

# Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore heute

Prof. Dr. Bertram Wiedenmann  
Charité – Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum  
Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie

## Einleitung

Die Bezeichnung (neuro-)endokriner Tumor (NET) hat weltweite Geltung. Nur noch in wenigen Einrichtungen werden die alten Bezeichnungen wie Carcinoid, APUDom, usw. benutzt. Die Bezeichnung „neuroendokrin“ beruht auf gemeinsamen tumorbiologischen Eigenschaften endokriner Zellen wie auch Nervenzellen (Neuronen). Gemeinsamkeiten beider Zelltypen beinhalten z.B. einen sehr ähnlich aufgebauten Apparat im Zellinneren (sog. Sekretionsapparat). Dieser zelluläre Apparat erlaubt es beiden Zellen gleichermaßen Hormone und Nervenbotenstoffe freizusetzen. Ein weiteres wesentliches Merkmal neuroendokriner Tumorzellen ist die Tatsache, dass diese sich in der Regel nur sehr langsam vermehren. Dies liegt darin begründet, dass diese Zellen häufig molekulare „Webfehler“ enthalten, die weiterhin einen anspruchsvollen Stoffwechsel verbunden mit einer geringen Teilungsrate erlauben. Neuroendokrine Tumorzellen können zunächst alleine oder in einem kleinen Tumorzellverband an ihrem Entstehungsort z. T. über Jahre unbemerkt existieren. Wahrscheinlich gibt es sogar häufiger „Schlafzustände“ des anfänglichen Tumorverbandes bis dieser sich vermehrt ausbreitet. Zu einem bestimmten Zeitpunkt überschreitet dann der sich vergrößernde Tumor die Organgrenzen und dringt in die Nachbarschaft ein. Zusätzlich können sich vereinzelt Tumorzellen aus diesem ursprünglichen Tumorzellverband lösen und auf dem Blut- und Lymphweg in andere Organe eindringen und sich dort festsetzen. Wesentlich bei dieser Tumorzellausbreitung ist die Tatsache, dass sich die Tumorzellen in Abhängigkeit des Ausgangsortes unterscheiden. Man spricht dann von unterschiedlichen Ausbreitungsmustern. So scheinen in der Regel z. B. Tumore, die in der Bauchspeicheldrüse entstehen, etwas schneller zu wachsen. Dementsprechend breiten sich diese mehr in andere Organe aus als Tumoren, die z. B. in den unteren Dünndarmanteilen (Jejunum und Ileum) entstehen. Dementsprechend teilt man in Abhängigkeit des ursprünglichen Entstehungsortes des Tumors verbunden mit unterschiedlichen klinischen Verläufen und Behandlungsmöglichkeiten neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems in drei Untergruppen ein:

1. Tumore aus dem Vorderdarm
2. Tumore aus dem Mitteldarm
3. Tumore aus dem Enddarm

Ad 1.) Neuroendokrine **Vorderdarmtumore** nehmen ihren Ausgang aus Organen wie der Bauchspeicheldrüse, dem Zwölffingerdarm, Magen, Bries (Thymus) und Lunge. Am häufigsten beobachtet man in dieser Gruppe neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse und der Lunge.

Ad 2.) Neuroendokrine **Mitteldarmtumore** finden sich v. a. im Krummdarm (Jejunum) und im letzten Drittel des Dünndarms sowie Blinddarm (Wurmfortsatz) und Anfangsteilen des Dickdarms. Die häufigsten in dieser Gruppe finden sich im letzten Drittel des Dünndarms.

Ad 3.) Neuroendokrine **Enddarmtumore** finden sich v. a. im Bereich des absteigenden Dickdarmschenkels, des sog. Sigmas und des Rektums. Letztgenannte sind am häufigsten in dieser Gruppe.

