

# Neuroendokrine Neoplasien – am Beispiel des klassischen Dünndarm-Karzinoids

Felix Kühn<sup>a</sup>, Julie Bucher<sup>a</sup>, Roman Trepp<sup>a</sup>, Aurel Perren<sup>b</sup>, Christoph Stettler<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsspital für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Bern

<sup>b</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern

## Quintessenz

- Die häufig zufällig entdeckten neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms sind nicht so selten wie generell angenommen und gelten unterdessen als häufigste primäre Tumoren des Dünndarms.
- Lediglich ein Teil dieser Tumoren ist sekretorisch aktiv. Die Sekretion von Serotonin-Metaboliten führt bei Lebermetastasen klassischerweise zu den Symptomen des Karzinoid-Syndroms.
- Die Diagnose dieser Neoplasien ist primär eine histopathologische, und die Prognose stützt sich auch auf die Histologie. Entscheidend für die Prognose und damit die Therapieentscheidung sind Proliferationsfraktion, Tumorgrosse und das Vorliegen von Metastasen.
- Nicht verpassen sollte man die Karzinoid-Herzerkrankung, welche bezogen auf die Prognose eine wichtige Rolle spielt.
- Therapeutisch stehen heute zahlreiche Optionen zur Verfügung, die Chirurgie steht dabei aber klar im Vordergrund. Der Einsatz weiterer medikamentöser Therapien muss individuell abgewogen werden.

## Einleitung

Die gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (NEN) sind für sich genommen seltene Tumoren. Über die letzten 30 Jahre ist die Inzidenz aller NEN jedoch stetig gestiegen, gemäss dem US-amerikanischen SEER-Register nahm sie von 1973 bis 2004 von einem auf rund fünf Fälle pro 100 000 Einwohner zu [1]. Dieser Anstieg dürfte mindestens teilweise auf die vermehrte Früherfassung dieser Tumore durch häufiger angewendete endoskopische Untersuchungen und andere diagnostische Verfahren zurückzuführen sein. Im Dünndarm gelten NEN mittlerweile als häufigste Primärtumoren überhaupt.

NEN können fast überall im Körper auftreten. Je nach Ursprungsorgan, endokriner Symptomatik und Histomorphologie weisen sie ein breites Spektrum in ihrem biologischen Verhalten auf. Die häufigsten NEN des Verdauungssystems sind die im Rahmen der atrophischen Gastritis auftretenden, meist harmlosen gastrischen NEN (Typ-1-ECL-Zell-Tumoren) und die NEN des Ileums. Pankreatische NEN machen demgegenüber nur etwa 1–2% der klinisch relevanten Pankreastumoren aus; etwa die Hälfte dieser NEN sind funktionell aktiv und werden über eine Symptomatik wegen der inadäquaten Hormonsekretion klinisch auffällig. Die verbleibende Hälfte pankreatischer NEN wird aufgrund der Grösse symptomatisch oder zufällig entdeckt. Im gastro-entero-pankreatischen

System existieren über 15 neuroendokrine Zelltypen mit Produktion spezifischer Hormone, die auch in NEN nachgewiesen werden können.

In den folgenden Ausführungen wird aus praktischen Gründen der Fokus auf die Dünndarm-NEN gelegt. Auf spezifische Aspekte bei der Abklärung und Therapie von Insulinomen und Gastrinomen sowie anderen, noch selteneren NEN-Typen muss hier aus Platzgründen verzichtet werden.

## Diagnose

Die Diagnose von NEN des gastrointestinalen Systems und insbesondere des Dünndarms ist nicht einfach. Grund dafür sind die oftmals unspezifischen Beschwerden. Patienten präsentieren sich beispielsweise mit Bauchschmerzen, teilweise bedingt durch Passagestörungen (durch den Tumor selbst oder durch die via Sekretion verursachte Mesenterialfibrose), welche bis zum Ileus führen können. Nicht selten verursacht eine hepa-

## Patientenfall: Präsentation (Teil 1)

Ein 52-jähriger, bisher gesunder Mann stellte sich mit heftigen abdominalen Schmerzen in einem externen Spital vor. Im Laufe der Abklärungen wurde eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt, die mehrere grosse hepatische Rundherde zeigte. Aufgrund der Bildgebung ging man primär von einem metastasierten Kolonkarzinom aus, allerdings konnte ein Primärtumor in den ersten durchgeführten Untersuchungen (CT Abdomen, Koloskopie) nicht objektiviert werden. Die Stanzbiopsie der Läsionen ergab dann etwas unerwartet eine neuroendokrine Neoplasie, weshalb die telefonische Rücksprache mit unserem Ambulatorium erfolgte.

