

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hepatologie und Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitverlauf metastasierter neuroendokriner Tumore nach
Polychemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und
Folinsäure

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Wiebke Pöhls

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Faiss
2. Prof. Dr. med. R. Somasundaram
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Hoffmann

Datum der Promotion: 17.12.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Historischer Hintergrund	5
1.2. Definition und Klassifikation	7
1.2.1. Klassifikation neuroendokriner Tumore der Gastrointestinaltraktes nach klinischem Erscheinungsbild.....	7
1.2.1.1. Karzinoide.....	7
1.2.1.2. Gastrinome.....	8
1.2.1.3. Insulinome.....	9
1.2.1.4. Glukagonome, VIPome, Somatostatinome.....	10
1.2.1.5. nicht-funktionelle Tumore.....	11
1.2.2. Markerproteine.....	11
1.2.2.1. Allgemeine neuroendokrine Marker.....	11
1.2.2.2. Zellspezifische Marker.....	12
1.2.3. Multiple endokrine Neoplasien TYP 1 (MEN 1).....	13
1.2.4. Klassifikation nach Lokalisation der Tumore (Williams und Sandler, 1963).....	13
1.2.5. Klöppel/Capella-Klassifikation (1994).....	14
1.2.6. WHO-Klassifikation (2000).....	14
1.3. Diagnostik	15
1.3.1. Laborchemische Verfahren.....	15
1.3.2. Bildgebende Verfahren.....	15
1.3.2.1. Schnittbildverfahren (CT, MRT) und Sonografie.....	15
1.3.2.2. Somatostatinrezeptor-Szintigrafie.....	16
1.3.2.3. Endoskopie und Endosonografie.....	16
1.3.3. Diagnostischer Algorithmus.....	17
1.4. Therapie	18
1.4.1. Operative Therapie.....	18
1.4.2. Somatostatinanaloga.....	18
1.4.3. Interferon-alpha.....	19
1.4.4. Chemoembolisation.....	19
1.4.5. Chemotherapie.....	20
1.4.5.1. Gut differenzierte, neuroendokrine Karzinome des Mitteldarms.....	20
1.4.5.2. Gut differenzierte, neuroendokrine Karzinome des Vorderdarms.....	20

1.4.5.3. Anaplastische Tumore.....	21
1.4.6. Therapeutischer Algorithmus metastasierter neuroendokriner Tumore.....	21
1.5. Prognose.....	22
1.6. Fragestellung.....	22
2. Patienten und Methoden.....	24
2.1. Patienten.....	24
2.2. Studienaufbau.....	28
2.2.1. Daten, Datenerfassung und –auswertung.....	28
2.3. Therapieschema.....	29
3. Ergebnisse.....	30
3.1. Generelle Ansprechrate/ Time to progression.....	30
3.2. Ansprechrate hinsichtlich der Primärtumorlokalisation.....	32
3.3. Ansprechrate hinsichtlich der Funktionalität.....	34
3.4. Überlebensdauer.....	37
3.5. Einfluss der Therapie auf Chromogranin A.....	39
3.6. Einfluss der Therapie auf 5-HIES.....	40
3.7. Nebenwirkungen.....	41
4. Diskussion.....	42
5. Zusammenfassung.....	45
Literaturverzeichnis.....	46
Erklärung.....	50
Lebenslauf.....	51
Danksagung.....	52

1. Einleitung

1.1. Historischer Hintergrund

Erstbeschreiber der neuroendokrinen Tumore war Merling (1838).¹ Heidenhain erkannte 1870, dass chromaffine Zellen des Dünndarms die Ursprungszellen dieses Tumors sind.² Das „Carcinoid syndrome“, als Symptomkomplex aus Diarrhoe und Dyspnoe beschrieb Ranson erstmalig 1890.³ Kulschitzky (1897) entdeckte die basale Körnung der Tumorzellen als Charakteristikum der chromaffinen Zellen in den Lieberkühnschen Krypten.⁴ Ciaccio (1906) stellte als erster die Frage nach einem endokrinen Ursprung.⁵ 1907 prägte Oberndorf den Begriff „Karzinoid“, welcher bei aller Ähnlichkeit mit Karzinomen die Gutartigkeit dieser Tumorspezies hervorheben sollte.⁶ Gosset und Masson (1914) fanden die Eigenschaft der Argentaffinität, die sie auch bei enterochromaffinen Zellen demonstrieren konnten, bei Karzinoiden.⁷ 1924 konnte Masson die Histiogenese klären, als er am Grund der Lieberkühnschen Krypten eine Ausknospung und Isolierung kleiner Zellhaufen beobachtete.⁸

1930 beschrieb Cassidy erstmals einen 31jährigen Patienten mit einem ausgeprägten Flush, 1931 folgte eine ausführliche Beschreibung des 1890 erstmals genannten Karzinoidsyndroms: Es bestand aus episodische Flushanfällen und Diarrhoeen, kollikartigen Leibschmerzen, asthmatischen Beschwerden und Tachykardien. Hautveränderungen, wie Dauerzyanose, Teleangiektasien, pellagraartige Dermatosen und Hyperpigmentierungen, wurden, genau wie die seltener auftretende rechtsseitige Endokardfibrose als mögliche bleibende Symptome gewertet.⁹ Unabhängig voneinander erkannten Thorson, Biörk, Björkman und Waldenström (1954)¹⁰, Isler und Hedinger(1953)¹¹, Rosenbaum (1953)¹² und Ljung (1953)¹³, dass das Karzinoidsyndrom Ausdruck eines endokrin aktiven Karzinoidtumors ist.⁸

Feyrter stellte 1934 fest, dass die argentaffinen Zellen, die das Ursprungsgewebe von Dünndarmkarzinoiden bilden, lediglich einen Teil eines peripheren endokrinen Systems bilden und band sie in das Konzept des „Helle-Zellen-Systems“ mit ein.¹⁴

Bereits 1936 gelang es Feyrter und Unna einen vasoaktiven Stoff aus einem Appendixkarzinoid zu isolieren¹⁵, welchen Rapport 1948 im Serum nachweisen konnte

und aufgrund seiner Wirkung auf das Gefäßsystem Serotonin nannte.¹⁶ 1952 zeigten Ersparmer und Asero, dass Serotonin von enterochromaffine Zellen gebildet wird.¹⁷

Lembeck gelang zwei Jahre später (1954) der Nachweis von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) in Dünndarmkarzinoiden¹⁸ und Page, Corcoran und Udenfried bezeichneten 1955 die Bestimmung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) als wichtigstes Kriterium zur Diagnose eines Karzinoids.¹⁹

Williams und Sandler weiteten 1963 den Begriff Karzinoid auch auf nicht im Dünndarm lokalisierte Tumore, die ähnliche klinische und biochemische Eigenschaften aufweisen aus und entwickelten eine Klassifikation, die auf der ontogenetischen Abstammung basiert und die Tumore in Vorder-, Mittel- und Hinterdarmkarzinoiden unterteilt.²⁰

Als Fortführung des „Helle-Zellen-System“ von Feyrter, entwickelt Pearse 1968 das „APUD-Zellsystem“, in dem er alle Zellen zusammenfasst, die durch zytochemische Gemeinsamkeiten, wie Bildung von Aminen und Peptidhormonen charakterisiert wurden (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).²¹ Diese APUD-Zellen entstammen einer gemeinsamen pluripotenten Stammzelle des Neuroektoderms und kommen im ZNS (Hypothalamus, Hypophyse, Zirbeldrüse) und in peripheren Organen vor (Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Schilddrüse, Glomus caroticus, Nebenniere, Gonaden, Lunge, Pankreas, Haut, Speicheldrüsen) vor. Szijj leitete hieraus 1968 die Bezeichnung „APUDome“ für Tumore ab.

Die fortschreitende Entwicklung der immunhistochemischen Methoden ermöglichte unter anderem Solcia et al (1981) und Dayal (1991) die Entdeckung vieler neuroendokriner Zellen und Tumore im gastroenteropankreatischen System, sowie die Bestimmung der Art der Synthese und der Speicherung ihrer Peptide.²² Mit Hilfe von Radioimmunassays und immunzytochemischer Verfahren gelingt Yalow et al (1960), Hökfelt et al (1980) und Howard et al (1989) die Identifikation zahlreicher Neurotransmitter, Neuropeptide und Peptidhormone.^{23,24} 1987 hat Krejs 40 verschiedene Peptide beschrieben, die von Tumoren der gastroenteropankreatischen Systems sezerniert werden können.²⁵

Die WHO führt 1980 für alle neuroendokrinen Tumore den Begriff „Karzinoid“ ein. Man fasste hierunter benigne, maligne, funktionelle und non-funktionelle Tumore zusammen, was insbesondere im klinischen Alltag für Verwirrung sorgte²⁶. Capella et al (1994) ersetzen „Karzinoid“ durch „neuroendokriner Tumor“ (NET), ein Begriff der alle

Neoplasien mit neuroendokriner Aktivität beinhaltet, und teilt die Tumore in einer neuen Klassifikation in Malignitätsgrade ein.²⁷

Im Jahr 2000 erfolgt eine neue Klassifikation der endokrinen Tumore durch die WHO, welche Neoplasien der endokrinen Drüsen (Phäochromozytome, Hypophysenadenome), der Bestandteile des Nervensystems (Paragangliome, Ganglioneurome, Neuroblastome) und des diffusen endokrinen Systems (gastroenteropankreatische Tumore) umfasst.²⁸

1.2. Definition und Klassifikation

Neuroendokrine Tumore sind seltene Tumore, mit einer Inzidenz von 1,5 - 2 Neuerkrankungen / 100 000 Einwohner und Jahr.²⁹ Sie unterscheiden sich von den Karzinomen durch ein langsames Tumorwachstum und eine gute Prognose. Trotz ihrer Fähigkeit zur Infiltration und Metastasierung, also ihres malignen Charakters, bleibt ihr Wachstum in den meisten Fällen im Vergleich zu Karzinomen langsam und wenig aggressiv. Die Krankheitsverläufe können sich dementsprechend über viele Jahre hinziehen und da die Tumore im Allgemeinen sehr klein sind, ist das klinische Bild der Patienten häufig in erster Linie von der Hormonproduktion und deren Auswirkungen geprägt und nicht von den direkten lokalen Tumorauswirkungen wie Infiltration oder Kompression.

1.2.1. Klassifikation neuroendokriner Tumore des Gastrointestinaltrakts nach klinischem Erscheinungsbild

In Abhängigkeit von Art und Menge, der von ihnen freigesetzten Substanzen, können neuroendokrine Tumore klassische klinische Syndrome verursachen oder klinisch stumm bleiben.

1.2.1.1. Karzinoide

Bei diesen Patienten kann die Erkrankung mit einer typischen Erscheinung der Haut einhergehen: Der Flush ist ein anfallsartig auftretendes Erythem des Gesichts, Halses, Rückens, der Brust und Arme, das mit Tachykardie und einem Hitzegefühl vergesellschaftet sein kann (Peart 1963, Robertson 1962).^{30,31} Dieses hält nur wenige

Minuten bis Stunden an und kann anfangs monatlich bis wöchentlich, später mehrmals täglich auftreten und durch körperliche Anstrengung, Nahrungsaufnahme, geringe Alkoholmengen, Änderung der Körperhaltung, durch Druck auf den Tumor oder seine Metastasen ausgelöst werden. Seltener werden pellagra-ähnliche Hautveränderungen an den Unterschenkeln beobachtet, die auf einen Nicotinsäuremangel infolge des hohen Tryptophanverbrauchs bei der Serotoninsynthese zurückzuführen sind. Gastrointestinale Symptome sind wässrige Diarrhoen mit Frequenzen von 2 bis 30 pro Tag, die mit abdominellen Koliken, Hyperperistaltik und Meteorismus auftreten können.³² Seltene respiratorische Symptome beinhalten Asthma-ähnliche Anfälle, die von Flush, Hyper- und Tachypnoe begleitet sein können. Nach jahrelangem Krankheitsverlauf entwickelt sich in einigen Fällen schleichend eine auf eine Endokardfibrose zurückzuführende Rechtsherzinsuffizienz, die später das klinische Bild vollständig beherrschen kann. In zwei Drittel der Fälle bildet sich ein kombiniertes Klappenvitium in Form einer Pulmonalstenose mit sekundärer Trikuspidalinsuffizienz aus, seltener ist die Pulmonalklappe isoliert befallen (Walther 1976).⁸ Zum Zeitpunkt des Auftretens erster klinischer Symptome und der Diagnosestellung ist der Tumor in den meisten Fällen schon in die Leber metastasiert. Karzinoide können im gesamten Magen-Darm-Trakt von der Kardia bis zum Rektum, einschließlich der Gallenwege und des Pankreas auftreten. Die Mehrzahl der gastrointestinalen Karzinoide befindet sich allerdings im Bereich der Appendix und des terminalen Ileums. Etwa gleich häufig wie Ileumkarzinoide sind Karzinoide der Bronchien und der Lunge. Seltener finden sie sich auch in den Gonaden, insbesondere im Ovar, gelegentlich auch in den Nieren, der Schilddrüse, der Zunge oder der Parotis.³³

