

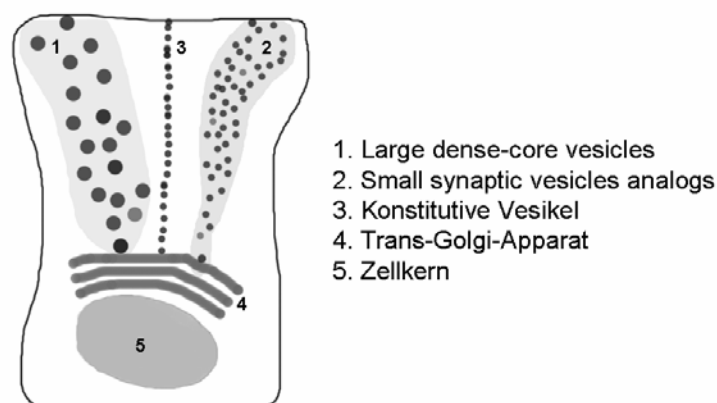
1. Einleitung

Neuroendokrine Tumoren stellen mit einer Inzidenz von 1-4/100 000^{1 2} eine sehr seltene Tumorentität dar.

1.1. Zell- und molekularbiologische Grundlagen

Die neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes leiten sich von endodermalen Zellen des Vorder-, Mittel- und Enddarms ab³. Es sind sekretorisch aktive endokrine Zellen, die trotz fehlender Synapsenbildung biologische und funktionelle Eigenschaften von Neuronen aufweisen. Aufgrund dieser Ähnlichkeiten, die sie auch mit den ektodermal abgeleiteten Zellen des Nebennierenmarks und dessen Tumoren teilen, wurde der Begriff der neuroendokrinen Tumoren (NET) geprägt. NET können mittels selbst synthetisierter Botenstoffe die Sekretion von Neuropeptiden, Neurotransmittern und Hormonen steuern⁴. Diese sind in Vesikeln verpackt bzw. Teil der Vesikelmembran. In Abb.1 ist eine neuroendokrine Tumorzelle mit ihren Bestandteilen schematisch und stark vereinfacht dargestellt.

Abb1 Schematische Darstellung einer neuroendokrinen Tumorzelle
(modifiziert nach Wiedenmann et al.⁵)



In neuroendokrinen Zellen lassen sich ultrastrukturell und molekular drei Arten von sekretorischen Vesikeln beschreiben:

1. Large dense-core vesicles (LDCV); elektronenmikroskopisch sichtbar mit einer Größe von 100-400 nm, bestehend aus Graninen (Chromogranin A hier besonders wichtig als

diagnostischer Marker), 5-Hydroxytryptophan und Serotonin, Histamin, Substanz P, Kallikrein u.a. in der Matrix und Cytochrom b561 in der Membran⁴.

2. Small synaptic vesicle analogs (SSV analogs); 40-80 nm, Hauptbestandteile der Matrix sind GABA, Glutamat, Glycin, Hauptbestandteile der Membran sind Synaptophysin (diagnostischer Marker) und Synaptobrevin. Diese Moleküle sind alle an der regulierten Sekretion beteiligt⁴.

3. Konstitutive Vesikel; vom trans-Golgi-Apparat gebildete, in allen Zellen des Organismus zu findende Vesikel, die ständig der Exozytose unterworfen sind. Die Matrix besteht aus löslichen Proteinen wie z. Bsp. Albumin, Wachstumsfaktoren, Immunglobuline, die Vesikelmembran besteht aus integralen Membranproteinen wie ATPase.

Im Zytoplasma neuroendokriner Tumorzellen befinden sich charakteristische Enzyme wie neuronenspezifische Enolase (NSE) und Proteingegenprodukt PGP 9.5. Umgeben ist diese Matrix von der Zellmembran, auf deren Oberfläche bei neuroendokrinen Zellen drei Arten von Rezeptoren mit besonderer Bedeutung für NET lokalisiert sind:

1. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren; hier am wichtigsten Somatostatinrezeptoren (fünf Subtypen) - durch Bindung von Somatostatin an diese Rezeptoren Auslösung vielfältiger antisekretorischer Effekte,

2. Ligandengesteuerte Kanäle; GABA-Rezeptoren – Bindung führt zur Freisetzung der Hormone aus den Granula,

3. Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität; Bindung an diese Rezeptoren führt zur Zellwachstumskontrolle.

