

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes: Grundsätze

Prof. Dr. med. Burkhard GÖKE

Med. Klinik und Poliklinik II, Klinikum M.-Großhadern LMU

Hinsichtlich ihrer Lokalisation, ihres biologischen Verhaltens, ihres klinischen Erscheinungsbildes und ihrer Prognose erscheinen diese Tumoren untereinander sehr heterogen.

Die Einteilung in funktionelle und nicht funktionelle neuroendokrine Tumoren bemisst die Fähigkeit der Tumoren zur Induktion einer klinisch messbaren hormonellen Funktion. Während diese klinische Funktion die für den Patienten relevante Symptomatik umschreibt, ist ein mindestens gleich großer Anteil neuroendokriner Tumoren klinisch funktionslos und dennoch von gleicher onkologischer Relevanz für die Patienten. Während ein gewisser Anteil der neuroendokrinen Tumoren, insbesondere die funktionell aktiven Tumoren eine trotz Metastasierung im Vergleich zu den Adenokarzinomen gute Prognose aufweisen, ist diese für eine Subgruppe der neuroendokrinen Tumoren zum Teil auch eher sehr schlecht. Diese weite prognostische Spannweite neuroendokriner Tumoren macht es notwendig, trotz gemeinsamer funktionell-histochemischer Herkunft eine bestimmte Anzahl von Parametern zu definieren, die das biologische Verhalten dieser Tumoren über ihre Funktion hinaus näher definieren. Hier gehen Größe, Infiltrationstiefe und Mitosenanzahl bzw. Proliferation ein. Der historische Wandel von überwiegend gemeinsamen funktionellen Aspekten hin zu modernen biologischen Faktoren hat einen steten Wechsel der Terminologie neuroendokriner Tumoren bewirkt. Auf diesem Hintergrund ist ein Abschied von alten Begriffen, wie typisches oder atypisches Karzinoid erforderlich hin zu den Begriffen neuroendokriner Tumor, hochdifferenziertes oder gering differenziertes neuroendokrines Karzinom, was durch die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 definiert wird. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2000) wurde der Begriff des neuroendokrinen Tumors (NET) und des neuroendokrinen Karzinoms (NEK) gewählt. Dabei wird im einzelnen unterschieden zwischen dem benignen, hochdifferenzierten neuroendokrinen, nicht angioinvasiven Tumor einschließlich des klassischen Karzinoids und den überwiegend hormoninaktiven NET, die nach ihrer Tumorbiologie sowohl als benigne als auch als „low grade malignant“ eingestuft werden können. Eine dritte Gruppe stellen NEK mit Angioinvasion oder Infiltration bis unter die Submukosa dar, die morphologisch als niedrig maligne imponieren entsprechend einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom mit oder ohne hormonelle Aktivität. Eine vierte Gruppe bilden die hochmalignen, schlechtdifferenzierten NEK mit oder ohne hormonelle Aktivität.

Die NET lassen sich unabhängig von ihrer Lokalisation in zwei große Gruppen einteilen, in die des neuralen und die des epithelialen Typs.

Die erstgenannte Gruppe umfasst die Neuroblastome, Phäochromozytome und Paragangliome, die zweite die der NET des Gastro-entero-pankreatischen Systems, der Bronchien und der Lunge (GEP-NET).

Die Seltenheit neuroendokriner Tumoren erklärt die überwiegend retrospektiv oder prolektiv dokumentierten Daten ohne entsprechend standardisierte oder prospektiv-randomisierte Studien. Dieser Umstand erklärt, dass die überwiegende Evidenz publizierter Daten auf Expertenmeinung beruht. Dieser Hintergrund erklärt die Notwendigkeit der Behandlung dieser seltenen Erkrankungen in Behandlungszentren mit Experten, die über alle Optionen der Diagnostik und Therapie verfügen. Die insbesondere zum Teil gute Prognose der Patienten trotz metastasierter Grunderkrankung hat zu einer breiten Palette therapeutischer Interventionen für auch metastasierte Grunderkrankungen von radikaler Chirurgie über

interventionelle Optionen, radioaktive und medikamentöse Therapien geführt. Diese Fülle an Maßnahmen ist nur in Behandlungszentren differentialtherapeutisch einsetzbar.