1.2.1.2. Gastrinome

Die Leitsymptome bei Patienten mit Gastrinomen sind multiple Magen- und Darmulzera mit z.T. atypischer Lokalisation und Diarrhoen. Dies wird als Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) beschrieben.³⁴ Wichtige Parameter zur Diagnose eines ZES sind die Bestimmung der Basalsekretion und des Serumgastrinspiegels. Hierbei gelten Werte über 15mEq/h für die basale Magensäuresekretion und über 150pg/ml für den basalen Serumgastrinspiegel als beweisend. Bei mäßig erhöhten Gastrinwerten und hoher basaler Sekretion müssen differentialdiagnostisch andere Krankheiten als Ursache in Betracht gezogen werden. Die Sicherung der Diagnose erfolgt in solchen Fällen

anhand von Provokationstests, bei denen es durch Substanzen wie Sekretin, Glukagon oder Kalzium zur Freisetzung von Tumorgastrin und dadurch zu exzessiven Gastrinanstiegen kommen kann.³⁵ Bei 20-25% aller Gastrinopatienten besteht eine Assoziation zu dem Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasien Typ I (MEN I).³⁶ Bei Patienten mit einem biochemisch gesicherten Gastrinom sollte deshalb eine eingehende Familienanamnese erhoben werden und anhand der Bestimmung des Kalzium- und Prolaktinspiegels eine MEN I ausgeschlossen werden. Gastrinome sind zum größten Teil im Pankreas lokalisiert und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist größer als zwei Zentimeter. In ca. 60% der Fälle finden sich Metastasen in den peripankreatischen Lymphknoten, zum Teil auch in der Leber. Eine günstigere Prognose scheinen die seltener vorkommenden extrapancreatischen Gastrinome zu haben. Sie sind zumeist in der Duodenalwand lokalisiert und bei Diagnosestellung häufig kleiner als ein Zentimeter. Weitere mögliche Lokalisationen sind Magen, Jejunum, Leber, Lymphknoten, Niere, Netz und Ovar.³⁷

1.2.1.3. Insulinome

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild dieser Tumore sind spontane oder im Fastentest provozierte Hypoglykämien (<2,5 mM) mit inadäquat hohen Insulin- (>72 pM) oder C-Peptid-Spiegeln (>500 pM). Die Symptomatik tritt erst im Verlauf der Erkrankung auf, eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptome und der Größe des Insulinoms besteht nicht.³⁵ 80% der Insulinome sind gutartige, solitäre Tumore mit einer geringen Entartungstendenz, die durch Enukleation vollständig entfernt werden können.³⁸ In 4% liegt eine Assoziation zu einer MEN I vor und bei Auftreten multipler Tumore sollte diese ausgeschlossen werden. Sie sind selten größer als 2 cm und fast ausschließlich im Pankreas gelegen. Lokalisationen außerhalb des Pankreas sind sehr selten und ihr Vorkommen im Magen, Duodenum, Meckelschen Divertikel, Gallengang oder Netz wird häufig im Zusammenhang mit ektopem Pankreasgewebe diskutiert.³⁹ Etwa 10-15% zeigen eine maligne Entartung mit Fernmetastasen.⁴⁰

1.2.1.4. Glukagonome, VIPome, Somatostatinome

Weitaus seltener sind Glukagonome, VIPome und Somatostatinome. Die klinische Symptomatik der Glukagonome, bestimmt durch eine Dermatitis (Erythema necrolyticum migrans) sowie eine Glukoseintoleranz oder einen manifesten Diabetes mellitus, entwickelt sich erst spät. So sind die meisten Tumore bei Diagnose bereits sehr groß, häufig 5-10cm. Darüber hinaus gibt es gehäuft Beobachtung von thrombembolischen Komplikationen, Anämien und psychiatrischen Erkrankungen.⁴¹ Durch den Nachweis erhöhter Glukagonspiegel im Serum (>1000pg/ml) kann die Diagnose gestellt werden, niedrige Aminosäurenkonzentrationen im Serum können diese bestätigen. Bei mäßig erhöhten Spiegeln sollten differentialdiagnostisch eine Leber- oder Niereninsuffizienz, sowie katatone Stoffwechsellagen in Betracht gezogen werden.⁴² Glukagonome sind sehr selten und kommen zumeist solitär im Pankreaskorpus oder -kauda vor. Extrapankreatische Lokalisationen sind die Ausnahme, eine Assoziation zu einer MEN I ist möglich.

Das von Verner und Morrison 1958 erstmals beschriebene WDHA-Syndrom („watery-diarrhea, hypokalemia, achlorhydria“) bei Vorliegen eines VIPoms, führt durch sekretorische Diarrhöen zu einem Elektrolyt- und Wasserverlust, der eine Hypokaliämie, eine metabolische Azidose durch Bikarbonatverlust und eine Dehydratation zur Folge hat.⁴³ Bei 60% findet sich eine basale Hypo- oder Achlorie. Darüber hinaus zeigen einige Patienten eine typische Flushsymptomatik.³⁵ Durch den Nachweis erhöhter Spiegel von vasoaktiven intestinalen Peptiden (VIP) im Serum kann die Diagnose gesichert werden. VIPome sind meist solitäre Tumore, die im Pankreaskorpus oder -kauda, bei 10% lediglich als diffuse Inselzellhyperplasie, seltener in den Nebennieren oder in Paraganglien (Ganglioneurome, Neuroblastome) lokalisiert sind. Bei Diagnosestellung ist ein Großteil der intrapancreatische Tumore bereits größer als 3cm und metastasiert. Bei Auftreten multipler Läsionen sollte eine MEN I ausgeschlossen werden.⁴⁴

Die Symptomatik des Somatostatinoms wird beherrscht durch Diabetes mellitus, Diarrhöe bzw. Steatorrhoe, Gallensteine und Hypochlorie.⁴⁵ Durch den Nachweis erhöhter Somatostatinspiegel im Serum kann die Diagnose gesichert werden. Somatostatinome mit Lokalisation im Pankreas zeigen eine ausgeprägte Klinik, zum

Diagnosezeitpunkt sind die Tumore in der Regel sehr groß, bei 90% der Patienten finden sich zusätzlich Lymphknoten- und Lebermetastasen. Extrapankreatische Lokalisationen der Somatostatinome sind das Duodenum, hier besonders der Papillenbereich, und das Jejunum. Hier vorkommende Primärtumore weisen deutlich geringere Somatostatinspiegel im Serum und eine blande Klinik auf. Sie sind kleiner als intrapancreatische Tumore und in nur 50% der Fälle metastasiert. Somatostatinome der Papille sind gehäuft mit der Neurofibromatose (M. Recklinghausen) assoziiert.⁴⁵

1.2.1.5. Nichtfunktionelle Tumore

Nichtfunktionelle Tumore werden meist durch eine bereits erfolgte Metastasierung in die Leber oder als Zufallsbefund bildgebender Verfahren (Computertomografie, transabdomineller Ultraschall, Endoskopie) auffällig. Sie verursachen keine der klassischen Syndrome und somit ist die erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftretende Symptomatik auf lokale Tumorauswirkung oder durch Metastasen verursachte Beschwerden zurückzuführen.

1.2.2. Markerproteine

Neuroendokrine Zellen besitzen die Eigenschaft der Expression und Synthese bestimmter Markerproteine, sowie zelltypspezifischer Hormone und Transmitter.

1.2.2.1. Allgemeine neuroendokrine Markerproteine

Allgemeine neuroendokrine Markerproteine stellen einen wichtigen Schlüssel zur Diagnose dar, da sie auch unabhängig einer Histologie oder hormonellen Produktion, also auch bei nonfunktionellen Tumoren einen NET nachweisen können. Ihre Bestimmung stellt häufig den ersten Schritt im diagnostischen Algorithmus dar. Verschiedene Vertreter dieser allgemeinen Marker sind zum einen die Neuronspezifische Enolase als zytosolischer Marker, zum anderen vesikelassoziierte Marker wie Synaptophysin. Den Graninen als granulaassoziierten Markern kommt eine besondere Bedeutung zu. Chromogranin A, ein lösliches Matrixprotein der sekretorischen Granula, erwies sich in vielen Studien als der aussagekräftigste allgemeine Marker. 70-100% der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor wiesen

einen erhöhten Chromogranin A-Spiegel auf, auf Tumore im Bereich des Pankreas reagierte der Marker sensibler, als auf Geschwulste im Ileum und Magen. Erhöhte Spiegel korrelieren streng mit dem Tumorwachstum und dem Tumolvolumen, kleine Tumore können deshalb unerkant bleiben.⁴⁶ Im Vergleich zur Neuronspezifischen Enolase (NSE) und der alpha-Untereinheit von Glykoproteinormonen (alpha-SU), hat es die höchste Spezifität zum Auffinden eines NET.⁴⁷ CgA scheint unabhängig von anderen sezernierten Hormonen zu sein und ist somit ein wichtiger Marker für nichtfunktionelle Tumore. Seine Spezifität kann aber nicht mit der von spezifischen Hormonprodukten funktioneller Tumore konkurrieren. Andere Erkrankungen, sowie die Gabe verschiedener Medikamente können den CgA-Wert beeinflussen. Somatostatinanaloga senken den CgA-Spiegel, Interferon und Antihypertensiva zeigen eine ähnliche Wirkung. CgA ist erhöht beim Phäochromozytom, Pankreasinselzelltumor, Schilddrüsenkarzinom, C-Zell-Hyperplasie, Hypophysentumor, bei terminaler Niereninsuffizienz (hierbei korreliert es mit dem Serumkreatinin) und essentieller Hypertonie.⁴⁸ Bei Gastrinomen ist die Bestimmung des CgA-Spiegels nur sinnvoll zur Diagnosestellung, nicht aber zur Bewertung von Tumorwachstum oder Tumorausmaß.⁴⁹

Gutdifferenzierte neuroendokrine Tumore sind meist positiv für alle allgemeinen Marker. Schlecht differenzierte neuroendokrine Tumore hingegen sind häufig nur für zytosolische Marker, wie Neuronspezifische Enolase positiv, nicht aber für Granulaproteine.

1.2.2.2. Zellspezifische Marker

Zellspezifische Marker sind spezifische Zellprodukte, wie Peptide oder biogene Amine, die in den verschiedenen Zelltypen als Hormone oder Neurotransmitter fungieren. Serotonin wird in den EC-Zellen (embryonic carcinoma cells), sowie in Neuronen gebildet und steigert die gastrointestinale Motilität und Sekretion. Gastrin entstammt den gastrinbildenden Zellen (G-Zellen) vor allem des Antrums und Duodenums und erhöht die Säuresekretion, die Magenmotilität, sowie die Histaminsekretion. Den D-Zellen (Delta-Zellen) des endokrinen Pankreas und der Nervenzellen entstammt Somatostatin, das die Freisetzung der gastrointestinalen Peptide inhibiert und die Motilität herabsetzt. VIP (vasoactive intestinal polypeptide) wird in den Neuronen des

Zentralen Nervensystems und des Gastrointestinaltrakts gebildet, es nimmt Einfluss auf die gastrointestinale Sekretion und hemmt die Magenmotilität.

1.2.3. Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 (MEN I)

MEN I ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit einem Tumorsuppressorgendefekt auf Chromosom 11q13 assoziiert ist.⁵⁰ Sie zeigt verschiedene Penetranz, zumeist sind die Hypophyse, die Nebenschilddrüsen und das Pankreas betroffen, es können aber auch die Nebennierenrinde und die Schilddrüse einbezogen sein. Des Weiteren können alle Arten von neuroendokrinen Tumoren multipel im gesamten gastroenteropankreatischen System gleichzeitig, wie auch zeitlich versetzt auftreten. 80% aller MEN I Patienten entwickeln einen neuroendokrinen Tumor des Pankreas, 30% aller gastrinproduzierenden neuroendokrinen gastrointestinalen Tumore sind MEN I assoziiert.⁵¹ Bei Verdacht auf eine MEN I-Erkrankung sollte eine ausführliche Familienanamnese sowie eine Kalzium- und Prolaktinbestimmung durchgeführt werden.

1.2.4. Klassifikation nach Lokalisation der Tumore (Williams und Sandler, 1963)

Diese ontogenetische Einteilung unterteilt die neuroendokrinen Tumore des gastrointestinalen Systems in drei Gruppen.⁵² Tumore des Vorderdarms befinden sich in Lunge, Magen, Duodenum, Pankreas. Diese häufig nur sehr kleinen Tumore exprimieren bei Vorliegen eines funktionellen NET eine Vielzahl verschiedener Hormone und erzeugen auch ohne das Auftreten von Metastasen Symptome.⁵³ Tumore des Mitteldarms sind im Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum und Colon ascendens lokalisiert, sie produzieren zumeist weniger Hormone als Tumore des Vorderdarms, klinische Symptome treten meist erst bei bereits erfolgter Metastasierung auf. Ab der rechten Flexur bis zum Rektum befinden sich die Tumore des Hinterdarms, sie produzieren mehr Hormone als Tumore des Mitteldarms und verursachen frühzeitiger Symptome.

