



DER KARZINOIDBOTE

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR PATIENTINNEN UND PATIENTEN

OKTOBER · 2009

Neuroendokrine Neuigkeiten

Liebe Patientinnen und Patienten,

durch die Seltenheit der neuroendokrinen Tumore wurden bisher wenig Studien durchgeführt mit dem Ergebnis, dass für die Diagnose und die Therapie dieser Tumoren nur wenig Daten zur Verfügung stehen und viele Therapieentscheidungen auf kleinen Studien, die oft nur an einem Zentrum durchgeführt wurden, basieren. Erfreulicherweise änderte sich diese Situation vor einigen Jahren mit der Entwicklung neuer und zielgerichteter Substanzen, die auch in großen, verblindeten und internationalen Studien auf ihre Wirkung bei neuroendokrinen Tumoren untersucht werden. Einige dieser Studien sind bereits abgeschlossen und weisen zu neuen Wegen in der Behandlung der neuroendokrinen Tumore. In dieser Ausgabe des Karzinoidboten stellen wir einige dieser interessanten Studien vor. Weiterhin haben wir für Sie kurze Beiträge über die feingewebliche Einteilung der neuroendokrinen Tumore, über neuroendokrine Tumore der Lunge sowie Informationen zur Diagnose und Therapie von Knochenmetastasen zusammengefasst. Außerdem informieren wir über die Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie und über Patiententage.

In diesem Jahr wurden die Ergebnisse der PROMID Studie von Prof. R. Arnold aus München (früher in Marburg tätig) vorgestellt. In dieser Studie wurden Patienten mit einem neu-diagnostizierten neuroendokrinen Tumor des Dünndarms entweder mit 30 mg Octrotid (Sandostatin-LAR®) oder mit einem Scheinmedikament behandelt. Zur Überprüfung der Wirksamkeit mussten messbare Metastasen in Lymphknoten oder der Leber vorhanden sein. Die Studie brauchte sehr lange um genügend Patienten einzuschließen und wurde letztes Jahr ausgewertet, nachdem die Hälfte der vorgesehenen Patienten eingeschlossen wurde. Die Studie wurde an mehreren Zentren in Deutschland durchgeführt.

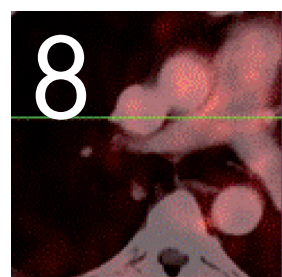
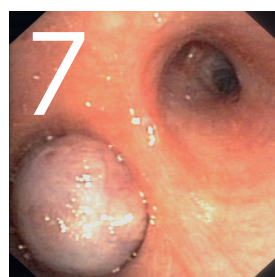
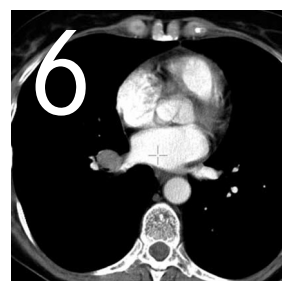
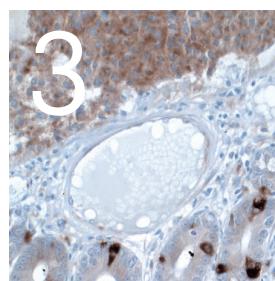
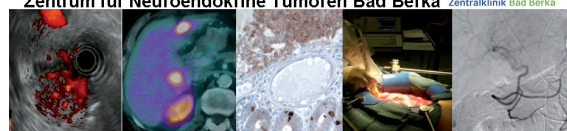
Die mit Octreotid (SandostatinLAR®) behandelten Patienten wiesen ein messbares Tumorwachstum nach 14.3 Monaten im Median (der Median entspricht der Mitte einer Verteilungskurve) auf während die mit einem Scheinmedikament behandelten Patienten ein messbares Tumorwachstum im Median bei 6 Monaten aufwiesen. Dieser Effekt war vor allem bei einer geringen Besiedlung mit Metastasen in der Leber nachweisbar und weniger bei einer höheren Tumorlast. Von Interesse ist auch die kurze Zeit bis zum Tumorwachstum bei den mit einem Scheinmedikament behandelten Patienten von nur 6 Monaten, die sich sehr gut mit der Zeit bis zum Tumorwachstum bei einer weiteren Studie deckt, bei der neuroendokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse untersucht wurden. Die Strategie des Zuwartens nach der Erstdiagnose eines neuroendokrinen Tumors erscheint dadurch einem neuen Licht.

Auf den Kongressen wurden die von Prof. R. Arnold vorgestellten Daten angeregt diskutiert. Auch wenn nicht alle Diskussionsteilnehmer die Ansicht der Studienärzte teilten, dass das Depot-Octreotid (SandostatinLAR®) nun einen Standard in der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms darstellt, enthalten die aktualisierten Leitlinien des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) enthalten aufgrund der PROMID Daten eine Empfehlung zur Gabe von Octreotid bei diesen Tumoren (www.nccn.org).

INHALT

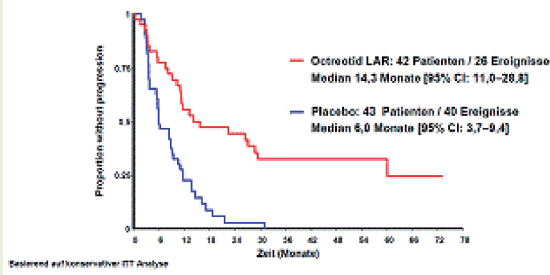
Klassifikation und Einteilung Neuroendokriner Tumore	SEITE 3
Neuroendokrine Tumore der Lunge	SEITE 6
Knochenmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren	SEITE 8
Therapie schmerzhafter Knochenmetastasen mit Radionukliden (Samarium-153 ETMP)	SEITE 9
Informationen zur Radiorezeptor-Tumorthherapie (RRT)	SEITE 10
NET Termine	SEITE 11
Kontakt & Impressum	SEITE 12

Zentrum für Neuroendokrine Tumoren Bad Berka Zentralklinik Bad Berka

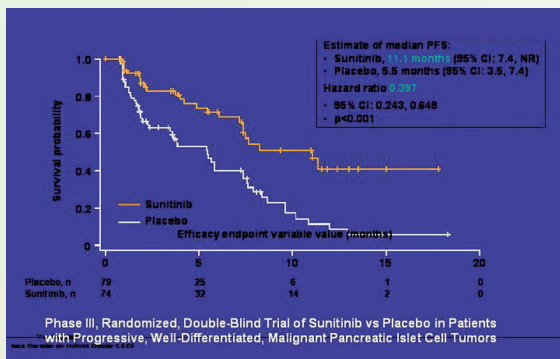


Octreotid LAR verlängert signifikant die Zeit bis zum Tumorprogress

Octreotid LAR vs Placebo $p=0,000072$
HR= 0,34 [95% CI: 0,20–0,59]



Zeit bis zum messbarem Tumorwachstum von Patienten mit gut differenzierten, metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms, die mit Octreotid-LAR (rote Kurve) oder Placebo (blaue Kurve) behandelt wurden.



Progressionsfreies Überleben von Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren, die mit Sunitinib (orange Kurve) oder Placebo (weiße Kurve) behandelt wurden.

Im Juni wurde durch E. Raymond (Clichy, Frankreich) die Ergebnisse einer internationalen, mit einem Scheinmedikament kontrollierten Studie vorgestellt. Getestet wurde ein molekularer Wirkstoff namens Sunitinib (Sutent®) bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas vorgestellt. Es konnten nur Patienten mit gut-differenzierten Tumoren eingeschlossen werden, die in den letzten 12 Monaten nachweislich gewachsen waren. Die Studie sollte 340 Patienten einschließen, wurde jedoch im Februar nach einer Zwischenauswertung von 154 Patienten überraschend abgebrochen, nachdem sich ein deutlicher Vorteil für Sunitinib (Sutent®) herausgestellt hatte, damit die Patienten, die mit Scheinmedikament behandelt wurden, nun mit dem Wirkstoff therapiert werden können (in der Regel sind Studien mit noch nicht zugelassenen Wirkstoffen so konzipiert, dass Patienten, die mit einem Scheinmedikament behandelt werden, nachfolgend die Wirkmedikation im Rahmen einer Anschlussstudie erhalten).

