

Neuroendokrine Tumoren

Allgemeiner Überblick und Systemtherapien

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) umfassen eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen. Erstmals wurden neuroendokrine Tumore 1888 durch O. Lubarsch beschrieben und 1907 verwendete der Pathologie S. Oberndorfer erstmals den Begriff Karzinoid des Dünndarms. Dieses beschreibt mit der Serotonin bedingten Symptomatik Bauchkrämpfe, Durchfälle, Flushs und als Endorganschaden eine Herzschädigung.

Darüber hinaus umfassen NEN diverse histologische Gruppierungen von hochdifferenzierten Tumoren bis aggressive Karzinome. Im Wandel des differenzierteren Verständnis änderte sich die Einteilung der NEN und ihre Nomenklatur wurde kürzlich angepasst (1). Durch fortschreitende Erkenntnisse in der Pathophysiologie, Diagnostik und dem erweiterten Spektrum der Therapiemöglichkeiten konnte die Prognose dieser seltenen Tumore verbessert werden.



Les néoplasies neuroendocrines (NEN) constituent un groupe hétérogène de maladies malignes. Les tumeurs neuroendocrines ont été décrites pour la première fois par O. Lubarsch en 1888 et en 1907, le pathologiste S. Oberndorfer a utilisé pour la première fois le terme carcinoïde de l'intestin grêle. Ceci décrit les symptômes causés par la sérotonine, les crampes abdominales, la diarrhée, les flushs et comme dommage aux organes terminaux les lésions cardiaques.

De plus, le NEN comprend divers groupes histologiques allant des tumeurs très différenciées aux carcinomes agressifs. Dans le cadre d'une compréhension plus différenciée, la classification des NEN a changé et leur nomenclature a été récemment adaptée (1). Les découvertes progressives en pathophysiologie, le diagnostic et le spectre étendu des options thérapeutiques ont amélioré le pronostic de ces tumeurs rares.

Epidemiologie & Allgemeines

Die alters-justierte Inzidenzrate von NENs ist seit 1973 um fast das Siebenfache gestiegen (2). Die höchste Inzidenzrate wird bei neuroendokrinen Neoplasien der Lunge gesehen, wobei hierbei das kleinzellige Lungenkarzinom eingegliedert ist. Die zweithöchste Inzidenzrate (3.6/100.000) wird bei den gastro-entero-pancreatischen (GEP) NET beschrieben. Gründe hierzu sind vielfältig. Unter anderem führt die verbesserte Diagnostik als auch ein Anteil von Zufallsbefunden während einer Abklärung (z.B. Gastroskopie) zur gesteigerten Detektion dieser Erkrankung.

Klassifikation

Der Begriff «neuroendokrin» umfasst eine Zellgruppe mit «neuro» und «endokrinen» Anteilen, welche im gesamten Körper verteilt vorkommen. Der «neuro» Anteil basiert auf dem Vorhandensein von zeldichten Granula (dense core granules DCG) (3), welche



Dr. med. Alexander Siebenhüner
Zürich

serotonergen Neuronen gleichen und Monoamine speichern. Jedoch weisen die NE Zellen keine Synapsen auf. Der «endokrine» Anteil bezieht sich auf die Synthese und Sekretion von Monoaminen (4).

Das neuroendokrine (NE) System umfasst endokrine Drüsen wie die Hypophyse, die Nebenschilddrüse und NE der Nebenniere als auch endokrine Inselzellen in Geweben wie Schilddrüse und Pankreas sowie vereinzelte Zellen im exokrinen Parenchym wie z.B. im digestiven Trakt und des respiratorischen Traktes. Der GI Trakt und die Lungen sind die am meisten primären Lokalisationen der NET. Anatomisch werden die NET in Foregut, Midgut und Hintgut eingeteilt. Die anatomische Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt. Innerhalb der letzten Jahrzehnte wandelte sich die WHO Klassifikation der NET. Die aktuelle Version ist die WHO 2017 Klassifikation. Im Vergleich zur Klassifikation von 2010 wird nun neu für die Lokalisation Pankreas die Einteilung G3 in neuroendokrine Tumore G3 und neuroendokrine Karzinome G3 unterteilt, abhängig vom Ki67% und dem histologischen Muster. Zusätzlich wurde die gemischtförmige Entität MANEC durch den Begriff MINEN (mixed neuroendocrine neoplasm) ersetzt. Einen Überblick gibt dazu Tabelle 1.

