

Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms nehmen zu: frühe Tumoren und deren Management

Neuroendocrine Tumors of the Small Bowels are on the Rise: Early Tumors and their Management

Authors

H. Scherübl¹, C. Schwertner¹, J. Steinberg¹, U. Stölzel², J. Pohl³, H. Dralle⁴, G. Klöppel⁵

Affiliations

¹ Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie und GI Onkologie, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin

² Gastroenterologie, Onkologie und Infektiologie, Klinikum Chemnitz

³ Gastroenterologie, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden

⁴ Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Gefäß-Chirurgie, Universitätsklinikum Halle

⁵ Institut für Pathologie, TU München

Schlüsselwörter

- Karzinoid
- Gastrinom
- Duodenum
- Ileum
- Karzinom
- Krebs

Key words

- carcinoid
- gastrinoma
- duodenum
- ileum
- carcinoma
- cancer

received 29.7.2009

accepted 11.10.2009

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109862>

Published online 24.2.2010

Z Gastroenterol 2010; 48:

406–413 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York ·

ISSN 0044-2771

Correspondence

Prof. Dr. Hans Scherübl

Klinik für Innere Medizin –

Gastroenterologie und

GI Onkologie, Vivantes

Klinikum Am Urban

Dieffenbachstr. 1

10967 Berlin

Tel.: ++ 49/30/1 30 22 52 01

Fax: ++ 49/30/1 30 22 52 05

hans.scheruebl@vivantes.de

Zusammenfassung



Neuroendokrine Tumoren (NET) des Dünndarms sind in den letzten 35 Jahren 3- bis 5-fach häufiger geworden. Zeitgleich hat sich die Prognose der Patienten wesentlich verbessert. NET des Duodenums werden häufig „en passant“ im Rahmen einer Gastroduodenoskopie diagnostiziert, die unter anderer Fragestellung erfolgt. Dadurch werden die Tumoren in zunehmendem Maße in früheren Stadien festgestellt. Sind sie gut differenziert, nicht funktionell und von bis zu 10 mm Größe, können sie endoskopisch entfernt werden. Eine Operationsindikation besteht dagegen bei gut differenzierten, duodenalen NET von >20 mm Größe, bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen und bei sporadischen Gastrinomen. Bei gut differenzierten NET mit einer Größe zwischen 10 und 20 mm als auch bei MEN1-Gastrinomen muss das therapeutische Vorgehen interdisziplinär entschieden werden. Für die Bestimmung der Größe und Infiltrations-tiefe der duodenalen NET und zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist die Endosonografie die Methode der Wahl. Für NET des Ileums ist die Chirurgie die Therapie der Wahl. Bei metastasierten ilealen NET mit hormoneller Symptomatik koppieren stabile Somatostatinanaloga effektiv das Karzinoidsyndrom und führen zudem zu einer signifikanten Verlängerung des (progressionsfreien) Überlebens der Patienten. Therapieempfehlungen für NET-Patienten müssen Tumorbiologie, Tumortyp, Tumorlokalisation, Tumorstadium und die individuelle Situation berücksichtigen.

Einleitung



Gastrointestinale NET werden zunehmend häufiger diagnostiziert. Die jüngsten Daten des US-amerikanischen Surveillance-Epidemiology-and-

Abstract



Neuroendocrine tumors (NETs) of the small bowels are on the rise: in the US they have increased by 300–500% in the last 35 years. At the same time their prognosis has been much improved. Most NETs of the duodenum are nowadays detected “incidentally” and therefore recognized at an early stage. Duodenal NETs that are well differentiated, not larger than 10 mm in greatest dimension and limited to the mucosa/submucosa can be endoscopically resected. In NETs with a size between 10 mm and 20 mm the therapeutic strategy has to be individually discussed. Endoscopic ultrasound is the method of choice to determine tumor size and depth of infiltration. Surgery is indicated for well differentiated duodenal NETs greater than 20 mm, for localized sporadic gastrinomas and for localized poorly differentiated NE cancers. Surgery is also indicated for localized/regional ileal NETs. Advanced ileal NETs with a carcinoid syndrome are treated with stable somatostatin analogs. This treatment also significantly improves the (progression-free) survival in patients with metastatic NETs of the ileum. For optimal NET management tumor biology, type, localization and stage of the neoplasm as well as the individual situation of the patient have to be taken into account.

End-Results-(SEER-)Registers zeigen, dass in den letzten 35 Jahren die Inzidenz neuroendokriner Tumoren/Karzinome des Dünndarms um 300–500% angestiegen ist [1, 2] (○ **Abb. 1**). Ähnliche Beobachtungen liegen aus Norwegen vor [3].