Im Wirkstoffarm der Studie zeigte sich eine Zeit bis zum nachgewiesenen Tumorwachstum von 11,1 Monaten im Median gegenüber 5,5 Monate bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Sunitinib (Sutent®) waren Verminderung der weißen Blutkörperchen, Bluthochdruck, Unterzuckerung, Hand-Fuß-Syndrom und Haarveränderungen.

Insgesamt wurde das Präparat als gut verträglich eingeordnet, nach unseren Erfahrungen ist es gegenüber einer Chemotherapie wesentlich besser hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen. Diese Ergebnisse werden nun für eine Zulassung von Sunitinib (Sutent®) für die Indikation pankreatischer neuroendokriner Tumor verwendet. Bis zur Zulassung wäre es wünschenswert, wenn die Firma ein Programm zum erleichterten Zugang zu diesem Medikament anbieten würde. Weitere Studien mit Sunitinib (Sutent®) sind ebenso wünschenswert, zum Beispiel Kombinationsstudien mit anderen gängigen Therapieverfahren, z.B. lokal ablativen Maßnahmen oder der Peptidrezeptor-vermittelten Radiotherapie.

Ein weiterer Wirkstoff, der einen wichtigen Wachstumsschalter innerhalb der Tumorzellen bremst, ist RAD001 oder Everolimus (Afinitor®). In der multinationalen Phase II Studie RADIANT-1 wurde RAD001 als alleiniger Wirkstoff und zusammen mit Depot-Octreotid (SandostatinLAR®) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumor nach einer Chemotherapie und nachgewiesenen Tumorwachstum innerhalb der letzten 12 Monate. Als alleiniger Wirkstoff eingesetzt, lag die Zeit bis zum Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung im Median bei 9,3 Monaten und in Kombination mit Depot-Octreotid (SandostatinLAR®) bei 12,9 Monaten. Diese Ergebnisse sind ermutigend (wenn man sie mit den Ergebnissen unter Scheinmedikation der oben aufgeführten Studie vergleicht) und werden zur Zeit in einer internationalen, mit einem Scheinmedikamentkontrollierten Phase III Studie (RADIANT-3) überprüft.

Die etablierten Chemotherapieprotokolle bei neuroendokrinen Tumoren weisen nur eine beschränkte Wirksamkeit mit einem Ansprechen bei ungefähr 40% der Patienten auf. J. Strosberg aus den USA stellte auf der Tagung der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) in Granada stellte eine Untersuchung an 17 Patienten mit einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor vor, bei denen als erste Behandlungsoption eine orale Chemotherapie mit den Substanzen Capecitabin und Temozolomid durchgeführt wurde. Diese Medikamente können als Tablette eingenommen werden. Dadurch wurde eine teilweise Rückbildung des Tumors bei 71% der Patienten und ein stabiler Erkrankungsverlauf bei 29% erreicht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Bisher wurde kein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet. Diese ermutigenden Ergebnisse sollten dringend in einer kontrollierten Studie überprüft werden. In anderen Ländern (USA/Indien) ist diese Therapie bereits weit verbreitet, leider sind beide Substanzen in Deutschland relativ teuer und werden von den Kassen in der Regel nicht übernommen. Bedauerlicherweise werden klinische Studien mit dieser potenziell wirksamen Wirkstoffkombination im Moment nicht durchgeführt.

Auch eine Erweiterung der etablierten Chemotherapie aus Streptozotizin und 5-Fluorouracil durch Cisplatin (FCiST) war effektiv bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren mit einer Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung von 14,3 Monaten im Median und einer medianen Überlebenszeit von 31,5 Monaten. Diese Ergebnisse werden nun in einer randomisierten Studie in Großbritannien überprüft.

Neuroendokrine Tumore können funktionelle Syndrome durch die unregelmäßige Sekretion von Botenstoffen und Hormonen verursachen. Das durch Serotonin bedingte Karzinoidsyndrom mit Flush (anfallsartige Gesichtsrötung), Durchfall und einer Rechtsherzerkrankung (Hedinger-Syndrom) tritt am häufigsten auf. Ein neu entwickelter Wirkstoff greift direkt in die Produktion von Serotonin ein (LX1032 inhibiert die Tryptophan-Hydroxylase und damit die Serotonin-Synthese). Dadurch konnten bei gesunden Freiwilligen die Konzentration von Serotonin gesenkt werden. Eine Phase II Studie mit dieser Substanz wurde mittlerweile in den USA begonnen.

Schwere funktionelle Syndrome wie Flush und Diarrhoe können in Deutschland auch im Rahmen einer Studie mit einem neuen Wirkstoff (SOM230; pasireotide), der an mehr Somatostatinrezeptoren bindet als Octreotid behandelt werden. Hierfür sind schwere funktionelle Beschwerden unter der maximalen Dosierung mit einem Somatostatinanalogon (Octreotid oder Lanreotid) als Einschlusskriterium erforderlich. Studienorte sind Berlin, Bad Berka, Mainz, Heidelberg, Ulm, Regensburg und Essen. Weitere Informationen unter: www.klinischestudien.novartis.de

Die Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie wird zunehmend von Nuklearmedizinern für die Therapie Somatostatinrezeptor-positiver neuroendokriner Tumore eingesetzt. Die dafür erforderlichen Radiopharmaka werden von den Nuklearmedizinern dafür selbst hergestellt, da es keine kommerziell erhältlichen und zugelassenen Produkte gibt. Erfreulicherweise konnte bei der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes weiterhin die Möglichkeit für Nuklearmediziner erhalten werden, experimentelle radioaktive Arzneimittel für die Diagnostik selbst herzustellen und zu applizieren. Für die therapeutischen Präparate gilt eine Übergangsfrist von 2 Jahren für alle Abteilungen, die dieses Verfahren zur Zeit anwenden. W weitere Regelungen wurden nicht getroffen. Damit kann die Peptidrezeptor vermittelte Radiotherapie zumindestens für die nächsten zwei Jahre weiterhin multizentrisch angewendet werden. Allerdings werden in Zukunft wahrscheinlich die Erlaubnis für die Applikation selbst hergestellter Radiopharmaka von den zuständigen Landesbehörden nur bei Nachweis der Einhaltung von Good Medical Practice (GMP-) Richtlinien gewährt werden.

Ob dieses Jahr eine multizentrische Phase 3 Studie in Europa mit Y-90 DOTA-TOC im Vergleich zu Octreotid starten kann, stand bei Redaktionsschluss noch nicht fest. Allerdings schien die Firma nach den letzten Meldungen nun ein Investor für die notwendige Zulassungsstudie gefunden zu haben, sodass von einem europaweiten Start der Studie in 2010 auszugehen ist.

Für uns Ärzte, die Patienten mit neuroendokrinen Tumoren behandeln, ist das Engagement der forschenden Pharmaindustrie, für diese nicht sehr häufige Tumorerkrankung erfreulich. Dadurch wird sich das Therapiearsenal für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren wesentlich erweitern. Weitere Therapieverfahren, die breit angewendet werden, sollten ebenfalls unter Studienbedingungen validiert werden, hier sind vor allem die akademischen Zentren gefordert.

Viel Spaß beim Lesen des Karzinoidboten und herzliche Grüße aus Bad Berka

Ihr NET Team des Zentrums für Neuroendokrine Tumore

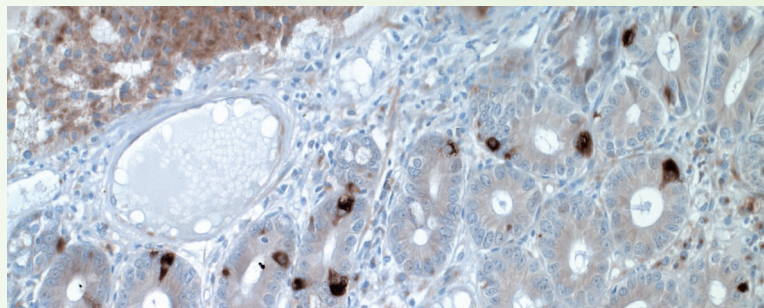
Klassifikation und Einteilung Neuroendokriner Tumore

Warum ist die feingewebliche Beurteilung und die Stadieneinteilung so wichtig für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren?