Aufgrund der fehlenden weiteren Unterteilung in spezifische Tumorentitäten wird im klinischen Gebrauch häufig eine modifizierte Klassifikation verwendet, die auf dem

unterschiedlichen Verhalten in der Therapie basiert. Die Gruppe der Karzinoide wird in Vorder-, Mittel- und Hinterdarntumore unterteilt, während die Gruppe der neuroendokrinen Pankreastumore Insulinome, Gastrinome, VIPome, Glukagonome, Somatostatinome und nichtfunktionelle Tumore beinhaltet.⁵¹

1.2.5. Klöppel/Capella-Klassifikation (1994)

Klöppel und Capella schlagen 1994 in einer neuen Klassifikation den Austausch des häufig verwirrenden Begriffs Karzinoid durch „neuroendokriner Tumor“ vor, eine Bezeichnung, die vom klassischen Karzinoid mit langsamen Wachstum und relativ guter Prognose bis zum hochgradig malignen undifferenzierten Karzinom alle Neoplasien mit neuroendokrinen Zügen beinhaltet. In Abhängigkeit von Lokalisation, histologischer Differenzierung, Größe, lokaler Invasion, Angioinvasion und (hormoneller) Funktionalität wird die Malignität bewertet. Darauf aufbauend, ergibt sich eine Einteilung in benigne Tumore, Tumore die ein unsicheres Verhalten zwischen benigne und niedrig maligne zeigen, sowie niedrig maligne und hochgradig maligne Tumore. Durch die Berücksichtigung aller Faktoren erhält diese Klassifikation prognostische Wertigkeit.²⁷

1.2.6. WHO-Klassifikation (2000)

Auf die Klöppel/Capella-Klassifikation aufbauend erfolgte die Einteilung der rein endokrinen Tumore in gut differenzierte endokrine Tumore mit einem gutartigem oder unsicheren Verhalten, gut differenzierte endokrine Karzinome mit niedrig malignem Verhalten und niedrig differenzierte endokrine Karzinome, welche ein hochgradig malignes Verhalten zeigen. Weiterhin werden sie entsprechend ihrer Lokalisation in Vorder-, Mittel- und Hinterdarntumore eingeteilt. Zur Einteilung in die einzelnen Malignitätsgrade werden verschiedene Parameter hinzugezogen. So zeigen benigne Tumore keine Metastasierung, keine Angioinvasion, sind histologisch gut differenziert und haben eine Tumorgöße unter 2cm. Der KI-67-Index (Wachstumsfraktion) beträgt weniger als 2%. Niedrig maligne Tumore weisen eine Metastasierung und eine Angioinvasion auf, sind gut differenziert und sind zumeist größer als 2 Zentimeter. Der KI-67-Index ist größer als 2%. Hochgradig maligne Tumore hingegen zeigen neben

Metastasen und Agioinvasion eine niedrige Differenzierung, die Tumore können jede beliebige Größe haben und weisen einen Wachstumsindex über 30% auf.²⁸

1.3. Diagnostik

1.3.1 Laborchemische Verfahren

Funktionelle und nichtfunktionelle neuroendokrine Tumore lassen sich meist durch erhöhte Serum- und Plasmakonzentrationen neuroendokriner Markerproteine oder zelltypspezifischer Hormone und Transmitter nachweisen.

Allgemeine Marker, wie CgA, NSE und Synaptophysin lassen sich in allen neuroendokrinen Tumoren unabhängig von ihrer hormonellen Produktion nachweisen, wobei schlecht differenzierte NET häufig nur für zytosolische Marker, wie NSE positiv sind, während mit ansteigendem Grad der Differenzierung auch das Ansprechen auf weitere allgemeine Marker (CgA, Synaptophysin) zunimmt. Bei funktionellen neuroendokrinen Tumoren ergibt sich die Möglichkeit der sehr viel sensitiveren Bewertung anhand zelltypspezifische Hormone und Transmitter, wie 5HIES (Karzinoide), Gastrin (Gastrinom), Insulin (Insulinom), VIP (VIPom), Somatostatin (Somatostatinom) oder Glukagon (Glukagonom).

1.3.2. Bildgebende Verfahren

1.3.2.1. Schnittbildverfahren (CT, MRT) und Sonographie

Die Verwendung von Schnittbildverfahren, wie CT und MRT kann, ebenso wie der abdominelle Ultraschall bei Karzinoiden, Gastrinomen und nonfunktionellen Tumoren auf die Suche nach Fernmetastasen oder zur Beurteilung der Lokalinvasion beschränkt werden.⁵⁴ Bei Vorliegen eines Insulinoms, das in einem Fastentest nachgewiesen wurde, sollte die abdominelle Sonografie neben dem endoskopischen Ultraschall erstes, bildgebendes diagnostisches Mittel sein.

1.3.2.2. Somatostatinrezeptor-Szintigrafie

Die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie hat bezüglich der Sensitivität und Spezifität als bei der Primärtumorsuche auch beim Metastasennachweis von Karzinoiden und Gastrinomen einen großen Stellenwert. Bei Mittel- und Hinterdarm-Karzinoiden zum Beispiel, stellt die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie die treffsicherste Methode dar, etwa 85-90% der Tumormanifestationen lassen sich mit diesem Verfahren nachweisen.⁵⁵ Bei den nonfunktionellen Tumoren kann die Somatostatinrezeptor-Szintigrafie ebenfalls zur Erfassung von Fernmetastasen und der Einschätzung der lokalen Ausbreitung eingesetzt werden.⁵⁴

1.3.2.3. Endoskopie und Endosonografie

Bei Karzinoiden im Bereich des Vorderdarms bietet der endoskopische Ultraschall eine ideale Möglichkeit zur Lokalisation und zum Staging. Beim Insulinom zeigt der endoskopische Ultraschall die höchste Sensitivität aller bildgebenden Verfahren bei der Lokalisierung des häufig nur sehr kleinen Primärtumors. Zur Beurteilung der lokalen Infiltration und des regionalen Lymphknotenbefalls nichtfunktioneller Tumore im Bereich des Magens, Duodenums und Pankreas eignet sich der endoskopische Ultraschall ebenfalls am besten. Bei Vorliegen eines Gastrinoms sollte zunächst eine Somatostatinrezeptor-Szintigrafie durchgeführt werden, erst daran anschließend der endoskopische Ultraschall, da dieser zwar die größte Genauigkeit beim Aufspüren oder Ausschließen pankreatischer Gastrinome hat, jedoch bei extrapancreatischen in 50% der Fälle versagt.⁵⁴

Aufgrund der verschiedenartigen Lokalisationsmöglichkeiten, sollten beim Karzinoid zusätzlich auch eine Röntgen-Aufnahme des Thorax und eine Gastroskopie mit einbezogen werden. Die endgültige Diagnose aller neuroendokriner Tumore sollte immer mit der Histopathologie (Färbung, Immunhistologie, KI 67) gesichert werden.⁵¹

1.3.3. Diagnostischer Algorithmus

	Marker	Stimulationstest	Bildgebung
Karzinoid des Vorderdarms	CgA, 5HIES	-	Endoskopischer US, SRS, Röntgen-Thorax, CT, Gastroskopie
Karzinoid des Mitteldarms	CgA, 5HIES	Pentagastrin	SRS, CT, MRT, US
Karzinoid des Hinterdarms	CgA, HCGa/b, PP	-	SRS, CT, MRT, US, Koloskopie
Zollinger-Elison-Syndrom	CgA, Gastrin	Gastrin, BAO/MAO	SRS, CT, MRT, US, endoskopischer US
Insulinom	Glukosespiegel, Insulin, Proinsulin, CgA	48-72h Fasten-Test	endoskopischer US, US, CT, MRT, (SRS)
Verner-Morrison-Syndrom	Elektrolyte, VIP	-	CT, MRT, US, endoskopischer US, SRS
Glukagonom	Glukagon, CgA	-	CT, MRT, US, endoskopischer US, SRS
nonfunktionell	CgA, PP, HCGa/b		endoskopischer US, CT, MRT, US, SRS

CgA: Chromogranin A, 5HIES: 5-Hydroxy-Indolessigsäure, US: Ultraschall, SRS: Somatostatinrezeptorzintigrafie, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomografie, HCG a/b: Human chorionic gonadotropin, PP: pankreatisches Polypeptid, BAO/MAO: basale/maximale Säure-Sekretionsrate, VIP: vasoaktive intestinal peptide. Modifiziert aus: ⁵¹

1.4. Therapie

Die Therapie sollte die Behandlung der klinischen Symptome, die Kontrolle des Tumorwachstums, sowie die Verbesserung der Lebensqualität beinhalten.

1.4.1. Operative Therapie

Die radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors, sowie aller metastatisch befallenen Lymphknoten steht bei allen neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems an erster Stelle, da nur die chirurgische Therapie einen kurativen Ansatz hat. Beim sporadischen Gastrinom des Pankreas, wie auch bei einem Großteil der Insulinome kann durch komplette Tumorentfernung eine Heilung des Patienten erreicht werden. Patienten mit bereits metastasierten Tumoren und intestinaler Obstruktion, sowie Patienten mit ausgedehnten Mittel- und Hinterdarmtumoren können von einer Palliativoperation profitieren.⁴⁰

1.4.2. Somatostatinanaloge

Somatostatin und seine synthetisch hergestellten langwirksamen Derivate (Octreotid und Lanreotide) sind in der Symptom-Kontrolle bei Patienten mit funktionellen neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren wirksam. Sie binden am Subtyp 2 des Somatostatinrezeptors an und inhibieren die Synthese und Freisetzung von Hormonen und Neurotransmittern in neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts.⁵¹ Dadurch können spezifische Symptome funktioneller Tumore reduziert oder beseitigt werden. Mit Ausnahme von Insulinomen und Gastrinomen sind sie das erste Mittel der Wahl zur Kontrolle von hormoninduzierten Symptomen. Bei einer Dosierung von 2 x 0,05 mg bis 3 x 0,5 mg s.c. täglich, führen sie zu einem klinischen Ansprechen mit Abnahme der Flush- und Diarrhoehäufigkeit in 50-96% aller beschriebenen Fälle. Einige Studien weisen darauf hin, dass auch ein Effekt auf das Tumorwachstum vorliegt.⁵⁶ In Einzelfällen wird auch über eine Regression unter Somatostatinanaloge-Hochdosis-Therapie mit Lanreotid 3 x 5 mg/d s.c. berichtet.⁵⁷ Eine häufige Nebenwirkung ist die asymptomatische Cholezystolithiasis bei circa 10% der Patienten. Eine Pankreasinsuffizienz und abdominelle Schmerzen treten oft nur

passager auf, in wenigen Fällen muss eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit Pankreasenzymen behandelt werden.

1.4.3. Interferon-alpha

Interferon-alpha zeigt bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems einen antiproliferativen Effekt. Es wird alternativ zu Somatostatinanaloga als Monosubstanz sowie in Kombination mit ihnen eingesetzt. Die Wirkung entsteht durch einen direkten Effekt mit Inhibierung der Zellproliferation sowie eine immunmodulatorische Wirkung durch Stimulierung der natürlichen Killerzellen und Makrophagen. Darüber hinaus hemmt es die Angiogenese und kann zu einer Abnahme der Tumorsekretionsprodukte und damit zu einer symptomatischen Besserung führen.⁵⁸ Ein biochemisches Ansprechen besteht in 40-50%, eine symptomatische Verbesserung in 40-70% der Fälle und eine signifikante Tumorverkleinerung ist bei 10-15% der Patienten zu verzeichnen. Nach Beginn der Therapie beträgt die mittlere Überlebensrate zum Teil über 3 Jahre, neuroendokrine Tumore des Dünn- und Dickdarms sprechen besser an als pankreatische Tumore. Die durchschnittliche Dosis beträgt 3-5 MU/m² drei bis fünfmal pro Woche über mehrere Wochen. Kombinationen mit Somatostatinanaloga können dessen Wirkung potenzieren. In einer Gruppe von Patienten mit einer Resistenz gegen Somatostatinanaloga führte die Kombination mit Interferon-alpha zu einer biochemischen Ansprechrate von 77%. Bei 18% kam es zu einer völligen Normalisierung der Laborwerte, allerdings trat keine Tumorverkleinerung auf, dies könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass Interferon eine Tumorfibrose induziert. Interferon wird in Kombination mit Somatostatinanaloga besser von den Patienten toleriert.^{59, 60} Nebenwirkungen sind Fieber sowie grippeähnliche Symptome.

1.4.4. Chemoembolisation

Da die Lebermetastasen praktisch keinen Anschluss an Pfortaderäste besitzen, kann die Blutversorgung über Äste der A. hepatica systematisch unterbrochen werden. Superselektive Mikroembolisationen erlauben eine gezielte Embolisation der intrahepatischen Metastasen, mit oder ohne Zugabe von Chemotherapeutika.

1.4.5. Chemotherapie

Die Effizienz der Chemotherapie ist abhängig von der Lokalisation und der Differenzierung des neuroendokrinen Tumors. So zeigen Karzinoide des Mitteldarms und neuroendokrine Pankreastumore verschiedene biologische Reaktionen.