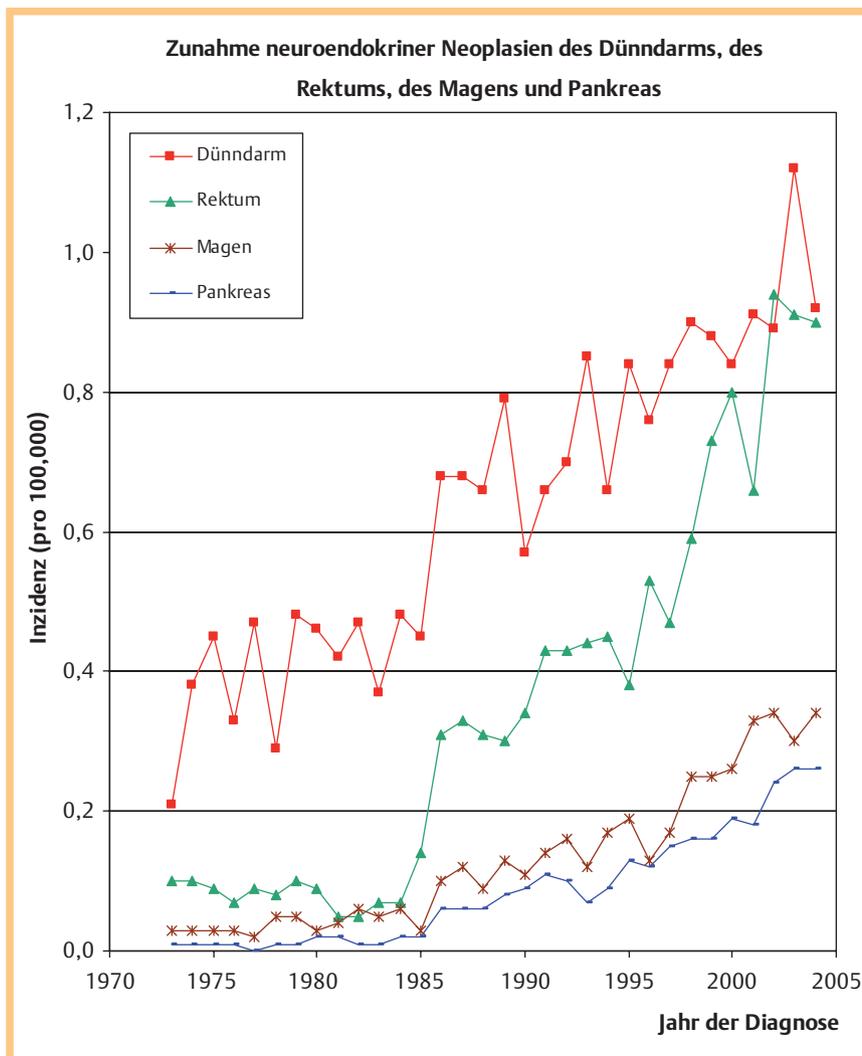


Abb. 1 Epidemiologische Zunahme der Häufigkeit von neuroendokrinen Neoplasien des Magens, des Dünndarms, der Bauchspeicheldrüse und des Rektums in den USA. Modifiziert nach [1].

Auch in Deutschland dürfte die Häufigkeit von neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Neoplasien inzwischen bei 4–6 pro 100000 Einwohner liegen. Die Ursachen dieser bemerkenswerten Zunahme sind nicht bekannt [4]; in erster Linie ist jedoch an den umfassenden Einsatz der hochwertigen Endoskopie in der Gastroenterologie zu denken. In den westlichen Ländern werden als weitere Faktoren die zunehmende Adipositas und Diabetes mellitus diskutiert [4].

Erfreulicherweise werden heutzutage NET des Duodenums meist in frühen, gut behandelbaren Stadien (mit Tumordurchmesser ≤ 10 mm) festgestellt [5, 6]. Diese kleinen Tumoren, die nicht funktionell (hormoninaktiv) sind und i.d.R. keine spezifischen Beschwerden machen, werden oft zufällig im Rahmen einer Gastroduodenoskopie, die unter anderer Indikationsstellung durchgeführt wurde, diagnostiziert. Manifestieren sich die NET dagegen durch ein hormonelles Hypersekretionssyndrom (Zollinger-Ellison- oder Karzinoidsyndrom), dann stellt sich die Situation anders dar, denn diese funktionellen NET haben in diesem Stadium meist bereits metastasiert [5, 7, 8]. Die insgesamt zunehmend frühere Erkennung der NET des Dünndarms hat zu einer Prognoseverbesserung geführt [9, 10]. So stieg das 5-Jahres-Überleben der im SEER-Register erfassten Patienten mit NET des Dünndarms von 51,9% in den 70er- und 80er-Jahren auf 60,5% in den 90er-Jahren [11] an. In einer aktuellen Auswertung der Jahre 1999–2004 beobach-

teten Strosberg et al. [12] schließlich ein 5-Jahres-Überleben von 75%. Der Anteil der fernmetastasierten Karzinome (zum Diagnosezeitpunkt) hat von 31,3% in den 70er- und 80er-Jahren auf 22,4% in den 90er-Jahren und schließlich auf <18,9% in den Jahren 2002–2004 abgenommen [11, 13].

Auf der Basis dieser Zahlen hat das Management früher NET des Dünndarms sehr an Bedeutung zugenommen und soll daher hier besprochen werden. Die Basis der Behandlung ist die sichere Klassifikation der NET [5, 6, 14–20]. Traditionell werden in Japan, Indien, China und in den USA gut differenzierte NE-Dünndarmtumoren/-karzinome als Dünndarmkarzinome („duodenal carcinoids“, „ileal carcinoids“, „midgut carcinoids“) bezeichnet [21–23]. Die Terminologie bedient sich dabei häufig der Unterteilung in NET des Vorderdarms (foregut), Mitteldarms (midgut) und Enddarms (hindgut), wobei die duodenalen NET den Vorderdarntumoren, die ilealen NET den Mitteldarntumoren zugerechnet werden.