Die Hormonausstattung entspricht meist dem Verteilungsmuster endokriner Zelltypen des umgebenden Normalgewebes. Beispiele hierfür sind die nur auf die gastrale Mukosa beschränkten, Histamin produzierenden ECL-Zellen oder die im gesamten Gastrointestinaltrakt mit besonderer Häufung im Dünndarm vorkommenden, Serotonin produzierenden EC-Zellen.⁴

Neben der Entstehung von neuroendokrinen Tumoren aus oben beschriebenen Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems gibt es Hinweise, dass sich neuroendokrine Merkmale auch erst während der Onkogenese entwickeln können³. Das könnte eine Erklärung für sehr seltene Primärläsionen wie zum Beispiel in den Ovarien sein.

1.2. Nomenklatur und Klassifikation neuroendokriner Tumoren

1.2.1. Geschichte der Nomenklatur neuroendokriner Tumoren

Erstmalig beschrieb Lubarsch ⁶ 1888 bei zwei Patienten post mortem multiple Tumoren im distalen Ileum. Oberndorfer ⁷ fand 1907 bei sechs Patienten ebenfalls multiple ileale Tumoren, die im Unterschied zu Karzinomen kein infiltratives Wachstum und keine Metastasierung aufwiesen. Daher prägte er den Begriff "Karzinoid" (Karzinom-ähnlich). Schon 1890 berichtete Ransom ⁸ den Fall eines Patienten mit Schmerzen nach Nahrungsaufnahme, gefolgt von Diarrhoe und Dyspnoe. Autopsisch fanden sich eine ausgeprägte, durch multiple Metastasen bedingte Hepatomegalie sowie kleine multiple Tumoren im Ileum, so dass hier mit großer Wahrscheinlichkeit ein Hypersekretionssyndrom bei einem ilealen neuroendokrinen Tumor mit hepatischer Metastasierung vorlag („Karzinoidsyndrom“).

1914 wiesen Masson und Gosset argentaffine (silbersalz-reduzierende) Granula in den Zellen der ilealen, ein Hypersekretionssyndrom verursachenden Tumoren nach. Nachdem mehrere Patienten mit einem Karzinoidsyndrom, aber nicht-ilealen Neoplasien ohne argentaffine Zellen beobachtet wurden, sahen Williams und Sandler einen Zusammenhang zwischen dem histologischen Muster, der histochemischen Reaktion und der embryogenetischen Herkunft und publizierten eine erste Einteilung der Karzinoide ⁹ (siehe Tabelle 1).

Tab.1: Einteilung der Karzinoidtumoren nach embryogenetischer Herkunft ⁹

	Foregut	Midgut	Hindgut
Organe	Lunge, Ösophagus, Magen, Pankreas, Duodenum	Jejunum bis Kolon transversum	Kolon deszendens bis Rektum
histologisches Muster	trabekulär; sehr unterschiedlich	lobulär-solid	trabekulär
Reduzierende Zellreaktion	negativ	positiv	meist negativ
Karzinoidsyndrom	häufig	häufig	keines
Serotoningehalt	niedrig	hoch	n.n.
5-HIES im Urin	erhöht	erhöht	normal
Serotoninsekretion	häufig	selten	n.n.
Metastasierung (Knochen,Haut)	vorkommend	ungewöhnlich	vorkommend

n.n.:nicht nachweisbar

1.2.2. Aktuelle Klassifikationen

Mit zunehmendem Erkenntnisgewinn über die Biologie dieser Tumorentität wurde deutlich, dass nicht nur langsam und wenig invasiv wachsende, sondern auch niedrig differenzierte Neoplasien mit aggressivem Wachstum und ungünstiger Prognose zu dieser Gruppe zu zählen sind. Gleichzeitig fiel im Kontrast zur bisher festgestellten Inzidenz neuroendokriner Tumoren in einer schwedischen Autopsiestudie mit 8/100 000¹⁰ eine deutlich höhere Inzidenz und damit eine große Anzahl klinisch inapparenter Tumoren auf. Daher wurde 1995 von Capella et al. eine neue Klassifikation erstellt¹¹, in die folgende, die Prognose beeinflussende Parameter aufgenommen wurden: Tumorgroße, histologischer Differenzierungsgrad, Angioinvasion/ Metastasierungsgrad, Vorhandensein eines Hypersekretionssyndroms. Anhand dieser Kriterien wurden die Tumoren organorientiert den folgenden Gruppen zugeordnet:

