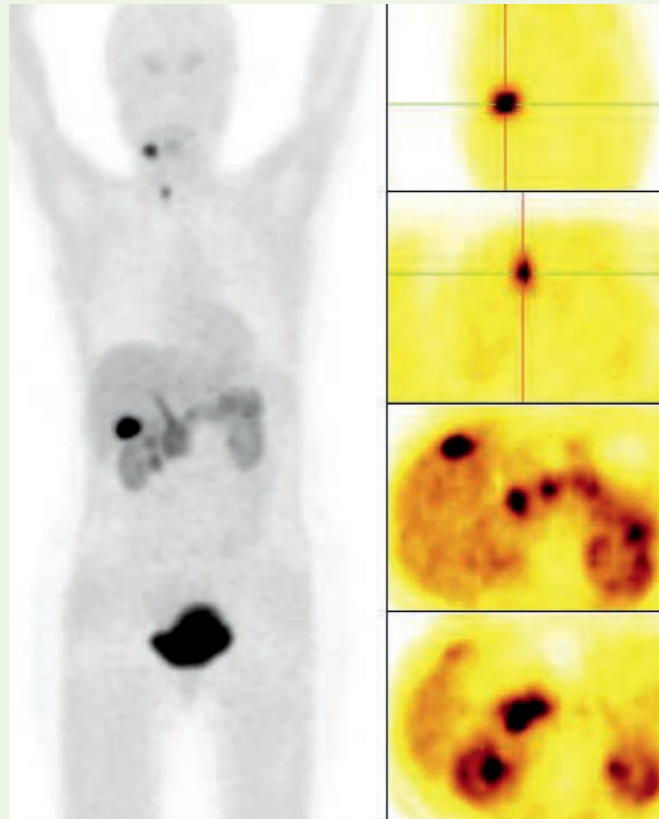
Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue, Heidelberg, stellte die Diagnose und Therapie der medullären Schilddrüsenkarzinome vor. Die medullären Schilddrüsenkarzinome machen 3% aller Schilddrüsenkarzinome aus. Sie exprimieren das Hormon Calcitonin, das ein guter Marker für die Detektion ist und auch ein guter Marker zur Verlaufsbeurteilung. Das Gleiche gilt für den Tumormarker CEA. Über die Bestimmung des Calcitonins bei Verdacht auf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom können Patienten in einem frühen und potentiell heilbaren Stadium erkannt werden. Die Vorstufe des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die Hyperplasie der sogenannten C-Zellen der Schilddrüse, das sind verstreute endokrin aktive Zellen. Welcher Calcitonin-Wert erlaubt eine Detektion eines medullären Schilddrüsenkarzinoms? Bei einem Spiegel über dem 10-fachen der Norm werden zu 100% medulläre Schilddrüsenkarzinome detektiert, bei dem 5-10-fach erhöhten Normwert 20-50% und bei einer Erhöhung bis zum 5-fachen der Norm immerhin noch 8%. Für die Verlaufsbeurteilung sind die Verdopplungszeiten der Calcitonin- und CEA-Werte entscheidend. Verdoppeln sich die Werte in weniger als 24 Monaten, liegt in der Regel eine Progression (Fortschreiten) des medullären Schilddrüsenkarzinoms vor.

In zwei Drittel der Fälle (68%) kommt dieses Karzinom sporadisch vor, also ohne vererbare Mutation (Veränderung in der Genstruktur) in der Keimbahn. Bei 32% liegt eine vererbare Genveränderung vor. Hierbei liegen eine MEN2A (Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A) und ein FMTC (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom) bei 29% vor, eine MEN2B (Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B) bei 3%. Bei der MEN Typ 2 ist das medulläre

FORTSETZUNG VON SEITE 17

Schilddrüsenkarzinom die Indexerkrankung, also die Erkrankung, die in der Regel als erstes auftritt. Diese Erkrankung wird in dem RET-Gen ausgelöst, das durch Genveränderungen (Mutationen) eine ungebremste Aktivität entfaltet. Hierbei kann je nach dem Ort der Mutation dieses Karzinom in verschiedenem Alter und mit verschiedenem biologischen Verlauf auftreten. Die meisten Mutationen finden in den Exonen 11 und 14 statt. Die Mutationen in Exon 16 Codon 918 bei der MEN2B haben das höchste Risiko und das früheste Auftreten



Patientin mit sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom, Lokalrezidiv, Lymphknoten und Lebermetastase im 18F-DOPA-PET/CT

und erfordern eine vorsorgliche Schilddrüsenentfernung bereits im frühen Kindesalter.

Das MEN2B ist ein Syndrom, das durch einen Hochwuchs, Nervenzellknötchen im Mundbereich (Zunge), einen vergrößerten Dickdarm und eine Blasenentleerungsstörung gekennzeichnet ist.