Einflussfaktoren für die Therapieauswahl

Vor der Einleitung einer Therapie ist eine sorgfältige und genaue diagnostische Abklärung eines NET von entscheidender Bedeutung (Abb. 2). Neben den klinischen und anamnestischen Angaben, erfordert die Abklärung eines fortgeschrittenen NET eine Bildgebung. Goldstandard für das Staging eines NET ist ein ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, welches einer FDG-PET als auch einer CT oder MRI Untersuchung bei den G1 und G2 NET in der Aussagekraft überlegen ist (5). Zwingend für die Entscheidung einer Therapie eines NET ist die histologische Analyse. Hierbei ist zur deskriptiven Analyse des histologischen Materials (Primarius, Analyse der Metastase) die Aussage zum Grading, des Proliferationsindex (Mib-1/Ki67) und die Angabe der SSTR2 Expression erforderlich. Zum Teil kann die Analyse einer Biopsie und auch eines Resektats schwierig sein, so dass sich in solchen Fällen eine zusätzliche Beurteilung durch ein Referenzzentrum für neuroendokrine Pathologie empfiehlt. Am ENETS 2018 in Barcelona wurden Vorteil und Konsequenz eines Reviews durch ein Referenzzentrum eindrücklich dargestellt. In der Fallanalyse wurde das Grading der NEN um 30% geändert mit therapeutischer Konsequenz für diese Patienten (6).

Als Einflussfaktoren in die Therapieentscheidung werden Faktoren, wie Alter, Allgemeinzustand, Tumoraktivität (u.a. klinisch symptomatisch vs. asymptomatisch), der biologische Ursprung, das histologische Grading, SSTR2 Expression der Tumorzellen, der Tumorload und weitere biologische Faktoren wie Labor (u.a. Chromogranin A, NSE) und Urinanalyse (z. B. 5-HIAA = 5-Hydroxyindollessigsäuren) diskutiert.

Systemtherapie

Die systemische Therapie der neuroendokrinen Tumoren ist vielfältig und unter Umständen auch multimodal respektive sequentiell geplant. Pulmonale NET und GEP-NET weisen zum Teil Parallelen in der Systemtherapie auf. Jedoch ist je nach vorliegenden Faktoren (s.u.) eine unterschiedliche Therapieeinstellung empfohlen. Der Übersicht halber werden in diesem Beitrag vorrangig Systemtherapien für midgut NET vorgestellt. Für die detaillierte Systemtherapie von den einzelnen NET Entitäten verweise ich auf die aktuellen Guidelines der ENETS (7).

