

**Bericht von der 5. Konferenz der European Neuroendocrine Tumor Society
(ENETS) in Paris**

D. Hörsch und P. Grabowski

Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka

Zentralklinik Bad Berka GmbH

Robert-Koch-Allee 9

99437 Bad Berka

Telefon: 036458-52601

Telefax: 036458-53535

e-mail: d.hoersch.gast@zentralklinik-bad-berka.de

Internet: <http://www.zentralklinik-bad-berka.de>

<http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3265.html>

<http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html>

Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) wurde 2004 gegründet um die Erforschung, Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren europaweit zu koordinieren. Die jährliche Konferenz, die dieses Jahr vom 6. bis 8. März in Paris stattfand, ist eine wichtige Austauschplattform für Kliniker und Grundlagenforscher, die sich mit dieser seltenen Erkrankung beschäftigen. Die ENETS hat sich in den letzten Jahren vor allem mit der Verfassung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren sowie eines Vorschlags für ein TNM Systems beschäftigt. Folglich stellten diese Themen auch einen Schwerpunkt Tagung dar.

G. Rindi aus Parma (ITA) gab einen Überblick über die Entwicklung der Einteilung der neuroendokrinen Tumore (NET) von der Charakterisierung der endokrinen Zellen über die WHO-Klassifikation bis zum kürzlich publizierten TNM System, das ein Grading sowie eine Stadieneinteilung erlaubt und auf der etablierten WHO Klassifikation der NET basiert. Dieses System hat sich in ersten retrospektiven Untersuchungen als verlässlich hinsichtlich der Prognose erwiesen. Da die Bedeutung verschiedener Lymphknotenstationen für die Prognose der NET noch nicht validiert werden konnte, enthält die N-Einteilung lediglich die Unterscheidung zwischen N0 und N1 (positive regionale Lymphknoten) ohne weitere Aufteilung. Das TNM System für NET des Magens und Pankreas wurde von R. Salazar aus Barcelona (ESP) näher beleuchtet. Anhand eines großen spanischen NET Registers mit 40 NET des Magens und 229 pankreatischen NET zeigte die Anwendung des TNM Systems Vorteile gegenüber den älteren Klassifikationen hinsichtlich der Prognose auf, die dadurch die Änderungen der therapeutischen Empfehlungen führen könnte, vor allem hinsichtlich der Empfehlung einer radikalen chirurgischen Resektion der NET. Das TNM System für NET des Dünndarms wurde von U. Plöckinger aus Berlin (GER) vorgestellt. Diese NET umfassen zwischen 20 und 40% aller NETs und kommen in bis zu 30% als multiple Primärtumoren vor. Besonders ging Frau Plöckinger auf die Unterschiede zwischen der WHO-Klassifikation und des TNM-Gradings ein, das sich vor

allem bei den schlecht differenzierten Tumoren unterscheidet. Parallel zu der Einführung des TNM Systems wurden auch aktualisierte Leitlinien für die Diagnose und Therapie der NET des Dünndarms vorgestellt. Für eine genaue Diagnose wird die Kombination eines diagnostischen Übersichtsverfahrens mit einer Schnittbilddiagnostik empfohlen, wobei als Übersichtsverfahren neben der Somatostatinrezeptorzintigraphie (111-IN-Octreotate) auch der Einsatz einer Somatostatin-Rezeptor Positronen-Emissionstomographie (PET) mit 68-Gallium aufgrund der guten Sensitivität empfohlen wird. Die Therapie der Dünndarm-NETs beinhaltet die Operation mit radikaler Lymphknotendisektion und Cholezystektomie sowie die synchrone oder metachrone Resektion von Lebermetastasen. Sofern eine Resektion nicht möglich ist, wird eine lokale Ablation (Transkatheter-arterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablation und andere) empfohlen. Die konservative Therapie basiert weiterhin auf der Gabe von Somatostatinanaloga bei funktionell aktiven Tumoren während die Kombination mit Interferon in den Hintergrund gerückt ist. Erstmals wird in den europäischen Leitlinien auch die Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie (PRRT), das auf der Bindung von Radioliganden wie 90-Yttrium oder 177-Lutetium an den auf NETs exprimierten Somatostatinrezeptoren basiert, als Therapieoption für NETs des Dünndarms empfohlen.

