

H. Scherübl
S. Faiss
M. Zeitz

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts: Diagnostik und Therapie

Neuroendocrine gastrointestinal tumors – diagnosis and therapy

Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren sind selten. „Karzinoide“ im Gastrointestinaltrakt treten mit einer Inzidenz von 1–1,5/100000 und neuroendokrine Pankreastumore mit einer Inzidenz von 0,5/100000 auf (11). Die große Mehrzahl der „Karzinoide“ und der neuroendokrinen Pankreastumore sind nicht-funktionell, d.h. sie gehen nicht mit einem klinischen Hypersekretionssyndrom einher. Sie werden diagnostiziert im fortgeschrittenen Stadium aufgrund abdominalen Beschwerden, z.T. in Form eines akuten Abdomens oder tumorbedingter Allgemeinsymptome, oder in einem frühen lokalisierten Tumorstadium, meist als „Zufallsbefund“ wie z.B. Appendix- oder Rektumkarzinoid. Die restlichen neuroendokrinen Tumore sind funktionell aktiv, d.h. sie sezernieren exzessiv Hormone, Neuropeptide und/oder Neurotransmitter, die charakteristische klinische Syndrome verursachen wie z.B. das Zollinger-Ellison-Syndrom beim Gastrinom oder das rezidivierende Hypoglykämiesyndrom beim Insulinom (**Tab.1**). Eine Einteilung der neuroendokrinen Tumore nach der Lokalisation des Primärtumors ist zwar z.T. prognostisch bedeutsam, allerdings wird das biologische Verhalten überwiegend von seinem Differenzierungsgrad bestimmt. Dementsprechend werden nach Capella et al. (3) generell vier Gruppen von benignen neuroendokrinen Tumoren bis zum neuroendokrinen Karzinom unterschieden.

Beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR) bei lokal fortgeschrittener Erkrankung noch 75%, so sinkt sie bei metastasierter Erkrankung auf 18%, 30% bzw. 19% bei neuroendokrinen Vorderdarm-, Mitteldarm (vom Treitzschen Band bis mittleres Kolon)- bzw. Hinterdarmtumoren ab. Die beste Prognose haben ein lokal begrenzter neuroendokriner Tumor der Appendix mit einer 5-J-ÜLR von 94% und Tumoren des Rektums (5-J-ÜLR von 81%). Bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas beträgt die 5-Jahres-ÜLR dagegen nur 34% (7).

Neuroendokrine Tumoren treten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (>90%) sporadisch auf. Bei Vorderdarmtumoren v.a. des Duodenums und des Pankreas kommt allerdings in bis zu 25% der Fälle eine familiäre Häufung im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) vor. Neben gastrointestinalen Tumoren finden sich neuroendokrine Tumoren der Adenohypophyse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennierenrinde. Am häufigsten werden dabei Gastrinome

beobachtet, die zudem in der Regel multipel auftreten. Molekulargenetische Grundlage dieser autosomal dominanten Erbkrankheit ist eine Keimbahnmutation des Menin-Gens auf dem Chromosom 11q13.

kurzgefasst: Gut differenzierte Appendix- und Rektumkarzinoide haben eine sehr gute Prognose. Metastasierte, nicht-funktionelle, neuroendokrine Tumoren des Magens und des Pankreas und alle ent- bzw. undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren zeigen dagegen eine aggressive Tumorbiologie.

Diagnostik

Laborchemische Diagnostik

Chromogranin A: Chromogranin A ist ein sensitives Markerprotein für jegliche neuroendokrine Tumorerkrankung (4). So finden sich erhöhte Serumspiegel bei fast allen metastasierten neuroendokrinen Tumoren. Als Bestandteil der Membran der Sekretgranula wird Chromogranin A im Rahmen der Hypersekretion zusammen mit Peptidhormonen sezerniert (4).

5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES): Bei Karzinoidsyndrom ist die enzymatische Umwandlung von Tryptophan in Serotonin gesteigert. Eine vermehrte Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-HIES im 24-h-Urin ist sensitiv und spezifisch für Mitteldarmtumore, wird jedoch selten bei Vorder- und Hinterdarmtumoren beobachtet.