Neuroendokrine Tumoren können sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens sehr unterschiedlich verhalten. Daher ist die genaue feingewebliche Einteilung durch den Pathologen und die genaue Erfassung des Ausbreitungsstadiums wichtig um geeignete Therapie festzulegen.

WOHER ENTSTAMMEN DIE NEUROENDOKRINEN TUMORE UND WAS ZEICHNET SIE AUS?

Die neuroendokrinen Tumore des Gastrointestinaltrakts (GEP-NETs) entstehen aus dem diffusen neuroendokrinen System. Dies ist eine Ansammlung von im Gewebe verteilten endokrinen Zellen, d.h. spezialisierte Zellen, die Hormone und Botenstoffe sezernieren. Wichtige Funktionen des Verdauungstraktes werden durch das diffuse neuroendokrine System reguliert, z.B. die Regulation des Zuckerstoffwechsels durch die Insulinzellen der Bauchspeicheldrüse. Die Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems speichern verschiedene Marker, die zur Charakterisierung und teilweise auch als Tumormarker verwendet werden können. Am wichtigsten sind Chromogranin A und Synaptophysin für die feingewebliche Beurteilung. Chromogranin A kann auch als Tumormarker verwendet werden.



Flaschenartige neuroendokrine Zellen im Dünndarm (unterer Bildrand) und ein neuroendokriner Tumor (oberer Bildrand), die mit einem Marker für neuroendokrine Zellen braun gefärbt wurden.

Neuroendokrine Tumore entstammen jedoch nur zu einem Teil aus den mehr als 15 verschiedenen Typen von neuroendokrinen Zellen. Der Nachweis von Hormonen oder Botenstoffen in den neuroendokrinen Tumoren ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer funktionellen Aktivität der GEP-NETs durch eine unregulierte Sekretion, da dies nur bei einem Teil der GEP-NETs der Fall ist und mit Symptomen einhergeht. Das Karzinoidsyndrom, das durch anfallsartige Rötungen der Haut (Flush), Durchfall und eine Erkrankung des rechten Herzens (Hedinger Syndrom) gekennzeichnet ist, wird durch eine unregelmäßige Sekretion von Serotonin hervorgerufen. Die meisten GEP-NETs exprimieren Somatostatinrezeptoren (SSTR), vor allem den SSTR2A und SSTR5, die immunhistochemisch nachgewiesen werden können.

Die Basis für eine Einteilung der GEP-NETs bietet die WHO-Klassifikation des Jahres 2000 gerechter, die die GEP-NETs in hoch differenzierte neuroendokrine Tumore mit benignem Verhalten, dem hoch-differenziertem neuroendokrinen Karzinom mit niedrig malignem Verhalten und dem hoch-malignen, meist kleinzelligen niedrig differenziertem Karzinom unterteilt (Tabelle 1).

Einteilung der neuroendokrinen Tumore

1a	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor
1b	Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
2	Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

Tabelle 1.

Die Anpassung dieser Einteilung auf die Lokalisation des Tumors, seiner Biologie und der klinischen Symptomatik erlaubt die prognostische Beurteilung der GEP-NETs. Die auf der WHO-Klassifikation basierende Einteilung ist für alle GEP-NETs verfügbar und wird in Tabelle 2 exemplarisch für die GEP-NETs des Pankreas dargestellt (Tabelle 2).

Die Einteilung der Tumorbio­logie anhand des WHO-Schemas korreliert gut mit dem klinischen Verlauf. Das WHO-Schema konzentriert sich jedoch vor allem auf biologische Eigenschaften des Tumors, eine genaue Erfassung der Tumorausbreitung kann dadurch jedoch nicht erreicht werden. Die Ausbreitung der GEP-NETs erfolgt seit 2006 durch ein Tumor-Nodus-Metastasen (TNM) System. Das TNM System beschreibt die Größe des Primärtumors, das ist der Tumor von dem die Erkrankung ihren Ausgang nimmt durch eine Einteilung von T1 bis T4. Das N-Stadium beschreibt die Anwesenheit von Tochtergeschwülsten (Metastasen) in Lymphknoten durch N1. Sind die Lymphknoten nicht befallen, wird dies als N0 bezeichnet. Tochtergeschwülste in anderen Organen (Fernmetastasen) werden als M1 klassifiziert, während M0 anzeigt, dass weitere Organe nicht befallen sind.

Die Kombination des T, N und M Status wird zur Einteilung der Tumorerkrankung in 4 Stadien verwendet, wobei die Ausbreitung des Tumors von T1 bis zu T4 zunimmt. Der Nachweis von Fernmetastasen (M1) ist immer mit einem Stadium 4 verbunden. Als Beispiel ist in Tabelle 3 die TNM Klassifikation und Stadieneinteilung der neuroendokrinen Tumore des Pankreas angegeben. Weitere Klassifikationen finden Sie unter unserer Homepage.

VORLÄUFERLÄSIONEN DER GEP-NETS

Bei vielen Tumoren konnte die Entwicklung von den ersten Veränderungen bis zum Krebsgeschwulst wissenschaftlich nachverfolgt werden. Bei den GEP-NETs konnten Vorläuferläsionen bei Patienten mit Keimbahnmutation nachgewiesen werden und haben hier eine Bedeutung für die Überwachung dieser Patienten. Bei Patienten ohne Keimbahnmutation ist dagegen wenig bekannt, sodass Überwachungsprogramme zur Zeit noch nicht etabliert werden können.

VERERBBARE NEUROENDOKRINE TUMORE

Etwa 5-10% der neuroendokrinen Tumore des Gastrointestinaltrakts können vererbt werden. Zu den vererb­baren Formen gehören in absteigender Reihenfolge:

- 1. Multiples Endokrines Neoplasie-Syndrom
- 2. Neurofibromatose Typ 1
- 3. von-Hippel-Lindau-Syndrom
- 4. Tuberöse-Sklerose-Komplex.

Bei der Multiple Endokrine Neoplasie Syndromen ist es typisch, dass multiple neuroendokrine Tumore auftreten können. Hier konnte man auch Vorläuferversionen von neuroendokrinen Tumoren gut definieren. Bei allen Krankheiten liegt der Verlust eines Tumorsuppressor_Gen zugrunde. Wann sollte nun eine entsprechende humangenetische Untersuchung durchgeführt werden? Eine humangenetische Untersuchung, die in der Tat nur durch einen Humangenetiker durchgeführt werden sollte, ist beim Auftreten von neuroendokrinen Tumoren in der Familie, beim Nachweis mehrerer neuroendokrine Tumore, beim Auftreten von neuroendokrinen Tumoren in einem frühen Lebensalter, beim Nachweis einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen (primärer Hyperparathyreodismus) vor dem 30. Lebensjahr, bei einem frühen Rezidiv eines neuroendokrinen Tumors und beim Nachweis erhöhter Calcitoninwerte bei einer Knotenstruma. In Zweifelsfällen kann eine humangenetische Beratung durchgeführt werden, diese sollte auch immer einer genetischen Testung vorangehen. Wichtige vererb­bare neuroendokrine Tumorsyndrome werden in Tabelle 4 dargestellt.