1.4.5.1 Gut differenzierte neuroendokrine Karzinome des Mitteldarms

Für Mitteldarm-Tumore gibt es keinen klaren Standard, Monochemotherapien mit Streptozotocin (STX), Doxorubizin, 5-Fluorouracil (5-FU), Dacarbacin, Aktinomycin und Cisplatin haben weniger als drei Monate dauernde Ansprechraten von 0-26%.⁶¹ Die Kombinationschemotherapie ist nicht viel erfolgreicher beschrieben, Therapien mit STX und 5FU oder STX und Doxorubicin zeigen in vorangegangenen Studien Ansprechraten von 10-30%, der Therapieerfolg besteht meist nur wenige Monate.⁵¹ Speziell bei Karzinoiden des Mitteldarms ist eine Chemotherapie ohne therapeutischen Wert beschrieben. Die Ansprechraten für STX und 5FU liegen zwischen 0-30% in verschiedenen Studien. Hochproliferative Karzinoide des Mitteldarms könnten von der Chemotherapie profitieren, aber das klassische Mitteldarm-Karzinoid zeigt einen niedrigen Proliferationsindex.⁶²

Somit besteht grundsätzlich bei neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms die Empfehlung vorrangig die Chirurgie, Chemoembolisation, Interferon, Somatostatinanaloga und erst dann die Chemotherapie einzusetzen. Jedoch auch bei gut differenzierten, metastasierten Karzinoiden des Vorderdarms sollten zuerst weniger aggressive Behandlungen, wie Somatostatinanaloga bedacht werden sowie die Wirksamkeit von Interferon, bevor bei malignen Verläufen eine Chemotherapie als Mittel der Wahl eingeleitet wird.⁶³

1.4.5.2. Gut differenzierte, neuroendokrine Karzinome des Vorderdarms

Anders verhält es sich bei gut differenzierten, progredienten, metastasierten Tumoren des Vorderdarms. Die neuroendokrinen Karzinome, die zumeist im Pankreas und Duodenum gelegen sind, sprechen auf eine Chemotherapie besser an als Karzinome des Mittel- oder Hinterdarms. Gutdifferenzierte, metastasierte pankreatische neuroendokrine Tumore zeigen bei einer STX-Monotherapie Ansprechraten von 30-

40%, wohingegen bei der Kombination mit 5-FU ein objektives Ansprechen von 63% und STX kombiniert mit Doxorubicin von bis zu 69% ermittelt wurde. Dieses hielt bis zu 2 Jahren an und ermöglichte eine mittlere Überlebenszeit von 2,2 Jahren.^{51,63} Bei 40-60% der Patienten führte die Kombination von STX mit 5-FU und Doxorubicin zu einer partiellen Remission, welche für ca. 2 Jahre anhielt und eine mittlere Überlebensdauer von 2 Jahren zeigte.⁶⁴ Somit ist die Chemotherapie immer noch die Behandlung der ersten Wahl bei Patienten mit progressiven nichtoperablen gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen des Vorderdarms, wobei diese mit einer Somatostatinanaloga-Therapie kombiniert werden kann.⁶²

1.4.5.3. Anaplastische Tumore

Während gutdifferenzierte neuroendokrine Tumore auf die Kombination von Etoposid und Cisplatin in nur 7% der Fälle ansprechen, zeigen die ansonsten weitgehend therapieresistenten anaplastischen neuroendokrinen Tumore ein objektives Ansprechen von 67%, mit einer Dauer von durchschnittlich 18 Monaten.⁶⁴ Die Therapie zeigt allerdings erhebliche Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Neuropathie.⁶⁵

Zusammenfassend ist die Chemotherapie Behandlung der Wahl bei malignen neuroendokrinen Pankreastumoren und Vorderdarm-Karzinoiden. Die Kombination von STX, 5FU und Doxorubicin oder Cisplatin und Etoposid muss anhand der Tumorbiologie entschieden werden.⁵¹

1.4.6. Therapeutischer Algorithmus metastasierter neuroendokriner Tumore

An erster Stelle steht die radikale Tumorchirurgie, nur diese hat bewiesen, dass sie kurativ sein kann. Wenn kein chirurgisches Eingreifen möglich ist oder kein tumorfreier Status erreicht werden kann, sollte bei funktionellen Tumoren eine Biotherapie mit Somatostatinanaloga Octreotide oder Lanreotide eingeleitet werden, Interferon-alpha kann alternativ gegeben werden. Gastrinompatienten erhalten initial einen Protonenpumpenhemmer. Bei Patienten mit nonfunktionellen Tumoren ist die Indikation zur Therapie nur bei dokumentiertem Progress zu stellen. Bei Progression oder

anhaltender Funktionalität unter oben genannter Therapie, kann die Somatostatin-Therapie durch Dosiserhöhung oder alternativ durch Kombination mit Interferon-alpha intensiviert werden. Aufgrund des weniger guten Ansprechens von Vorderdarntumoren auf Biotherapie, sollte nach fehlgeschlagener Therapie und dokumentiertem Tumorprogress eine Chemotherapie initiiert werden. Hierbei existieren weltweit verschiedene Chemotherapie-Regime. Eine Kombination von STX und 5FU, eventuell kombiniert mit Folinsäure hat in der Therapie der gut-differenzierten neuroendokrinen Tumore des Vorderdarms gute Erfolge erzielt. Falls es sich um einen vorwiegend anaplastischen NET im fortgeschrittenen Stadium handelt, können gute Ansprechraten durch Cisplatin und Etoposid erreicht werden. Da eine Chemotherapie bei Mittel- und Hinterdarntumoren weniger effektiv ist, sollte in diesen Fällen eine Chemoembolisation der Lebermetastasen der Biotherapie folgen. Die Ansprechraten können durch simultane Chemotherapie erhöht werden.⁶⁶

1.5. Prognose

Nonfunktionelle neuroendokrine Tumore haben aufgrund der häufig erst späten Diagnosestellung eine schlechtere Prognose als funktionelle Tumore. Mikroinvasion und Wachstumsfraktion, gemessen anhand von KI-67 stellen, genau wie die Tumorgroße, das Ausmaß des lokalen Befalls, die Mitoserate und die Anzahl der Kernatypien einen wichtigen Prognosefaktor dar.⁶⁷ Ein CgA-Wert über 5000 µg/l, sowie hohes Alter haben sich ebenfalls als schlechte prognostische Zeichen herausgestellt.⁶⁸ Grundsätzlich haben aber Vorderdarntumore eine bessere Prognose als Mittel- und Hinterdarntumore.

1.6. Fragestellung

Die bislang durchgeführten Studien der einzelnen Zentren für neuroendokrine Tumore zeigen sehr unterschiedliche Ansprechraten auf Chemotherapeutika, welches zum Teil auch auf verschiedene Bewertungskriterien zurückzuführen ist. Langzeitwirkungen und -prognose sind häufig nicht zu ermitteln, da die Studien einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren selten überschreiten. In der vorliegenden Arbeit war eine Langzeitbeobachtung von Patienten vor und nach einer Behandlung mit Streptozotocin kombiniert mit 5-Fluorouracil und Folinsäure möglich.

Es besteht weltweit kein Konsensus über viele strategische Fragen bei der Behandlung von metastasierten, neuroendokrinen Tumoren. Dies macht die Notwendigkeit weiterer kontrollierter Studien deutlich. Das Ziel dieser Arbeit ist es die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure anhand von Ansprechraten, Länge der stabilen Krankheitsphase und Überlebensdauer bei neuroendokrinen Tumoren im Hinblick auf die Primärlokalisierung und Funktionalität zu untersuchen. Des Weiteren soll ein Einfluss auf die Symptomatik bei funktionellen Tumoren sowie das Verhalten der CgA-Spiegel unter der Chemotherapie im Bezug auf eine mögliche prognostische Wertigkeit untersucht werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Untersucht wurden 34 Patienten mit einem histologisch gesicherten, metastasierten neuroendokrinen Tumor. Sie wurden in der Zeit von Dezember 1984 bis Juli 2000 in der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin in Berlin sowie in der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rudolf Virchow in Berlin behandelt.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 19 Männern und 15 Frauen zusammen, das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 51 Jahre.

Bei 21 Patienten befand sich der Primärtumor im Vorderdarm: 13 dieser Tumore wurden im Pankreas lokalisiert, drei in der Lunge, zwei im Magen und jeweils einer im Thymus und Duodenum. Zehn weitere Patienten wiesen einen Primärtumor im Bereich des Mitteldarms auf, wobei sich acht hiervon im Ileum diagnostizieren ließen, einer im Ovar sowie einer im Zökum. Ein Patient hatte einen Primärtumor im Bereich des Hinterdarms (Rektum). Bei zwei Patienten ließ sich der Primärtumor trotz intensiver Diagnostik (transabdomineller Ultraschall, thorakale und abdominale Computertomografie, Somatostatin-Szintigrafie, Endosonografie) nicht ermitteln.

Bezogen auf die Funktionalität der Tumore, wiesen 16 der Patienten ein Karzinoid auf, zwei ein Gastrinom und einer ein Insulinom. Bei 15 Patienten war der Tumor non-funktionell.

Bei 30 der 34 Patienten lagen Lebermetastasen vor. Bei 31 der 34 Patienten ließen sich zudem nicht hepatische Metastasierungen nachweisen.

23 der 34 Patienten waren medikamentös vortherapiert, während 11 Patienten keine Vortherapie erhalten haben.

Tabelle 1 gibt einen Überblick, während aus Tabelle 2 detailliertere Angaben über das Patientenkollektiv entnommen werden können.

Tab. 1: Übersicht Patientenkollektiv

	Anzahl	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
Geschlecht		
männlich	19	55,9
weiblich	15	44,1
Primärtumorlokalisation		
Vorderdarm	21	61,8
Mitteldarm	10	29,4
Hinterdarm	1	2,9
unbekannt	2	5,9
Funktionalität		
Karzinoid	16	47,1
Gastrinom	2	5,9
Insulinom	1	2,9
nonfunktionell	15	44,1
Metastasierung		
hepatisch	30	88,2
extrahepatisch	31	91,2
Vortherapie erhalten	23	67,6

Tab.2: Detaillierte Angaben Patientenkollektiv

Pat.-Nr.	Alter bei Erst-diagnose	Geschlecht	Lokalisation des Primärtumors	Funktionalität	Metastasen	Vorthérapien	Alter bei Therapiebeginn
1	66	männlich	Duodenum	non-funktionell	LK, Leber, Lunge, Knochen	keine Vorthérapie	66
2	44	männlich	Thymus	Karzinoid	LK, Leber	Sandostatin 1500µg/die, Chemoembolisation	46
3	40	weiblich	Ovar	non-funktionell	LK	Sandostatin 750µg/die, Intron A 15 Mio.I.E./Woche	40
4	38	männlich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber	Lanreotide 15mg/die, Sandostatin 750µg/die, Intron A 15 Mio.I.E./Woche	56
5	53	männlich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber	5FU+Folinsäure, Sandostatin 300µg/die, Intron A 15 Mio.I.E./Woche	57
6	59	weiblich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber	Sandostatin 300µg/die, Sandostatin 750µg/die, Intron A 15 Mio. I.E./Woche	62
7	29	männlich	Magen	Karzinoid	Leber	Lanreotide 15mg/die	34
8	57	männlich	Zökum	non-funktionell	Leber	Lanreotide 9mg/die	58
9	54	weiblich	Pankreas	Insulinom	Leber	keine Vorthérapie	54
10	24	weiblich	Ileum	Karzinoid	Leber	keine Vorthérapie	24
11	66	männlich	unbekannt	non-funktionell	Leber	keine Vorthérapie	66
12	31	weiblich	Pankreas	Karzinoid	LK, Leber	Lanreotide 15mg/die	31
13	66	männlich	Lunge	Karzinoid	LK, Leber, Pleura	CEV-Chemotherapie, Sandostatin 1500µg/die, Intron A 15Mio I.E./Woche	67
14	60	männlich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber	Intron A 15Mio I.E./Woche, Lanreotide 15mg/die, Chemoembolisation, 5FU+Folinsäure	65
15	40	männlich	Rektum	non-funktionell	LK, Leber	keine Vorthérapie	41
16	68	männlich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber, Knochen	Sandostatin 300µg/die	68

Pat.-Nr.	Alter bei Erst-diagnose	Geschlecht	Lokalisation des Primärtumors	Funktionalität	Metastasen	Vortherapien	Alter bei Therapiebeginn
17	62	männlich	unbekannt	Karzinoid	Leber, Knochen	keine Vortherapie	64
18	43	weiblich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber, Lunge	Sandostatin 300µg/die, Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin, Sandostatin 750µg/die, Lanreotide 15mg/die	52
19	69	weiblich	Pankreas	Gastrinom	LK	keine Vortherapie	69
20	73	weiblich	Pankreas	Karzinoid	LK, Leber	Sandostatin 1500µg/die	73
21	46	männlich	Pankreas	Gastrinom	Leber	Sandostatin 300µg/die	49
22	37	weiblich	Lunge	non-funktionell	Leber, Knochen	Sandostatin 750µg/die, Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin	37
23	40	weiblich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber, Knochen	Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin	42
24	34	männlich	Lunge	non-funktionell	LK, Pleura, Knochen	5FU+ Doxorubicin+ Cyclophosphamid	52
25	66	männlich	Magen	non-funktionell	LK, Lunge, Lunge	keine Vortherapie	67
26	53	weiblich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber	Sandostatin 300µg/die	54
27	51	weiblich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber, Knochen, Nebenniere, Mamma	keine Vortherapie	52
28	61	männlich	unbekannt	non-funktionell	LK, Leber, Lunge, ZNS	Carboplatin +Etoposid	62
29	47	männlich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber	Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin	49
30	58	weiblich	Pankreas	Karzinoid	LK	keine Vortherapie	58
31	60	weiblich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber, Milz	Lanreotide 3mg/die, Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin	61
32	34	männlich	Pankreas	Karzinoid	LK, Leber	keine Vortherapie	34
33	57	weiblich	Ileum	Karzinoid	LK, Leber, Ovarien	Sandostatin 300µg/die, Lanreotide 15mg/die, Kombinations-therapie Intron A +Sandostatin	61
34	40	männlich	Pankreas	non-funktionell	LK, Leber	Chemoembolisation, Intron A 15Mio I.E./Woche, Lanreotide 15mg/die	43

2.2. Studienaufbau

2.2.1. Daten, Datenerfassung und -auswertung

Die Datenerfassung erfolgte für 34 Patienten (Dezember 1984 bis Juli 2000) retrospektiv anhand der dem Archiv entnommenen Patientenunterlagen.