Bei der Erstkonsultation in unserer Sprechstunde präsentierte sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand, mit Teleangiektasien über den Wangen beidseits und über der oberen Thoraxapertur. Er berichtete über einen moderaten Gewichtsverlust seit einem Jahr und einen nun etwas dünneren Stuhlgang bei häufigerer Stuhlfrequenz. Auf gezieltes Befragen hin erwähnte der Patient einen Aperitif vor zwei Wochen, bei dem er neben Erdnüssen auch Weisswein konsumiert hatte. Anschliessend habe er stark zu schwitzen begonnen, und ein Kollege habe ihm gesagt, dass sein Gesicht rot angelaufen sei.



Felix Kühn

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

tische Kapselspannung, wenn bereits Lebermetastasen vorhanden sind, die abdominalen Beschwerden. Häufig wird eine NEN auch zufällig entdeckt, beispielsweise anlässlich einer histopathologischen Aufarbeitung nach einem chirurgischen Eingriff wegen Ileus oder Appendizitis. Gelegentlich führt die Gewebebegewinnung aus Leberumrundherden zur unerwarteten Diagnose.

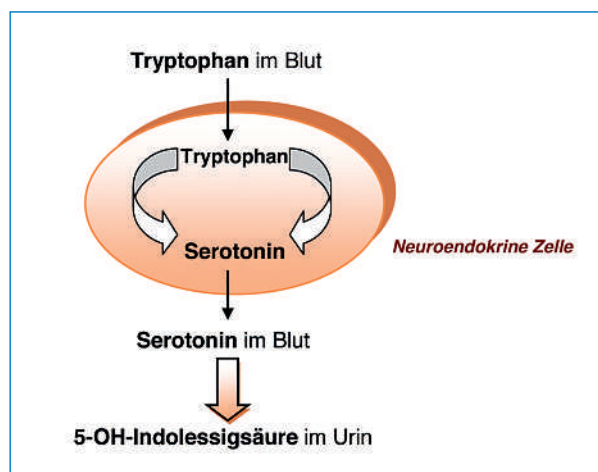
Nur ein Teil der Patienten mit einer ilealen NEN (ca. 20–30%) entwickelt das klassische Karzinoid-Syndrom. Dieses wird hauptsächlich durch Serotonin-Metaboliten vermittelt (Abb. 1) und tritt typischerweise erst auf, wenn die Sekretionsprodukte des Tumors den hepatischen First-pass-Effekt umgehen, also beim Vorliegen von Lebermetastasen. Die Leitsymptome des Karzinoid-Syndroms umfassen klassischerweise eine sekretorische Diarrhoe (60–80%, wobei viele Patienten eher über vermehrten und dünneren Stuhlgang als über eine fulminante Diarrhoe berichten), Flush-Anfälle mit Rötung im Gesicht und am Oberkörper (60–85%), anfallsweise Bronchospasmen (10%) und eine Rechtsherzinsuffizienz (bis zu 20%). Diese Karzinoid-Herzerkrankung (nach dem Erstbeschreiber auch bezeichnet als Hedinger-Syndrom) ist charakterisiert durch eine Endokardfibrose des rechten Herzens mit Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Karzinoid-Herzerkrankung verdient spezielle Beachtung, da sie prognostisch für den Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Entsprechend wird

bei sekretorisch aktiven NEN empfohlen, früh im diagnostischen Prozess auch eine Echokardiographie durchzuführen.