Auch für die NETs des Colons und Rektums existiert nun der Vorschlag eines TNM-Systems, der von M. Caplin aus London vorgestellt wurde. Das TNM-System richtet sich dabei streng nach dem Ursprungsorgan und ersetzt die ältere Einteilung der NET in Tumore des Vorderdarms, Mitteldarms und Hinterdarms. Die rektalen NETs prädominieren mit 15,1% der NETs während die NETs des Colons mit 7,6% aller NETs seltener sind. Die chirurgische Therapie der kolorektalen NETs unterscheidet sich nicht wesentlich von den Prinzipien der onkologischen Chirurgen bei den kolorektalen Carcinomen. Eine endoskopische Resektion kommt für die auf die Mukosa beschränkten T1 Tumore in Frage. Rektale NETs werden meist zufällig bei der Endoskopie entdeckt und auch entfernt, eine Nachresektion wird bei Tumoren bis 2 cm

Größe und ohne tiefere Infiltration als in die Submukosa empfohlen. Tumore, die die Muscularis propria infiltrieren, eine Lymphgefäß- oder Angioinvasion aufweisen oder größer als 2 cm sind, haben ein höheres Metastasierungsrisiko und sollten z.B. durch eine totale mesorektale Excision therapiert werden. Die konservative Therapie umfasst die Biotherapie mit Somatostatinanaloga während die Chemotherapie auf Streptozotozinbasis oder mit Cisplatin/Etoposid eine Rolle bei den schlecht differenzierten NETs spielt, allerdings mit beschränkten Ansprechraten. In der anschließenden Diskussion wurde die Aufhebung der Einteilung der colorektalen NETs in die Tumore des Mitteldarms (Dünndarm und Dickdarm bis zur Mitte des Colon transversum) zugunsten einer organbezogenen Einteilung angezweifelt. Nach Aussage von M. Caplin weisen neuere Daten jedoch keinen prognostischen Unterschied zwischen NETs des rechtsseitigen oder linksseitigen Colons auf.

Die Ergebnisse eines großen italienischen NET Registers wurde von A. Calao aus Neapel (ITA) vorgestellt, wobei vor allem die schlechte Prognose von metastasierten NETs mit unklarem Primarius und die erhöhte Inzidenz von Zweittumoren erwähnt wurden. U.Pape aus Berlin (GER) konnte in einer retrospektiven Analyse zeigen, dass das neue TNM Systems valide für die prognostische Einschätzung der NETs des Dünndarm ist.

Neue PET-Verfahren wurden in drei Vorträgen besprochen. Nach den Untersuchungen von S. Kauhanen aus Turku (FIN) ist ein ¹⁸F-FDOPA PET dem Octreoscan in der Detektion von neuroendokrinen Tumoren vor allem der Lunge überlegen. R. Srirajasjanthan aus London (GBR) verglich ebenfalls das Octreoscan mit einem PET-Verfahren, dem ⁶⁸-Gallium DOTA-TATE Somatostatinrezeptor-PET (⁶⁸-Ga DOTA-TATE PET), und konnte damit mehr Metastasen aufzeigen, vor allem kleine Metastasen und Lebermetastasen. V. Prasad aus Bad Berka (GER) zeigte auf, dass eine Kombination eines Somatostatinrezeptor-PETs (⁶⁸-Gallium DOTA-NOC PET) mit einem ¹⁸F-FDG PET (Glukose-PET, Onko-PET) sinnvoll ist, um ein Ansprechen auf eine Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie frühzeitig aufzuzeigen und nachzuverfolgen.

Weiterhin konnte Herr Prasad mittels dem sensitiven 68-Ga DOTA-NOC PET-CT auch intrakardiale NET-Metastasen aufzeigen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die PET-Diagnostik sich als sensitives Übersichtsverfahren in der Diagnostik der NET langsam etabliert und dass die unterschiedlichen PET-Verfahren dem Octroskan überlegen sind.

