

Diplomarbeit

**Progressionsbeurteilung bei metastasierten
neuroendokrinen Neoplasien mit bildgebenden
und biochemischen Verfahren**

eingereicht von

Florian Keplinger

Geb.Dat.: 21.01.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von

Dr. Walter Spindelböck

Ao.Univ.Prof.Dr. Rainer W. Lipp

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 26.03.2014

Keplinger Florian

Danksagungen

Ich bin mehreren Menschen zum Dank verpflichtet. Besonders hervorheben möchte ich Frau OÄ. Dr. Patrizia Kump, Univ. Prof. Dr. Rainer Lipp, Ass. Dr. Walter Spindelböck, Ass. Dr. Daniel Heber, Frau Prof. Dr. Aschauer und Frau Ass. Dr. Wießpeiner. Sie alle haben mich auf dem oftmals steinigen Weg bis zur fertigen Arbeit sowohl in organisatorischen als auch fachspezifischen Fragestellungen hervorragend betreut. Sie alle haben mein Interesse an der Inneren Medizin und an den weiteren mit der Erstellung der Arbeit verbundenen Fächern geweckt und dadurch auch meine Motivation zur wissenschaftlichen Forschung gefördert.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich an meine Eltern, die mir eine finanziell unbeschwerte und schöne Studienzeit ermöglicht haben und immer eine wichtige Stütze in dieser Zeit waren. Der Dank richtet sich auch an meine Freundin, die mich immer mit aufmunternden Worten unterstützt hat und Verständnis für die zahlreichen Lern- und Arbeitsstunden aufbrachte.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
1 Abkürzungsverzeichnis.....	6
2 Tabellenverzeichnis.....	9
3 Abbildungsverzeichnis.....	13
4 Zusammenfassung.....	14
5 Abstract.....	16
6 Teil A Einleitung	17
6.1 Einführung.....	17
6.2 Geschichte der Klassifikation des neuroendokrinen Tumors	19
6.3 Epidemiologie.....	24
6.4 Übersicht über die neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems.....	27
6.5 Klinische Präsentation neuroendokriner Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems.....	33
6.5.1 Allgemeine Aspekte.....	33
6.5.2 Spezielle klinische Syndrome und Erscheinungsformen.....	34
6.5.2.1 Das Karzinoidsyndrom	34
6.5.2.2 Die Karzinoidkrise	34
6.5.2.3 Die Karzinoid Herzerkrankung.....	35
6.5.2.4 Die Peritonealkarzinose bei neuroendokrinen Tumoren	36
6.6 Diagnose von neuroendokrinen Tumoren des gastro- enteropankreatischen Systems.....	36
6.6.1 Biochemische Marker.....	36
6.6.1.1 Chromogranin A.....	37
6.6.1.2 5-Hydroxyindolylessigsäure.....	39
6.6.1.3 Diagnose des Insulinoms	40
6.6.1.4 Diagnose des Zollinger- Ellison Syndroms	40

6.6.1.5	Neuron- spezifische Enolase (NSE)	41
6.6.1.6	Gewebemarker.....	41
6.6.2	Bildgebende Vefahren.....	42
6.6.2.1	Computertomographie.....	43
6.6.2.2	Magnetresonanztomographie.....	44
6.6.2.3	Vergleich von CT und MRT	45
6.6.2.4	Ultraschall (US), endoskopischer US (EUS), intraoperativer US (IOUS) und kontrastmittelverstärkter US (CEUS).....	45
6.6.2.5	Somatostatinrezeptorszintigraphie	46
6.6.2.6	Positronen-Emissions-Tomographie.....	49
6.7	Therapie neuroendokriner Tumoren	54
6.7.1	Chirurgische Therapie	54
6.7.2	Medikamentöse Therapie.....	56
6.7.2.1	Somatostatinanloga	56
6.7.2.2	Interferone.....	57
6.7.2.3	Chemotherapeutika.....	59
6.7.2.4	Targeted Therapy.....	61
6.7.3	Nuklearmedizinische Verfahren.....	63
6.7.3.1	Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie	63
6.7.4	Interventionelle radiologische Verfahren.....	66
6.7.4.1	Embolisationsverfahren.....	66
6.7.4.2	Radiofrequenzablation	67
6.7.4.3	Kryotherapie.....	68
6.8	Der metastasierte neuroendokrine Tumor	69
6.8.1	Allgemeines	69
6.8.2	Lebertransplantation.....	72
7	TEIL B - MATERIAL und METHODEN	73
7.1	Allgemein	73
7.2	Radiologische Neuauswertung.....	74