Besteht anamnestisch oder klinisch der Verdacht auf eine Karzinoid-Symptomatik, kann als erster diagnostischer Schritt die Bestimmung von 5-OH-Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin empfohlen werden. Dieser Test ist relativ spezifisch (Spezifität ca. 90%) bei Vorliegen eines Karzinoid-Syndroms, die Sensitivität ist allerdings moderat (ca. 70%). Falsch positive Resultate entstehen beispielsweise durch die Einnahme von Tryptophan-reichen Nahrungsmitteln (Avocado, Bananen, Ananas und Schokolade). Solche Nahrungsmittel sollten entsprechend zwei bis drei Tage vor und während der 24-Stunden-Urin-Messung gemieden werden. Die Patienten erhalten ein entsprechendes Merkblatt vor der Urinsammlung. Ein zweiter biochemischer Parameter, der im Zusammenhang mit NEN oft verwendet wird, ist das Chromogranin A. Dieses Protein wird von den neuroendokrinen Zellen zusammen mit anderen Peptidhormonen und biogenen Aminen produziert und ausgeschüttet. Diagnostisch ist das Chromogranin A allerdings nicht sehr zuverlässig, da verschiedene Störfaktoren wie zum Beispiel eine eingeschränkte Nierenfunktion und die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zu erhöhten Werten führen können. Das Chromogranin A hat seinen Stellenwert deshalb vor allem als Tumormarker in der Nachsorge von Patienten mit NEN.

Für die sichere Diagnose einer NEN ist allerdings weniger die Biochemie als vielmehr die histopathologische Gewebebegewinnung von zentraler Bedeutung. Histopathologisch werden NEN nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2010 unterschieden. Diese beruht auf einer Einteilung in hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) mit geringer (G1) oder mässiger (G2) Proliferation und in wenig differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) mit hoher Proliferation (G3). Die Graduierung basiert auf der proliferativen Aktivität, gemessen am Ki-67-Index, und auf der Mitoserate. G1-Tumoren haben eine geringe Proliferationsrate von <2%, G2-Tumoren eine Proliferationsrate zwischen 2 und 20%. G3-Karzinome weisen einen hohen Proliferationsindex von über 20% auf (Tab. 1, Abb. 2).

Zur Tumorklassifikation beziehungsweise zum Staging bieten sich mehrere bildgebende Verfahren an. Die 3-Phasen-Kontrastmittel-verstärkte CT oder MRT des Abdomens ist oft die erste durchgeführte Untersuchung, wobei beide Verfahren gemäss Literatur eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweisen. Zusätzliche Hilfe kann die klassische Octreotid-Szintigraphie (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) leisten. Diese macht sich die Somatostatin-Rezeptoren (SST-Rezeptoren) zunutze, die als Gemeinsamkeit vieler NEN auf deren Zelloberfläche exprimiert werden. Der Vorteil dieser Untersuchung besteht darin, dass grundsätzlich Metastasen im gesamten Körper detektiert werden können. Allerdings haben schlechter differenzierte NEN leider nicht selten eine niedrige Somatostatin-Rezeptoren-Dichte und können nicht oder nur schwach in der Octreotid-Szintigraphie dargestellt werden. Die Sensitivität und Spezifität wird in der Literatur als recht gut beurteilt (beide um 80–90%), wobei die Zahlen je nach Tumortyp stark variieren.



**Abbildung 1**

Schematische Darstellung des Tryptophan- und Serotonin-Metabolismus.

**Tabelle 1**

Klassifizierung und Differenzierung.

WHO-Klassifikation	Histologische Differenzierung	Proliferation Ki-67	Gradierung ENETS/UICC
NET G1	Hoch differenziert*	<2%	G1
NET G2	Hoch differenziert	≥2% <20%	G2
NEC G3	Wenig differenziert**	≥20%	G3

\* Charakterisiert durch «organoide» Architektur mit trabekulären oder soliden Mustern, keine Nekrosen.

\*\* Meist eine solide Architektur, häufig Nekrosen, kleinzellige oder grosszellige Morphologie; die Expression der neuroendokrinen Marker ist oft reduziert.

ren können. Problematisch ist zudem oft die begrenzte Auflösung der Szintigraphie, die eine Lokalisierung von Läsionen unter 1 cm stark einschränkt. In diesen Situationen kann die erst seit kurzer Zeit verfügbare DOTA-TOC-PET-Methode zusätzlich hilfreich sein. Grundsätzlich funktioniert diese nach dem gleichen Prinzip (ebenfalls

Nachweis der SST-Rezeptoren), hat aber eine höhere räumliche Auflösung.