Ein Teil der NET entsteht im Rahmen hereditärer Keimbahnmutationen wie die Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) oder der von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL). S. Marx aus Bethesda (USA) referierte über die MEN-1 Erkrankung, bei der eine Kopie des Menin-Gen inaktiviert ist. Durch klonale Expansion entstehen sekundär NET im Rahmen einer Hyperplasie-Adenom-Karzinom Sequenz. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Empfehlungen zur prophylaktischen Chirurgie. Während die Schilddrüsenresektion bei der MEN-2 Erkrankung zur Verhinderung des medullären Schilddrüsenkarzinoms einen festen Platz in den Behandlungs-Algorithmen einnimmt, sollten die betroffenen Organe bei der MEN-1 Erkrankung (Hypophyse, Nebenschilddrüse, Thymus, Lunge, Pankreas, Magen und Duodenum) durch geeignete Untersuchungsverfahren engmaschig überwacht werden und chirurgische Maßnahmen erst nach dem Nachweis eines Tumors durchgeführt werden. Weiter zeigte Herr Marx Daten eines MEN-Syndroms, das durch Keimbahnmutationen im p27^{KIP} Gen ausgelöst wird und vom OMIM bereits als MEN-4 bezeichnet wird. Die endokrine Mikroadenomatose bei Patienten mit MEN-1 Erkrankung wurde von G. Klöppel aus Kiel näher beleuchtet. Er zeigte, dass bei der Progression der Erkrankung von der Hyperplasie zu Mikrotumoren das zweite Menin-Gen verloren geht (LOH, loss of heterozygosity). Durch genaue histopathologische Untersuchungen wurde deutlich, dass die endokrinen Tumoren des Pankreas aus hyperplastischen Inseln abstammen. In seltenen Fällen kann auch eine nicht mit der MEN-1 Erkrankung assoziierte Adenomatose der Inseln auftreten, die nur einen Inselzelltyp betrifft und als Insulinomatose oder Glukagonomatose bezeichnet wird. Auch die VHL-Erkrankung geht mit pankreatischen Tumoren einher, die 75% der Patienten betreffen und sich als Zysten, seröse Zystadenome und

endokrine Tumore manifestieren. P. Hammel aus Clichy (FRAU) empfahl eine endosonographische Überwachung des Pankreas bei VHL Patienten und eine Operation endokriner Pankreastumore ab einer Größe von mehr als 2 cm, einer Exon3 Mutation des VHL-Gens oder einer Verdopplungszeit der Tumorgöße von weniger als 300 Tagen.

Ein weiterer Schwerpunkt der ENET-Konferenz waren die NETs der Lunge. E. Baudin aus Villejuif (FRA) stellte Epidemiologie und Prognose dieser Tumoren vor. NETs der Lunge machen 3% aller Lungentumore aus, wenn man von den kleinzelligen Lungentumoren absieht. Die NETs der Lunge gliedern sich in absteigendem Differenzierungsgrad nach der WHO-Klassifikation in typische Karzinoide, atypische Karzinoide, großzellige NETs und kleinzellige NETs, die den kleinzelligen Bronchialkarzinomen entsprechen. Die Prognose korreliert eng mit der Differenzierung und die 10 Jahres-Überlebenszeiten umspannen 87% für die gut differenzierten NETs bis zu 0% für die kleinzelligen Bronchialkarzinome. Die großzelligen NETs unterscheiden sich dabei mit einer Überlebenszeit von 9% nicht wesentlich von den kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Für die Stadieneinteilung wird das TNM-System der Lungentumoren verwendet, die jedoch für die Prognose der Patienten weniger Bedeutung hat als die pathologische WHO Klassifikation außer bei den gut differenzierten NETs, bei denen der N-Status prognostisch entscheidend ist.

Für die Diagnose der pulmonalen NETs wird die Computertomographie, Bronchoskopie sowie die SMS-Szintigraphie oder das 68-Ga-Rezeptor PET empfohlen, führte P. Ferolla aus Perugia (ITA) aus. Die Kernspintomographie hat einen Platz in der angiographischen Darstellung bei NETs des vorderen Mediastinums. Wie bei den nicht endokrinen Lungentumoren hat die Fluoreszenzbronchoskopie sowie der transbronchiale Ultraschall mit Biopsie einen wichtigen Stellenwert in der Stadieneinteilung der pulmonalen NETs. Bei der Therapie der pulmonalen NETs ist darauf zu achten, dass diese Tumoren multifokal vorkommen können und in bis zu