Klinik und Diagnostik



Viele NET des Duodenums und Ileums sind asymptomatisch [5, 6, 9, 23, 24]. Sind die Tumoren symptomatisch, dann stehen chronische Diarrhö, Flush-Anfälle, abdominelle Beschwerden, gastrointestinale Blutungen, (Sub-)Ileus, Gewichtsverlust und

Ikterus im Vordergrund [7, 8]. Hormonell symptomatische Tumoren werden als funktionelle NET bezeichnet.

Bei Patienten mit Dünndarm-NET entwickeln 6–30% der Fälle ein sog. Karzinoidsyndrom mit protrahierten Durchfällen, Flush-Anfällen, Karzinoidherzkrankheit, Bronchokonstriktion und abdominellen Schmerzen/Krämpfen [7, 13]. Als Karzinoidkrise bezeichnet man eine lebensbedrohliche Exazerbation des Karzinoidsyndroms. Eine Krise kann auch durch eine Narkose oder Operation ausgelöst werden. Das klinische Bild umfasst einen protrahierten Flush-Anfall, Hypo- oder Hypertension, schwere pulmonale Spastik, Diarrhö und Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit duodenalen NET entwickeln in 4–10% ein Zollinger-Ellison-Syndrom mit Sodbrennen, Blutungen und Schmerzen infolge von rezidivierenden gastroduodenalen Erosionen/Ulzera und häufig Diarrhö [5].

Laborchemisch werden routinemäßig Gastrin i.S., Chromogranin A i.S. und die 5-HIES-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Findet sich eine Hypergastrinämie und in der pH-Metrie ein hyperazider Magen, erfolgt zur Frage eines Gastrinoms der Sekretinstimulationstest [5, 8, 24]. Vor Durchführung des Sekretinstimulationstests soll die Einnahme von Protonenpumpenhemmern für 5–8 Tage unterbrochen und ggf. vorübergehend ein H₂-Blocker rezeptiert werden. Ein Anstieg des Gastrinspiegels um 200 pg/ml oder mehr gilt als positives Testergebnis.

Der Algorithmus der diagnostischen Bildgebung beginnt mit der Endoskopie (Duodenoskopie, Ileokoloskopie) und der Gewebeprobe zur histologischen Diagnosesicherung [7, 25, 26]. Im Falle von duodenalen NET schließt sich daran der endoskopische Ultraschall (Endosonografie) an. Die Endosonografie ermöglicht die exakte Bestimmung der Größe und Infiltrationstiefe von duodenalen NET und beurteilt darüber hinaus die lokoregionären Lymphknoten [27]. Mit der Ballonenteroskopie und der Kapselendoskopie stehen 2 neue Verfahren [7, 25] für die Endoskopie des Jejunums und Ileums zur Verfügung (● **Abb. 2**). Allerdings ist ihr Einsatz bei Patienten mit klinisch bzw. laborchemisch gesichertem NET des Dünndarms meist nicht erforderlich.

Die Computertomografie des Abdomens und Thorax und die Ganzkörper-Somatostatinrezeptorzintigrafie komplettieren das Tumorstaging [8, 28]. Die PET-CT ist ein sehr sensitives Verfahren für die Ausbreitungsdiagnostik von Dünndarm-NET [29, 30]; sie stehen aber nicht flächendeckend zur Verfügung. Wegen der häufigen Karzinoidherzkrankheit (bis zu 30–60%) soll jeder Patient mit (fortgeschrittenem) Dünndarm-NET echokardiografiert werden [7].

Pathologie, Metastasierungsrisiko und Prognose

Die neuroendokrinen Dünndarmneoplasien werden nach der WHO-Klassifikation in gut differenzierte NET, gut differenzierte neuroendokrine Karzinome und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome unterschieden [17, 19, 20]; der Terminus „Karzinoid“ kann mit den Begriffen gut differenzierter NET und gut differenziertes neuroendokrines Karzinom gleichgesetzt werden. Für diese Klassifizierung werden als Kriterien zusätzlich zur histologischen Differenzierung der Nachweis von Metastasen, die Infiltration in die Muscularis propria und die Angioinvasion herangezogen. In den letzten Jahren wurde diese Klassifikation ergänzt durch eine Stadieneinteilung nach

Tab. 1 Vorschlag für eine pTNM-Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren/Karzinome des Dünndarms [19, 20].

| TNM | | | | |
|--|---|---------|---------|----|
| <i>T – Primärtumor</i> | | | | |
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden | | | |
| T0 | kein Anhalt für Primärtumor | | | |
| T1 | Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa und ≤ 1 cm | | | |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria oder > 1 cm | | | |
| T3 | Tumor infiltriert die Subserosa (bei Jejunum- und Ileum-NET) bzw. Pankreas oder Retroperitoneum (bei Duodenum- und Papille-NET) | | | |
| T4 | Tumor infiltriert Peritoneum oder andere Organe | | | |
| Bei multiplen Tumoren für jedes T (m) hinzufügen | | | | |
| <i>N – regionäre Lymphknoten</i> | | | | |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden | | | |
| N0 | keine regionären Lymphknotenmetastasen | | | |
| N1 | regionäre Lymphknotenmetastasen | | | |
| <i>M – Fernmetastasen</i> | | | | |
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden | | | |
| M0 | keine Fernmetastasen | | | |
| M1 | Fernmetastasen | | | |
| <i>Klinische Stadien</i> | | | | |
| Stadium | I | T1 | N0 | M0 |
| Stadium | IIa | T2 | N0 | M0 |
| | | T3 | N0 | M0 |
| Stadium | IIIa | T4 | N0 | M0 |
| | | jedes T | N1 | M0 |
| Stadium | IV | jedes T | jedes N | M1 |

Tab. 2 Vorschlag für ein Graduierungssystem der neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms [6, 19, 20].

| Grad | Mitosenzahl (10 HPF) ¹ | Ki-67-Index (%) ² |
|------|--------------------------------------|---------------------------------|
| G1 | < 2 | ≤ 2 |
| G2 | 2 – 20 | 3 – 20 |
| G3 | > 20 | > 20 |

¹ 10 HPF: high power field = 2 mm²; Auswertung von mindestens 40 Feldern im Bereich höchster mitotischer Aktivität.