Zusammenfassung

Eine genaue pathologische Diagnose der heterogenen Gruppe der neuroendokrinen Tumore ist unabdingbar für die Prognose der Patienten und die Festlegung der Therapie. Neue Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese haben unmittelbare Auswirkungen auf die Überwachungsstrategien bei MEN-1 aber auch bei pankreatischen NETs ohne bekannte Keimbahnmutation. Die Einführung der WHO Klassifikation und des TNM Systems für die NETs des Vorderdarms und des Mitteldarms erlaubt eine standardisierte Stadieneinteilung und damit eine unmittelbare Vergleichbarkeit der zur Zeit durchgeführten Studien sodass eine verbesserte pathologische Diagnostik sich unmittelbar auf die Verbesserung der Diagnose und Therapie dieser Tumoren auswirken wird. ■

Klassifikation der neuroendokrinen Tumore des Pankreas

1	HOCH DIFFERENZIERTER NEUROENDOKRINER TUMOR → Benignes Verhalten: beschränkt auf Pankreas, Größe <2cm, nicht-angioinvasiv, ≤2 Mitosen/HPF und ≤2 % Ki-67-positive Zellen ↘ funktionell aktiv: Insulinom ↘ funktionell inaktiv → Benignes oder niedrigmalignes Verhalten (fragliche Dignität): beschränkt auf Pankreas, Größe ≥2cm, >2 Mitosen/HPF, >2 % Ki-67-positive Zellen oder angioinvasiv ↘ funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, VIPom, Glukagonom, oder ektopisches hormonell-induziertes Syndrom ↘ funktionell inaktiv
2	HOCH DIFFERENZIIERTES NEUROENDOKRINES KARZINOM → Niedrigmalignes Verhalten: Invasion angrenzender Organe und/oder Metastasen ↘ funktionell aktiv: Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, oder ektopisches hormonell-induziertes Syndrom ↘ funktionell inaktiv
3	NIEDRIG DIFFERENZIIERTES NEUROENDOKRINES KARZINOM → Hochmalignes Verhalten

Tabelle 2.

Stadieneinteilung der neuroendokrinen Tumore des Pankreas

TNM	
T – PRIMÄRTUMOR	
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	kein Primärtumor vorhanden
T1	Tumor auf das Pankreas begrenzt und <2cm
T2	Tumor auf das Pankreas begrenzt und 2-4cm
T3	Tumor auf das Pankreas begrenzt und >4cm oder Infiltration von Duodenum oder Gallengang
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus/A. mesenterica superior)
Für jedes T, (m) zufügen bei multiplen Tumoren	
N – REGIONÄRE LYMPHKNOTENMETASTASEN	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M – FERNMETASTASEN	
Mx	Fernmetastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase

KRANKHEITSTADIEN				
Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0	M0
Stadium	IIIa	T4	N0	M0
	IIIb	Jedes T	N1	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3.

Neuroendokrine Tumorsyndrome: klinische und genetische Charakteristika. Hervorgehoben sind die jeweils häufigsten Tumoren („Leiterkrankung“). MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Syndrom	Gen	Neuroendokrine Tumoren	Andere Tumoren	Spezifische Prävalenz*
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)	MEN 1	Pankreas, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Nebenniere, andere	u.a. Haut (Angiofibrome)	bis 30%
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2)	RET	Schilddrüse (MTC), Nebenniere, (Phäochromozytom)	bei MEN2b: Neurome	bis 30%
Carney-Komplex	(17q2)	Nebenniere, Hoden, Hypophyse	Haut, Brust, Herz (Myxome)	< 1%
Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN 4)	p27	Wie MEN-1		2 Familien beschrieben
Cowden-Syndrom	PTEN	Schilddrüse (non-MTC)	Mamma, Niere	< 1%
Neurofibromatose Typ 1	NF1	Nebenniere (Phäochromocytom)	Haut, ZNS	< 1%

Tabelle 4.

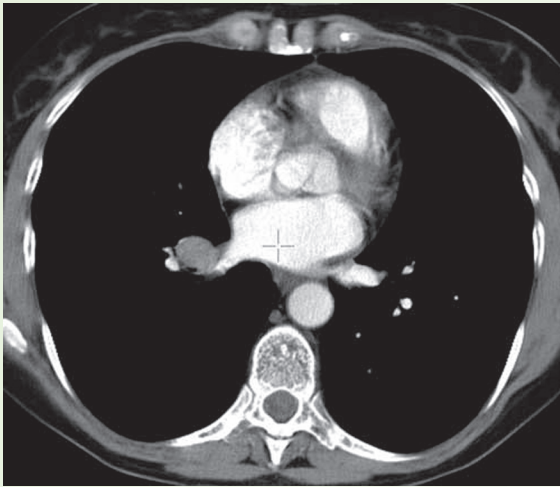


Abbildung 1a: Zentrale Lage, glatt begrenztes Lungenkarzinoid

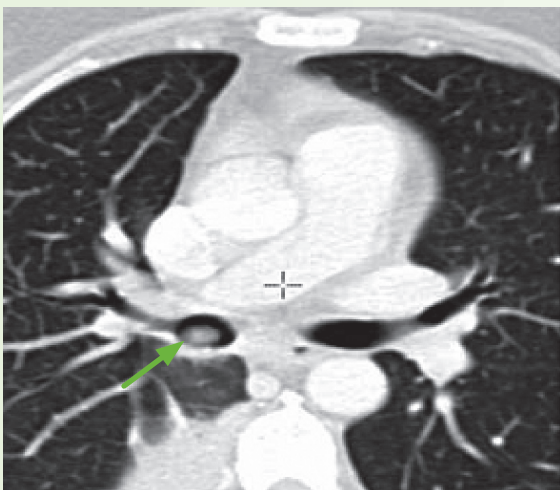


Abbildung 1b: Karzinoid im Zwischenbronchus (Pfeil)

Neuroendokrine Tumore der Lunge

Als Lungentumore sind die neuroendokrinen Tumore der Lunge oder bronchiale Karzinoide zwar selten, die Lunge ist jedoch die zweithäufigste Ursprung der neuroendokrinen Tumore nach dem Verdauungstrakt. Die neuroendokrinen Tumore der Lunge treten in bis zu 15% der Fälle im Rahmen von Keimbahnmutationen auf. Sie können jedoch auch ohne bekannte Keimbahnmutation familiär gehäuft auftreten.

Neuroendokrine Tumore der Lunge machen etwa 1-2% aller Lungentumoren im Erwachsenenalter aus. Bei Kindern zählen sie zu den häufigsten bösartigen Lungenerkrankungen. Sie präsentieren sich typischerweise erst im späten Jugendalter. In den meisten Untersuchungsreihen sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Die ansteigende Häufigkeit in den letzten Jahrzehnten ist weniger auf eine Zunahme der Häufigkeit zurückzuführen als auf die bessere bildgebende Diagnostik und feingewebliche Beurteilung. Das Durchschnittsalter, in dem die Diagnose bei neuroendokrinen Tumoren gestellt wird, liegt bei 45 Jahren. Eine Assoziation von neuroendokrinen Tumoren und Nikotinkonsum ist nicht bewiesen.

Die neuroendokrinen Tumoren können sich biologisch unterschiedlich verhalten. Ein eher gutartiges Verhalten zeigen die typischen Karzinoide während die atypischen Karzinoide schneller wachsen und häufiger Tochtergeschwülste bilden. Das großzellige neuroendokrine Karzinom gleicht biologisch dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SLCL) mit hochaggressivem Verhalten, schnellem Wachstum und früher Bildung von Tochtergeschwülsten.

WHO-KLASSIFIKATION

Neuroendokrine Tumoren der Lunge werden nach der WHO Klassifikation von 2004 hinsichtlich ihres biologischen Verhalten klassifiziert.

TNM- KLASSIFIKATION

Das Staging, d.h. die genaue Ausbreitungsdiagnostik der neuroendokrinen Tumore der Lungen ist denen von Lungentumoren gleichgestellt. Typische Karzinoide werden meistens in einem frühen Stadium erkannt, währenddessen die atypischen Karzinoide sich bei der Diagnose meist in einem späteren Stadium befinden.

KLINISCHE MERKMALE

Die Mehrzahl der Tumoren (80%) entsteht in den Atemwegen. Die Beschwerden sind meistens durch die Stenosierung der Atemwege infolge der Tumormasse bedingt. Patienten leiden demzufolge unter Husten, Giemen, Luftnot oder wiederkehrenden Infektionen durch Lungentzündungen im gleichen Lungensegment oder Lungenlappen. Zudem können aufgrund der typischen verstärkten Durchblutung der Tumoren Blutungen mit Bluthusten entstehen. Gelegentlich treten Brustschmerzen auf. Die Diagnose wird meist sehr spät gestellt. Häufig werden Patienten längere Zeit symptomatisch therapiert oder bei rezidivierenden Infekten mit verschiedenen Antibiotika. Im Gegensatz hierzu sind die Patienten mit peripheren Lungenkarzinoiden (20%) asymptomatisch. Diese Tumoren werden häufig als Zufallsbefund bei Röntgen-Thoraxaufnahmen gefunden. Auch bei den neuroendokrinen Lungentumoren können funktionelle Syndrome auftreten.