Management von Patienten mit asymptomatisch «low-volume» metastatischen NET

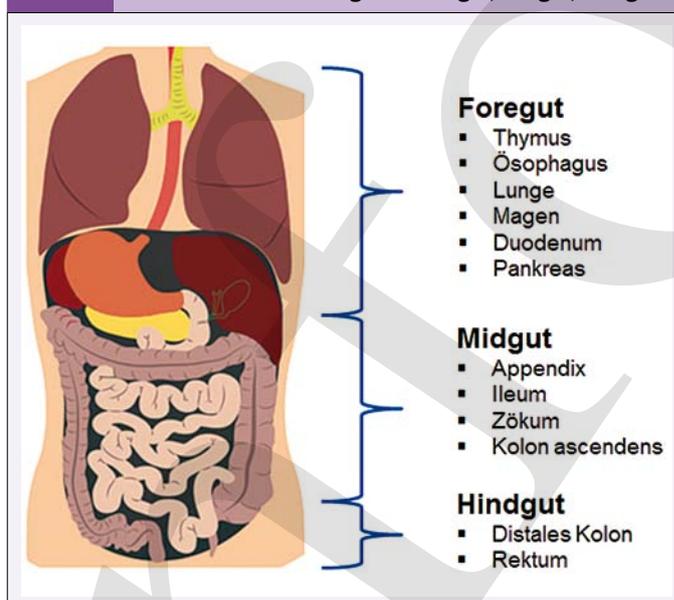
In den letzten Jahren wurden durch gesteigerte Abklärungen zum Teil lokale oder metastasierte NEN als Inzidentalome gefunden. Diese sind überwiegend asymptomatisch, d.h. ohne neuroendokrine Trias oder anderweitige Beschwerden. In dieser Situation ist der Entschluss für den Beginn mit einer SSA Therapie nicht eindeutig. Anders gesagt, kann auch eine engmaschige «watchful waiting» Phase begonnen werden. Die Studienlage in dieser Situation konnte mit der PROMID und der CLARINET Studie einen Vorteil für SSA Therapie im Progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber Placebo zeigen. Jedoch wurde kein Vorteil unter der SSA Therapie für das Gesamtüberleben (OS) gezeigt, auch nicht zum Zeitpunkt der Progression, wobei ein cross-over zu der SSA Therapie möglich war. Somit ist in dieser «low-volume» Situation der Einsatz mit SSA mit dem Patienten zu diskutieren. Ein Vorteil zum Beginn der SSA Therapie zu einem frühen Zeitpunkt ist die Verbesserung des PFS als auch die Vermeidung von Spätkomplikationen wie das Hedinger Syndrom (u.a. hohe CgA Spiegel, junge Patienten). Bei einer Observationsstrategie empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle in 3–4 Monaten nach Erstdiagnose und bei einem stabilen Verlauf ein Kontrollintervall von 6 Monaten im Anschluss und inklusive Bilddiagnostik.

Erstlinien-Behandlung symptomatischer Patienten mit Tumor-bezogenen Symptomen oder Carcinoid Syndrom

Somatostatin Analoga (Octreotide LAR oder Lanreotide) werden als gleichwertig in der Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resektablen metastasierten midgut NEN mit positiver Expression von SSTR2 Rezeptoren gesehen.

Ziel der Therapie ist die Tumorkontrolle und Reduktion der klinischen Beschwerden. Der antiproliferative Effekt von SSA als auch die Reduktion der klinischen Beschwerden durch Reduktion von Serotonin bedingten Beschwerden wurde in den Landmark Studien PROMID und CLARINET eindrücklich dargelegt mit einem Rückgang der Diarrhoe und Flush Symptomatik von bis zu 75%. Auch wegen ihrem geringen Nebenwirkungsprofil sind SSA die geeigneten Substanzen der Erstlinienbehandlung beim midgut NET. Durch die beeindruckenden Ergebnisse der TELESTAR Studie erhielt Telotristat die Zulassung bei SSA refraktärer Diarrhoe.

ABB. 1 Anatomische Einteilung NET: foregut, midgut, hindgut



TAB. 1 2017 WHO Klassifikation der pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Klassifikation Grad	Ki-67 Proliferations-index	Mitoserate
Gut differenzierte PanNENs		
PanNET G1	<3%	<2
PanNET G2	3–20%	2–20
PanNET G3	>20%	>20
Niedrig differenzierte PanNENs		
PanNEC G3 Kleinzelliger Typ Grosszelliger Typ	>20%	>20
Gemischtes Neuroendokrin- nicht neuroendokrines Neoplasma (mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm MiNEN)		

Unter Anwendung kam es bei den Studienpatienten zu einer rapiden Verbesserung der refraktären Diarrhoe bis zu 35%.