Gastrin: Beweisend für ein Gastrinom ist der Nachweis eines basalen Serumgastrinwertes von >1000 pg/ml in Kombination mit einem intragastralen pH-Wert <2,5; erhöhte Werte finden sich oftmals auch bei chronisch atrophischer Gastritis. Hier ist der Magensaft aber anazid (pH-Wert > 2,5). Liegt der basale Gastrinwert bei nachgewiesener gastraler Hyperazidität zwischen 150–1000 pg/ml, kann die Diagnose eines Gastrinoms mit Hilfe des Sekretin-Stimulationstests gestellt werden (2 IE Sekretin/kg als Bolus i.v., Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 0, 2, 5, 10, 15 und 30 min). Als pathologisch gilt eine Differenz des basalen zu dem stimulierten Gastrinspiegel über 200 pg/ml.

Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Institut

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. H. Scherübl · Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: +49/30/84453534 · Fax: +49/30/
84454481 · E-Mail: hans.scheruebl@medizin.fu-berlin.de

eingereicht: 16.1.2003 · akzeptiert: 25.4.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:S81–S83 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Klinische Symptome und Syndrome funktioneller neuroendokriner Tumore des gastroenteropankreatischen Systems und entsprechende Labordiagnostik.

Tumor/Syndrom	Klinik/Symptomatik	Labortest
Insulinom	Bewusstseins Einschränkungen, Sehstörungen, Nüchternhypoglykämien	Glukose, Insulin und Proinsulin i. S., Fastentest
Gastrinom, Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	Rezidivierende peptische Ulzera, Refluxkrankheit, sekretorische Diarrhoe, Maldigestion	Gastrin i. S., Sekretin-stimulationstest
VIPom, Verner-Morrison- oder WDHA-Syndrom	WDHA-Syndrom: exzessive sekretorische Diarrhoe, Exsikkose, Hypo- oder Achlorhydrie, Hypokaliämie	Vasoaktives intestinales Polypeptid i. S.
Glukagonom	Dermatitis (nekrolytisches migrierendes Erythem), Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus, Gewichtsverlust	Glukagon i. P., Glukose i. S.
Karzinoid-syndrom	Flush, sekretorische Diarrhoe, Endokardfibrose des rechten Herzens, Bronchokonstriktion	5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Sammelurin

Insulin und Fastentest: Bei Insulinomverdacht aufgrund dokumentierter (nicht Arzneimittel-induzierter) Hypoglykämien wird der Fastentest eingesetzt. Dabei darf der Patient bis zum Auftreten einer signifikanten Hypoglykämie (BZ <2,5 mmol/l bzw. 45 mg/dl), längstens bis zu 72h nur kalorienfreie Flüssigkeit zu sich nehmen. Glukose und i. S. sollten unter stationären Bedingungen 3-stündlich bestimmt werden. Als pathologisch gilt ein Insulin ($\mu\text{U/ml}$)-Glucose (mg/dl)-Quotient >0,3.

Bildgebende Diagnostik

Somatostatinrezeptorszintigraphie: Die Somatostatinrezeptorszintigraphie kann im Falle der Rezeptorpositivität nicht nur den Primärtumor, sondern auch die Metastasen darstellen (11). Grundlage ist die Überexpression von Somatostatinrezeptoren, die sowohl bei der Mehrzahl der Karzinoidtumoren als auch der endokrinen Pankreastumoren beobachtet wird. Die minimale Größe eines szintigraphisch positiven Primarius beträt ca. 1cm. Die Somatostatinrezeptorszintigraphie erreicht in der Literatur meist eine Sensitivität von 70–90% bei einer Spezifität bis zu 90%; Hinterdarntumore sind häufiger rezeptornegativ und können meist endoskopisch lokalisiert werden. Das Procedere bei rezeptornegativen Tumoren stützt sich im Allgemeinen auf die computertomographische Bildgebung von Thorax und Abdomen in Kombination mit der endoskopischen Diagnostik der erreichbaren Hohlorgane. Ösophagogastroduodeno- und Ileokoloskopie sind selbstverständlich immer die Verfahren der Wahl für die Primärtumordiagnostik und Histologiegewinnung in Ösophagus, Magen, Duodenum, terminalem Ileum und Kolon. Kleine rezeptornegative Primärtumore des Dünndarms sind nach wie vor eine diagnostische Herausforderung. Häufig bleibt auch das Enteroklysmas nach Sellink trotz Kombination mit CT oder MRT negativ. Zur Kapselendoskopie liegen bisher keine systematischen Erfahrungsberichte vor.