DIAGNOSTIK

Als Tumormarker können Chromogranin A und Neuronenspezifische Enolase verwendet werden. 75% der Patienten mit einem bronchialen Karzinoid haben ein suspektes Röntgen-Thorax. Die meisten Raumforderungen sind rund bis oval, 2-5cm im Durchmesser und hilär bzw. perihilär gelegen. Eine Kavernenbildung ist selten.

Die meisten neuroendokrinen Neoplasien stellen sich im CT dar. (Abb. 1a und 1b). Ungefähr $\frac{3}{4}$ der bronchialen Karzinoide liegen können durch eine Spiegelung der Atemwege erkannt werden. Zudem kann auf diese Weise eine Probe feingeweblich untersucht werden. Allerdings kann es dadurch zu starken Blutungen (Abb. 2b) kommen. Neuroendokrine Tumoren weisen zu 40 % - 80 % Somatostatinrezeptoren auf, die radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (^{111}In dium markiertes Octreo- oder Pentatreotid) binden und mittels Gamma-Kamera dargestellt werden können. Die Indium-Octreotidszintigraphie ist für den Nachweis von Tumoren $<1,5$ cm geeignet.

Die Somatostatinrezeptor ^{68}Ga llium-DOTATOC oder DOTA-NOC Positronen Emissionstomographie (PET) ist zurzeit aufgrund der sehr hohen Empfindlichkeit und des extrem hohen Tumorkontrasts das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis neuroendokriner Tumoren. Die Untersuchungszeit beträgt maximal 3h, während die Octreotidszintigraphie sich über 2-Tage erstreckt. Mit der ^{68}Ga llium-DOTANOC Rezeptor PET ist die Detektion von Tumoren <1 cm möglich. Ein weiterer Vorteil ist die erheblich geringere Strahlenexposition.

THERAPIE

Eine chirurgische Resektion des Tumors ist die Therapie der Wahl soweit der Gesamtzustand des Patienten diese zulässt. Ziel ist die Blockresektion mit vollständiger Entfernung des neuroendokrinen Tumors unter Erhaltung von möglichst viel funktionellem Lungengewebe.

Chemotherapie

Patienten mit metastasierenden neuroendokrinen Tumoren der Lunge werden oft mit einem Chemotherapieprotokoll, ähnlich dem des SCLC, behandelt (z.B. Cisplatin in Kombination mit Etoposid oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel). Auch auf Streptozotolin basierende Chemotherapien werden empfohlen, weisen jedoch eine eingeschränkte Wirksamkeit auf.

Biotherapie

Die Effektivität von α -Interferon und Octreotid bei Lungenkarzinoiden ist sehr begrenzt da nur wenige Patienten darunter einen stabilen Krankheitsverlauf aufweisen. Der Stellenwert liegt überwiegend beim klassischen Karzinoid-syndrom in einer Symptombesserung.

Radiorezeptortherapie

Im Falle eines nicht-operablen, metastasierten Somatostatinrezeptor-positiven neuroendokrinen Tumors der Lunge führt eine Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie mit an Octreotate gekoppeltem ^{90}Y tritium (DOTATOC oder DOTATATE) bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einem Ansprechen und einer Symptombesserung.

PROGNOSE

Typische bronchiale Karzinoide haben eine gute Prognose, nur 1-2% der Karzinoide rezidivieren nach einer Operation. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt zwischen 75 und 100%. Eine unvollständige Resektion ist mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Atypische Karzinoide haben eine große Tendenz zu metastasieren. Die 5-Jahresüberlebensrate variiert zwischen 30 und 65%. Die Prognose verschlechtert sich bei positivem nodalen Status bei den atypischen Karzinoiden nicht jedoch bei den typischen Karzinoiden. ■

Y. Sayeg und R. Bonnet

Klinik für Pneumologie und Zentrum für Schlafmedizin und Beatmungsmedizin; Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka

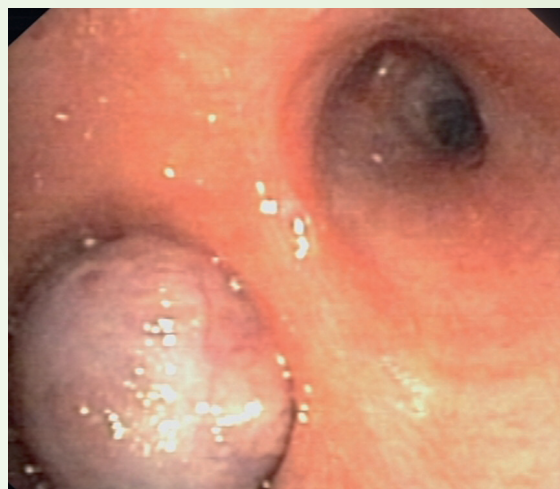


Abbildung 2a: Typisch zentral gelegenes, stark vaskularisiertes Lungenkarzinoid

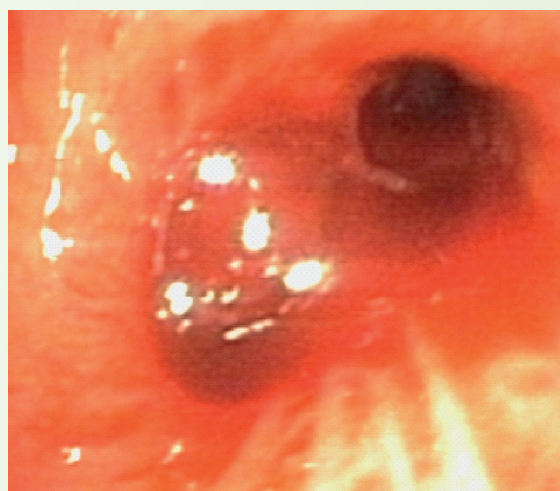


Abbildung 2b: Starke Blutung nach Probenentnahme

Knochenmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren

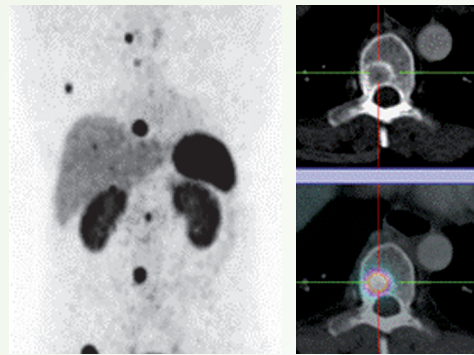
Tochtergeschwülste in den Knochen (Knochenmetastasen) sind bei neuroendokrinen Tumoren häufig, bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren kommen in circa der Hälfte der Fälle vor. Das Vorliegen von Knochenmetastasen kann die Lebenserwartung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren beeinträchtigen. Knochenmetastasen können schmerzhaft sein, die Stabilität des Knochengengerüsts beeinträchtigen und Knochenmetastasen können auch im Knochenmark auftreten und dort die Blutbildung beeinträchtigen.

Eine frühzeitige Erkennung (Diagnose) der Knochenmetastasen ist daher beim genauen Erfassen der Krankheitsausbreitung unerlässlich. Die meisten Knochenmetastasen machen keine Beschwerden, lediglich bei 4% der Patienten werden die Knochenmetastasen durch Schmerzen erkannt. Knochenmetastasen können auf normalen Röntgenbildern nicht ohne weiteres erkannt werden, daher ist ein übersichtliches Verfahren notwendig. Oft werden die Knochenmetastasen bereits auf der Octreotidszintigraphie erkannt, noch empfindlicher ist eine Kombination mit einer Knochenszintigraphie, wie sie auch bei anderen Tumorerkrankungen durchgeführt wird. Befallene Knochen werden dann am besten durch eine Kernspintomographie auf Instabilitäten und Ausmaß des Befalls nachuntersucht. Noch empfindlicher ist eine spezielle Somatostatinrezeptor Positronenemissionstomographie (PET) mittels 68-Gallium, die zur genauen Lokalisation mit einem GanzkörperCT gekoppelt sein sollte (PET/CT). In dieser Untersuchung können die Knochenmetastasen am empfindlichsten erkannt werden und außerdem genau zugeordnet werden, sodass auf eine zusätzliche MRT Untersuchung in den meisten Fällen verzichtet werden kann. Eine weitere PET/CT Untersuchung kann mit markiertem Fluorid durchgeführt werden und ist noch empfindlicher als die Somatostatinrezeptor PET/CT Untersuchung.