7.3	Nuklearmedizinische Auswertung.....	76
7.3.1	¹⁸ F-DOPA-PET Auswertung	76
7.3.2	Neuauswertung der Somatostatin-Rezeptor Szintigraphien (SRS).....	77
7.4	Laborchemische Auswertung	79
7.5	Statistische Analyse	80
7.6	Ethikvotum	81
8	TEIL C – ERGEBNISSE	81
8.1	Epidemiologie, Organlokalisierung und funktionelle Aktivität	81
8.2	Therapeutische Maßnahmen.....	84
8.3	Datenauswahl und -Ermittlung	85
8.4	Auswertung	88
9	TEIL D – DISKUSSION	97
10	Literaturverzeichnis.....	100

1 Abkürzungsverzeichnis

APUD	Amine precursor uptake and decarboxylation cell
β-FGF	Basic fibroblast growth factor
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CCK	Cholecystokinin
CD	Cluster of differentiation
CgA	Chromogranin A
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
DOTATATE	DOTA-(Tyr ³)Octreotat
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)octreotid
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EGF	Epidermal growth factor Rezeptor
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDOPA	6-Fluoro-(¹⁸ F)-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose
FGF- β	Fibroblast growth factor β
FSH	Follikelstimulierende Hormon
⁶⁸ Ga	Gallium-68
GEP-System	Gastroenteropankreatisches System
GLP1R	Glucagon-like-Peptid 1 Rezeptor
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
HPF	High Power Fields
5- HTP	5-Hydroxy-L-Tryptophan
IGF	Insulin like growth factor
IOUS	Intraoperativer Ultraschall

k.A.	keine Angabe
LH	Luteinisierende Hormon
L-DOPA	L-Dihydroxyphenylalanine
LTX	Lebertransplantation
MAO-Inhibitor	Monoaminoxidase-Inhibitor
MAP-Kinase	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MDCT	Multidetektor Computertomographie
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
MIBG	Metaiodobenzylguanidine
MOR	μ -opioid receptors
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumoren
NSE	Neuron-spezifische Enolase
PACAP	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
Par.Rem.	Partielle Remission
PD	Progressive disease
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-Zeit	Postinjektionszeit
PNET	Pankreatischer neuroendokriner Tumor
PPI	Protonenpumpeninhibitor

PR	Partielle Remission
PRRT	Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of Interest
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SD	Stable disease
SPECT	Single photon emission computed tomography - Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SRS	Somatostatinrezeptorszintigraphie
SSA	Somatostatinanalogon
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatinrezeptor
Stab. Dis.	Stable Disease
TAE	Transkatheter arterielle Embolisation
TACE	Transkatheter arterielle Chemoembolisation
^{99m} Tc	metastabiles Technetium-99
TGF α	Transforming growth factor alpha
TGF β	Transforming growth factor beta
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTF1	Thyroidale Transkriptionsfaktor 1
¹¹¹ In	Indium 111
US	Ultraschall
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organization
ZES	Zollinger-Ellison Syndrom