Endosonographie, CT, MRT: Die Endosonographie hat ihren Stellenwert in der Lokalisations- und Infiltrationstiefendiagnostik von neuroendokrinen Primärtumoren und möglicher Lymphknotenmetastasen im Bereich des Magens, Duodenums, Pankreas und Rektums. Durch neue Sequenzprotokolle von MRT und das Spiral- und v.a. Mehrzeilen-CT wurden mittlerweile der Endosonographie vergleichbare Sensitivitäten von ca. 90% bei einer Spezifität von >75% für neuroendokrine Pankreastumore berichtet. Die schnittbildgebenden Verfahren bieten zudem eine gleichzeitige umfassende Umgebungsdiagnostik.

kurzgefasst: Die komplette Tumorentfernung stellt die einzige kurative Therapie bei lokalisierten neuroendokrinen Tumoren dar. Deshalb ist die präoperative Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik von allergrößter Bedeutung. Für die Metastasensuche sind die Somatostatinrezeptorszintigraphie und die Computertomographie die sensitivsten Verfahren.

Therapie

Lokalisierte neuroendokrine Tumorerkrankung

Viele endokrine Pankreastumore (60% der pankreatischen Gastrinome, >90% der Insulinome, 10–20% der nicht-funktionellen Tumore, 10–40% der sehr seltenen VIPome und Glukagonome) sind bei Diagnose lokal begrenzt und können chirurgisch komplett entfernt werden (1,8). Im Gegensatz dazu haben mehr als die Hälfte aller Karzinoidpatienten bei Erstdiagnose Fernmetastasen. Eine komplette chirurgische Tumorentfernung kann sehr schwierig, oftmals nicht mehr möglich sein. Der Anteil der Patienten mit invasivem Wachstum oder Metastasierung ist für die verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich (76% bei Pankreas, 71% bei Dünn- oder Dickdarm, 35% bei Appendix, 27% bei Lunge/Bronchien, 14% bei Rektum) (7). Patienten mit sporadischem extrapankreatischem oder pankreatischem, nicht fernmetastasiertem Gastrinom, sollen mit kurativer Intention chirurgisch exploriert werden (8).

Metastasierte neuroendokrine Tumorerkrankung

Fernmetastasierte neuroendokrine gastrointestinale Tumoren weisen eine überraschend große Spannweite an klinischer Beschwerdeintensität, an Progressionsverhalten und v.a. der Prognose auf. Bei den im Allgemeinen nur langsam wachsenden gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Ki-67 Expression <5%), die z.T. längere Phasen ohne jegliche Größenprogredienz der Metastasen durchlaufen, ist die symptomorientierte Behandlung die Therapie der Wahl. Die seltenen anaplastischen, z.T. kleinzelligen und ent- oder undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (Ki-67 Expression meist >>15%) zeichnen sich hingegen durch ein rasches Tumorstadium und eine ungünstige Prognose aus. Sie erfordern im Allgemeinen eine frühzeitige zytoreduktive palliative Chemotherapie.