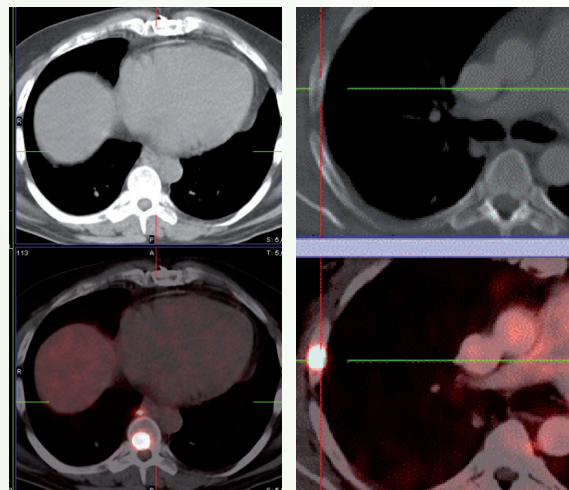
Wie wirkt sich das Vorliegen von Knochenmetastasen auf die Behandlung der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aus? Einzelne Knochenmetastasen haben in der Regel nach unseren Erfahrungen keine beeinträchtigende Wirkung auf die Lebenserwartung. Daher führen wir zum Beispiel auch lokale Behandlungen der Leber beim Vorliegen vereinzelter Knochenmetastasen durch. Beim Vorliegen vieler Knochenmetastasen verschlechtert sich jedoch die Lebenserwartung und auch die Lebensqualität.

Am besten werden die Knochenmetastasen systemisch behandelt, zum Beispiel durch eine Peptidrezeptortherapie, diese Therapie wirkt auch kleine, noch nicht sichtbare Tochtergeschwülste. Eine Bestrahlung von außen ist sinnvoll bei schmerzhaften Knochenmetastasen während die stummen Knochenmetastasen nicht bestrahlt werden sollten, da kein wesentlicher Effekt zu erwarten ist und Knochenmark zerstört wird, das für die Blutbildung benötigt wird. Besser als eine Bestrahlung von außen wirkt bei schmerzhaften Knochenmetastasen die Nuklearmedizinische Therapie mit Samarium (siehe unten). Die meisten Knochenmetastasen neuroendokriner Tumore sind osteoplastisch, d.h. sie bauen vermehrt Knochengewebe auf und führen daher im Gegensatz zu den osteolytischen (knochenfressenden) Knochenmetastasen in der Regel nicht zu Instabilitäten des Knochengengerüsts. Um den Knochen insgesamt zu stabilisieren und die Entwicklung weiterer Knochenmetastasen zu verzögern, sollten Patienten mit Knochenmetastasen mit einem Bisphosphonat behandelt werden, das in der Regel als Kurzinfusion verabreicht wird. Was vor einer Therapie mit Bisphosphonaten zu beachten ist, können Sie dem Beitrag von Herrn PD Dr. C. Auernhammer entnehmen.

Außerordentlich problematisch sind Knochenmarksmetastasen, die das blutbildende Knochenmark angreifen und zerstören. Dies kann zu schwerwiegenden Störungen der Blutbildung mit Blutarmut, Infektneigung und vermehrten Blutungen führen. Diese Art der Knochenmetastasen ist schwer zu behandeln, oft kann nur versucht werden, die fehlenden Blutkomponenten zu ersetzen und einen Infektionsschutz durchzuführen.



Links eine Übersichtsaufnahme eines 68-Gallium DOTA-TATE Somatostatinrezeptor PET/CTs und rechts die Darstellung einer knochenbildenden Metastase im CT (oben) und in der Fusion von PET und CT (unten).



Im CT nicht erkennbare Metastasen der Wirbelsäule (links) und der Rippe (rechts) werden im den fusionierten Bildern eines PET/CTs erkennbar (68-Gallium DOTA-TATE Somatostatinrezeptor PET/CT).



PD Dr. C. Auernhammer

Wie werden Knochenmetastasen andernorts behandelt. Wir haben eine kleine Umfrage gestartet und können Ihnen hier die Meinung von PD Dr. C. Auernhammer, Oberarzt der Klinik II, Med. Klinik II, Campus Grosshadern, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München wiedergeben. In dieser Abteilung werden Knochenmetastasen im Rahmen der Ga-DOTATATE-PET/CTs als Zufallsbefund detektiert und sind meist osteosklerotisch, also knochenbildend. Eine gezielte Suche nach Knochenmetastasen mittels Knochenszintigramm wird nicht durchgeführt. Nach der Detektion von Knochenmetastasen werden Bisphosphonate - Bondronat 6mg oder Zometa 4 mg alle 4 Wochen plus Calcium/VitD gegeben. Vorher wird eine Zahnstatus erhoben und eine Aufklärung über Risiko der Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie in 1 - 10 % aller Fälle und über nicht zugelassene Indikation bei dieser Tumorentität durchgeführt. Grössenstabile Knochenmetastasen als alleinige extrahepatische Tumormarklast sind bei niedrigem Ki-67 kein Argument gegen lokal-ablative Massnahmen an der Leber und für sich alleine noch keine Indikation für eine systemische PRRT. Allerdings weisen viele der Patienten dann ja auch zusätzlich andere extrahepatische Herde, z.B. LK-Metastasen auf und werden dann doch systemisch therapiert. Eine lokale externe Strahlentherapie nur bei Schmerzen trotz Bisphosphonattherapie oder bei Fraktur- gefahr durchgeführt. ■

Therapie schmerzhafter Knochenmetastasen mit Radionukliden (Samarium-153 ETMP)

Bei vielen Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen werden Knochenmetastasen festgestellt. Gelegentlich sind sie Ursache für starke Schmerzen, so dass es zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt.

WORAUF BERUHT DAS WIRKPRINZIP DER RADIONUKLIDTHERAPIE?

Die Radionuklidtherapie mit markierten Bisphosphonaten ist eine Form der nuklearmedizinischen Strahlentherapie mit offenen radioaktiven Substanzen, die darauf basiert, dass osteotrope Radiopharmazeutika, d. h. Substanzen, die sich spezifisch im proliferierenden Knochengewebe anreichern, dem Patienten intravenös verabreicht werden und eine innere Bestrahlung osteoblastischer Metastasen bewirken.

Mit dem WHO-Stufenschema zur Schmerzbehandlung von Tumorpatienten können viele Patienten erfolgreich behandelt werden. Wann sollte man palliative Therapien, wie die Radionuklidtherapie einsetzen?

Die Radionuklidtherapie wird z.Zt. leider überwiegend im letzten Drittel der Stufenbehandlung eingesetzt. Sie ist jedoch besonders geeignet für Patienten, die ansonsten hohe Dosen an Morphinen (mit entsprechenden Nebenwirkungen) benötigen würden. Auch Patienten, bei denen die konventionelle analgetische Therapie oder die perkutane Strahlentherapie nicht zu einer ausreichenden Beseitigung der Schmerzen führt, kommen für die Radionuklidbehandlung in Betracht. Für Patienten, die mit einfachen

Analgetikakombinationen oder mit Morphinpräparaten in niedriger Dosierung schmerzfrei gehalten werden können, kommt diese Therapie nur in Ausnahmefällen in Frage.

Besonders erfolgreich werden osteoblastische Metastasen von Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinomen, aber auch von neuroendokrinen Tumoren mit der Radionuklidtherapie behandelt. Bei diesen Tumorarten, insbesondere bei Prostata- und Mammakarzinomen liegt die Erfolgsquote (Schmerzfreiheit oder erhebliche Abnahme der Schmerzen, z.T. über viele Monate) bei etwa 70 bis 85 Prozent.