## Therapie

Die therapeutischen Optionen für NEN haben sich über die letzten Jahre vervielfacht. Zurzeit steht eine breite Palette an Möglichkeiten zur Verfügung, umso wichtiger ist die entsprechende Entscheidungsfindung vor Therapiebeginn. Zentral bei der initialen Beurteilung hinsichtlich Therapie ist eine Einschätzung der wahrscheinlichen Prognose. Diese kann sich auf einige recht gut dokumentierte prognostische Marker stützen; am besten dokumentiert sind in der Literatur:

- Grösse des Primärtumors
- Lokalisation des Tumors (Dünndarm versus Pankreas oder andere Organe)
- Proliferationsindex (Ki-67-Index, Gradierung)
- Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen.

NEN weisen ein breites Spektrum hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens auf. Sie können zwar einen hochaggressiven Verlauf nehmen (Extrembeispiel dafür ist das kleinzellige Bronchuskarzinom, das auch zu den NEN gezählt wird), sind aber – und typischerweise gerade im Fall von Dünndarm-NEN – oft niedrigproliferative Tumoren mit entsprechend langjährigem Verlauf. So wurden bei gut differenzierten NEN (G1) trotz Metastasierung 5-Jahres-Überlebensraten von gegen 90% dokumentiert. Entsprechend wichtig ist ein sorgfältiges Abwägen der Aggressivität der Behandlung gegenüber der Lebensqualität und allfälligen Nebenwirkungen.

Patienten mit symptomatischen sezernierenden Dünndarmkarzinoiden sollten auf Modifikationen in der Diät hingewiesen werden. Alkohol, scharf gewürzte Speisen, Erdnüsse, fermentierte Nahrungsmittel (Käse) und Schokolade sind eher zu vermeiden, da sie eine Flush-Symptomatik auslösen oder verstärken können. Wir empfehlen unseren Patienten in der Regel diesbezüglich eine Ernährungsberatung.

Bei allen heute verfügbaren therapeutischen Modalitäten steht die Chirurgie als einzige kurative Option klar im Vordergrund. Wenn immer möglich soll ein chirurgisches Vorgehen evaluiert und angestrebt werden. Dies gilt auch, wenn eine kurative Resektion primär nicht möglich erscheint. Generell soll die Chirurgie auch geprüft werden, wenn eine substantielle Reduktion (Faustregel 80–90%) des Tumolvolumens erzielt werden kann. Nicht zuletzt ist eine reduktive Chirurgie auch im Hinblick auf eine Verminderung der Sekretion bei hormonaktiven Tumoren nützlich und für den Patienten symptomatisch wichtig. Bei Patienten mit nichtresezierbaren Lebermetastasen bieten sich die Embolisation oder Chemoembolisation von hepatischen Gefässen und je nach Lage auch die Radiofrequenzembolisation als therapeutische Optionen an.

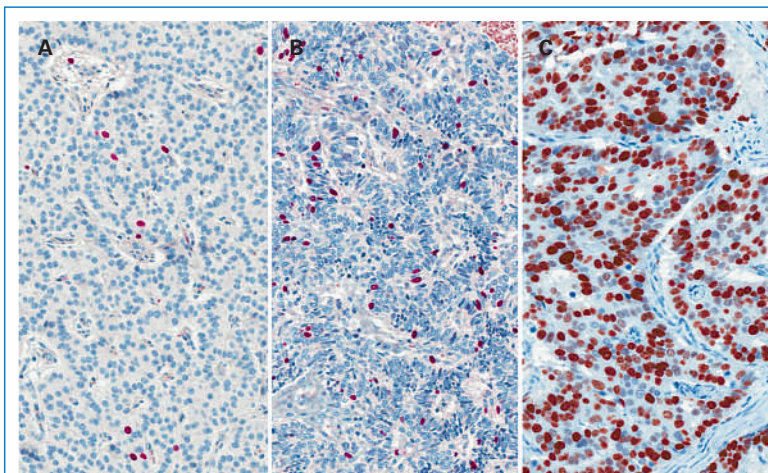
Zusätzlich stehen eine wachsende Zahl an medikamentösen Therapieoptionen zur Auswahl. Dokumentiert für Dünndarm-NEN in einer der wenigen prospektiv randomisierten Studien (PROMID) [2] ist das Somatostatin-