Die Befunde der Langzeitnachsorge, die sich auf einen Zeitraum bis zu 20 Jahren erstreckten, konnten zum Teil auch den Aufzeichnungen der Ambulanzen der Universitätskliniken Rudolf Virchow und Benjamin Franklin entnommen werden, darüber hinausgehende Informationen wurden von den behandelnden Hausärzten erfragt. Zur Auswertung zugelassen wurden ausschließlich Patienten mit einem histologisch gesicherten, metastasierten neuroendokrinen Tumor, die zu einem Zeitpunkt ihrer Erkrankung palliativ mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folsäure chemotherapiert wurden.

Um die Anwendung eines einheitlichen Bewertungsmaßstabes zu gewährleisten, wurde ein Erfassungsbogen erstellt. Protokolliert wurden Patientendaten, Größe, Lokalisation, Differenzierungsgrad sowie Wachstumsrate des Primärtumors, Klassifikation nach Klöppel (1994)²⁷, Funktionalität, Symptomatik, Ansprechen auf Somatostatin-Analoga, Befund der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie, Operationen, Vortherapien, Lokalisation, Anzahl und Größe der Metastasen (Quer- und Längsdurchmesser), Laborbefunde (Chromogranin A, 5-Hydroxyindolessigsäure, Kreatinin, Serotonin), Folgetherapien, Auftreten einer MEN 1, Vor- bzw. Begleiterkrankungen, Komplikationen, Zeit bis zur Progression, Langzeitnachsorge sowie die Überlebensdauer nach Diagnosestellung.

Der Verlauf der Chemotherapie wurde anhand der Anzahl der Zyklen, der Dosierung, der Nebenwirkungen und des Ergebnisses der Chemotherapie nach 12 Monaten (6 Zyklen) und im Verlauf der Nachuntersuchungen erfasst. Nach WHO-Definition besteht hierbei eine stabile Erkrankungsphase (stable disease), wenn der Rückgang der Tumorgröße weniger als 50% und das Tumorstadium nicht mehr als 25% des Produktes der senkrechten Durchmesser des Tumors beträgt. Ein Tumorprogress (progressive disease) hingegen ist definiert durch eine mehr als 25% betragende Zunahme des Produktes der senkrechten Durchmesser des

Tumorausmaßes oder durch das Auftreten neuer Metastasen.⁶⁹

Alle Patienten wurden in dreimonatigen Abständen nach Therapiebeginn nachuntersucht. Neben der Kontrolle der klinischen Symptomatik und einer laborchemischen Untersuchung mit Bestimmung des biochemischen Markers Chromogranin A im Serum, wurden dabei jeweils ein transabdomineller Ultraschall sowie eine abdominelle Computertomographie mit intravenöser und oraler Kontrastmittelgabe durchgeführt.

Als Indikator für das primäre Ansprechen auf die Streptozotocin-Therapie wurde die Größenveränderung einer definierten Indikatorläsion herangezogen. Ein sekundäres Ansprechen wurde anhand der Anzahl und Größe der weiteren Metastasen, der laborchemischen Untersuchungen (Ansprechen wurde definiert als eine 50-prozentige Reduktion des Ausgangs-5HIES-Wertes) und klinischen Parameter wie Symptomatik und Gewicht nachgewiesen.

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL[®] wurde ein Arbeitsdatenblatt erstellt, in dem alle Daten der 34 Patienten enthalten sind.

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Daten-Prozessors SPSS[®].

2.3. Therapieschema

Alle Patienten erhielten entsprechend einem vorgegeben Schema über maximal 12 Zyklen eine Polychemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure.

Am ersten bis fünften Tag eines Zyklus wurden $500\text{mg}/\text{m}^2$ Körpergewicht Streptozotocin intravenös appliziert, zusätzlich erhielten die Patienten $400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-Fluorouracil und $200\text{mg}/\text{m}^2$ Folinsäure intravenös verabreicht. Vom 36. bis zum 40.Tag des Zyklus wurde dieses ohne die Streptozotocin-Applikation wiederholt. Nach 70 Tagen wurde der nächste Zyklus durchgeführt.

Zur Senkung der Nephrotoxizität erfolgten jeweils die zusätzliche Gabe von 2 Liter Volumen während der Chemotherapie sowie die Gabe von Ondansetron (Zofran[®]) zur Kupierung der chemotherapeutisch induzierten Übelkeit.

3. Ergebnisse

Bei 12 der 34 Patienten mit einem metastasierten neuroendokrinen Tumor konnte die Chemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folsäure über insgesamt 12 Zyklen durchgeführt werden. Bei den anderen 22 Patienten wurde die Chemotherapie aufgrund fehlenden Ansprechens mit Tumorprogress laut den WHO-Kriterien oder aufgrund von Nebenwirkungen zwischen dem ersten und zehnten Zyklus beendet.

Tab. 3: Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen. n= 34

Anzahl der Chemotherapiezyklen	Patientenanzahl
Vollständige Durchführung=12 Zyklen	n=12
Chemotherapie vorzeitig beendet	n=22
durchschnittl. Anzahl der Zyklen	4,5

3.1 Generelle Ansprechrate / Time to progression

Insgesamt zeigte sich in den objektiven bildgebenden Verfahren mittels Abdomen-Sonographie und Computertomografie nach Abschluss der Chemotherapie bei 5 Patienten eine partielle Tumorremission. Diese trat zwischen dem 4. und 10. Zyklus auf und wies eine mittlere Dauer von 18 Monaten auf, bis eine erneute Progression eintrat. Bei 18 Patienten bestand unter der Chemotherapie eine stabile Erkrankungsphase ohne weiteres Tumorwachstum. Bei den anderen 11 Patienten zeigte sich jedoch unter der Therapie eine progressive Tumorerkrankung. Komplette Tumorremissionen konnten nicht beobachtet werden. 8 der 18 Patienten mit einer stabilen Erkrankungsphase nach Beendigung der Chemotherapie hatten auch noch 12 Monate später keinen Nachweis eines Tumorprogress (s. Tabelle 4), im Durchschnitt dauerte die stabile Krankheitsphase 14,9 Monate an, in Einzelfällen verlief ein Beobachtungszeitraum von 33 und 48 Monaten ohne Progress. Der Beobachtungszeitraum des gesamten Patientenkollektivs erstreckte sich auf durchschnittlich 58,3 Monate nach Diagnosestellung und 25,3 Monate nach Therapiebeginn (von 2 Monaten bis zu 8 Jahren). Vereinzelt war ein Beobachtungszeitraum von insgesamt 18 sowie 20 Jahren nach Diagnosestellung möglich.

Tab. 4: Patientenübersicht

Pat.- Nr.	Lokalisation	Primärtumor	Funktio- nalität	Metastasen		Anzahl Chemo- therapie- zyklen	Ansprechen nach Therapieende	Follow-up nach 12 Monaten
				Leber	andere			
1	Vorderdarm	Duodenum	-	>10	LK, Knochen, Lunge	8	PD	PD
2	Vorderdarm	Thymus	+	>10	LK	3	PR	PD
3	Vorderdarm	Pankreas	-	>10	LK, Knochen	10	SD	PD
4	Vorderdarm	Magen	+	>10	LK	3	PD	PD
5	Vorderdarm	Pankreas	+++	>10	LK, Knochen	2	PD	PD
6	Vorderdarm	Pankreas	+	5	LK	12	SD	SD
7	Vorderdarm	Lunge	+	2	LK, Lunge	12	SD	PD
8	Vorderdarm	unbekannt	+	>10	Knochen, Lunge	8	SD	SD
9	Vorderdarm	Pankreas	++	0	LK	3	SD	SD
10	Vorderdarm	Pankreas	+	1	LK	12	PD	PD
11	Vorderdarm	Pankreas	++	>10		12	SD	PD
12	Vorderdarm	Lunge	-	>10	LK, Knochen	6	SD	PD
13	Vorderdarm	Pankreas	-	3	Knochen	12	SD	PD
14	Vorderdarm	Lunge	-	3	LK, Knochen, Lunge	4	SD	PD
15	Vorderdarm	Magen	-	>10	Lunge	12	SD	SD
16	Vorderdarm	Pankreas	-	6	LK, Knochen	5	PR	PD
17	Vorderdarm	Pankreas	-	3	LK	6	PR	PD
18	Vorderdarm	Pankreas	+	0		12	SD	PD
19	Vorderdarm	Pankreas	-	>10	LK	3	SD	SD
20	Vorderdarm	Pankreas	+	4	LK, Knochen	12	PD	PD
21	Vorderdarm	Pankreas	-	1	LK	2	SD	PD
22	Mitteldarm	Ovar	-	0	LK	6	PD	PD
23	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK	1	PD	PD
24	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK	6	PR	PD
25	Mitteldarm	Zökum	-	2		12	PD	PD
26	Mitteldarm	Ileum	+	3	LK	3	SD	SD
27	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK	4	SD	SD
28	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK	12	SD	PD
29	Mitteldarm	Ileum	+	5	LK	2	PD	PD
30	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK	12	PD	PD
31	Mitteldarm	Ileum	+	>10	LK, Knochen	1	PR	PD
32	Hinterdarm	Rektum	-	>10	LK, Lunge	6	SD	PD
33	unbekannt	unbekannt	-	>10	LK	8	SD	SD
34	unbekannt	unbekannt	-	2	LK, Lunge	12	PD	PD

Funktionalität: +=Karzinoid; ++=Gastrinom; +++=Insulinom; PR=partial remission; SD=stable disease; PD=progressive disease

3.2. Ansprechrate hinsichtlich der Primärtumorlokalisation

Patienten mit einem Primärtumor aus dem Vorderdarm zeigten ein besseres Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu Patienten mit einem Tumor aus dem Mitteldarm. Drei von 21 Patienten mit Tumoren des Vorderdarms (Pankreas und Thymus) zeigten nach Abschluss der Chemotherapie eine partielle Remission bezogen auf die Indikatorläsion oder weiterer Leber- oder Lymphknotenmetastasen. Hierbei kam es bei einem der Patienten zu einer kompletten Regression bestehender Lymphknotenmetastasen mit gleichzeitiger Größenreduktion der Indikatorläsion in der Leber um 88% sowie bei einem weiteren Patienten zu einer Verkleinerung der Lebermetastasen um 64%. Die Indikatorläsion (Leber) wies eine Reduktion um 60% auf. Ein Patient zeigte eine Verkleinerung der Indikatorläsion in der Leber um 94%. Weitere 13 Patienten mit einem Vorderdarmtumor zeigten eine stabile Krankheitsphase mit einer Größenkonstanz der Indikatorläsion sowie der Metastasen. Es konnte eine mittlere stabile Krankheitsphase (Patienten mit SD und PR) von 12,7 Monaten erreicht werden. Der Unterschied hinsichtlich der Ansprechrate zwischen Vorder- und Mitteldarntumoren war jedoch nicht statistisch signifikant (exakter Test nach Fisher: $p=0,721$). (s. Tabelle 5 und 6)

Tab. 5: Objektive Ansprechraten entsprechend der Primärtumorlokalisation.

Primärtumor	n	PR	SD	PD
Vorderdarm	21	3 (14,3%)	13 (61,9%)	5 (23,8%)
Mitteldarm	10	2 (20%)	3 (30%)	5 (50,0%)
Hinterdarm	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Unbekannt	2	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
gesamt	34	5 (14,7%)	18 (53,0%)	11 (32,3%)

PR: partial remission, SD: stable disease, PD: progressive disease

Tab.6: Patienten mit partieller Remission der Indikatorläsion. n=5

Primärtumor	Größe der Indikatorläsion max. Länge*Breite in cm	
	Vor Therapiebeginn mit STX+5FU	Nach Therapieende mit STX+5FU
Vorderdarm	95 * 73	22 * 20
	48 * 37	23 * 12
	60 * 50	40 * 30
Mitteldarm	79 * 60	50 * 47
	47 * 44	30 * 20

In der Gruppe der Patienten mit Mitteldarntumoren wiesen zwei Patienten eine partielle Remission im Verlauf auf. Einer der Patienten wies eine komplette Regression der Lymphknotenmetastasen auf, bei konstantem Nachweis der Indikatorläsion in der Leber. Der zweite Patient zeigte eine Reduktion der Indikatorläsion (Leber) um 69%. Bei drei weiteren Patienten mit Mitteldarntumoren konnte eine Progression der Erkrankung aufgehalten werden und somit eine stabile Krankheitsphase erreicht werden. Die Dauer (Patienten mit SD und PR) betrug hierbei durchschnittlich 20,8 Monate. Dieser Unterschied zu den Vorderdarntumoren war jedoch nicht statistisch signifikant (Log Rank: $p=0,726$). (s. Tabelle 7)

Tab. 7: Mittlere Dauer der stabilen Krankheitsphase entsprechend Primärtumorlokalisation.

Primärtumor	n	Dauer stabile Krankheitsphase in Monaten
Vorderdarm	16	13,5
Mitteldarm	6	20,8
Hinterdarm	1	9
unbekannt	1	10
gesamt	24	15

3.3. Ansprechrate hinsichtlich der Funktionalität

Vergleichbare Ansprechraten ergaben sich für Patienten mit funktionellen sowie mit non-funktionellen neuroendokrinen Tumoren. Drei von 19 funktionellen Tumoren und zwei von 15 non-funktionellen Tumoren zeigten eine partielle Remission. Dies betraf bei den funktionellen Tumoren ausschließlich die Karzinoide. Eine stabile Krankheitsphase ohne weitere Progression konnte vorübergehend bei neun von 19 Patienten mit funktionellen Tumoren erreicht werden, hierbei handelte es sich um einen Teil der Patienten mit Karzinoid sowie um die beiden Patienten mit Gastrinomen. Neun Patienten aus der Gruppe mit non-funktionellen Tumoren wiesen ebenfalls eine stabile Krankheitsphase auf (s. Tabelle 8).

