

Neuroendokrine Tumoren des GastroEnteroPankreatischen Systems

PD Dr. med. Christoph J. Auernhammer

Medizinische Klinik II (Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke),
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Standort - Großhadern

Der historische Begriff *Karzinoid* wurde in der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 zugunsten der neuen Bezeichnung *neuroendokrine Tumoren (NET)* verlassen. Die *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)* veröffentlichte 2006 / 2008 *Leitlinien für die Diagnose und Therapie von NET*. Das Vorgehen ist massgeblich abhängig von der *Lokalisation des Primarius* (Magen, Duodenum, Pankreas, Dünndarm, Colon, Appendix oder Rektum), sowie dem *Grading und Staging* des Tumors. Wichtige Diagnosemarker in der Immunhistochemie von NET sind *Chromogranin A und / oder Synaptophysin*. Die immunhistochemische Bestimmung des *Proliferationsmarkers Ki-67 (Antikörper MIB-1)* ist *essentieller Bestandteil des Tumorgradings*; während ein Ki-67 Index $< 2\%$ einem hoch differenzierten G1 Tumor entspricht, ist ein Ki-67 $> 20\%$ mit einem gering differenzierten G3 Tumor vereinbar. Das Grading korreliert mit der Prognose der Patienten und ist für die Therapieentscheidung wichtig. Eine 2007 erstmalig vorgeschlagene *TNM-Klassifikation für NET* sollte angewandt werden.

Funktionell aktive NET mit klinischen Syndromen, z.B. Karzinoidsyndrom bei Serotoninproduzierenden NET des Dünndarms, Zollinger-Ellison-Syndrom bei Gastrinom oder der Whipple Trias bei Insulinom treten nur bei 10 – 15 % aller NET auf. Im Gegensatz dazu sind etwa 80 – 85% aller NET funktionell nicht aktiv. Für die häufig als *endoskopische Zufallsbefunde detektierten NET des Magens und NET des Rektums* sind die spezifischen – von der Grösse des Primärtumors abhängigen - Therapieempfehlungen zu beachten. *NET des Dünndarms oder des Pankreas zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig bereits hepatische Fernmetastasen*. Zur Detektion der *hypervaskularisierten Tumoren* ist das triphasische CT mit früharterieller Phase oder die Magnetresonanztomographie von hohem Stellenwert. *Auf der Somatostatinrezeptorexpression der NET beruhende Bildgebungsverfahren* sind die Octreotidszintigraphie (OctreoScan®), sowie als Weiterentwicklungen die EHT-Szintigraphie und das ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT; letzteres weist eine deutlich bessere Sensitivität und diagnostischer Aussagekraft auf. Dagegen hat bei den hoch differenzierten NET das ^{18}F -FDG-PET keinen Stellenwert.

Die *Endosonographie* ist für die Detektion kleiner funktionell aktiver NET des Pankreas und zum Staging von NET des Magens und des Rektums wertvoll. Hilfreiche Zusatzuntersuchungen bei hepatisch metastasiertem NET und v.a. Primarius im Dünndarm sind *CT- oder MRT-Enteroklysmen*, sowie ggfs. Doppelballon-Endoskopie oder Kapselendoskopie. Bei gesichertem NET wird der *Tumormarker Chromogranin A* empfohlen. Bei der *Operationsplanung* ist das hohe Metastasierungspotential bereits kleiner Tumoren ab 1 - 2 cm zu beachten und häufig ein *radikal-chirurgisches Vorgehen* indiziert. Auch bei hepatisch metastasierten NET *sollte immer ein radikal-chirurgisches Vorgehen mittels Leberteilresektion ± lokal-ablative Massnahmen oder ein Debulking > 90 % der Tumorlast angestrebt werden* da hierdurch die Überlebenszeit verbessert werden kann. Die *Lebertransplantation* ist kein Standardverfahren, kann aber in Einzelfällen eine Option darstellen. Die *Biotherapie mit langwirksamen Somatostatinanaloga (Octreotid oder Lanreotid)* oder als *Option der zweiten Wahl auch mit Interferon-α* ist hoch effektiv für die Symptomkontrolle beim Karzinoid-Syndrom. Für hoch differenzierte NET mit niedrigem Proliferationsindex wird aufgrund retrospektiver Studiendaten ein „off-label“ Therapieversuch mit Biotherapie zum Erreichen einer „stable disease“ empfohlen. Bei progredienten NET des Pankreas kann eine *Chemotherapie mit Streptozotocin-basierten Schemata* empfohlen werden. NET des Dünndarms gelten dagegen im Allgemeinen als chemotherapieresistent. Bei den rasch progredienten und gering differenzierten Tumoren mit Ki-67 > 30 % ist eine *Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid* als Standard zu empfehlen. Die *Peptid-vermittelte Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)* mit Betastrahlern mittels ⁹⁰Yttrium- bzw. ¹⁷⁷Lutetium- markierten Somatostatinanaloga stellt eine neue und mittlerweile an vielen Zentren angebotene systemische Therapieoption mit erfolgsversprechenden Therapieergebnissen dar. Eine palliative Therapieoptionen bei ausschliesslich hepatischer Metastasierung stellen die *transarterielle Embolisation (TAE)* und die neue *selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT)* mit ⁹⁰Yttrium-markierten Mikrosphären dar. Derzeit laufende multizentrische *Phase-III-Studien zur „targeted therapy“ von NET mit den Kinaseinhibitoren Everolimus (RAD001) oder Sunitinib* stellen eine neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenen NET dar.

Die *Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen ambulanter Versorgung und spezialisierten Zentren* ist zur individuellen Therapieplanung bei Patienten mit NET zu empfehlen.