20% funktionelle Syndrome wie ein ektopes ACTH Syndrom aufweisen können. Die konservative Therapie der pulmonalen NETs wird analog zu den NETs des Pankreas durchgeführt wobei die PRRT eine Ansprechrate von bis zu 50% aufweist. Bei der chirurgischen Therapie der pulmonalen NETs ist nach M Dusmet aus London (GBR) vor allem die Differenzialdiagnose der NETs gegenüber den kleinzelligen Bronchialkarzinomen zu beachten. Die komplette Resektion nach onkochirurgischen Kriterien ist die Methode der Wahl, eine endoskopische Resektion der pulmonalen NETs ist nur in Ausnahmefällen möglich. Bei gut differenzierten NETs können parenchym sparende Resektionen durchgeführt werden, die häufige nodale Metastasierung macht jedoch eine genaue Lymphknotendissektion notwendig. Bei aggressiven oder ausgebreiteten NETs beschränkt sich die Rolle der Chirurgie auf palliative Therapieansätze. Bei den großzelligen NETs, die sich biologisch kaum von den kleinzelligen Bronchialkarzinomen unterscheiden, spielt die Chirurgie nur in frühen Stadien und im Rahmen multimodaler Therapieansätze eine Rolle.

Welche Rolle spielen neue Therapiemodalitäten bei der Behandlung der NETs? P. Ruzniewski aus Clichy (FRA) stellte die Wirkungsweise des mTOR Inhibitors RAD001 vor. Da die mTOR Kinase eine Schlüsselstellung in der Regulation des Zellwachstums endokriner Zellen einnimmt, wurde eine Phase II Studie durchgeführt, die ein Ansprechen der meisten NETs auf die Therapie aufzeigte und als Basis für eine Phase II sowie zwei Phase III Studien dient (RADIANT1-3). Insgesamt erscheint das Medikament gut verträglich zu sein, mit ersten Ergebnissen der Phase III Studien ist in mehreren Jahren zu rechnen. Dieser positive Ausblick wurde von G. Schwartz aus New York (USA) kritisch diskutiert im Hinblick auf Aktivierung anderer Signaltransduktionskinasen durch die mTOR Inhibitoren, die möglicherweise eine Kombinationstherapie mit anderen Inhibitoren, z.B. gegen den IGF-1 Rezeptor notwendig machen. M. Pavel aus Berlin (GER) referierte über die Ergebnisse der Angiogeneseinhibition bei der Therapie der NETs vor, die in der Regel eine verstärkte Vaskularisierung aufweisen. Der

orale Angiogeneseinhibitor PTK787/ZK zeigte eine beschränkte Wirksamkeit in einer Phase II Studie bei Patienten mit einer progressiven Tumorerkrankung bei einem erheblichen Nebenwirkungsprofil. Dies gilt auch für andere Angiogeneseinhibitoren, lediglich durch eine Kombination von Somatostatinanaloga mit Bevacizumab konnte in einem kleinen Teil der Patienten mit NET eine partielle Regression erreicht werden. B. Eriksson aus Upsala (SWE) stellte die vielversprechende Substanz Temozolomid vor, die bereits bei Hirntumoren erfolgreich eingesetzt wird. Es handelt sich um ein Alkylanz, dem DTIC/Dacarbacin verwandt, das in verschiedenen Phase I/II Studien sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Therapeutika bei neuroendokrinen Tumoren verwandt wird. So zeigte eine Monotherapie mit Temozolomid eine mäßige Aktivität bei 36 Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren. Auch die Kombination von Temozolomid mit Thalidomid zeigte nur eine eingeschränkte Wirksamkeit bei einem erheblichen Nebenwirkungsprofil.

Insgesamt ist nach der notwendigen Standardisierung der Diagnose und Therapie der NETs durch die vorgelegten Staging Systeme und Leitlinien zu hoffen, dass sich die insgesamt enttäuschenden Therapierfolge in den nächsten Jahren verbessern werden, hierfür sind vor allem Studien gefordert, die bei dieser seltenen Erkrankung fast zwangsläufig sinnvoll nur in einem europäischen Rahmen durchgeführt werden können.