Als morphologisch biologische Kriterien zur Einschätzung der Prognose dienen Tumorgroße, Angioinvasion und Proliferationsaktivität in Ergänzung zur histologischen Differenzierung, Anwesenheit von Metastasen und Invasion von benachbarten Organen. Schließlich wurden als weitere biologische Parameter die hormonelle Aktivität sowie die Assoziation mit bestimmten klinischen Syndromen und Erkrankungen berücksichtigt.

Ein Faktor von prognostischem Wert stellt die Tumorgroße dar. Dabei variiert die kritische Tumorgroße, ab der mit Metastasen zu rechnen ist von Organ zu Organ. Grundsätzlich sind Tumoren <1cm als benigne einzustufen, Tumoren mit Durchmessern von 1 –2cm verhalten sich benigne oder niedrigmaligne, bei einer Primärtumorgroße von mehr als 2 cm ist bei der Hälfte aller NET-Patienten mit Metastasen zu rechnen. Eine Ausnahmestellung hinsichtlich maligner Potenz und Metastasierungsverhalten nimmt das Gastrinom ein, das bereits bei einer Primärtumorgroße von weniger als 3mm lymphogen und hämatogen – hepatisch metastasieren kann.

Bei angioinvasiven, bereits metastasierten NET des Pankreas stellt der immunhistochemisch mittels Ki-67 Immunhistochemie ermittelte Proliferationsindex einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Die Proliferationsaktivität lässt sich auch am Paraffinschnitt mit Hilfe des Proliferationsassoziierten Antigens Mib-1 ermitteln.

Die genetischen Grundlagen der neuroendokrinen Tumoren sind bis auf die hereditären Formen unbekannt. Bei den hereditären Formen handelt es sich um die multiple endokrine Neoplasie Typ MEN 1 und das von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL). In beiden Fällen ist die Keimbahnmutation des jeweiligen betroffenen Gens bekannt und kann zur Diagnostik herangezogen werden.

Die meisten endokrinen Tumoren des Pankreas sind hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren oder neuroendokrine Karzinome. Von diesen sind 50 – 60% funktionell aktiv. In Abhängigkeit der Hormonsekretion werden diese Tumoren als Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome und andere bezeichnet. Neuroendokrine Pankreastumoren des Kindesalters sind extrem selten, im Erwachsenenalter treten sie in allen Altersklassen bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Makroskopisch sind es gut begrenzte, zumeist solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 1 – 4 cm, die in allen Bereichen des Pankreas vorkommen.

Obwohl die NET des Pankreas histologisch hochdifferenziert sind, verhalten sie sich mit Ausnahme des Insulinoms häufig maligne. Dieses gilt vor allem für Gastrinome, VIPome, Glukagonome und nichtfunktionelle Tumoren. Die wichtigsten Kriterien der Malignität, abgesehen von Metastasen in regionalen Lymphknoten und der Leber oder einer Infiltration in benachbarte Organe, stellt eine Tumorgroße über 2 cm, eine Angioinvasion und eine Proliferationsaktivität über 2% dar.

Unter den funktionellen Tumoren sind die Insulinome am häufigsten. Sie sind zu 95% zwischen 1 und 2 cm groß und verhalten sich benigne. Multiple Insulinome und Insulinome im Rahmen eines MEN 1 sind in etwa 10% der Fälle zu beobachten. Sie zeigen gegenüber den solitären und sporadischen Insulinomen keine gesteigerte Malignitätsrate.

Das Beschwerdebild, das durch neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes verursacht wird, ist in erster Linie von der Funktionalität der Tumoren abhängig. Die Funktionalität wiederum wird durch die Lokalisation des Primärtumors entscheidend beeinflusst. Hinterdarntumore beispielsweise sind weit überwiegend hormoninaktiv und nicht funktionell.

Inaktive Tumore des Darmes werden häufig durch perianale Blutungen oder Tumorobstruktion des Darmes auffällig. Nicht selten wird die Diagnose als Zufallsbefund gestellt.

Häufige Probleme:Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors bei unbekannter Primärlokalisierung

Ergibt die Punktion von suspekten Leberherden die Diagnose *Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors*, so sollte zur *Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors* zunächst als *Basisdiagnostik eine Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS)* mit ¹¹¹In-Pentetreotid (Octreoscan®) durchgeführt werden. Die SRS besitzt für die Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors eine Sensitivität von 80 - 90 %. Weiterhin sollte das *Staging mit MRT-Abdomen/Enteroklysma, Ösophagogastroduodenoskopie, kompletter Coloskopie mit Intubation des terminalen Ileum und CT-Thorax mit KM* komplettiert werden. Dagegen sind in dieser Situation die Endosonographie (zwar hohe Sensitivität bei Pankreastumoren, jedoch geringe Eindringtiefe und somit nur inkomplettes Staging ermöglichend) und die Kapselendoskopie (derzeit noch unzureichende Datenlage) nicht generell indiziert und sollten speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben.