² MiB1-Antikörper; % von 2000 Zellen im Bereich höchster nukleärer Positivität.

TNM und einer Graduierung der neuroendokrinen Neoplasien auf der Basis ihrer proliferativen Aktivität in G1 (<2%), G2 (2–20%) und G3 (>20%) (● **Tab. 2**).

Nicht funktionelle NET des Duodenums

Bei nicht funktionellen NET des Duodenums finden sich immunhistologisch in unterschiedlichem Ausmaß Gastrin- und/oder Somatostatinzellen, seltener Serotonin- und ganz selten Kalzitonzellen. Meist (≤75%) sind sie kleiner als 20 mm und im proximalen Duodenum lokalisiert. Sind sie kleiner als 20 mm und auf die Mukosa/Submukosa begrenzt, beträgt die lymphogene Metastasierungsrate 11% [22]. Nur wenige NET des Duodenums infiltrieren die Muscularis propria. Fernmetastasen werden generell in weniger als 6–10% beobachtet; insgesamt metastasieren 12,5–60% lokoregionär [6, 13, 21, 22, 31]. Rund 9% der Patienten entwickeln multifokale NET des Duodenums, die v.a. auf dem Boden einer MEN1 entstehen. 20% der duodenalen NET sind in der Ampulla Vateri (Papillen-NET) und/oder periampullär lokalisiert. Papillen-NET sind im-