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierungsbegriffe nach <i>Salazar et al.</i> ¹³ NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom.....	22
Tabelle 2: WHO Klassifizierung von neuroendokrinen Neoplasien auf der Basis des Gradings nach <i>Anlauf</i> ¹⁶ und <i>Klöppel</i> ¹⁷ . NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom. HPF, High Power Field.	23
Tabelle 3: Offizielle Nomenklatur und Klassifikation neuroendokriner Tumoren. Modifiziert nach <i>Klimstra et al.</i> ¹⁵ GEP-NET, Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor. ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society. WHO, World Health Organization.	24
Tabelle 4: Primärlokalisierung neuroendokriner Tumoren nach <i>Begum et al.</i> ¹ , <i>Modlin et al.</i> ⁵ , <i>Niederle et al.</i> ²⁰ . Zusammenstellung aus verschiedenen Studien aus den USA, Deutschland und Österreich. NET, Neuroendokriner Tumor. SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results. k.A, keine Angabe.....	25
Tabelle 5: NEN des GEP-Systems modifiziert nach <i>Irvin et al.</i> ⁵ , <i>Klöppel et al.</i> ⁷ , <i>Falconi et al.</i> ¹⁴ , <i>Öberg</i> ¹⁸ , <i>Klöppel</i> , <i>Scherübl</i> ²⁴ , <i>Pape et al.</i> ²⁵ , <i>Jensen et al.</i> ²⁶ NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom. ECL-Zellen, Enterochromaffine-like cells. MEN, Multiple endokrine Neoplasie.....	33
Tabelle 6: Tumormarker nach <i>Modlin et al.</i> ⁵ und <i>Modlin, Öberg</i> ¹⁰ CgA, Chromogranin A. NSE, Neuron-spezifische Enolase. CCK, Cholecystokinin. TGF, Transforming growth factor. VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor. EGF, Epidermal growth factor Rezeptor. IGF, Insulin like growth factor. SST, Somatostatin. Rez, Rezeptor. VIP, Vasoaktives intestinales Peptid. PACAP, Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.	42
Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate des CTs bei NEN nach ENETS Guidelines nach <i>Sundin et al.</i> ⁷³ NEN, Neuroendokrine Neoplasie.	44
Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate des MRT bei NEN nach ENETS Guidelines nach <i>Sundin et al.</i> ⁷³ NEN, neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe.	45
Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate von US, EUS, IOUS und CES nach ENETS Guidelines nach <i>Sundin et al.</i> ⁷³ NEN, Neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe. US, Ultraschall. EUS, Endoskopischer Ultraschall. IOUS, Intraoperativer Ultraschall. CEUS, Contrast-enhanced ultrasound.	46
Tabelle 10: Verwendete Chemotherapeutika, deren möglichen Kombinationen und Hauptanwendungsgebiete modifiziert nach <i>Caplin et al.</i> ²¹ , <i>Eriksson et al.</i> ⁴³ , <i>Droz et al.</i> ⁴⁵ ,	