- benigne Tumoren
- benigne oder niedrig maligne Tumoren
- niedrig maligne Tumoren
- hochmaligne Tumoren

Gleichzeitig wurde aufgrund neuer Untersuchungsmethoden wie Elektronenmikroskopie und Immunhistochemie nachgewiesen, dass diese Tumoren ihren Ursprung in dem neuroendokrinen Zellsystem haben. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wurde der umfassende Begriff des neuroendokrinen Tumors geprägt. In die parallel zur Capella-Klassifikation entwickelten, 1980 erstmalig von der WHO publizierten und aktuell in der Fassung von 2000 gültigen histologischen Klassifizierung endokriner Tumoren gingen neben den Kriterien der Capella-Klassifikation weitere prognostisch wichtige Parameter wie der Mitoseindex, der Proliferationsindex Ki67/Mib-1 und die Invasionstiefe sowie mögliche Assoziationen mit anderen Systemerkrankungen wie van-Hippel-Lindau-Syndrom oder Multiple endokrine Neoplasie ein¹². Folgende Kategorien endokriner Tumoren finden sich in der WHO-Klassifikation:

- hoch differenzierter endokriner Tumor („Karzinoid“)
- hoch differenziertes endokrines Karzinom („malignes Karzinoid“)
- niedrig differenziertes endokrines (kleinzelliges) Karzinom
- gemischt exokrin-endokriner Tumor
- tumorähnliche Läsion

Für die neuroendokrinen Tumoren des Magens wird aufgrund der Inhomogenität der Tumoren innerhalb dieser einen anatomischen Lokalisation eine gesonderte Einteilung aus klinischer Sicht basierend auf histopathologischen Veränderungen der gesamten Magenschleimhaut verwendet^{13 14}.

- Gut differenzierte endokrine Tumoren

Typ I

mit chronisch-atrophischer Gastritis assoziierte ECL-Zell-Tumoren

Wachstum meist auf die Mukosa/Submukosa beschränkt, Tumorgröße <1cm, sehr selten Metastasierung, keine Verkürzung der Überlebensrate

Typ II

mit hypertropher Gastropathie assoziierte ECL-Zelltumoren

meist in Verbindung mit multipler endokriner Neoplasie I und Zollinger-Ellison-Syndrom auftretend

Wachstum meist auf die Mukosa/ Submukosa beschränkt, kleine, multiple Tumoren, selten Metastasierung, keine Verkürzung der Überlebensrate

Typ III

sporadische ECL-Zelltumoren ohne assoziierte Gastropathie

meist solitäre Tumoren >1cm, häufig Infiltration der Serosa und Metastasierung, Auftreten von NET-assoziierten Todesfällen

- Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome

große solitäre Tumoren mit histochemischen Merkmalen geringer neuroendokriner Differenzierung (Chromogranin negativ), meist Infiltration der Serosa und Fernmetastasierung, schlechte Prognose

Entscheidend für die Einordnung als neuroendokriner Tumor ist der immunhistologische Nachweis neuroendokriner Differenzierungsmerkmale¹². Hierzu gehören in der pathologischen Routine vor allem die Marker Chromogranin A und Synaptophysin. Bei einem niedrig differenzierten Tumor ist allerdings der Chromogranin-A-Nachweis nur bedingt als diagnostisches Kriterium anwendbar, da kaum noch LDCV gebildet werden. Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Beschreibung und Einteilung neuroendokriner Tumoren ist deren Synthese und Ausschüttung biogener Amine und damit deren Fähigkeit, ein Hypersekretionssyndrom zu verursachen. In der Tabelle 2 sind die durch

funktionell aktive Tumoren verursachten Syndrome, die klinischen Manifestationen und die zugehörigen Primariuslokalisationen zusammengefasst.

Tab.2: Hypersekretionssyndrome neuroendokriner Tumoren (nach Pape et al. ¹⁵, Jensen et al. ¹⁶)