Kontrolle des klinischen Hypersekretionssyndroms

Die symptomorientierte Therapie der Wahl des Karzinoidsyndroms ist die Anwendung von langwirksamen Somatostatinanaloga (2,5,11). Octreotid kontrolliert in einer Dosierung von $3 \times 50 \mu\text{g}$ bis zu $3 \times 200 \mu\text{g}$ s.c./d in 75–90% der Fälle die tumorale Hormonfreisetzung und die Symptome des Karzinoidsyndroms (Diarrhoe, Flush, Bronchokonstriktion). Octreotid ist auch Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise und sollte in einer Dosis von $3 \times 100 \mu\text{g}$ s.c. perioperativ und periinterventionell gegeben werden. Ein signifikanter Fortschritt war die Entwicklung langwirksamer Depotpräparate der Somatostatinanaloga Octreotid (LAR-Octreotid: long acting release) bzw. Lanreotid (12). Eine 30 mg-Depotspritze von Octreotid erzielt Wirkstoffspiegel im Plasma von >1 ng/ml für 25 Tage und kann deshalb als Monatsspritze eingesetzt werden. Das Lanreotid-Depotpräparat muss alle 10–14 Tage appliziert werden. Somatostatinanaloga werden ebenfalls effektiv in der symptomatischen Behandlung des sehr seltenen Verner-Morrison-Syndroms (VIPom) und des Glukagonom-Syndroms eingesetzt.

Neben den Somatostatinanaloga wird auch Interferon- α für die Therapie des Karzinoidsyndroms verwendet. In der üblicherweise empfohlenen Dosis von 3×5 Millionen IE/Woche s.c. kann es die klinische

Symptomatik beim Karzinoidsyndrom in 25–75% der Fälle bessern (5,9). Allerdings sollte wegen des erheblichen Nebenwirkungsspektrums der Interferone den Somatostatinanaloga der Vorzug gegeben werden. Führt die Somatostatintherapie nicht zum gewünschten Erfolg, sollte alternativ Interferon- α eingesetzt werden. Das Magensäure-Hypersekretionssyndrom beim Gastrinom und ihre Folgeerscheinungen (peptische Erosionen/Ulzera, Refluxösophagitis, Diarrhoe) können zuverlässig mit Protonenpumpenhemmern koupert werden. Die dafür notwendige Dosis muss individuell ermittelt werden. Beim metastasierten Insulinom wird neben der regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr oftmals Diazoxid zur Kontrolle der rezidivierenden Hypoglykämien eingesetzt. Bei Therapieversagen können unter kontrollierten Bedingungen (initialer stationärer Aufenthalt) Somatostatinanaloga oder Kalziumkanalblocker versucht werden. Beim Nichtansprechen sollten alternativ chirurgisches Tumorbekämpfung, hepatische (Chemo)Embolisation oder Chemotherapie erwogen werden.

Antiproliferative Biotherapie

Somatostatinanaloga koupieren nicht nur effektiv die klinischen Hypersekretionssyndrome, sondern wirken auch wachstumshemmend. Im Allgemeinen haben Somatostatinanaloga einen geringen tumoriziden Effekt (objektive Ansprechrate von 4–10%). Allerdings haben sowohl Octreotid als auch Lanreotid eine starke tumorstatische Wirkung und verhindern in 32–80% der Patienten das weitere Tumorwachstum für durchschnittlich 8–10 Monate (5, 12). Auch Interferon- α wird erfolgreich zur Wachstumskontrolle neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren eingesetzt. Objektive Remissionen werden aber nur bei 4–11% der Patienten beobachtet (5,9). Allerdings erreichen 30–39% der Patienten eine Tumorstabilisation unter 3 \times 5 Millionen IE Interferon- α /Woche. Inwieweit die Effektivität durch den Einsatz von pegylierten Interferonen gesteigert werden kann, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. In der einzigen prospektiven randomisierten Studie war hinsichtlich des objektiven Ansprechens (Remissionsrate, stable-disease-Rate) die Kombination aus Lanreotid und Interferon- α weder der Lanreotid- noch der Interferon- α -Monotherapie überlegen (5). Andererseits wurde bei 67% von 21 Patienten, die unter einer Octreotid-Monotherapie progredient waren und deshalb auf die Kombination aus Octreotid und Interferon- α umgestellt wurden, ein Stillstand des Tumorwachstums für durchschnittlich 12 Monate beobachtet (2).