Insgesamt ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom ein relativ indolenter, das heißt langsam wachsender) Tumor mit einer guten Prognose. Immerhin überleben mehr als

die Hälfte der Patienten 10 Jahre, wenn die Erkrankung bei der Diagnosestellung durch Tochtergeschwülste in entfernten Organen bereits ausgebreitet war.

Die Indikation zur medikamentösen Therapie ist eine hohe Tumorlast und ein rasches Fortschreiten der Erkrankung. Ein Wirkstoff ist bereits zugelassen (Vandetanib). Dieser Wirkstoff gehört zur Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren, das heißt, er hemmt eine Reihe von wichtigen Rezeptoren für Wachstumshormone. Eine weitere Zulassung wird erwartet, da gute Ergebnisse einer Phase-3-Studie vorliegen (Carbozantinib). Dank genetischer Testung und der Zulassung von Medikamenten werden Betroffene mit MEN2 in der nächsten Generation gesünder sein, schloss Herr Raue seinen umfassenden Vortrag.

Pathologie der Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des männlichen Genitaltraktes

Prof. Dr. med. Rainer Grobholz, Aarau, stellt die Pathologie der Neuroendokrinen Neoplasien des männlichen Urogenitaltraktes dar. Neuroendokrine Neoplasien der Blase sind selten. Es kommen in abnehmender Häufigkeit vor: das kleinzellige Neuroendokrine Karzinom, das Karzinoid als ein gut differenzierter neuroendokriner Tumor sowie der primitive neuroektodermale Tumor. Der letztere ist allerdings keine Neuroendokrine Neoplasie.

In der Regel machen sich die Neuroendokrinen Neoplasien der Blase durch Symptome wie Harndrang, Inkontinenz oder Blut im Harn bemerkbar. Ein Karzinoidsyndrom durch die unregelmäßige Ausschüttung von Serotonin, das durch Durchfälle, Flush, Luftnot und eine rechtsseitige Herzerkrankung charakterisiert ist, kommt so gut wie nicht vor. Die kleinzelligen Neuroendokrinen Karzinome der Blase sind häufig Mischtumore, die meist im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden mit einer mittleren Überlebenszeit von 1–2 Jahren. Eine Operation der Blase kann das Überleben nicht verbessern.

Das Auftreten von großzelligen Neuroendokrinen Karzinomen ist auf wenige Fallberichte beschränkt. Diese Tumore sind sehr aggressiv mit limitierter Überlebenszeit und kommen ebenfalls oft als Mischtumore vor.

Paragangliome als Tumore der vegetativen Nervenzellen stellen weniger als 1% aller Blasen Tumore, sind zu 83% hormonell aktiv und meist sporadisch.

In der Prostata sind Adenokarzinome mit neuroendokriner Differenzierung häufig und kommen bei 80% aller Tumore vor. In der Prostata sind neuroendokrine Zellen vorhanden,

die eine Rolle bei der Organentwicklung spielen. Die neuroendokrine Tumorkomponente entsteht aus den nicht endokrinen Zellen während der Tumorentstehung und spielt in der Regel keine Rolle für die Therapie der Prostatakarzinome. Unter einer antihormonellen Therapie mit Antiandrogenen kann die neuroendokrine Komponente im Verlauf zunehmen.

Die Karzinoide der Prostata sind reine Neuroendokrine Tumore ohne begleitende Adenokarzinome. Dieser Tumor ist sehr selten und tritt vor allem in jungen Jahren auf. Es wurden bisher nur 6 Fälle berichtet, alle Patienten hatten eine gute Prognose.

Kleinzellige Neuroendokrine Karzinome der Prostata machen 1% aller malignen Tumore aus, sind meist bei Diagnosestellung fortgeschritten mit einem mittleren Überleben von 19 Monaten. Ein Drittel dieser Tumore tritt unter einer antihormonellen Therapie auf. Großzellige Neuroendokrine Karzinome sind sehr selten. Auch Paragangliome der Prostata sind sehr selten und treten meist im jungen Erkrankungsalter auf.

Klinisches Erscheinungsbild und Therapie der NEN in der urologischen Onkologie

Prof. Dr. med. Jan Roigas, Berlin: Die häufigste bösartige Erkrankung des Mannes sind Tumore des Urogenitalsystems, dabei sind Prostatakarzinome am häufigsten. Die Therapie der reinen neuroendokrinen Neoplasien orientiert sich an Tumoren anderer Ursprungsorgane. Mischtumore der Prostata, also Prostatakarzinome mit neuroendokrinen Zellen, werden wie ein Prostatakarzinom behandelt.