<i>Nilsson et al.</i> ⁴⁶ , <i>Jensen et al.</i> ⁴⁷ , <i>Ramage et al.</i> ⁴⁸ , <i>Ruszniewski et al.</i> ⁴⁹ , <i>Eriksson et al.</i> ⁵⁰ NEN, Neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe.....	60
Tabelle 11: Target-Therapy Therapeutika nach <i>Yao und Xie</i> ⁵² PNET, Pankreatischer neuroendokriner Tumor. PDGFR, Platelet-derived growth factor receptor. VEGFR, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor. VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor. SST, Somatostatin. IGF, Insulin like growth factor. mTOR, Mammalian Target of Rapamycin.	62
Tabelle 12: Studienergebnisse zum Einsatz von ⁹⁰ Y- DOTATOC nach <i>Krenning et al.</i> ⁵⁵ CR, Complete Remission: kein Hinweis auf die Erkrankung	65
Tabelle 13: Studienergebnisse zum Einsatz von ¹⁷⁷ Lu- DOTATATE nach <i>Krenning et al.</i> ⁵⁵ CR, Complete Remission: kein Hinweis auf die Erkrankung	65
Tabelle 14: Fernmetastasen in Abhängigkeit von NEN Primärlokalisierung bei Diagnosestellung. Daten für Europa und USA nach <i>Pavel et al.</i> ⁶⁶ NEN, Neuroendokrine Neoplasie. 70	
Tabelle 15: Follow-up Management bei metastasierten NEN nach <i>Pavel et al.</i> ⁶⁶ Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA. NEN, Neuroendokrine Neoplasie. NEC, Neuroendokrines Carcinom. CgA, Chromogranin A. CT, Computertomographie. MRT, Magnetresonanztomographie. PET, Positronen-Emissions-Tomographie. ⁶⁸ Ga SSA, Gallium-68 Somatostatinanalogon.	71
Tabelle 16: Zusammenfassung der RECIST 1.1 Kriterien. CR, Complete Remission. PR, Partial Response. SD, Stable Disease. PR, Progressive Disease.	75
Tabelle 17: Tumorcharakteristika des Patientenguts. Von 17 Patienten wiesen 9 Patienten (53%) die Primärlokalisierung des Tumors im Dünndarm auf, 4 (23%) im Pankreas, 2 (12%) in der Lunge, 1 (6%) im Coecum und 1 (6%) mit unbekanntem Primum. Die Metastasierungsrate betrug 100%. Insgesamt zeigten 9 Patienten Metastasen in mehr als einem Organ, wobei der Großteil der Filiae in der Leber zu finden war. 8 von 11 Tumoren zu denen Angaben der Funktionalität vorhanden waren wurden als funktionell aktiv beschrieben. CUP, Cancer of unknown origin. HPF, High power field. G, Grading.	84
Tabelle 18: Therapien des Patientenkollektivs. TACE, Transarterielle Chemoembolisation. LTX, Lebertransplantation.	85
Tabelle 19: Übersicht über Patienten und durchgeführte Untersuchungen mit dem jeweiligen zeitlichen Abstand der Einzeluntersuchungen. Insgesamt wurden 49 konventionelle Bildgebungen (31 CT-Aufnahmen), 48 SRS, 43 18F-DOPA-PET und 40 CgA Laborbefunde in die Studie aufgenommen und bewertet. MR, Magnetresonanztomographie.	

CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.	88
Tabelle 20: Zeitabstandskategorien und Verteilung der Untersuchungsintervalle auf diese Kategorien. m, Monate.	88
Tabelle 21: Modifizierte RECIST-Werte für alle Untersuchungsmodalitäten und alle Nachfolgeuntersuchungen. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.	89
Tabelle 22: Übersicht der Verteilung der modifizierten RECIST-Werte auf die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Progr, Progression. Stab. dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.	90
Tabelle 23: Cohen's Kappa für alle Patienten bezogen auf MR/CT für die Zeitabstandskategorien mit mehr als 5 (n>5) Untersuchungen. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.	91
Tabelle 24: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für alle Patienten für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....	91
Tabelle 25: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für alle Patienten für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....	92
Tabelle 26: Cohen's Kappa für Patienten mit Midgut NEN bezogen auf MR/CT für die Zeitabstandskategorien mit mehr als 5 (n>5) Untersuchungen. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie.....	92
Tabelle 27: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie.	

MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....93

Tabelle 28: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....94

Tabelle 29: Cohen's Kappa für Patienten mit funktionell aktiven NEN bezogen auf MR/CT für die Zeitabstandskategorien mit mindestens 5 (n≥5) Untersuchungen. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie.....94

Tabelle 30: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für Patienten mit funktionell aktiven NEN für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....95

Tabelle 31: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MR/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.....96