Tab. 8: Objektive Ansprechraten entsprechend der Funktionalität

Primärtumor	n	PR	SD	PD
Funktionell	19	3 (15,8%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)
Karzinoid	16	3 (18,7%)	7 (43,8%)	6 (37,5%)
Gastrinom	2	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Insulinom	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Non-funktionell	15	2 (13,3%)	9 (60,0%)	4 (26,7%)
Gesamt	34	5 (14,7%)	18 (53,0%)	11 (32,3%)

PR: partial remission, SD: stable disease, PD: progressive disease

Die mittlere Dauer der stabilen Krankheitsphase (Patienten mit SD und PR) betrug in der Gruppe der funktionellen Tumore 18,8 Monate, bei den non-funktionellen Tumoren 12 Monate (s. Tabelle 9). Die Unterschiede zwischen non-funktionellen Tumoren und Karzinoiden waren hinsichtlich den objektiven Ansprechraten (exakter Test nach Fisher: $p=0,231$) wie auch der mittleren Dauer der stabilen Krankheitsphase (Log Rank: $p=0,218$) nicht statistisch signifikant.

Tab. 9: Mittlere Dauer der stabilen Krankheitsphase entsprechend der Funktionalität.

Primärtumor	n	Dauer stabile Krankheitsphase in Monaten
Funktionell	12	18,8
Karzinoid	10	19,9
Gastrinom	2	13,5
Insulinom	0	0
Non-funktionell	11	12
gesamt	22	16,3

Die von den Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom angegebenen funktionellen Symptome Diarrhoe und Flush verbesserten sich unter der Chemotherapie und blieben auch 12 Monate nach der Therapie deutlich unter dem Ausgangswert (s. Abb. 2 und 3). Die Reduktion der Flush-Häufigkeit war signifikant (T-Test: $p=0,040$), die der Diarrhoen jedoch nicht ($p=0,83$).

Es verbesserte sich die Diarrhoe bei einem Patienten von initial 120 ungeformten Stühlen pro Monat auf 90, bzw. bei einem weiteren von 120 auf 60. Vier Patienten wurden unter der Therapie vollständig beschwerdefrei, dies hielt auch über einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach Therapieende an.

Bei allen Patienten, die vor Therapiebeginn eine Flush-Symptomatik angaben, kam es unter der Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz. Während es bei fünf Patienten zu einer mindestens fünfzigprozentigen Senkung der Flush-Anfälle pro Monat kam, waren die übrigen vier Patienten bezüglich der Flush-Symptomatik unter der Therapie beschwerdefrei. Nach Beendigung der Therapie kam es zu einer weiteren Reduktion der Anfallshäufigkeit, nur in einem Fall stieg die Frequenz sechs Monate nach Therapieende erneut an. Hierbei handelte es sich um ein hochmalignes, niedrig-differenziertes Karzinoid, es bestand eine Assoziation zu MEN I.

Insgesamt korrelierte das klinische Ansprechen der Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom nicht mit der Bildgebung oder dem weiteren Verlauf der Erkrankung. Die

objektiven Ansprechraten unter der Chemotherapie und die Entwicklung der Symptome Diarrhoe und Flush bestanden unabhängig voneinander.

Abb. 2: Entwicklung des Symptoms Diarrhoe bei den Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom vor, während und nach der Therapie. n= 12.

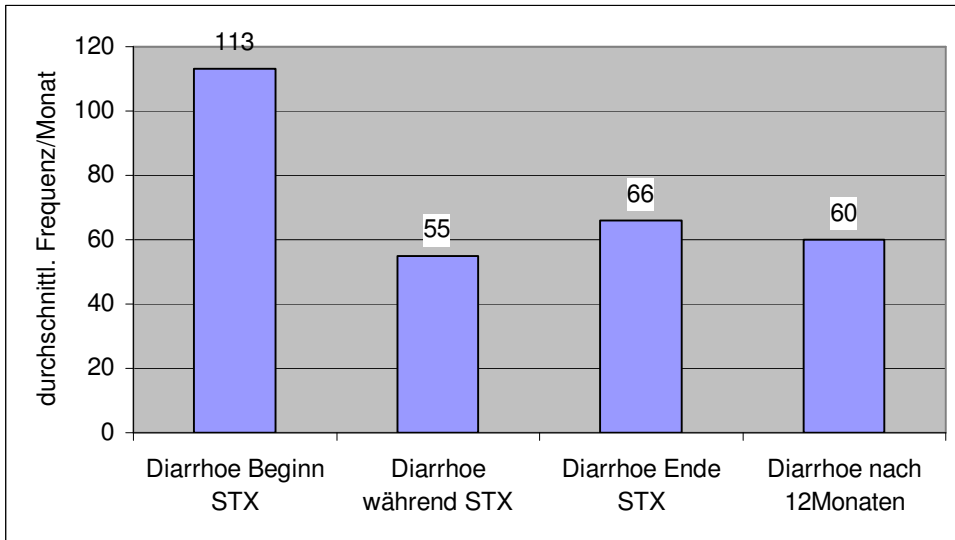
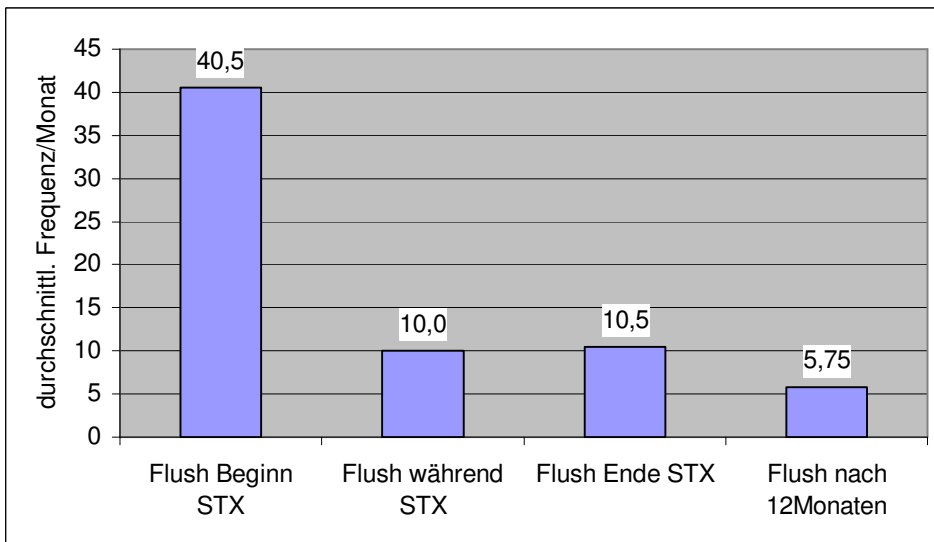


Abb. 3: Entwicklung des Symptoms Flush bei den Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom vor, während und nach der Therapie. n= 9



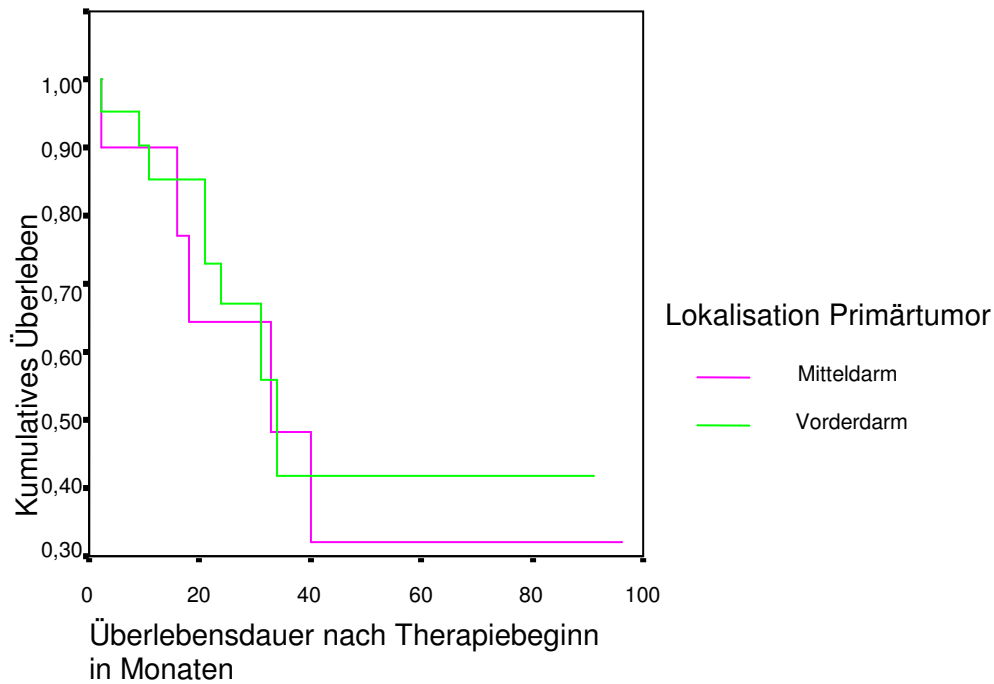
3.4. Überlebensdauer

Unabhängig von der Primärtumorlokalisation überlebten die Patienten mit einem Primärtumor aus dem Vorderdarm und Mitteldarm mindestens zwei Jahre nach Therapiebeginn. Der Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen war nicht statistisch signifikant (Log rank: $p=0,7261$). Die Patienten mit einem Primärtumor im Dünndarm überlebten dabei mit einer mittleren Überlebensdauer von 33 Monaten nach Therapiebeginn am längsten (s. Tabelle 10). Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit Tumoren im Bereich des Pankreas betrug 27,3 Monate nach Therapiebeginn. Patienten, die einen Primärtumor in der Lunge aufwiesen, zeigten eine mittlere Überlebensdauer von 24,7 Monaten.

Tab. 10: Mittlere Überlebensdauer entsprechend der Primärtumorlokalisation in Monaten

Primärtumor	n	Überlebensdauer nach Diagnosestellung	Überlebensdauer nach Therapiebeginn mit STX+ 5FU
Vorderdarm	21	53	25,6
Pankreas	13	43,8	27,3
Mitteldarm	10	81	28,9
Ileum	8	96,4	33,4
Hinterdarm	1	29	20
Unbekannt	2	15	6,5
Gesamt	34	58,3	25,3

Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebensfunktionen entsprechend der Primärtumorlokalisation

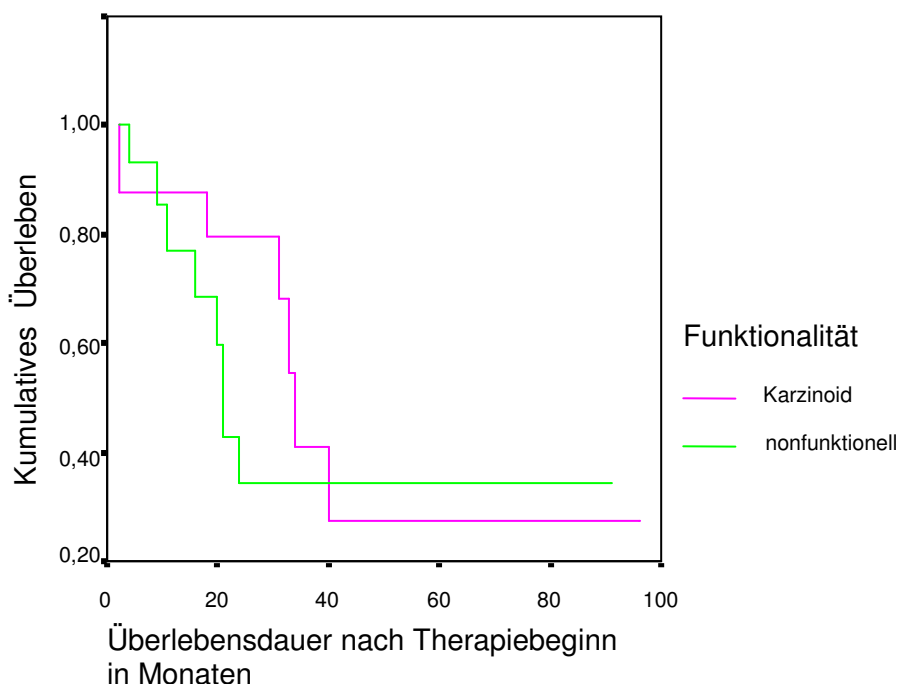


Im Vergleich zu Patienten mit non-funktionellen Tumoren, mit einer mittleren Überlebensdauer von 20,8 Monaten, zeigten Patienten mit einem funktionellen Tumor (Karzinoid, Insulinom oder Gastrinom) eine mittlere Überlebensdauer von 28,8 Monaten nach Therapiebeginn (Tabelle 11).