Abdominelle Raumforderung bzw. Ileus bei neuroendokrinen Tumor

Auch bei *nach operativer Revision einer abdominalen Raumforderung bzw. eines Ileus sich ergebender Diagnose neuroendokriner Tumor*, sollte zum primären Staging mit der *Frage Metastasierung bei bekanntem Primärtumor* zunächst ebenfalls als *Basisdiagnostik eine Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS)* und eine *MRT des Abdomens* durchgeführt werden. Ein CT-Thorax ist nur bei entsprechend positiver SRS notwendig.

Tumormarker bei V.a. hormoninaktiven neuroendokrinen Tumor

Die Bestimmung von 5-HIES im 24-h Urin sollte initial zweimal durchgeführt werden; die 5-HIES ist jedoch bei fehlender Klinik im Sinne eines Karzinoidsyndroms häufig nicht erhöht und somit nicht hilfreich (siehe Abschnitt IV Tumormarker). Als *Tumormarker initial und im Verlauf* ist bei nicht hormonaktiven neuroendokrinen Tumoren Chromogranin A sinnvoll. Evtl. kann auch die Bestimmung von Serotonin im Serum oder 24h-Urin hilfreich sein (siehe Abschnitt „Tumormarker“).

Somatostatinrezeptorzintigraphie / SPECT / SPECT/CT

Die *Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) mit ¹¹¹In-Pentetreotid (Octreoscan®) in SPECT-Technik* besitzt für NET des Pankreas eine Sensitivität von bis zu 90%. Planare Untersuchungen zeigen im Vergleich zur SPECT-Technik eine geringere Sensitivität und sollten deshalb nicht mehr alleine eingesetzt werden. SPECT/CT führt gegenüber SPECT zu keiner weiteren Steigerung der Sensitivität, kann aber die räumliche Zuordnung der einzelnen Läsionen verbessern.

Die Sensitivität der SRS für NET nimmt mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad des NET ab; so zeigt die SRS in einer aktuellen Studie an 63 Patienten eine Sensitivität von 95% für hoch differenzierte neuroendokrine Tumore, von 86% für hoch differenzierte neuroendokrine Karzinome und 60% für niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome. Beim Insulinom zeigt die SRS - im Gegensatz zu allen anderen NET des GEP - eine deutlich geringe Sensitivität von lediglich 10 – 50 %. Dies ist durch die beim Insulinom häufig fehlende Expression der Somatostatinrezeptoren Typ 2 oder 5 bedingt.

Tabelle: Indikationen für die Somatostatinszintigraphie

- Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen,
- Verlaufskontrolle nach Operation und Rezidivdiagnostik bei Anstieg spezifischer Tumormarker (z. B. Chromogranin A, Serotonin, Glukagon),
- Therapiekontrolle unter Behandlung mit Somatostatinanaloga (Sandostatin) sowie Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie oder biologische Therapie,
- Differenzialdiagnose neuroendokriner Tumor vs. nichtendokriner Tumor, sofern eine biopsische Klärung nicht möglich ist,

- Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiorezeptortherapie (Intensität der Rezeptorexpression und prätherapeutische Dosimetrie) und Verlaufskontrolle nach Behandlung.

-

Therapie

Nur die kurative operative Versorgung heilt. Ist eine kurative OP nicht möglich, muß vor dem Beginn einer aggressiven, nebenwirkungsreichen antiproliferativen medikamentösen Therapie bei metastasierten neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren deren individuelles spontanes Wachstumsverhalten abgeschätzt werden. Aggressive, antiproliferative Therapiemaßnahmen sind nur bei schnell wachsenden Tumoren indiziert, und bei Patienten, deren beeinträchtigende klinische Symptomatik auf keine der gängigen, nebenwirkungsärmeren Behandlungsmöglichkeiten anspricht. Oberstes Ziel jeder Therapie muß die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein.

Literatur: B. Göke, H. Fürst: Endokrine Tumoren, Manual des TZ München, 1.Auflage 2006, W. Zuckschwerdt Verlag