Aus bisher unbekanntem Gründen findet sich in ca. der Hälfte aller neuroendokriner Tumore keine **Hormonaktivität oder Funktionalität**. Zwischen hormonaktiven/funktionellen und hormoninaktiven/non-funktionellen Tumoren findet sich hierbei unter dem Mikroskop (morphologisch/mikroskopisch) kein Unterschied. Während diese Aussage für ca. 90 % aller NET gilt, gibt es eine kleinere Untergruppe, die sich dadurch auszeichnet, dass sie relativ primitiv und wenig entwickelte Tumorzellen enthält. Diese kleine Tumorgruppe ist durch ein schnelles Tumorstadium gekennzeichnet. Zudem weisen diese Tumore meist keine Hormonaktivität auf. Häufig enthalten diese Tumore keine Empfänger-moleküle für Somatostatin und Interferon mehr. Dementsprechend ist eine Biotherapie mit Interferon und Somatostatin bei diesen primitiv entwickelten, sog. entdifferenzierten oder anaplastischen NET auch nicht sinnvoll.

### **Diagnostik neuroendokriner Tumore**

Neuroendokrine Tumoren des GEP-Systems werden häufig initial nicht erkannt. Hiermit verbunden können Zeiträume von mehreren Jahren vergehen, bis die endgültige Diagnose gestellt wird. Ohne großen technischen Aufwand lässt sich häufiger schon die Verdachtsdiagnose NET stellen, wenn eine sorgfältige Erhebung der Krankengeschichte und körperliche Untersuchung des Patienten erfolgt. Wesentlich für die Diagnose ist hierbei die Kenntnis einzelner Krankheitsbilder, die im Rahmen einer sorgfältigen und umfassenden Erhebung der **Krankengeschichte (Anamnese) und körperlichen Untersuchung** bei einem Großteil der Patienten Berücksichtigung finden sollte. Wesentliche Merkmale der Krankengeschichte sind hierbei z. B.

- häufiger angegebene Durchfälle, die auch nachts nicht aufhören und über Wochen vorhanden sein können
- Rötungen in der oberen Körperhälfte, v. a. Gesicht, die besonders nach Alkoholeinnahme noch verstärkt werden (Flush)

Die Kombination von ausgeprägten Durchfällen und Flush wird als Karzinoid-Syndrom bezeichnet. In diesen Fällen ist der Entstehungsort dieser NET v. a. im Bereich des Dünndarms und der Lunge, jedoch nicht in der Bauchspeicheldrüse oder Enddarm zu suchen. Bewusstseinsstörungen können Ausdruck einer übermäßigen Freisetzung von Insulin und einer damit verbundenen Unterzuckerung sein. Entstehungsort dieser NET ist praktisch immer die Bauchspeicheldrüse. Ausgeprägte Magenbeschwerden können sich bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse finden lassen. Ursache hierfür ist das im Übermaß ins Blut freigesetzte Hormon Gastrin (sog. Gastrinom). Dieses Hormon wiederum stimuliert eine übermäßige Freisetzung von Salzsäure im Magen, welche dann zu ausgedehnten Schleimhautgeschwüren im Bereich des Magens, Zwölffingerdarms und der Speiseröhre führt.

**Bei der körperlichen Untersuchung** zeigt sich häufiger, v. a. bei bereits vorliegenden Tumorabsiedlungen in der Leber eine Vergrößerung dieses Organs. Seltener kann der Arzt auch einen größeren Darmtumor tasten.

Bei Tumoren im Kopfbereich der Bauchspeicheldrüse kann der Arzt wie auch der Patient selbst im fortgeschrittenen Tumorstadium eine Gelbsucht beobachten. Bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoid-Syndrom lassen sich in bis zu einem Drittel aller Fälle auch krankhafte Geräusche im Bereich der Herzklappen feststellen.