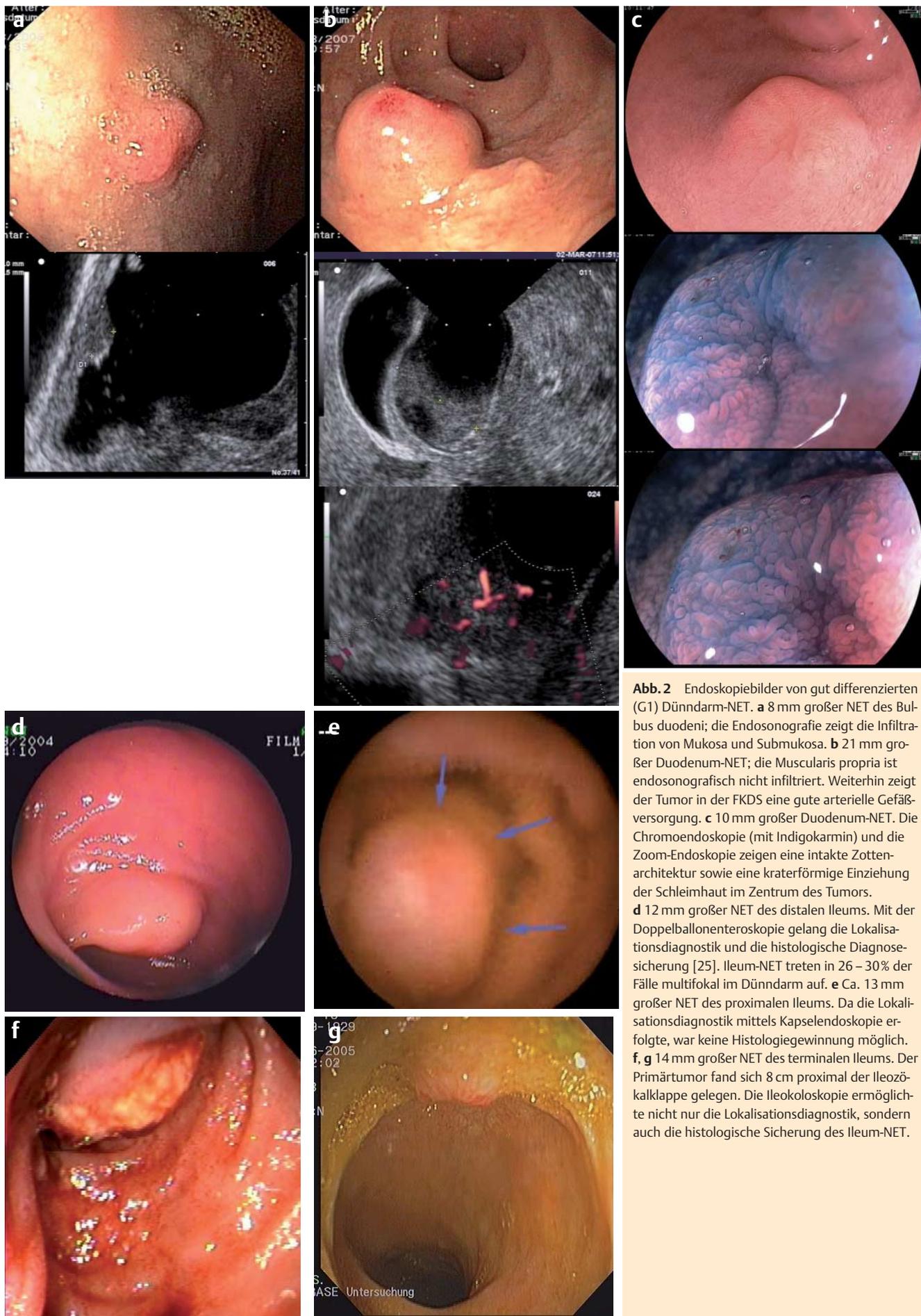


Abb. 2 Endoskopiebilder von gut differenzierten (G1) Dünndarm-NET. **a** 8 mm großer NET des Bulbus duodeni; die Endosonografie zeigt die Infiltration von Mukosa und Submukosa. **b** 21 mm großer Duodenum-NET; die Muscularis propria ist endosonografisch nicht infiltriert. Weiterhin zeigt der Tumor in der FKDS eine gute arterielle Gefäßversorgung. **c** 10 mm großer Duodenum-NET. Die Chromoendoskopie (mit Indigokarmin) und die Zoom-Endoskopie zeigen eine intakte Zottenarchitektur sowie eine kraterförmige Einziehung der Schleimhaut im Zentrum des Tumors. **d** 12 mm großer NET des distalen Ileums. Mit der Doppelballonenteroskopie gelang die Lokalisationsdiagnostik und die histologische Diagnosesicherung [25]. Ileum-NET treten in 26–30% der Fälle multifokal im Dünndarm auf. **e** Ca. 13 mm großer NET des proximalen Ileums. Da die Lokalisationsdiagnostik mittels Kapselendoskopie erfolgte, war keine Histologiegewinnung möglich. **f, g** 14 mm großer NET des terminalen Ileums. Der Primärtumor fand sich 8 cm proximal der Ileozökalklappe gelegen. Die Ileokoloskopie ermöglichte nicht nur die Lokalisationsdiagnostik, sondern auch die histologische Sicherung des Ileum-NET.

munhistologisch meist positiv für Somatostatin, wobei etwa ein Viertel bei Patienten mit einer Neurofibromatose 1 auftreten. Raritäten unter den duodenalen NET sind die gangliozytischen Paragangliome und die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome, die beide ebenfalls vornehmlich in oder an der Papilla Vateri auftreten.

Funktionelle NET des Duodenums

Duodenale NET mit Gastrinproduktion und einem Zollinger-Ellison-Syndrom werden als Gastrinome bezeichnet [5]. Das Duodenum stellt die Hauptlokalisation aller Gastrinome dar [5]. Duodenalen Gastrinome liegt in 20–30% eine MEN1 zugrunde. MEN1-Gastrinome metastasieren in bis zu 100%. Sporadische Gastrinome metastasieren ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle (60–70%). Bei den duodenalen Gastrinomen handelt es sich meist um gut differenzierte, nur langsam progrediente Tumoren.

NET des Ileums

Diese liegen in über 95% im distalen Ileum. Nur sehr selten sind sie im proximalen Ileum, in einem Meckel'schen Divertikel oder im Jejunum anzutreffen. Bei den ilealen NET handelt es sich um gut differenzierte (G1), serotoninexprimierende Tumoren mit geringer Proliferationsrate ($\leq 2\%$). Dennoch liegen zum Diagnosezeitpunkt bei 36–39% der Patienten lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor [7, 20, 22]. Eine peritoneale Aussaat und/oder Fernmetastasen finden sich bei 19–64% der Patienten. In der Literatur wird für die 80er- und 90er-Jahre das 5-Jahres-Überleben mit 65–75% für lokal begrenzte Tumorstadien, mit 50% im Falle einer Peritonealkarzinose und mit 18–32% bei Lebermetastasen angegeben [7, 23]. Nur 23% der Patienten, die wegen eines ilealen NET kurativ operiert wurden, waren nach 25 Jahren noch tumorfrei. Ein Karzinoid-syndrom mit chronischen Durchfällen, Flush-Anfällen, Karzinoidherzkrankheit, Bronchokonstriktion und abdominellen Schmerzen wird heutzutage bei 6–30% der Patienten beobachtet und tritt erst im Zusammenhang mit Lebermetastasen auf [7, 13].

Schlecht differenzierte, neuroendokrine Karzinome

Sie machen weniger als 5% aller Dünndarm-NET aus und kommen v.a. in der Papillenregion vor [14, 32]. Betroffen sind v.a. ältere (>60. Lebensjahr) Männer. Mikroskopisch handelt es sich um solide Karzinome, die an klein- oder großzellige Bronchialkarzinome erinnern und zahlreiche Mitosen sowie Angioinvasion aufweisen. Die Proliferationsrate liegt über 20% (G3). Diese Karzinome nehmen in $\geq 90\%$ der Fälle einen aggressiven klinischen Verlauf.

Therapie



Bei der Therapieplanung sind der histologische Differenzierungsgrad, die Tumorlokalisation, der Tumortyp, die Tumorbiologie, das Tumorstadium und die individuelle Situation zu berücksichtigen.

Management von nicht funktionellen gut differenzierten NET des Duodenums ohne Risikofaktoren

Patienten mit gut differenzierten (G1), nicht funktionellen NET des Duodenums, die auf die Mukosa/Submukosa beschränkt, bis zu 10 mm groß sind und nicht angioinvasiv wachsen, können endoskopisch reseziert werden.