Bei neuroendokrinen Karzinomen kommt diese Behandlung vor allem für Patienten in Frage, bei denen nach Radiorezeptortherapie rezeptor-negative, schmerzhafte osteoblastische Metastasen vorliegen.

HAT DIE RADIONUKLIDTHERAPIE BEI KLEINEREN METASTASEN AUCH KURATIVE EFFEKTE?

Das primäre Ziel der Radionuklidtherapie ist derzeit der palliative analgetische Effekt und nicht die direkte tumorreduktive Behandlung von Metastasen. Es gibt Berichte, dass wiederholte Applikationen von betastrahlenden Radionukliden zu einer Remission von Metastasen führten und dass bei Patienten, die mit hohen Radionuklidaktivitäten behandelt wurden, ein Abfall der Tumormarker beobachtet wurde. Allerdings wird die Prognose der meisten Karzinompatienten durch parenchymatöse Metastasen (z.B. in der Leber) und nicht entscheidend durch die Knochenmetastasen bestimmt. Diese sind jedoch eine wesentliche Ursache für Schmerzen und die Einschränkung der Lebensqualität. Es stirbt kaum jemand an Knochenfrakturen, sondern eben an hepatischen, pulmonalen oder zerebralen Organmetastasen, die mit dieser Therapie nicht erfasst werden. Die Radionuklidtherapie kann aber möglicherweise zu einer Verlangsamung der Tumorprogression, bei einigen Patienten auch zu einer partiellen Remission von ossären Metastasen, besonders nach hohen Radionuklid Dosen führen.

KANN MAN DIE PALLIATIVE RADIONUKLIDTHERAPIE MIT ANDEREN TUMORBEHANDLUNGEN KOMBINIEREN?

Das ist ohne weiteres möglich. Es bietet sich insbesondere an, die Radionuklidtherapie mit der perkutanen Strahlentherapie zu kombinieren. Die Photonen-therapie hat ihre Stärken in der Behandlung von isolierten Metastasen, insbesondere von osteolytischen Herden, die mit einer Frakturgefährdung einhergehen. Die Radionuklidtherapie eignet sich hingegen als primär systemischer Therapieansatz hervorragend für die Behandlung multipler Metastasen. Auch die Radiorezeptortherapie, eine niedrigdosierte Chemotherapie und natürlich jede Form von Bio- oder Schmerztherapie kann mit der Radionuklidtherapie kombiniert werden. Entscheidend ist eine ausreichende Knochenmarksreserve (insbesondere Thrombozytenzahlen $>100.000/\mu\text{l}$) und eine ausreichende Nierenfunktion.

EIGNEN SICH AUCH PATIENTEN MIT GEMISCHT OSTEOBLASTISCHEN UND OSTEO- LYTISCHEN KNOCHENMETASTASEN FÜR DIE RADIONUKLIDTHERAPIE?

Entscheidend ist das Verhalten des Radiopharmazeutikums, das zuvor anhand einer Fluorid-PET/CT oder auch einer einfachen Knochenszintigraphie überprüft werden kann. Bei der Skelettszintigraphie werden die gleichen oder sehr ähnliche Bisphosphonate eingesetzt, die dann auch mit Betastrahlern markiert zur Therapie verwendet werden. So kann vorher durch PET/CT oder eine Szintigraphie überprüft werden, inwiefern eine ausreichende Anreicherung des Radiopharmazeutikums in den Metastasen vorliegt, was die eigentliche Rationale für die Therapie ist. Man sollte dabei „szintigraphisch osteoblastische Metastasen“ nicht mit dem verwechseln, was im Röntgenbild als „osteoblastisch“ oder „osteolytisch“ beschrieben wird. Viel häufiger liegen gemischte Metastasen vor, die zu einer ausreichend hohen Radionuklidanreicherung führen, auch wenn im Röntgenbild eine partielle Osteolyse beschrieben wird.

WIE WIRD DIE BEHANDLUNG PRAKTISCH DURCHGEFÜHRT?

Die Behandlung kann ambulant (auf Überweisung) oder stationär erfolgen und besteht in einer einmaligen, nicht schmerzhaften intravenösen Injektion in eine Armvene. Ein „Therapie-Scan“ mit der applizierten Aktivität erfolgt am nächsten Tag.

Blutbildkontrollen sind in den nächsten 8-12 Wochen etwa alle 14 Tage notwendig, diese können durch den Hausarzt/Onkologen erfolgen. Eine Therapieverlaufskontrolle (Fluorid-PET/CT oder Knochenszintigramm) erfolgt etwa 3 bis 4 Monate nach Behandlung.

ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Die Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen wird bereits seit ca. 60 Jahren eingesetzt und gehört zu den bewährtesten nuklearmedizinischen Therapien. Zu Beginn wurden überwiegend Substanzen wie Strontium-89 Chlorid verwendet, das eine lange Halbwertszeit von etwa 50 Tagen aufweist und keine Gammastrahlung emittiert. Mit Hilfe der Gammastrahlung wird aber die Verteilung und die Dosimetrie der Therapeutika in vivo, also im Patienten, erst ermöglicht. Im letzten Jahrzehnt wurden Substanzen wie Samarium-153-EDTMP oder Rhenium-186-EHDP entwickelt, die es gestatten, unter bzw. nach der Therapie Szintigraphie durchzuführen. So kann man die Distribution nach Applikation genau überprüfen. Diese Substanzen haben außerdem wesentlich kürzere Halbwertszeiten, als das Strontium-89-Chlorid. Die Wirkung von Samarium-153-EDTMP oder Rhenium-186-EHDP tritt schneller (innerhalb von Tagen) ein, auch ist eine Wiederholung möglich. Man muss allerdings einschränkend sagen, dass sich sämtliche, heute eingesetzten radionuklidmarkierten Biphosphonate nicht nur spezifisch in Metastasen anreichern, sondern – wenn auch in deutlich geringerem Maße – auch im normalen Knochen. Trotzdem ist die Radionuklidtherapie derzeit eine der effizientesten palliativen Therapien zur Behandlung von multiplen schmerzhaften Knochenmetastasen, deren früherer Einsatz oftmals wünschenswert wäre.

Neue Radionuklide und Tracer, wie Zinn-117m DTPA werden derzeit bereits in einigen onkologischen Zentren eingesetzt und zeichnen sich durch eine deutlich geringere (oder fehlende) Belastung des normalen Knochenmarks aus. Auch in der Zentralklinik Bad Berka wird Sn-117m DTPA voraussichtlich bald zur Verfügung stehen. ■

*Prof. Dr. med. Richard P. Baum
Chefarzt der Klinik für Nuklearmedizin / PET-Zentrum
info@rpbaum.de*

Informationen zur Radiorezeptor-Tumorthherapie (RRT)

WAS SIND NEUROENDOKRINE TUMORE?

Neuroendokrine Zellen befinden sich zur Produktion verschiedener Hormone in jedem menschlichen Körper. Für eine erforderliche Zellerneuerung kommt es in bestimmten Zeitintervallen zur Zellteilung. Diese Teilung kann (beispielsweise bei geschwächtem Immunsystem) zur Fehlbildungen neuer Zellen führen, die sich infolge veränderter Erbinformationen häufiger teilen und sich somit unter Verdrängung gesunder Zellen zu einem neuroendokrinen Tumor entwickeln. Gegenüber anderen Tumorarten (Karzinomen) haben neuroendokrine Tumore meistens ein deutlich langsames Wachstumsverhalten.

Häufig bilden neuroendokrine Tumorzellen auch Hormone (z.B. Serotonin). Die dadurch entstehende Symptomatik (Karzinoid-Syndrom) können sein: Rötung des Kopf- und Halsbereichs (Flush), Durchfall, Alkoholunverträglichkeit, Hautveränderungen, asthmaähnliche Beschwerden und u.v.a.m.