**Technische Möglichkeiten im Rahmen der Diagnostik** umfassen einmal eine **mikroskopische Untersuchung des Tumorgewebes** durch den Pathologen, der hierzu gezielt einzelne Tumormarker einsetzen muss (z. B. Synaptophysin, Chromogranin A und Ki67/MIB-1). Neben dem Einsatz o. g. Tumormarker im Tumorgewebe, sind **einzelne Tumormarker zusätzlich in Körperflüssigkeiten** sinnvoll einsetzbar. So ist z. B. in Abhängigkeit des Tumorausprungs eine Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin (nur bei Mitteldarmtumoren und neuroendokrinen Tumoren des Bronchialsystems) sinnvoll. Bei allen NET, bei denen Unsicherheit über die Tumorausdehnung existiert, sollte die Bestimmung von Chromogranin A im Blut erfolgen. Für die Bildgebung steht an erster Stelle die Ultraschalluntersuchung sowie der gezielte Einsatz der Magen- und Darmspiegelung. Die Somatostatinrezeptorzintigraphie (Octreoscan) sollte gezielt nach der Erhebung der Diagnose durch die mikroskopische Untersuchung und dem Ultraschall zum Einsatz kommen. Darüber hinaus sollten gezielt in Abhängigkeit der Erfahrungen einzelner Zentren mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren, z. B. Computertomographie und Kernspintomographie, eines von beiden Verfahren zum Einsatz kommen.

### **Behandlungsmöglichkeiten bei neuroendokrinen Tumoren**

#### **Behandlung mit Somatostatin und Interferon-a**

Die Freisetzung von Hormonen und Nervenübertragungstoffen neuroendokriner Tumorzellen erfolgt durch bestimmte Signale (z. B. Kalzium und Alkohol), die aus der Umgebung des Tumor (z. B. auf dem Blutweg) zu den einzelnen Tumorzellen gelangen. Umgekehrt kann durch Hemmung dieser Freisetzungssignale die Sekretion (Freisetzung) verhindert werden. Für die Behandlung neuroendokriner Tumore sind hierzu im klinischen Alltag die beiden künstlich hergestellten, körpereigenen Hormone, Somatostatin und Interferon-a bekannt. Empfänger-moleküle, sog. Rezeptoren existieren für Somatostatin und Interferon a in einem Großteil neuroendokriner Tumoren und Tumorzellen. Die Behandlung mit diesen Hormonen verfolgt zwei Ziele:

1. Die Unterdrückung der übermäßigen Freisetzung von Hormon-aktiven Substanzen
2. Das Verhindern des Tumorwachstums bzw. die Einschmelzung des Tumors

Während die Unterdrückung der „Hormon-aktivität“ häufig erfolgreich ist, sind die Ergebnisse bzgl. einer Verringerung der Tumorgroße mit Somatostatin und Interferon-a eher gering. Lediglich bei etwa einem Drittel aller Fälle lässt sich ein Wachstumsstopp beobachten. Derzeit kommerziell erhältliche Somatostatin-Analoga ebenso wie Interferon sind heute durchweg auch als Depotpräparate verfügbar. Diese Depotpräparate werden entweder subkutan oder in den Muskel verabreicht und üben dann über mehrere Tage bis Wochen ihre Wirkung aus. So existieren z. B. für Octreotid die Depotform Sandostatin LAR®, die in 28-tägigem Rhythmus verabreicht wird. Für Interferon-a existiert eine Depotform, die in 7-tägigen Abständen appliziert wird (z. B. PegIntron®).