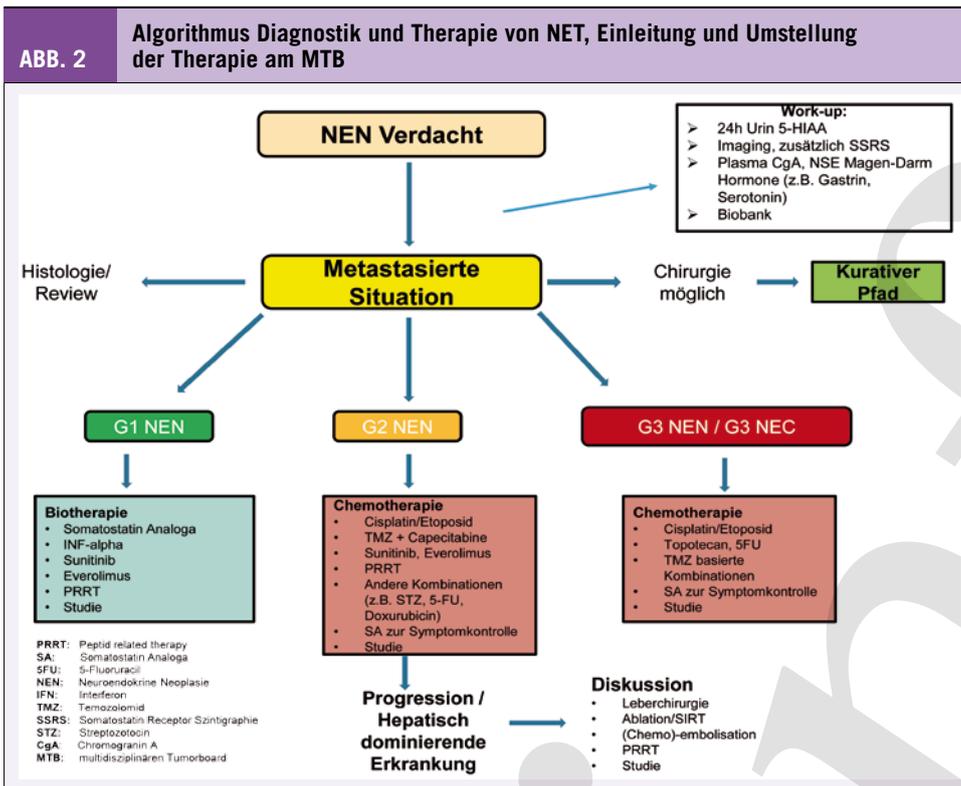
Behandlung nach Progression mit first-line SSA

Ob die SSA Therapie nach einem Progress gestoppt werden soll ist nicht hinreichend belegt. In der gängigen Praxis wird die kontinuierliche Gabe zur weiteren Therapie fortgeführt, um auch einen möglichen «rebound» Effekt zu vermeiden.

In den letzten 8-10 Jahren erweiterte sich das Spektrum der systemischen Therapiemöglichkeiten beim midgut NET für die Zweitlinientherapie oder auch beim Einsatz der intensivierten first-line Therapie. Faktoren wie junges Alter und hoher Tumorload sind neben der Histologie bei der Entscheidung wichtig. So erhielt Everolimus durch die Resultate in der RADIANT-4 Studie bei nicht-funktionalen midgut NET die FDA Zulassung. Eine sehr elegante und wirksame Methode stellt die Peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie (PRRT) dar. Das in der NETTER-1 Studie verwendete Molekül ist 177Lutetium-DOTA-TATE. Im Vergleich zu 60mg Octreotide alle 4 Wochen wurde der Primäre Endpunkt PFS bei der PRRT nicht erreicht und zeigte eine 79% Verbesserung im PFS (p<0.00001).

Weitere mögliche Therapielinien nach Progress der SSA Therapie sind Sunitinib, IFN-a oder eine Radiofrequenzablation (RFA) oder

Aussage ob ein G3 NEC oder G3 NET zugrunde liegt, wird mit Hilfe des Mib und Ki-67 Index getroffen. Die Behandlung mit einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid hat ihren Stellenwert bei den aggressiven NET G3 (Ki-67>50%) und NEC. Hingegen konnte in der Analyse der NORDIC Studie ein geringeres Ansprechen auf die Platinbasierte Therapie bei einem Ki-67<55% gezeigt werden. Bei dieser Konstellation als auch bei den pankreatischen NET mit hohen G2 empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit Capecitabine und Temozolomid (8). Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Substanzklassen nach Progression einer SSA Therapie ist die Therapiesequenz und auch der direkte Vergleich untereinander nicht abschliessend geklärt. Die Wahl der Therapieeinleitung als auch Umstellung sollte nach Möglichkeit in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert und festgehalten werden.