Syndrom	Dominant verursachendes Peptid	klinische Symptomatik	Primariuslokalisation
Karzinoidsyndrom	Serotonin	Flush sekretorische Diarrhoe Bronchokonstriktion Endokardfibrose rechts	Term. Ileum (90%) Bronchialtrakt (5%) Pankreas(selten)
Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	rezidivierende peptische Ulzera sekretorische Diarrhoe Maldigestion	Duodenum (70%) Pankreas (25%) andere (5%)
Insulinom	Insulin	Hyperinsulinämische Nüchternhypoglykämien Neuroglykopenie	Pankreas
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus nekrolyt. migratorisches Erythem Anämie	Pankreas
VIPom/ Verner-Morrison-Syndrom	vasoaktives intestinales Polypeptid	wässrige Diarrhoe Hypokaliämie Achlorhydrie	Pankreas (90%) andere (10%)
Somatostatinom	Somatostatin	Steatorrhoe Diarrhoe Cholelithiasis Diabetes mellitus	Pankreas (55%) Duod./Jej. (44%)
GRHom	Growth-hormone releasing hormone	Akromegalie gestörte Glukosetoleranz	Pankreas (30%) Bronchialtrakt (54%) Jejunum (7%) andere (13%)
ACTHom	Adrenokortikotropes Hormon	Cushing-Syndrom	Bronchialtrakt Pankreas (selten)

Die vorangegangene Darstellung der Entwicklung von Nomenklatur und Klassifikation neuroendokriner Tumoren zeigt, dass die für den nicht auf diese Tumorentität spezialisierten Arzt zum Teil verwirrenden Termini auf deren Historie zurückzuführen sind. Sie beruhen zum einen auf dem Versuch, die große Variabilität von NET bezüglich anatomischer Lokalisation, Symptomatik und Wachstumsverhalten zum Ausdruck zu bringen. Zum anderen haben neue Erkenntnisse eine weitere Gültigkeit der jeweils

aktuellen Klassifikation nicht mehr zugelassen. Vielfach wird aktuell der veraltete Terminus des Karzinoids für die gut differenzierten Midguttumoren mit Karzinoidsyndrom im klinischen Alltag weiter verwendet.

In der klinischen Routine sind die Angaben über die Primariuslokalisation, den Metastasierungsgrad, die Wachstumsfraktion und das Vorhandensein eines Hypersekretionssyndroms für die Therapieplanung und die Nachsorgeuntersuchungen von großer praktischer Bedeutung.

1.3. Diagnostik

Bei Patienten mit einem Hypersekretionssyndrom führt die ausführliche Anamnese zur Verdachtsdiagnose neuroendokriner Tumor. Die entsprechenden Sekretionsprodukte (siehe Tab. 2) sind laborchemisch nachweisbar. Bei einer Diskrepanz zwischen geschilderter Symptomatik und chemischer Analytik können Provokationstests wie zum Beispiel der Fastentest bei V.a. Insulinom, der Sekretinstimulationstest bei V.a. Gastrinom oder der Dexamethason-Hemmtest bei V.a. ACTH_{om} hilfreich sein. Hinweise auf ein Karzinoidsyndrom sind Auslösung der Flushsymptomatik durch Alkoholgenuss oder tiefe Palpation der Leber. Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose und Verlaufsbeurteilung auch bei nonfunktionellen Tumoren ist die Messung des Plasma-Chromogranin-A-Levels wichtig^{17 18 19}. Ein etabliertes Suchverfahren bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor ist die Somatostatinrezeptorzintigraphie, bei der ein ¹¹¹Indium-markiertes Somatostatinanalogon in vivo an den auf den meisten neuroendokrinen Zellen exprimierten Somatostatinrezeptorsubtypen 2 bindet. Allerdings bewegt sich die Sensitivität dieser Untersuchung in Abhängigkeit von der Primariuslokalisation zwischen 97% für Midguttumoren und Metastasen und 47% für Foreguttumoren^{20 21 22 23}. Bei einer durch eine positive Somatostatinrezeptorzintigraphie bestätigte Verdachtsdiagnose sind die histologische Sicherung und die Ausbreitungsdiagnostik mittels Ultraschall und Schnittbildgebung zur weiteren Therapieplanung obligat.

Bei Patienten ohne Hypersekretionssyndrom wird die Diagnose über die Histologie gestellt, Somatostatinrezeptorzintigraphie, Messung des Plasma-Chromogranin-A-Spiegels und Ausbreitungsdiagnostik schließen sich analog der Vorgehensweise bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren an.

1.4. Therapie

Die einzig kurative Therapieform für Patienten mit neuroendokriner Tumorerkrankung stellt die vollständige Resektion des Tumors dar.

Sollte dies nicht gelingen, stehen verschiedene palliative Therapiekonzepte zur Verfügung²⁴.

- Biotherapie

Hier kommen die physiologischen Peptide Interferon alpha und Somatostatin bzw. dessen Analoga sowohl in antiproliferativer als auch in antisekretorischer Intention zum Einsatz.