### Patientenfall: Diagnose (Teil 2)

Bei diesem Patienten bestand ein klinisch hoher Verdacht auf ein Karzinoid-Syndrom. Im Labor wurden leicht erhöhte Transaminasen und in der 24-Stunden-Urin-Sammlung klar erhöhte Werte für 5-OH-Indolessigsäure gefunden (178  $\mu\text{mol/l}$  bei einer oberen Norm von 47  $\mu\text{mol/l}$ ). Das Chromogranin A, das im Sinne eines Ausgangswerts bestimmt wurde, lag mit 400  $\mu\text{g/l}$  ebenfalls deutlich über der Norm (bis 98  $\mu\text{g/l}$ ).

Zur Vervollständigung der Diagnostik wurde eine thorakoabdominale Computertomographie angefertigt, die vergrösserte mesenteriale Lymphknoten im Bereich des ileozökalen Übergangs ergab. Ein Primärtumor konnte aber weder im Abdomen noch in der Lunge sicher abgegrenzt werden. Auch in der anschliessend durchgeführten Octreotid-Szintigraphie gelang keine sichere Lokalisation eines Primärtumors, wobei die bekannten Leberherde eine hohe Anreicherung aufwiesen, hinweisend für eine hohe Dichte an SST-Rezeptoren. Man entschloss sich deshalb zur zusätzlichen Durchführung eines DOTATOC-PET. Dieses ergab neben den Leberherden nun eine zusätzliche Anreicherung im Ileozökalbereich (als wahrscheinliches Korrelat eines Primärtumors) sowie mehrere kleinere Anreicherungen in der Umgebung, am ehesten interpretierbar als mesenteriale Lymphknoten.

Echokardiographisch hatte der Patient eine erhaltene biventrikuläre Funktion und eine leichtgradige Insuffizienz der Trikuspidal- und Pulmonalklappe.



**Abbildung 2**

Beispiele für die histopathologische Einteilung unterschiedlich aggressiver neuroendokriner Neoplasmen (nach WHO 2010); die braun gefärbten Zellen befinden sich im Zellzyklus, repräsentieren somit die Proliferationsfraktion.

**A** Neuroendokriner Tumor (NET) G1, Proliferationsrate (Ki-67, MIB1) von 1%

**B** Neuroendokriner Tumor (NET) G2, Proliferationsrate (Ki-67, MIB1) von 5%

**C** Neuroendokrines Karzinom (NEC) G3, Proliferationsrate (Ki-67, MIB1) von 80%

**Patientenfall: Therapie und Verlauf (Teil 3)**

Wegen der sekretorischen Aktivität der NEN wurde bei unserem Patienten zunächst eine Behandlung mit einem Somatostatin-Analogen begonnen.

Anschliessend erfolgte die erweiterte Hemihepatektomie, Dünndarmsegmentresektion mit Hemikolektomie rechts und die Resektion einer mesenterialen Metastase. Die Vorbehandlung mit dem Somatostatin-Analogen wurde bewusst gewählt, da durch invasive Prozeduren wie die Chirurgie ohne die Vorbehandlung eine Karzinoid-Krise hervorgerufen werden kann.

Die histopathologische Aufarbeitung bestätigte einen hepatisch metastasierten, multifokalen, hoch differenzierten neuroendokrinen Tumor des Ileums mit starker Reaktivität für Somatostatin-2-Rezeptoren (pT2m, pN1, pM1, G1).

Zwei Monate nach dem Eingriff hatten sich die 5-OH-Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin und das Chromogranin A im Serum normalisiert. Der Patient hat unterdessen mögliche auslösende Nahrungs- und Genussmittel wie Erdnüsse und Weisswein gemieden. Der Stuhlgang hat sich gut reguliert. Die Hautrötungen sind langsam regredient.