Die Neuroendokrinen Neoplasien der Niere sind selten und treten häufig in Hufeisennieren und im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf. Ungünstige Faktoren sind ein Alter von mehr als 40 Jahren, eine Tumorgöße von mehr als 4 cm, rein solide Tumore und eine hohe Mitoserate, das heißt eine hohe Zahl von sich teilenden Zellen. Kleinzellige Neuroendokrine Karzinome sind selten, ebenso großzellige Neuroendokrine Karzinome. Kleinzellige Neuroendokrine Karzinome sprechen schlecht auf eine Therapie an. Oft machen sich Neuroendokrine Neoplasien der Niere durch Flankenschmerz, einen tastbaren Tumor und Blut im Urin bemerkbar.

Pathologie der Neuroendokrinen Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes

Silvia Darb-Esfahani, Berlin: Neuroendokrine Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes sind selten (2%) und meistens Mischtumore. Als Diagnosekriterien gelten die gleichen Marker wie bei anderen Neuroendokrinen Neoplasien: Chromogranin A, Synaptophysin und CD56. Kleinzellige Neuroendokrine Karzinome können aber auch keinen dieser Marker aufweisen. Bei der Diagnose einer Neuroendokrinen Neoplasie des weiblichen Geschlechtstraktes sollte immer darauf geachtet werden, ob eine Metastase eines anderen Primärtumors vorliegt, also ob der Tumor im weiblichen Genitaltrakt entstanden ist oder dorthin gestreut hat (was nicht selten vorkommt, vor allem in den Eierstöcken; Anmerkung von D. Hörsch).

Im Gebärmutterhals (Zervix) sind die Neuroendokrinen Neoplasien in der Regel schlecht differenziert und mit humanen Papillomviren (HPV18) assoziiert, die Prognose ist mit einem 5-Jahres Überleben von 40% ungünstig. Diese Tumore weisen die üblichen neuroendokrinen Marker wie Chromogranin A und Synaptophysin auf und können TTF1-positiv sein (TTF1 ist normalerweise ein Marker für Tumore der Lunge/Bronchien und Schilddrüse). Gut differenzierte Neuroendokrine Neoplasien der Zervix, das heißt des Gebärmutterhalses, sind extrem selten, dies gilt auch für das Endometrium, die Schleimhaut des Gebärmutterkörpers. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome des Endometriums haben eine schlechte Prognose.

Die Neuroendokrinen Neoplasien des Eierstocks (Ovars) sind das Karzinoid aus einem reifen Teratom (Keimzelltumor) und das kleinzellige neuroendokrine Karzinom vom Lungentyp, das sich ähnlich verhält wie ein kleinzelliges Lungenkarzinom (biologisch aggressiv). Schleimbildende Neuroendokrine Karzinome des Ovars (Becherzellkarzinoide) sind ebenfalls biologisch aggressiv. Kleinzellige Karzinome des Ovars vom hyperkalzämischen Typ sind keine Neuroendokrine Neoplasie, treten bei jungen Patientinnen und meist im fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Diese Tumore können familiär gehäuft auftreten (Keimbahnmutationen SMRCA4/BRG1).

FORTSETZUNG VON SEITE 19

Klinisches Erscheinungsbild und Therapie der Neuroendokrinen Neoplasien in der gynäkologischen Onkologie

Prof. Dr. med. Jailid Sehouli, Berlin: Die Therapien sollten analog den Neuroendokrinen Neoplasien anderer Organe erfolgen. Ein Register für diese Tumore wäre sinnvoll. Karzinome mit einer neuroendokrinen Differenzierung weisen eine andere Prognose auf als diejenigen ohne neuroendokrine Differenzierung. Die Therapie der Neuroendokrinen Neoplasien der Zervix erfolgt analog der geltenden Empfehlungen für das Zervixkarzinom.

Prof. Dr. med. Martin Anlauf: Pathologie der gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinome (MANEC; mixed adenoneuroendocrine carcinoma)

Der Nachweis neuroendokriner Zellen ist in Krebsgeschwulsten des Dickdarms und der Prostata häufig. Dabei entstehen die neuroendokrinen Zellen aus den Tumorzellen (Transdifferenzierung). Die neuroendokrine Zellkomponente ist dabei für den klinischen Verlauf und die Prognose nicht bestimmend. Von gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinomen wird gesprochen, wenn die neuroendokrine Zellkomponente mehr als 30% der Tumorzellen betrifft. Für die feingewebliche Beurteilung sollten beide Komponenten des Tumors mit Grading und Differenzierung angegeben werden.