die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bei Vorliegen einer leberdominanten Erkrankung. Mit den neueren Medikamenten ist der Einsatz von INF-a stark zurückgegangen. Im Fall einer raschen Progression unter der Erstlinientherapie oder auch eine im Verlauf dargestellten SSTR2 Negativität bei vorgängig positiver SSTR2 Dichte empfiehlt sich bei den sehr heterogenen Tumoren eine Re-Biopsie. Eine Ursache kann eine Transformation des Tumors von einem vormals niedrig proliferierenden (G1 oder G2) in einen aggressiven Tumor (G3 NEN oder G3 NEC) sein. Die

Dr. med. Alexander Siebenhüner

Leiter ENETS Center of Excellence Zurich
 UniversitätsSpital Zürich
 Zentrum für Hämatologie und Onkologie, Klinik für Onkologie
 Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 alexander.siebenhuener@usz.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- Die Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Mitbeteiligt ist eine erhöhte Anzahl von Zufallsbefunden innerhalb einer medizinischen Abklärung. Andere Faktoren sind noch nicht hinreichend geklärt.
- Neuroendokrine Tumore zeichnen sich durch ihre Heterogenität aus. Vor Therapieeinleitung ist eine sorgfältige und umfangreiche Diagnostik für ein umfassendes Staging empfohlen.
- Ein Histologisches Review an einem Referenzzentrum ist bei neuroendokrinen Tumoren empfohlen
- Die Therapieempfehlung eines Neuroendokrinen Tumors sollte bei Erstdiagnose als auch bei Progression an einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.
- Somatostatin Analoga sind Standardtherapien bei der Behandlung eines metastasierten nicht resektablen NET G1 und G2
- Die Zweitlinientherapien sind vielfältig und können neben einer Systemtherapie auch chirurgische und interventionelle Verfahren sein.
- Die Therapiesequenz der einzelnen Therapien ist derzeit nicht durch die verfügbaren Studien hinreichend geklärt. Die Absprache mit einem Referenzzentrum für neuroendokrine Tumoren wird empfohlen.
- Die PRRT ist eine weitere Möglichkeit NET nach Progression von SSA mitzubehandeln.

Messages à retenir

- L'incidence des tumeurs neuroendocrines a fortement augmenté ces dernières années. Un nombre accru de résultats aléatoires dans le cadre d'un examen médical est impliqué. D'autres facteurs n'ont pas encore été suffisamment clarifiés.
- Les tumeurs neuroendocrines se caractérisent par leur hétérogénéité. Avant d'amorcer le traitement, il est recommandé d'établir un diagnostic précis et complet pour un staging complet.
- Un examen histologique dans un centre de référence est recommandé pour les tumeurs neuroendocrines.
- La recommandation thérapeutique d'une tumeur neuroendocrine doit être faite dans le cadre d'un tumorboard interdisciplinaire dès le premier diagnostic ainsi qu'au moment de la progression.
- Les analogues de la somatostatine sont des traitements standard dans le traitement des NET G1 et G2 métastatiques non résécables
- Les thérapies de deuxième ligne sont multiples et peuvent inclure des procédures chirurgicales et interventionnelles en plus de la thérapie systémique.
- La séquence thérapeutique des thérapies individuelles n'est actuellement pas suffisamment clarifiée par les études disponibles. Il est recommandé de consulter un centre de référence pour les tumeurs neuroendocrines.
- La PRRT est une autre façon de traiter les NET après la progression de SSA.

Literatur:

1. Kim, J.Y. et al. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:11-6
2. Dasari, A., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335-42
3. Scalettar, B.A. et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol* 2012;72(9):1181-95
4. Kaltsas, G.A. et al. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25(3):458-511
5. Mojtahedi, A. et al. The value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in diagnosis and management of neuroendocrine tumors compared to current FDA approved imaging modalities: a review of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4(5):426-34
6. Merola, E. et al. Histopathological Revision for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Expert Centers: Does It Make the Difference? E10. Abstracts of the 15th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, 2018
7. ENETS, Current Guidelines. ENETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. https://www.enets.org/current_guidelines.html, 2016
8. Strosberg, J.R. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268-75