Da viele der duodenalen NET die Submukosa infiltrieren, wurde eine Reihe von endoskopischen Techniken vorgeschlagen. Am häufigsten wird heutzutage die endoskopische Mukosaresektion (EMR) durchgeführt [33]. Das Ziel einer endoskopischen Resektion ist immer die komplette Entfernung des Tumors nach lateral und zur Tiefe (R0). Bislang wurden nach Polypektomie/Mukosektomie keine Tumorrezidive beobachtet, die für die Gesamtprognose des Patienten entscheidend gewesen wären.

Die Therapie von nicht funktionellen, gut differenzierten (G1), auf Mukosa/Submukosa begrenzten NET des Duodenums, die 10–20 mm groß sind, nicht angioinvasiv wachsen und nicht metastasiert haben, wird kontrovers diskutiert. Prinzipiell kommen die lokalen endoskopischen Therapieverfahren und die offene, chirurgische Tumorresektion in Betracht. Kontrollierte Studien zu den unterschiedlichen Vorgehensweisen fehlen bislang [6]. Hingegen besteht weitgehender Konsens, dass nicht funktionelle, duodenale NET >20 mm, aber auch alle sporadischen Gastrinome einer chirurgischen Therapie zugeführt werden.

Management von nicht funktionellen NET des Duodenums mit Risikofaktoren

Duodenale NET, welche zwar histologisch noch eine gute Differenzierung (G1, G2) besitzen, aber die Submukosa überschreiten (T2–T3) oder lymphogen metastasiert haben und/oder eine Angioinvasion zeigen, stellen eine Operationsindikation dar. Im Allgemeinen wird in dieser Situation zur Operation geraten. Gleiches gilt für die schlecht differenzierten (G3) neuroendokrinen Karzinome, sofern sie nicht bereits fernmetastasiert haben. Allerdings sind viele der Patienten bei Diagnosestellung hochbetagt und leiden an signifikanten Komorbiditäten. Deshalb sollte insbesondere bei gut differenzierten Tumoren eine interdisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden und die Vorteile, aber auch die Risiken eines operativen versus eines konservativen Vorgehens verständlich und offen mit dem Patienten besprochen werden.

Management von duodenalen Gastrinomen

Sporadisches Gastrinom

Sporadische Gastrinome metastasieren in rund 60%, wobei selbst Gastrinome unter 10 mm bereits paraduodenale und peripankreatische Lymphknotenmetastasen aufweisen können [5]. Vor diesem Hintergrund ist beim sporadischen Gastrinom und dies größenunabhängig die Tumorresektion plus Lymphadenektomie die Therapie der Wahl. Entscheidet sich der Patient gegen eine Operation oder bestehen nicht resektable Fernmetastasen bzw. aufgrund von Multimorbidität ein sehr hohes Operationsrisiko, so kann das Zollinger-Ellison-Syndrom langfristig und effektiv mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden. Da die Verdopplungszeit von gut differenzierten Gastrinomzellen bei >180 Tagen liegt, versterben heutzutage ältere (>60 Jahre) Patienten, selbst wenn sie nicht kurativ operiert werden, oftmals nicht an dem gut differenzierten duodenalen Gastrinom, sondern an einer anderen Ursache.

MEN1-Gastrinom

Rund 25% der duodenalen Gastrinome treten im Rahmen einer MEN1 auf. I.d.R. kann das Zollinger-Ellison-Syndrom bei MEN1-Patienten nicht durch eine Operation geheilt werden [5]; in dieser Situation wird das Zollinger-Ellison-Syndrom dann dauerhaft und effektiv mit einer individuell titrierten

Dosis eines Protonenpumpenhemmers therapiert. Vor diesem Hintergrund sollen MEN1-/ZES-Patienten in spezialisierten Einrichtungen betreut und die Operationsindikation ausschließlich in spezialisierten Zentren und interdisziplinär diskutiert werden.

Management von Papillen-NET

Große NET der Papille (Ampulla Vateri) führen in der Regel zum Ikterus; frühe Papillen-NET werden jedoch zunehmend bei asymptomatischen Patienten inzidenziell diagnostiziert. Leider liegen keine kontrollierten Studien zum optimalen Management dieser Tumoren vor. Für die Tumoresektion kommen prinzipiell die endoskopische Papillektomie und die offenen, chirurgisch-resektiven Verfahren in Betracht. Alle endoskopisch endoluminalen Tumoresektionen haben den Nachteil, dass möglicherweise befallene Lymphknoten, die in der Bildgebung als „unauffällig“ eingeschätzt wurden, nicht entfernt werden. Der Vorteil der endoskopischen Therapie sind die geringe Morbidität und eine minimale Krankenhausletalität. Bei den operativen Verfahren ist die Situation spiegelbildlich. Im Rahmen der Lymphknotendisektion erfolgt nicht nur ein optimales lokales Staging, sondern auch die Entfernung möglicher Lymphknotenmetastasen. Der Nachteil der chirurgischen Tumoresektion mit Lymphknotendisektion ist eine höhere Morbidität und Letalität.