Analogon Octreotid, das in der Schweiz zugelassen ist für NEN mit Hormonsekretion. Für dieses Präparat wurde neben der Reduktion der Hormonsekretion auch eine Verminderung des Tumorwachstums und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen. Ebenfalls über die SST-Rezeptoren wirken die Präparate Lanreotid und der neueste Wirkstoff Pasireotid, allerdings sind für diese Präparate Studiendaten noch limitiert, und entsprechend sind sie für den Einsatz bei Dünndarm-NEN zurzeit in der Schweiz nicht zugelassen. Lanreotid wird zurzeit in einer Studie für pankreatische NEN (CLARANT) evaluiert. Die SST-Analoga sind grundsätzlich recht gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art. Notabene ist Somatostatin ein ubiquitärer endokriner Inhibitor, beispielsweise eben auch der pankreatischen Insulinsekretion, was zu einer Verschlechterung eines Diabetes mellitus unter Therapie beitragen kann.

Ebenfalls auf den SST-Rezeptoren basiert die nuklearmedizinische Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT oder DOTATOC), die in der Schweiz seit mehreren Jahren am Universitätsspital Basel angeboten wird. Sie basiert auf der Verwendung eines radiomarkierten Somatostatin-Analogons (meist wird  $^{90}\text{Y}$ trium- oder  $^{177}\text{Lu}$ tetium-markiertes DOTATOC eingesetzt) und ist deshalb nur effektiv, wenn der Tumor eine hohe SST-Rezeptordichte aufweist. Bei den Nebenwirkungen müssen die potenzielle Hämato- und Nephrotoxizität beachtet werden, wobei in unserer Erfahrung die Verträglichkeit recht gut ist.

Als neueste medikamentöse Optionen stehen einerseits ein Medikament aus dem Bereich der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Sunitinib) sowie Everolimus (ein sogenannter mTOR-Inhibitor) zur Verfügung. Everolimus und Sunitinib sind in der Schweiz beide zugelassen für pan-

kreatische NEN, die nicht resezierbar, lokal fortgeschritten oder metastasiert sind. Neueste Studien (RADIANT-2) suggerieren, dass Everolimus auch einen positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben bei NEN des Dünndarms und der Lunge hat [3].

Ältere Optionen wie beispielsweise Interferon- $\alpha$  werden bei NEN heutzutage wegen des Nebenwirkungspotenzials eher selten eingesetzt. Eine klassische zytotoxische Chemotherapie ist bei Dünndarm-NEN ebenfalls eher selten indiziert, da die Proliferationsfraktion – anders als bei den pankreatischen NEN – häufig recht niedrig ist.

**Nachsorge**

Für die Tumornachsorge hat die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) recht detaillierte und für die Praxis durchaus hilfreiche Guidelines erarbeitet [4]. Dabei richtet sich die Häufigkeit der Nachkontrollen primär nach Grösse des Primärtumors, Lokalisation des Tumors, Proliferationsindex und dem Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Patienten mit schlechter differenzierten Tumoren (G3) sollten dabei grundsätzlich häufiger nachuntersucht werden als Patienten mit besser differenzierten NEN. Hilfreich können zudem bei sekretorisch aktiven Tumoren die Biomarker sein. Bei Anstieg der 5-OH-Indolessigsäure und/oder dem Chromogranin A soll eine Bildgebung evaluiert werden. Bei Vorhandensein von SST-Rezeptoren wird man dabei eher eine Octreotid-Szintigraphie oder ein  $^{68}\text{Ga}$ llium-DOTATOC-PET favorisieren. Wenn der Tumor keine entsprechenden Rezeptoren aufweist, so wird man auf konventionelle CT oder MRT zurückgreifen. Beim Nachweis eines Rezidivs sollte im Grundsatz wiederum zuerst eine erneute chirurgische Intervention evaluiert werden. Sollte diese keine Option darstellen, so kommen die oben erwähnten weiteren Modalitäten nach individueller Abwägung zum Zug.

**Korrespondenz:**

Prof. Dr. med. Christoph Stettler  
Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie  
und Klinische Ernährung  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[christoph.stettler\[at\]insel.ch](mailto:christoph.stettler[at]insel.ch)

**Literatur**

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–72.
- 2 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656–63.
- 3 Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378:2005–12.
- 4 European Neuroendocrine Tumor Society, Berlin; [cited 2012 Sept 17]. Available from: [www.enets.org](http://www.enets.org).