Chemotherapie

Die objektiven Ansprechraten einer Mono- oder einer Polychemotherapie sind bei gut differenzierten Karzinoidtumoren mit <30% gering; eine Verlängerung der Überlebenszeit oder eine Verbesserung der Lebensqualität sind hier bislang nicht belegt. Hingegen wird bei metastasierten Pankreastumoren mit der Chemotherapie aus Streptozotocin *plus* Doxorubicin bzw. Streptozotocin *plus* 5-FU in 40–70% ein objektives Ansprechen erreicht (9–12); das durchschnittliche Überleben betrug dabei 2 Jahre. Bei schnellwachsenden anaplastischen Tumoren wird die Kombinationstherapie von Cisplatin und Etoposid empfohlen (10,11). Vor allem für die Untergruppe der sehr schnell wachsenden und prognostisch ungünstigen (kleinzelligen, un- oder undifferenzierten) Tumoren mit einer Ki-67-Expression >15% sind aktuelle Studien mit neueren Chemotherapeutika (Taxane, Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabine) und/oder innovativen Substanzen erforderlich.

Therapie von Lebermetastasen

Prinzipiell kommen für die Therapie von isolierten Lebermetastasen neben den chirurgischen Verfahren die (Chemo)Embolisation, die

Instillation von Alkohol, die Hochfrequenzradiotherapie, die Kryotherapie oder die Laser-basierte Thermoablation in Betracht. Leider liegen für keine dieser Verfahren prospektive randomisierte Studien vor. Die meisten Berichte beschreiben die hepatische Chemoembolisation oder die chirurgische Metastasenenukleation bzw. -resektion.

In gut vaskularisierten Lebermetastasen kann durch die selektive temporäre Embolisierung der (Seitenäste der) A. hepatica eine Tumorschämie und -nekrose induziert werden. Für die Embolisierung werden Gelfoam-Puder, Alkohol-Ivalon-Partikel und Amilomer verwendet. Meist werden zusammen mit dem Embolisationsmaterial Chemotherapeutika lokal appliziert. Die sog. Chemoembolisation führt bei mehr als einem Drittel der Patienten zur Tumorverkleinerung und bei der Mehrzahl zu einer Besserung der Beschwerden (6).

Mit einem multimodalen Therapieansatz können bei (bestimmten) Patienten mit hepatisch metastasierten Dünndarmkarzinoiden 5-Jahres-ÜLR von 70% und 10-Jahres-ÜLR von 50% erreicht werden (1). Die orthotope Lebertransplantation stellt nur in Ausnahmefällen eine therapeutische Alternative dar und setzt voraus, dass die Metastasierung des (Mitteldarm-) Karzinoids auf die Leber begrenzt ist und zuvor alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.

kurzgefasst: Die Biotherapie mit Somatostatinanaloga ist derzeit der Standard für metastasierte, gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit klinischem Hypersekretionssyndrom. Bei Therapieversagen kann Interferon- α eingesetzt werden.

Fazit

Neuroendokrine gastrointestinale Tumore können im lokalisierten Tumorstadium in der Regel kurativ operiert werden. Selbst im metastasierten Stadium haben Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren im Allgemeinen eine gute Lebensqualität und eine (relativ) günstige Prognose. Bei der medikamentösen Therapie stehen hier die Somatostatinanaloga und Interferon- α im Vordergrund. Im Gegensatz dazu ist die Prognose der seltenen schnell wachsenden, kleinzelligen, un- oder undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren weniger günstig. Hier ist im metastasierten Stadium meist die frühzeitige palliative Chemotherapie indiziert.

Literatur

- Ahlman H. Surgical treatment of carcinoid tumours of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (Suppl 2); 198–201
- Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1); 84–91
- Capella C et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994; 55: 11–23 (Suppl 3)
- Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1); 33–38
- Faiss S, Pape U, Böhmig M et al. Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon-alpha and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2003; im Druck
- Kirchhoff T et al. Chemoembolization of hepatic metastases from intestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 141–143
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635–644
- Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2); 111–114
- Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1); 73–78
- Scherübl H et al. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Onkologie* 1996; 19: 119–124 und 214–219
- Spitzweg C, Göke B. Therapie endokriner gastrointestinaler Tumoren. *Internist* 2002; 43: 219–229