WIRKUNGSWEISE DER RADIO-REZEPTOR-THERAPIE

An der Oberfläche neuroendokriner Tumore befinden sich in hoher Zahl spezielle Somatostatin-Rezeptoren. Diese Rezeptoren („Haftstellen“) wirken auf das Hormon Somatostatin (SMS) wie ein Magnet. Hat ein Hormon am Rezeptor andockt, werden über diesen Informationen an die neuroendokrine Zelle weitergegeben. Nachdem eine dem Hormon Somatostatin ähnliche Substanz (ein Peptid) pharmazeutisch herstellbar ist, nutzt man diese Peptid als Träger für radioaktive Partikel (Yttrium-90 oder Lutetium-177), die dann gleichfalls innerhalb weniger Minuten nach der Injektion an die Rezeptoren der neuroendokrinen Tumorzellen andocken, über Tage dort verbleiben, die Tumorzellen bestrahlen und dadurch vernichten (s. Schema).

BESCHREIBUNG DES THERAPIEABLAUF

Vor der Therapie muss mittels einer SMS-Rezeptor-PET/CT die Indikation zur Durchführung einer Radio-Rezeptor-Therapie überprüft werden (Dauer: ein Tag, kann vorstationär oder ambulant in der Zentralklinik Bad Berka erfolgen). Bei positivem Ergebnis wird die Therapie stationär durchgeführt. Sie dauert mit den notwendigen Voruntersuchungen (Nieren-Szintigraphie, PET/CT, evtl. MRT, Endoskopie u.a.) etwa 5 Tage und kann je nach Erfordernis in größeren Zeitabständen (nach 3 bis 4 Monaten) wiederholt werden (insgesamt bis zu 6-8 Kurse über mehrere Jahre).

Die Therapiesubstanz wird langsam als Infusion über ca. 15 Minuten intravenös verabreicht. Zur Vermeidung einer Schädigung der Nieren, die die radioaktive Therapiesubstanz ausscheiden, werden diese im unmittelbaren Zeitraum vor und nach der Injektion durch Aminosäure-Infusionen und spezielle Gelatine-Lösungen (Gelafusal) geschützt.

Nach der Injektion werden in der Regel durch szintigraphische Ganzkörperaufnahmen, die während des stationären Aufenthalts täglich wiederholt werden, Kontrollen zur Speicherintensität im Tumor sowie zum Abbau der Therapiesubstanz im übrigen Körper durchgeführt. In der Zeit des stationären Aufenthaltes und in den Tagen danach wird eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme (2,5-4 Liter täglich) empfohlen.

Das Therapieergebnis wird nach ca. 3-4 Monaten durch eine erneute SMS-Rezeptor-PET/CT kontrolliert. In der Zwischenzeit ist eine Betreuung durch den Hausarzt oder Onkologen am Wohnort (2- bis 4-wöchentliche Laborkontrolle der Nieren- und der Leberwerte sowie des Blutbildes) notwendig.

NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE

Allgemein wird die Therapie ohne bzw. ohne wesentliche Nebenwirkungen toleriert.

Folgende Nebenwirkungen sind möglich (müssen jedoch nicht auftreten):

- Sehr selten können allergische Reaktionen unter der Verabreichung auftreten
- Kopfschmerzen, Übelkeit (über Minuten bis zu 2 Tagen anhaltend)
- Müdigkeit (über Tage bis zu 3 Wochen anhaltend)
- Erhöhte Flush-Symptomatik (oft Anzeichen einer Tumorantwort)
- Längerfristig wurden nach Jahren und bei hochdosierter Behandlung Nierenschäden bis hin zur Dialysepflichtigkeit beschrieben. Unter Einsatz von Aminosäuren (die Infusion wird bis auf gelegentlich auftretende Übelkeit oder Brechreiz ohne Nebenwirkung gut vertragen) und Gelafusal sind bisher bei Patienten mit normaler Nierenfunktion vor der Therapie keine wesentlichen Nierenschädigungen aufgetreten.
- Insbesondere bei Patienten mit Knochenmetastasen kann es zu einer Reduzierung der weißen bzw. roten Blutzellen oder der Blutplättchen kommen, die sich aber meist innerhalb weniger Wochen regenerieren.

ERFOLGE MIT DIESER THERAPIE

Die Ergebnisse des Krebszentrums in Rotterdam (publiziert von Dr. D. Kwekkeboom im Journal of Clinical Oncology 2008) ergaben, dass bei der Behandlung mit [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate (Lu-TATE) nur geringe Nebenwirkungen auftreten. Die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben sind vorteilhaft im Vergleich zu der begrenzten Zahl an sonstigen Therapiemöglichkeiten. Verglichen mit historischen Kontrollen, ergibt sich durch die Radiorezeptorthherapie ein Vorteil im Gesamtüberleben von mehreren Jahren (mediane Überlebenszeit 46 Monate bei n=315 Patienten mit GEP-Tumoren). In unserem eigenen Krankengut (n=415 analysierte Patienten) beträgt die mediane Überlebenszeit nach Beginn der Radiorezeptorthherapie 59 Monate. Die Ansprechrate auf die Therapie liegt insgesamt bei über 90 %, bei nahezu allen Patienten mit Tumorstadium kann das weitere Fortschreiten (Progression) verhindert werden und bei vielen Patienten kommt es zu einer lang andauernden Tumorrückbildung (Remission), vereinzelt auch zu einer vollständigen Heilung (Kuration). ■

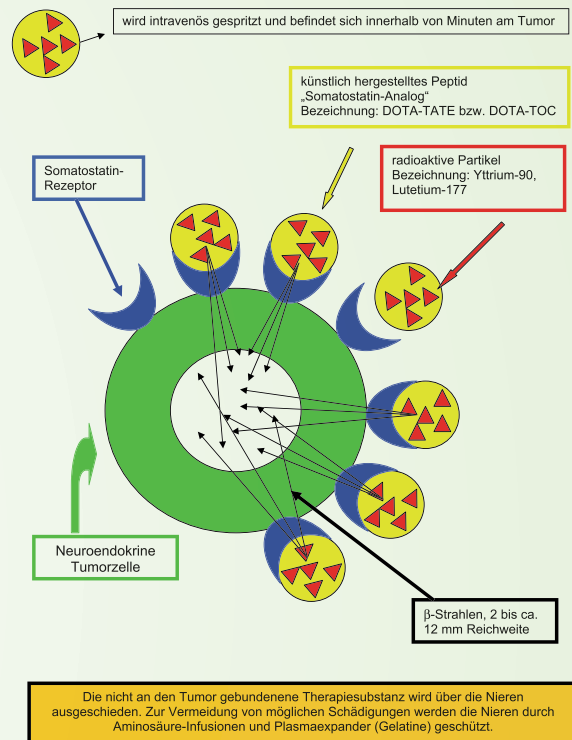
NET Termine

Freitag, 23. Oktober 2009

Regionalgruppe Rhein-Neckar
Erstes Treffen am 23.10.2009 in Heidelberg
Universitätsklinik Heidelberg
Seminarraum (Nähe Hörsaal) Innere Medizin
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
Zeit: 18:00 Uhr

Freitag, 30. Oktober 2009

Regionalgruppe Thüringen
Erstes Treffen am 30.10.2009 in Bad Berka
Zentralklinik Bad Berka
Seminarraum Konferenzraum Ost
Zeit: 17:00 – 19:00 Uhr



Radio-Rezeptor-Tumortherapie (RRT)

Schematische Darstellung der peptidvermittelten Bestrahlung neuroendokriner Tumore

Samstag, 14. November 2009

11. Berliner Informationstag für Patienten mit NET
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum Medizinische Klinik m. S.
Hepatologie und Gastroenterologie & Interdisziplinäres
Stoffwechsel - Centrum/Endokrinologie, Diabetes und
Stoffwechsel
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
anschließend: Mitgliederversammlung der BS-NET e. V.

Kontakt & Impressum

Zentralklinik Bad Berka GmbH
Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka

PD Dr. Dieter Hörsch
Dr. P. Grabowski

Robert-Koch Allee 9
99437 Bad Berka

TELEFON: 036458-52600

TELEFAX: 036458-53535

EMAIL: gast@zentralklinik-bad-berka.de

INTERNET: www.zentralklinik-bad-berka.de

Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine sind herzlich willkommen.