Optimalerweise sollten nach vorheriger interdisziplinärer Diskussion indizierte, elektive Eingriffe von Papillen-NET in spezialisierten Zentren mit einer dokumentierten, sehr geringen Krankenhausletalität für Operationen von Papillen- und Pankreaskarzinomen erfolgen. Aufgrund der wenig aggressiven Tumorbilologie von gut differenzierten NET haben selbst diejenigen Patienten, deren gut differenzierter (G1) Papillen-NET (<10–20 mm) endoskopisch R0-reseziert wurde, eine exzellente kurz- und mittelfristige Prognose. Sollten im weiteren Verlauf Lymphknotenmetastasen festgestellt werden, soll die radikale chirurgische Therapie erfolgen.

Bei der Indikationsstellung zur Operation sollte neben der Histologie, dem Tumortyp, der Tumorgroße und dem Tumorstadium auch das Vorliegen einer Neurofibromatose Typ 1 berücksichtigt werden [31]. Einige Patienten mit gut differenzierten Papillen-NET sind hochbetagt und leiden an signifikanten Komorbiditäten. In diesen Fällen kann ein konservatives bzw. endoskopisches Vorgehen der onkologischen Tumoresektion vorzuziehen sein.

Bei lokalisierten schlecht differenzierten (G3) neuroendokrinen Papillentumoren richtet sich das therapeutische Vorgehen nach den Leitlinien zur Behandlung des Adenokarzinoms der Papille.

Management von NET des Ileums

Die Chirurgie ist die Therapie der Wahl von NET des Jejunums oder Ileums. Oftmals hat zum Diagnosezeitpunkt der neuroendokrine Tumor bereits lymphogen, peritoneal oder sogar hepatisch metastasiert. Hat eine peritoneale oder systemische Ausbreitung stattgefunden, besteht prinzipiell eine Palliativsituation. Aufgrund der günstigen Tumorbilologie von gut differenzierten NET des Ileums soll die elektive, palliative Operation interdisziplinär diskutiert werden. Hinsichtlich der multimodalen Therapie von neuroendokrinen Lebermetastasen wird auf aktuelle (Übersichts-)Publikationen verwiesen [12, 34–39].

Palliative medikamentöse Therapie

6–30% der Patienten mit Dünndarm-NET entwickeln ein Karzinoidsyndrom [7, 13]. Stabile Somatostatinanaloga und α -Interferone kontrollieren das Karzinoidsyndrom bei 70–90% der Patienten sehr effektiv [8]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit sind stabile Somatostatinanaloga die Medikamente der Wahl.

Eine palliative Chemotherapie hat bei fortgeschrittenen, gut differenzierten NET des Ileums keine lebensverlängernde Wirkung; die objektiven Ansprechraten liegen unter 20–30% [7, 8]. Die palliative medikamentöse Therapie mit Octreotid-LAR, einem stabilen Somatostatinanalog, geht dagegen mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einher, wie die Interimanalyse einer prospektiven Phase-III-Studie (Promid-Studie) vor Kurzem zeigen konnte [39]. Diese prospektiv erhobenen Daten bestätigen frühere retrospektive Analysen. So berichteten Strosberg et al. [12] ein 5-Jahres-Überleben von 75% von Patienten, die wegen eines hepatisch metastasierten Dünndarm-NET auf der Basis einer Octreotid-LAR-Medikation multimodal behandelt wurden.

Als Second-line-Therapie kommt insbesondere bei funktionellen Tumoren Interferon-2 α in Betracht; unter Interferon-2 α wird bei 10–20% der Patienten ein objektives radiologisches Ansprechen beobachtet [7]. Innovative „zielgerichtete“ Therapieansätze werden derzeit im Rahmen von klinischen Studien geprüft [40–42].

Auf die Diskussion der Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden; es wird auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [35]. Der kontrollierte prospektive Vergleich der Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie mit der medikamentösen Therapie ist Gegenstand einer ersten, vor Kurzem initiierten Phase-III-Studie. Die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie eignet sich allerdings nur für die prognostisch günstige Untergruppe der gut differenzierten, neuroendokrinen Karzinome mit hinreichender Expression von Somatostatinrezeptoren [35].

Schlecht differenzierte (G3) neuroendokrine Karzinome können tumorbiologisch und morphologisch den klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen der Lunge gleichgesetzt werden. Die Patienten erhalten i.d.R. eine Chemotherapie, die der Behandlung eines Kleinzellers der Lunge entspricht [14, 32]. Obgleich kontrollierte Studien fehlen, stellt beim fortgeschrittenen neuroendokrinen G3-Karzinom des Dünndarms die Chemotherapie den Standard dar. Die objektiven Ansprechraten liegen bei G3 neuroendokrinen Karzinomen über 50%. Sofern das G3-Karzinom lokal begrenzt ist („limited disease“), wird es primär reseziert und i.d.R. anschließend chemotherapiert.

Frühe Diagnose und Prognoseverbesserung

Obwohl es in den westlichen Ländern (im Gegensatz zu Japan [43]) keine „Vorsorge“-Ösophagogastroduodenoskopie gibt, werden v.a. NET des Duodenums und der Papille (Ampulla Vateri) in zunehmendem Maße in früheren Tumorstadien diagnostiziert. Diese frühe Erkennung hat die Lokalisationsverteilung und die Stadien der Dünndarm-NET signifikant verändert: Lag in den 70er-Jahren der prozentuelle Anteil der duodenalen NET noch bei 3,6%, so machen sie im SEER-Register inzwischen 22% aller Dünndarm-NET aus [10, 11, 23]. Wurden in den 70er- und 80er-Jahren noch 31,3% der Dün-

darm-NET (des SEER-Registers) im fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, so sank deren Anteil in den 90er-Jahren auf 22,4% [11]. In Japan finden sich heutzutage bei weniger als 18,9% der neu diagnostizierten Patienten Fernmetastasen [13]. Mit einem Anteil von kleiner als 6–10% sind bei den duodenalen NET die fortgeschrittenen Stadien besonders selten [5, 6, 10, 11, 13, 21, 23].