Tab. 11: Mittlere Überlebensdauer entsprechend der Funktionalität in Monaten

Funktionalität	n	Überlebensdauer nach Diagnosestellung	Überlebensdauer nach Therapiebeginn mit STX+ 5FU
Funktionell gesamt	19	65,1	28,8
Karzinoid	16	67,6	27,6
Gastrinom	2	58,5	35,5
Insulinom	1	39	35
Non-funktionell	15	49,6	20,8
Gesamt	34	58,3	25,3

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensfunktionen entsprechend der Funktionalität



3.5. Einfluss der Therapie auf Chromogranin A

Die Patienten, die unter der Chemotherapie eine partielle Tumorremission oder einem Wachstumsstillstand erreichten, hatten initial niedrigere Chromogranin A Spiegel verglichen mit den Patienten, die auf die Chemotherapie nicht ansprachen. Bei den letzteren Patienten kam es unter der Therapie zu einem weiteren deutlichen Ansteigen der Chromogranin A Spiegel, während bei den ersten Patienten die Chromogranin A Spiegel keine Änderung zeigten (s. Tabelle 12). In Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors, die Funktionalität oder den Differenzierungsgrades bestanden keine Unterschiede, die Patienten wiesen hierbei vergleichbare Spiegel auf.

Tab. 12: Chromogranin A Serum Spiegel vor und nach der Therapie (normal <100µg/l).

	n	Vor Therapiebeginn	Nach Therapieende
Gesamtkollektiv	34	3252,6 µg/l	4171,5 µg/l
Angesprochen (PR, SD)	23	2437,4 µg/l	2683,8 µg/l
Nicht angesprochen (PD)	11	4465,9 µg/l	7784,4 µg/l

3.6. Einfluss der Therapie auf 5-HIES

Bei 19 von 34 Patienten befand sich der gemessene Wert für 5-HIES oberhalb des Normbereiches. Nur bei fünf Patienten zeigten sich bei Diagnosestellung bzw. bei Therapiebeginn Werte im Normbereich. Hierbei handelte es sich bei vier NET um nonfunktionellen Tumore, in einem Fall lag ein Karzinoid vor. Drei Tumore entstammten dem Pankreas, einer dem Ovar sowie einer dem Zökum.

Es zeigten sich insgesamt vergleichbare 5-HIES Spiegel bei den unterschiedlichen Ansprechraten. So zeigten Patienten mit einer partiellen Remission oder Patienten, die eine stabile Erkrankungsphase aufwiesen ähnliche 5-HIES Spiegel, wie Patienten, die ein fortschreitendes Krankheitsgeschehen aufwiesen. Auch bezüglich der Lokalisation waren keine wesentlichen Unterschiede zu eruieren. Patienten mit Tumoren des Vorderdarms und Patienten mit Tumoren des Mitteldarms zeigten vergleichbare Werte. Ein Patient wies mit 1089 $\mu\text{mol}/\text{Vol.}$ gegenüber den anderen Patienten einen massiv erhöhten 5-HIES-Spiegel zu Therapiebeginn auf, es handelte sich um hierbei um ein Karzinoid aus dem Bereich des Ileums mit einem weit vorangeschrittenem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Chemotherapie. Der Patient hatte insgesamt eine Überlebensdauer von 218 Monaten nach Diagnosestellung.

Tab. 13: 5-HIES-Spiegel in Bezug auf Ansprechraten.

	n	Diagnosestellung	Therapiebeginn	Nach Therapie
Gesamtkollektiv	34	88,8	234,9	213,1
Angesprochen (PR,SD)	21	101,2	224,3	253,5
Nicht angesprochen (PD)	11	138,9	241,9	65,0

Tab. 14: 5-HIES-Spiegel in Bezug auf Lokalisation.

	n	Diagnosestellung	Therapiebeginn	Nach Therapie
Gesamtkollektiv	34	88,8	234,9	213,1
Vorderdarm	21	39	185,8	204,4
Mitteldarm	10	159	346,8	333,3

3.7. Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure kam es zu relativ wenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tabelle 15). Bei 21 der 34 Patienten zeigten sich Nebenwirkungen, die bei nur 4 Patienten zu einem Therapieabbruch führten. In insgesamt drei Fällen kam es zu einem Ansteigen der Kreatinin-Werte, dies war jedoch nach Therapieende reversibel, eine Niereninsuffizienz trat nicht auf. 16 Patienten beklagten während der Therapie trotz Gabe von Ondansetron (Zofran®) eine vorübergehende Übelkeit, z.T. mit Erbrechen. Zumeist bestand eine mittelschwere Ausprägung nach WHO-Schema, nur bei einem Patienten bestand eine schwere Beeinträchtigung. Nach Beendigung waren die Patienten diesbezüglich beschwerdefrei. Vereinzelt trat Inappetenz auf, dies führte jedoch in keinem Fall zu einem nennenswerten Gewichtsverlust.

Tab. 15: Nebenwirkungen unter der Therapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure. Mehrfachnennungen sind möglich. n= 21

Anstieg der Serum-Kreatinin-Werte	3
Übelkeit und Erbrechen	16
Inappetenz	5
Alopezie	2
Leukopenie	1
Neutropenisches Fieber	1
Sodbrennen	1

4. Diskussion

Metastasierte neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems weisen eine große Spannbreite ihres Progressionsverhaltens und damit auch ihrer Prognose auf. Bei den im allgemeinen nur sehr langsam wachsenden gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren, die z.T. längere Phasen ohne jegliche Größenprogredienz durchlaufen können, ist in der Regel die symptomorientierte Behandlung mittels Interferon oder Somatostatinanaloga die Therapie der Wahl. Erst bei einem fortschreitenden Tumorleiden werden chemotherapeutische oder lokal ablativ Verfahren (z.B. Chemoembolisation) eingesetzt.

Bei den seltenen anaplastischen, z.T. kleinzelligen und ent- oder undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren muss jedoch aufgrund ihres rascheren Tumorwachstums und der damit verbundenen schlechteren Prognose frühzeitig eine zytoreduktive Chemotherapie eingesetzt werden. Während gutdifferenzierte neuroendokrine Tumore auf die Kombination von Etoposid und Cisplatin in nur 7% der Fälle ansprechen, zeigen die ansonsten weitgehend therapieresistenten anaplastischen neuroendokrinen Tumore ein objektives Ansprechen von 67%, mit einer Dauer von 18 Monaten.⁶⁴ Die Therapie zeigt allerdings erhebliche Nebenwirkungen.⁴⁰

Bei gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms zeigten sich unter Monochemotherapien nur niedrige objektive Ansprechraten unter 25% und einer Dauer der stabilen Krankheitsphase von unter 3 Monaten.⁷⁰ Polychemotherapien sind im Vergleich zu neuroendokrinen Tumoren des Pankreas oder Duodenums ebenfalls wenig effektiv. Eine Studie von Moertel zeigte 1979 Ansprechraten von 33% unter 5FU und STX⁷¹, andere fielen mit 22% noch geringer aus. Die mittlere Überlebensdauer betrug maximal 15 Monate⁷², der Therapieerfolg bestand meist kürzer als 3 Monate⁵¹, eine Verlängerung der Überlebensrate ist bislang nicht belegt.

Anders verhält es sich bei gutdifferenzierten, progredienten, metastasierten Tumoren des Vorderdarms. Diese weisen im Vergleich ein besseres Ansprechen als Tumore des Mittel- oder Hinterdarms auf. Es erwiesen sich vor allem Kombinationschemotherapien

als sinnvoll, da Monotherapien häufig mit hoher Toxizität oder fehlendem objektiven Ansprechen vergesellschaftet waren. Die häufigsten Therapieregime bestehen aus 5FU, STX und Doxorubicin. Hierbei zeigten sich durchschnittliche Ansprechraten von 36 bis 55% mit STX und Doxorubicin mit einer mittleren stabilen Krankheitsphase zwischen 15 und 22 Monaten.^{73,74} Moertel et al erreichten 1992 eine Ansprechraten von 69% mit einer mittleren stabilen Phase von 18 Monaten.⁷⁵ Dieses hielt bis zu 2 Jahren an und ermöglichte eine mittlere Überlebenszeit von 2,2 Jahren.^{51,63} Die 2- bis 3-Jahres-Überlebensraten betragen respektive 50 bzw. 24%. Die Kombinationschemotherapie mit STX und 5FU zeigte objektive Ansprechraten von 45% sowie bis zu 63% in einer früheren Studie.⁷⁶ Die mittlere stabile Krankheitsphase betrug hierbei 17 bzw. 14 Monate. Die durchschnittliche Überlebensdauer war 26 und 18 Monate. Bei 40-60% der Patienten führte die Kombination von STX mit 5FU und Doxorubicin zu einer partiellen Remission, welche für ca. 2 Jahre anhielt und eine mittlere Überlebensdauer von 2 Jahren zeigte.⁶⁴

In der vorliegenden Analyse wurden insgesamt 34 Patienten mit einem fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumor unterschiedlicher Primärtumorlokalisation mit einer Polychemotherapie aus Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folsäure behandelt. Bei den Patienten mit einem Primärtumor aus dem Vorderdarmbereich zeigte sich dabei bei lediglich 3 von 21 Patienten eine partielle Tumorregression. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten kam es jedoch zu einer teilweise auch längerfristigen Stabilisierung ihrer zuvor progredienten Tumorerkrankung. Die Dauer der stabilen Krankheitsphase betrug ähnlich vorangegangenen Studien im Durchschnitt 13,5 Monate. Nur 23,8% der Patienten mit einem Vorderdarmtumor zeigten unter der Chemotherapie ein weiter fortschreitendes Tumorwachstum. Ebenfalls entsprechend den Literaturangaben betrug das Überleben der Patienten mit einem gut differenzierten neuroendokrinen Tumor des Pankreas nach Therapiebeginn über 2 Jahre.

Bei den Patienten mit einem Tumor aus dem Mitteldarmbereich waren wie in der Literatur beschrieben die Ansprechraten geringer. Hier zeigte sich bei 50% der Patienten ein weiter fortschreitendes Tumorwachstum unter der Chemotherapie. Entgegen den bisherigen Literaturangaben hielt jedoch bei den Patienten, bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden konnte, die stabile Krankheitsphase durchschnittlich 20,8 Monate an. Des Weiteren führte die durchgeführte Chemotherapie

bei diesen Patienten zu einer deutlich längeren als in der Literatur angegeben mittleren Überlebensdauer von mehr als 28 Monaten nach Beginn der Chemotherapie.

Wie erwartet zeigten sich keine Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie bei funktionell aktiven im Vergleich zu non-funktionellen Tumoren. Hinsichtlich der objektiven Ansprechraten und der Überlebensdauer sowie der Dauer der stabilen Krankheitsphase bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei den Patienten mit funktionell aktiven Tumoren kam es allerdings unter der Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion der Diarrhoe und/oder der Flush-Symptomatik. Erstaunlicherweise blieb diese Reduktion auch nach dem Absetzen der Chemotherapie über einen Zeitraum von 12 Monaten ohne weitere Therapie bestehen. All diese Patienten hatten zuvor von einer Behandlung mit Somatostatinanaloga nicht ausreichend oder nur passager profitiert.

Der überwiegende Teil (70-100%) der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor weist einen erhöhten Chromogranin A-Spiegel auf. Im Krankheitsverlauf gemessene CgA-Erhöhungen waren in 83,3% mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert und ein stabiler CgA-Wert korrelierte in 53,8% mit einer stabilen Krankheitsphase. Das Verhältnis zwischen CgA-Spiegeln und Leberläsionen im Langzeitverlauf zeigte ähnliche Ergebnisse. Erhöhte CgA-Werte waren mit lokaler Progression in 100% der Fälle assoziiert, stabile Markerwerte wurden in 68,7% der Patienten mit unveränderten Leberläsionen gefunden.⁷⁷ In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer stabilen Krankheitsphase und stabilen CgA-Werten. Eine Progression der Erkrankung war gleichfalls mit einem Ansteigen der CgA-Werte assoziiert. Weiterhin waren die initialen Serum Chromogranin-A Spiegel im Vergleich zu den Patienten, die auf die Chemotherapie ansprachen signifikant höher. Dieses kann, entsprechend der Literatur als Indiz für die Wertigkeit von Chromogranin A als prognostischer Marker neuroendokriner Tumore gewertet werden.^{48,78}

Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore sind eine seltene Tumorentität, welche sich aus gut differenzierten endokrinen Tumoren, gut differenzierten endokrinen Karzinomen und niedrig differenzierten Karzinomen zusammensetzt. Entsprechend der Lokalisation des Primärtumors werden sie in Vorder-, Mittel- und Hinterdarntumore eingeteilt. Klinisch erfolgt zusätzlich die Unterteilung in funktionelle und non-funktionelle Tumore. Weltweit bestehen bei fortgeschrittenen Tumoren verschiedene Chemotherapie-Strategien.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Langzeitbeobachtung von 34 Patienten mit einem histologisch gesicherten, fortgeschrittenen, neuroendokrinen Tumor unterschiedlicher Primärtumorlokalisation, bei denen eine Polychemotherapie aus Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure durchgeführt wurde.