In Ergänzung zu den im Handel erhältlichen Somatostatin-Analoga, Octreotid und Lanreotid, befinden sich in der klinischen Erprobung neue Somatostatine, die einzelne Untereinheiten, sog. Rezeptor-Subtypen, aus der Familie Somatostatin-Rezeptoren gezielt binden können. Neben diesem sehr gezielten Ansatz gibt es hierzu entgegengesetzt auch Versuche mit dem Einsatz eines neuen, künstlich hergestellten Somatostatin, das alle Somatostatin-Rezeptoren bindet (sog. Pan-Ligand), eine verbesserte Somatostatin-Wirkung zu erreichen. Letztgenannter Pan-Ligand befindet sich aktuell in der Erprobung (SOM 230) und wird aktuell bezüglich seiner Wirksamkeit bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoidsyndrom weltweit erprobt. Ziel ist, mit dieser Substanz sowohl die Hormonaktivität wie auch das Tumorwachstum besser als mit herkömmlichen Substanzen zu kontrollieren.

### **Alternative Behandlungsmethoden**

Nur chirurgische Behandlungsverfahren bieten die komplette Heilung dieser Tumorerkrankung an. Nicht-chirurgische Verfahren wie die medikamentöse, radiotherapeutische oder sogar die sog. lokal ablative Behandlung führen bestenfalls zu einer Tumorgrößenverringern. Eine Chemotherapie sollte nur bei den relativ seltenen primitiven sog. anaplastischen neuroendokrinen Tumoren und neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse und der Lunge zum Einsatz kommen.

### **Neue Behandlungsansätze**

Weitere potentielle Behandlungsmöglichkeiten zeichnen sich durch den Einsatz von Substanzen ab, die gezielt die Zellkernaktivität neuroendokriner Tumore einschränken. In diesem Zusammenhang könnte mittelfristig der Einsatz von sog. COX 2-Inhibitoren (z. B. Vioxx und Celebrex) in Kombination mit anderen Präparaten interessant sein. Darüber hinaus könnte auch der Einsatz von - bereits bei anderen Tumoren erfolgreich eingesetzten Wirkstoffen - interessant sein, die mit der Neuausbildung von Tumorgefäßen in Wechselwirkung stehen. Bekanntlich zeichnen sich gerade neuroendokrine Tumoren durch eine übermäßige Ausstattung von Tumorgefäßen aus, die für die Aufrechterhaltung des ausgeprägt vorhandenen Stoffwechsels neuroendokriner Tumoren unabdinglich sind. Durch eine Einschränkung der Energiezufuhr und den Abbau der Tumorgefäße ist eine Einschränkung des Tumorwachstums bzw. eine Verkleinerung von einzelnen Tumoren denkbar. Im nächsten halben Jahr soll im Rahmen einer in Berlin und Leicester, Großbritannien, durchgeführten klinischen Studie dieses Konzept auf seine Wirkung hin untersucht werden.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit zeichnet sich durch den Einsatz radioaktiv-markierter Somatostatin-Analoga ab. Erste Ergebnisse, die bisher von einander getrennt in einzelnen Zentren gewonnen wurden, sind teilweise veröffentlicht. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass man mit diesem Verfahren eine Tumorgrößeneinschränkung herbeiführen kann und in einem größeren Prozentsatz auch die Funktionalität/Hormonaktivität dieser Tumoren einschränken kann. Vielversprechend ist hierbei aus Sicht der Arbeitsgruppen in Rotterdam wie auch Basel der Ersatz des Radionuklids <sup>90</sup>Yttrium durch <sup>177</sup>Lutetium. Diese Radionuklide sind über eine sog. chemische Brücke mit dem Somatostatinanalog Octreotid verbunden.

Neben diesen medikamentösen Behandlungsansätzen sind aktuell auch gerade bei Tumorabsiedlungen, die sich auf die Leber beschränken und nicht mehr chirurgisch behandelbar sind sog. lokal-ablative Verfahren in der Erprobung. Hierbei stehen Verfahren wie die Chemoembolisation in Konkurrenz zu Verfahren, in denen einzelne Tumoren durch Einbringung von Sonden und nachfolgender Wärme- oder Kältebeschickung zerstört werden. Bisher existieren hierzu jedoch keine vergleichenden Untersuchungen, um eine endgültige Aussage zur Wertigkeit dieser Verfahren zu erlauben.