Zeitgleich hat sich das 5-Jahres-Überleben der im SEER-Register erfassten Patienten mit Dünndarm-NET von 51,9% in den 70er- und 80er-Jahren auf 60,5% in den 90er-Jahren [11] verbessert. Laut dem jüngsten Bericht von Strosberg et al. [12] stieg in den Jahren 1999–2004 das 5-Jahres-Überleben schließlich auf 75% an.

Ähnliche Beobachtungen liegen vom nationalen schwedischen Krebsregister vor: In Schweden betrug das 5-Jahres-Überleben von Dünndarm-NET in den 60er- und 70er-Jahren 49–50%, stieg in den 80ern auf 55% und in den 90ern schließlich auf 65% [9].

Perspektive

NET des Dünndarms werden in den kommenden Jahren zunehmend häufiger diagnostiziert werden. Der rasche technische Fortschritt bei der Beschreibung molekularer Tumorprofile dürfte es in absehbarer Zukunft ermöglichen, molekulare Biomarker zu identifizieren, die die Tumorbiologie von NET zutreffend vorhersagen. Insbesondere für das Management „inzidenzieller“ früher NET des Duodenums könnten prädiktive Biomarker eine große klinische Bedeutung erlangen.

Abkürzungen

NE = neuroendokrin, NET = neuroendokriner Tumor, SEER = Surveillance Epidemiology and End Results, MEN1 = multiple endokrine Neoplasie Typ1, ZES = Zollinger-Ellison-Syndrom

Abbreviations

NE = neuroendocrine, NET = neuroendocrine tumor, SEER = Surveillance Epidemiology and End Results, MEN1 = multiple endocrine neoplasia type1, ZES = Zollinger-Ellison-Syndrom

Widmung

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. med. Martin Zeitz, Charité-Universitätsmedizin Berlin zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

Literatur

- 1 Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72
- 2 Yao J, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072
- 3 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655–2664
- 4 Hassan MM, Phan A, Li D et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123: 867–873
- 5 Jensen RT, Niederle B, Mitry E et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182
- 6 Jensen RT, Rindi G, Arnold R et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 165–172
- 7 Eriksson B, Klöppel G, Krenning E et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19
- 8 Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendokrine gastrointestinale Tumore. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S81–S83
- 9 Zar N, Garmo H, Holmberg L et al. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World J Surgery* 2004; 28: 1163–1168
- 10 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surgery* 2009; 249: 63–71
- 11 Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959
- 12 Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 471–476
- 13 Ito T, Tanaka M, Sasano H et al. The neuroendocrine tumor workshop of Japan. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 497–500
- 14 Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM et al. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 40–46
- 15 Grabowski P, Scherübl H. Expression of neuroendocrine markers in undifferentiated carcinomas of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4795–4797
- 16 Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries). Histological typing of endocrine tumours. Second Edition. WHO international histological classification of tumours. Berlin: Springer, 2000
- 17 Klöppel G, Heitz PU, Capella C et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141
- 18 Klöppel G, Rindi G, Anlauf M et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: S9–S27
- 19 Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401
- 20 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762
- 21 Soga J. Endocrino-carcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 349–363
- 22 Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: An analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005; 103: 1587–1595
- 23 Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastro* 2007; 102: 1464–1473
- 24 Scherübl H, Schaaf L, Raue F et al. Hereditäre neuroendokrine gastroenteropancreatische Tumore und multiple endokrine Neoplasie Typ1. Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 630–633 und 689–692
- 25 Scherübl H, Faiss S, Tschöpe R et al. Double-balloon enteroscopy for the detection of midgut carcinoids. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 994–995
- 26 Scherübl H. Options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 203
- 27 Zimmer T, Scherübl H, Faiss S et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62: 45–50
- 28 Wiedenmann B, Bäder M, Scherübl H et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor imaging with somatostatin-receptor scintigraphy. *Sem Oncology* 1994; 21: 29–32
- 29 Hoegerle S, Althoefer C, Scherübl H et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 2001; 220: 373–380
- 30 Koopmans K, Neels O, Kema I et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1489–1495

- 31 Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 229–241
- 32 Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 212–215
- 33 Shimizu N, Kaminishi M. Management of patients with neuroendocrine tumors of the esophagus, stomach, and duodenum. *Nippon Geka Gakki Zasshi* 2008; 109: 147–151
- 34 Eriksson J, Stålberg P, Nilsson A et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surgery* 2008; 32: 930–938
- 35 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130
- 36 Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271–279
- 37 Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62
- 38 Swärd C, Johanson V, Nierveen van Dijkum E et al. Prolonged survival after hepatic artery embolization in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg* 2009; 96: 517–521
- 39 Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663
- 40 Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors with inhibitors of growth factor receptors and their signaling pathways: recent advances and future perspectives. *World J Gastroenterology* 2008; 14: 2461–2473
- 41 Yao JC, Phan AT, Chang DZ et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311–4318
- 42 Yao JC, Phan A, Hoff PM et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316–1323
- 43 Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1112–1115