Anhand der Ergebnisse wird an einem kleinen Patientenkollektiv deutlich, dass Patienten mit einem gut differenzierten neuroendokrinen Tumor des gastroenteropankreatischen Systems von einer relativ nebenwirkungsarmen Chemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folinsäure hinsichtlich der Tumorprogression und vor allem der klinischen Symptomatik profitieren können. Entsprechend vorangegangener Studien zeigen Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Vorderdarms dabei bessere Ansprechraten als Patienten mit einem Tumor des Mitteldarms. Die mittlere Überlebensdauer beträgt bei Vorderdarntumoren über 2 Jahre, bei neuroendokrinen Mitteldarntumoren entgegen der Literatur mit Angaben von einer mittleren Überlebensdauer von maximal 15 Monaten, über 2 Jahre, bei einer Primärtumorlokalisation im Bereich des Ileums sogar fast 3 Jahre. Einen Unterschied hinsichtlich der Ansprechraten bei funktionellen und non-funktionellen Tumoren ergab sich nicht, jedoch kam es unter der Polychemotherapie zu einer deutlichen und nachhaltigen Reduktion der Symptome Flush und Diarrhoe bei Karzinoid-Patienten. Die im Verlauf gemessenen Chromogranin A-Werte korrelierten entsprechend der Literatur mit dem Krankheitsverlauf, welches als Indiz für die Wertigkeit von CgA als prognostischen Marker gewertet werden kann.

Literaturverzeichnis

- ¹ Klöppel, H., P.U. Heitz: Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In Dörr W., Seiffert (ed.): Spezielle Pathologische Anatomie Bd. 14, Springer, Berlin (1981), pp. 1097-1135.
- ² Heidenhain R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. Arch Mikrosk Ant Entw Mech. 1870; 6: 387-406.
- ³ Ranson, W.B.: A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 1890; 2: 1020.
- ⁴ Kulschitzky N.: Zur Frage über den Bau des Darmkanals. Arch Microsk Anat. 1897; 49: 70-111.
- ⁵ Ciaccio C.: Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. CR Soc Biol. 1906; 1: 76-78.
- ⁶ Oberndorfer, S.: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z Pathol. 1907; 1: 426-429.
- ⁷ Gosset A., P. Masson: Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med. 1914; 22: 237-240.
- ⁸ Tiedeken, A.: Karzinoide, Diss., 1983.
- ⁹ Cassidy, M.A.: Abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. Proc R Soc Med. 1930; 24: 138-141.
- ¹⁰ Thorson, A., G. Björk, G. Björkman, J. Waldenström: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defect), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. Am Heart J. 1954; 47: 795-817.
- ¹¹ Isler P., C. Hedinger: Metastatic carcinoid of the small intestine with severe valvular defects especially in the right part of the heart and with pulmonary stenosis; a peculiar symptom complex. Schweiz Med. Wochenschr. 1953, Jan 3; 88 (1): 4-7.
- ¹² Rosenbaum F.F., D.C. Sauter, D.B. Claudon: Essential telangiectasia pulmonic and tricuspid stenosis and neoplastic liver disease. A possible new clinical syndrome. J Lab Clin Med. 1953; 42: 941.
- ¹³ Ljung O.: Intense facial hyperemia in carcinoid. Nord Med. 1953, Aug 13; 50 (33): 1143-1144.
- ¹⁴ Feyrter, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig (1938), Barth.
- ¹⁵ Feyrter F., K. Unna: Über den Nachweis eines blutdrucksteigernden Stoffes im Carcinoid. Virchows Arch. 1936; 298: 187-194.
- ¹⁶ Rapport M.M., A.A. Green, I.C. Page: Serum vasoconstrictor (Serotonin). Isolation and characterization. J Biol Chem. 1948; 176 (3): 1243-1251.
- ¹⁷ Erspamer, V., B. Asero: Identification of enteroamine, the specific hormone of the enterochromaffine cellsystem, as 5HIES. Nature. 1952; 169: 800-801.
- ¹⁸ Lembeck, F.: 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumour. Nature. 1953; 172: 910-911.
- ¹⁹ Page I.H., A.C. Corcoran, S. Udenfried, A. Szeodsma, H. Weissbach: Argentaffinoma as endocrine Tumour. Lancet. 1955, Jan 22; 268 (6856): 198-199.
- ²⁰ Williams, E.D., M. Sandler: The classification of carcinoid tumours. Lancet, 1963; 1: 238-239.
- ²¹ Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem. 1969; 17: 303-313.
- ²² Solcia E., C. Capella, R. Buffa, et al.: The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features. Scand J Gastroenterol Suppl. 1981; 70: 25-36.
- ²³ Yalow R.S., S.A. Berson: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest. 1960; 39: 1157-1175.
- ²⁴ Hökfelt T., O. Johansson, Å. Ljungdahl, J.M. Lundberg, M. Schultzberg: Peptidergic neurones. Nature. 1980; 284: 515-521.
- ²⁵ Krejs, G.J.: Gastrointestinal endocrine tumors. Am J Med. 1987; 82 (5B): 1-3.

-
- ²⁶ Chejfec, G., R. Prinz, E.D. Staren, V.E. Gould: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract with and without the carcinoid syndrome. In Dayal, Y. (ed.): *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*. CRC Press, Boca Raton (1991). pp. 135-154.
- ²⁷ Capella C., PhU. Heitz, H. Höfler, E. Solcic, G. Klöppel: Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of the Lung, Pancreas and Gut. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3): 11-23.
- ²⁸ Solcia E, Klöppel G, Sobin LH: Histological typing of endocrine tumors, ed 2; in World Health Organization: *International Histological Classification of Tumors*. Springer, Berlin (2000).
- ²⁹ Norheim, I., K. Öberg, E. Theodorsson-Norheim et al.: Malignant carcinoid tumors: An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production and survival. *Ann Surg.* 1987; 206: 115-125.
- ³⁰ Peart W.S., K.A. Porter, J.I. Robertson, M. Sandler, E. Baldock: Carcinoid syndrome due to pancreatic duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet.* 1963; 1: 239-243.
- ³¹ Robertson, J.I.S., W.S. Peart, T.M. Andrews: The mechanism of the facial flushes in the carcinoid syndrome. *Quart J Med.* 1962; 31: 103-123.
- ³² Davis Z., Moertel C.G., D.C. McIlrath: The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet.* 1973; 137 (4): 637-644.
- ³³ Zuluaga, U.: *Karzinoid und Karzinoidsyndrom*, Diss., 1979.
- ³⁴ Zollinger R.M., E.H. Ellison: Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumours of the pancreas. *Ann Surg.* 1955; 142: 709-728.
- ³⁵ Lohr, M.: *Neuroendokrine Tumoren des Pankreas: Eine Patientenanalyse zwischen 1965 und 1986*, Diss, 1991.
- ³⁶ Mignon, M., G. Cadiot, D. Rigaud et al.: Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. In: Mignon, M., R.T. Jensen (eds.): *Endocrine tumors of the pancreas*. pp. 342-359. Karger, Basel 1995.
- ³⁷ Zimmer, T., S. Faiss, H.J. Buhr et al.: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren der Gastrointestinaltrakts. *Bildgebung* 1995; 62: 5-32.
- ³⁸ Galbut, D.L., A.M. Markowitz: Insulinomas: Diagnosis, surgical management and long-term follow-up. *Am J Surg.* 1980; 139: 682.
- ³⁹ Creutzfeldt, W.: Insulinomas: Clinical presentation, diagnosis and advances in management. In: Mignon, M., R.T. Jensen (eds.): *Endocrine Tumors of the Pancreas*. Karger, Basel (1995). pp. 148-165.
- ⁴⁰ Faiss, S., B. Wiedenmann, Th. Zimmer: Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Klinik der Gegenwart* 1997; 10: 1-18.
- ⁴¹ Guillausseau, P.J., C. Guillausseau, R. Villet: Les glucagonomes. Aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques: *Revue générale de 130 cases*. *Gastroentérol Clin Biol* 1982; 6: 1029-1041.
- ⁴² Guillausseau P.J., C. Guillausseau-Scholer: Glucagonomas: Clinical presentation, diagnosis and advances in management. In: Mignon, M., R.T. Jensen (eds.): *Endocrine Tumors of the Pancreas*. Karger, Basel (1995). pp. 183-193.
- ⁴³ Verner J.V., A.B. Morrison: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958; 25: 374-380
- ⁴⁴ Mekhjian, H.S., T.M. O'Dorisio: VIPoma syndrome. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 282-291.
- ⁴⁵ Vinik, A.I., W.E. Strodel, F.E. Eckhauser et al.: Somatostatinomas, Ppomas, Neurotensinomas. *Semin. Oncol.* 1987; 14: 263-281.
- ⁴⁶ Eriksson B., K. Öberg, M. Stridsberg: Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 33-38.
- ⁴⁷ Nobels F., D. Kwekkeboom, W. Coopmans, et al.: Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2622-2628.

-
- ⁴⁸ Schürmann G., U.Räth, B. Wiedenmann, H. Buhr, C. Herfarth: Serum chromogranin A in the Diagnosis and follow-up of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *World J Surg.* 1992; 16: 697-702.
- ⁴⁹ Goebel S., J. Serrano, F. Yu, F. Gibril, D. Venzon, R.T. Jensen: Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent or growth of gastrinomas. *Cancer* 1999; 85(7): 1470-1483.
- ⁵⁰ Kulke M.H., Mayer R.J.: Carcinoid tumors; *New Eng J Med.* 1999; 340(11): 858-868.
- ⁵¹ Öberg K.: Neuroendocrine gastrointestinal tumors, *Ann Oncol.* 1996; 7: 453-463.
- ⁵² Williams, E.D., M. Sandler: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238-239.
- ⁵³ Creutzfeldt, W.: Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994; 55 (suppl 3): 3-10.
- ⁵⁴ Zimmer T., H. Scherübel, S. Faiss, U. Stölzel, E.-O. Riecken: Endoskopie Ultrasonography of neuroendocrine tumors, *Digestion* 2000, 62 (suppl 1): 45-50.
- ⁵⁵ Krenning, E.P., D.J. Kwkkeboom, H.Y. Oei et al.: Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 416-424.
- ⁵⁶ Arnold R., B. Simon, M. Wied: Treatment of neuroendocrine GEP tumours with Somatostatin Analogues. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 84-91.
- ⁵⁷ Faiss, S., U. Räth, U. Mansmann, D. Caird, N. Clemens, E.O. Riecken, B. Wiedenmann: Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60: 469-476
- ⁵⁸ Öberg, K.: Interferon in the Management of Neuroendocrine GEP-Tumors, *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 92-97.
- ⁵⁹ Öberg K., B. Eriksson, E.T. Janson: Interferon alone in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion* 1994; 3: 64-69.
- ⁶⁰ Faiss, S., U. Pape, M. Böhmig, Y. Dörffel, U. Mansmann, W. Golder, E.O. Riecken, B. Wiedenmann: Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon-alpha and the combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21:2689-2696.
- ⁶¹ Moertel, C.G.: An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 1503-1522.
- ⁶² Wiedenmann B., R.T. Jensen, M. Mignon, et al.: Preoperative Diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: General recommendations by a consensus workshop. *World J Surg.* 1998; 22: 309-318.
- ⁶³ Rougier P., E. Mitry: Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 73-78.
- ⁶⁴ Öberg, K.: Neuroendocrine gastrointestinal tumors- a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Onc.* 1999; 10 (suppl 2): S3-S8.
- ⁶⁵ Moertel, C.G., L.K. Kvols, M.J. O'Connell et al.: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposid and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
- ⁶⁶ Faiss S., H. Scherübl, E.O. Riecken, B. Wiedenmann: Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Rec Res Cancer Res.* 1996; 142: 193-207.
- ⁶⁷ La Rosa, S., F. Sessa, C. Capella, et al.: Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429: 323.
- ⁶⁸ Janson E.T., L. Holmberg et al.: Carcinoid tumor: Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann. Onc.* 1997; 8: 685-690.
- ⁶⁹ WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO: Geneva, 1979: 22-27.
- ⁷⁰ Moertel C.G.: Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;

5: 1502-1522.

⁷¹ Moertel C.G., J.A. Hanley: Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 327-334.

⁷² Engström P.F., P.T. Lavin, C.G. Moertel, E. Folsch, H.O. Douglass jr.: Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1255-1259.

⁷³ Eriksson B., B. Skogseid, G. Lundqvist, L. Wide, E. Wilander, K. Öberg: Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer*. 1990; 65: 1883-1890.

⁷⁴ Rivera E., J.A. Ajani: Doxorubicin, streptozotocin and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 36-38.

⁷⁵ Moertel CG, M. Lefkopoulo, S. Lipsitz, R.G. Hahn, D. Klaassen: Streptozotocin alone compared with streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992; 326: 519-523.

⁷⁶ Moertel CG, J.A. Hanley, L.A. Johnson: Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of the advanced islet-cell carcinoma. *N Eng J Med*. 1980; 303: 1189-1194.

⁷⁷ Bajetta E., L. Ferrari, A. Martinetti et al.: Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and hydroxyindol acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999; 86(5): 858-865

⁷⁸ Stivanello, M., A. Berruti, M. Torta et al.: Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumors. A single institution experience. *Ann Onc*. 2001; 12: 73–77.

Erklärung

„Ich, Wiebke Pöhls, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Langzeitverlauf metastasierter neuroendokriner Tumore nach Polychemotherapie mit Streptozotocin, 5-Fluorouracil und Folsäure‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

01.06.2008

W. Pöhls

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann für die Möglichkeit, an der Medizinischen Klinik I der Medizinischen Fakultät Charité forschen zu dürfen.

Herrn PD Dr. med. Siegbert Faiss gebührt mein besonderer Dank, da ich unter seiner Aufsicht und mit seiner Hilfe diese Arbeit vollenden konnte. Seine Ratschläge, Ideen und die nahezu unendliche Geduld waren Grund genug, diese Dissertation bis zu ihrem Ende zu führen. Zudem danke ich für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt meinen lieben Eltern sowie meinem Mann für ihre Liebe, ihr Verständnis und ihre Unterstützung.