Wie entsteht ein gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom? Prinzipiell kommen ein zufälliges Aufeinandertreffen von zwei verschiedenen Tumorarten in Betracht (Kollision) oder eine Differenzierung in zwei verschiedenen charakterisierte Tumoranteile aus einer Krebszelle (bidirektionale Differenzierung). Ein Beispiel für ein zufälliges Aufeinandertreffen sind kleine Neuroendokrine Neoplasien (Typ1 neuroendokriner Tumor des Magens), die bei einer Typ-A-Gastritis entstehen und ein davon unabhängig entstandenes Magenkarzinom. Eine bidirektionale Differenzierung ist eine Differenzierung einer Neuroendokrinen Neoplasie in einer anderen Neoplasie.

Wie häufig sind gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome? Auch bei sorgfältiger Untersuchung sind sie selten und stellen ungefähr 0,6% aller operierten Darmkarzinome dar. Häufiger sind die großzelligen Neuroendokrinen Karzinome, die bei 2,6% aller operierten Dickdarmkarzinome diagnostiziert werden.

Zusammenfassend stellte Prof. Anlauf dar, dass eine sorgfältige pathologische Analyse der beiden Komponenten eines gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinoms notwendig ist. Gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome kommen häufiger vor als gedacht, sind jedoch insgesamt selten.

Chirurgie der MANEC des Gastro-entero-pankreatischen Systems

Prof. Dr. med. Thomas Steinmüller, Berlin: Die Chirurgie der gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinome richtet sich nach den gängigen onkologischen Prinzipien. Wenn das Vorliegen eines Mischtumors bekannt ist, richtet sich die Therapie nach dem aggressiveren Anteil, meist dem Adenokarzinom.

Gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome des Magens haben eine schlechte Prognose. Im Grunde werden gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome behandelt wie Karzinome ohne neuroendokrinen Tumoranteil.

Gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome der Gallenwege sind etwas häufiger und sollten radikal chirurgisch operiert werden.

Medikamentöse Therapie der gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinome

Prof. Dr. med. Thomas Gress, Marburg: Zu den gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinomen gibt es wenig gesicherte Erkenntnisse, da die Erfassung der gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinome in den Krebsregistern nicht enthalten ist und Leitlinien keine Empfehlungen zur Therapie enthalten. Becherzellkarzinome sind etwas häufiger und kommen meistens in der Appendix (Wurmfortsatz des Blinddarmes) vor. Diese gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinome werden wie Dickdarmkrebs behandelt. Bei diesen Tumoren scheint eine 5-Fluorouracil(5-FU)-basierte Chemotherapie das Überleben zu verlängern und zwar sowohl, wenn vorbeugend (adjuvant) oder im ausgebreiteten Tumorstadium (palliativ) behandelt wird. Auch weitere Chemotherapien mit Cisplatin/Etoposid, alleinige 5-FU-Gabe, Cisplatin mit Streptozotocin und die Kombination 5-FU mit Streptozotocin können einen positiven Effekt haben. Auch ein chirurgischer Eingriff, der die Tumormasse reduziert (zytoreduktive Chirurgie) mit einer hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) der Bauchhöhle kann einen positiven Effekt haben.

Die Prognose von gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinomen der Speiseröhre ist besser als die reiner Neuroendokriner Karzinome.

Gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome der Gallenblase und Gallenwege sind sehr selten. In einer japanischen Serie waren 9 von 274 Tumoren der Gallenwege gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome. Gemischte adeno-neuroendokrine Karzinome der Bauchspeicheldrüse werden chirurgisch und konservativ wie duktale Adenokarzinome behandelt, das ist die häufigste Form des Bauchspeicheldrüsenkrebses.

Bei den Azinuskarzinomen der Bauchspeicheldrüse sind die gemischten Tumore etwas häufiger und werden wie die Azinuskarzinome behandelt. Azinuskarzinome gehen von Zellen in den Läppchen aus und nicht von den Gangzellen wie die duktales Adenokarzinome, und haben im Vergleich eine etwas bessere Prognose. Wie immer ist die Möglichkeit zur kompletten chirurgischen Resektion für alle Arten des Bauchspeicheldrüsenkrebses entscheidend für den weiteren Verlauf. Eine vorbeugende Chemotherapie (adjuvante Therapie) nach einer kompletten chirurgischen Resektion kann bei gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinomen erwogen werden. Wenn die neuroendokrine Komponente eines gemischten adeno-neuroendokrinen Karzinoms einen aggressiven Phänotyp, also ein aggressives Erscheinungsbild aufweist, sollte der Tumor wie ein Neuroendokrines Karzinom behandelt werden, also meist mit einer systemischen Chemotherapie.

Kontakt & Impressum

Zentralklinik Bad Berka GmbH

Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka

Prof. Dr. D. Hörsch

Robert-Koch Allee 9

99437 Bad Berka

TELEFON: 036458-52600

TELEFAX: 036458-53535

EMAIL: gast@zentralklinik-bad-berka.de

INTERNET: www.zentralklinik.de

Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine sind herzlich willkommen.