Der antisekretorische Effekt von Interferon alpha beruht unter anderem auf der Inhibition der Chromogranin-A-Transkription auf zellulärer Ebene²⁵. Die antisekretorischen Effekte werden auch durch die gut untersuchte antiproliferative Wirkung von Interferon alpha unterstützt. Untersuchungen in vitro und am Mausmodell wiesen direkte regulierende Effekte auf den Zellzyklus der neuroendokrinen Tumorzelle und indirekte antiproliferative Wirkungen durch die Hemmung der Tumorangiogenese nach^{26 27}. In mehreren klinischen Studien mit insgesamt 383 Patienten wurde eine mediane biochemische Ansprechrate von 44% und eine mediane Tumoransprechrate von 11% gezeigt²⁸.

Die antisekretorische Wirkung von Somatostatinanaloga beruht auf deren durch Bindung an die Somatostatinrezeptorsubtypen (sstr) 2 und 5 ausgelösten Inhibition von cAMP, damit verbundener Reduktion des Kalziumeinstroms und konsekutiver Hemmung der Exozytose und damit der Freisetzung biogener Amine zum einen und zum anderen folgender Herabsetzung der intestinalen Motilität²⁹. Somatostatinanaloga vermitteln ferner einen Zellzyklusarrest in der G1-Phase und induzieren über die sstr 2 und 3 eine Apoptose^{30 31}. Neueste Daten legen nahe, dass Somatostatinanaloga über Endothelzellen direkte und über die Hemmung der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie IGF-1 und VEGF indirekte Wirkungen auf die Tumorangiogenese haben^{32 33}. Somatostatinanaloga werden vor allem zur Symptomkontrolle bei funktionellen NET eingesetzt, 60% der Patienten zeigen hier einen Benefit. Die in vitro gezeigte antiproliferative Wirkung schlägt sich in vivo mit einer objektiven Response von nur 5-10% nieder, allerdings wird in 36-70% eine Stabilisierung vorher progredienter Tumorerkrankungen beobachtet³⁴. Neuere, weniger spezifische Somatostatinanaloga wie SOM 230, die neben dem Rezeptor 2 auch an die

Rezeptoren 1,3 und 5 binden, werden zurzeit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit geprüft. Die Kombination von Somatostatinanaloga mit Interferon α ist der Therapie mit nur einem der beiden Wirkstoffe hinsichtlich der Verzögerung des Krankheitsprozesses nicht überlegen³⁵, kann aber im Einzelfall erwogen werden.

- Chemotherapie

Eine Chemotherapie kann entweder bei niedrig malignen Tumoren, die unter einer Biotherapie progredient waren oder als first-line Therapie bei hochmalignen, inoperablen Tumoren zum Einsatz kommen. Bei letzteren wird eine Kombination aus Cisplatin und Etoposid (OR 67%) empfohlen^{36 37}. Für pankreatische progrediente, niedrigmaligne Tumoren hat sich eine Chemotherapie mit Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil (STZ/5-FU) mit Ansprechraten bis zu 60%^{38 39} bei guter Verträglichkeit bewährt. Eine Studie, die das Ansprechen von progredienten Foreguttumoren auf die Chemotherapie mit STZ/5-FU mit dem Ansprechen auf Sandostatin LAR 30 mg randomisiert vergleicht, ist derzeit noch in der Patientenrekrutierungsphase begriffen. Für progrediente Mid- und Hindguttumoren existieren derzeit noch keine erfolgreichen Therapieschemata. Unter der Kombination STZ/5-FU wurden Ansprechraten von 10-20% beobachtet³⁹. Dies rechtfertigt eine Applikation nur in Einzelfällen⁴⁰.

- Radiotherapie

Durch das meist langsame Tumorwachstum sind neuroendokrine Tumoren relativ bestrahlungsresistent. Eine neue Therapieoption ergibt sich durch die Kopplung radioaktiver Substanzen an Somatostatinanaloga und deren anschließende intravenöse Applikation (¹¹¹Indium-DOTATOC, ⁹⁰Yttrium-DOTATOC oder ¹⁷⁷Lutetium-DOTATOC). Die objektive Response der zumeist vorbehandelten Patienten mit progressiver Tumorerkrankung liegt bei 23%, 63% zeigen einen klinischen Benefit⁴¹. Dieses neuartige Therapieverfahren ist allerdings noch nicht zugelassen und wird erst im Rahmen von Studien in damit erfahrenen Zentren evaluiert.