3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Beispielbild einer kontrastmittelgestützten Computertomographie: Mehrere kontrastmittelaufnehmende, fokale parenchymeretzende Läsionen in der Leber. Die beschriebenen Läsionen erscheinen in der radiologischen Darstellung hyperdens.76
- Abbildung 2: Beispielbild einer Magnetresonanztomographie: Als Kontrastmittel wurde „Primovist“ verwendet. Die deutlich sichtbaren Leberläsionen nehmen nicht am Leberstoffwechsel teil und erscheinen deshalb hypointens.76
- Abbildung 3: Beispielbild einer Somatostatinrezeptorzintigraphie des Abdomens. Am linken Bild die anteriore Ansicht mit 3 markierten „Regions of Interest (ROI)“ in der Leber. Rechts die posteriore Ansicht. ROI Nummer 8 zeigt die Referenz ROI im gesunden Gewebe der Leber. 78
- Abbildung 4: Statistische Auswertung des Rezeptorprofils der SRS von Abbildung 3. In der gelben Markierung ist der verwendete „Average“ Wert zu sehen.....78
- Abbildung 5: SRS Auswertung mit Excel® (Microsoft Office Excel, USA, Redmond) für Patient 10. In der Zeile zur „Untersuchung 1“ ist in der Spalte „Messwert“ jeweils der „Average“ Wert aus dem Rezeptorprofil in Abbildung 4 übernommen worden. Der „Average“ Wert der Referenz ROI 8 in Abbildung 4 wird in die Spalte „Referenz ROI Avg Leber“ eingetragen. In der Spalte „Norm“ wird das Ergebnis von „Messwert“ durch „Referenz ROI Avg Leber“ berechnet. Avg, Average. Änd [%], Änderung des normierten Average Werts zur vorhergehenden Untersuchung in Prozent.79
- Abbildung 6: Auswahl des vorselektionierten Patientenkollektivs. Für die Auswertung der Studie konnten Daten von 17 Patienten verwendet werden. Pat, Patienten/innen. MR, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-DOPA-PET, 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.82
- Abbildung 7: Lokalisationsverteilung des Primärtumors beim Patientenkollektiv. CUP, Cancer of unknown primary.....84

4 Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten zur Feststellung der Progression von Metastasen neuroendokriner Neoplasien unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Insbesondere soll der Frage nachgegangen werden, ob DOPA-PET im Vergleich zur konventionellen Bildgebung (MRT/CT) die Progression früher anzeigt.

Methoden: Insgesamt wurden Untersuchungsdaten von 17 NEN Patienten retrospektiv ausgewertet, zu modifizierten RECIST-Werten verdichtet und statistisch verglichen. Um Unterschiede zwischen der Gesamtgruppe und jenen Patienten mit Midgut NEN feststellen zu können, wurden diese 10 Patienten in der Subgruppe „Midgut NEN“ zusammengefasst. Ebenso wurde eine Untergruppe für Patienten mit funktionell aktiven NEN gebildet. Zur Überprüfung der Übereinstimmung der Ergebnisse der konventionellen Bildgebung (MRT/CT) mit jenen der anderen Untersuchungsmodalitäten SRS, DOPA-PET und CgA wird jeweils der Cohen's Kappa Wert berechnet.

Ergebnisse: Aus der Zusammenstellung der verfügbaren Patientendaten ergaben sich 32 relevante Nachfolgeuntersuchungen, die für die Progressionsbeurteilung herangezogen wurden. Um zeitliche vergleichbare Untersuchungsabstände zusammenzufassen, wurden die Untersuchungen in Zeitabstandskategorien von je 6 Monaten eingeteilt. Nur für die Kategorien 2 (7 – 12 Monate) und 3 (13 – 18 Monate) ergaben sich eine statistisch auswertbare Anzahl von Fällen, nämlich 16 und 11 Fälle. Insgesamt wurde Progression mit einer Häufigkeit von 41 (36,28%) und Partielle Remission/Stable disease von 72 (63,72%) festgestellt. Die Berechnung der Übereinstimmung der Untersuchungsmodalitäten mit MRT/CT zeigt für die Gesamtgruppe für SRS in den Zeitabstandskategorien 2 und 3 Cohen's Kappa Werte von 0,30 und 0,29 (Fair). In der Subgruppe „Midgut NEN“ ergab sich für die SRS 0,00 (nicht über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung) und 0,31. Die Subgruppe der Patienten mit funktionell aktiven NEN zeigte für die SRS für die Zeitabstandskategorien 2 und 3 Werte von 0,18 und 0,17. DOPA-PET zeigte in der Gesamtgruppe in denselben Zeitabstandskategorien Werte von 0,42 (Moderate) und 0,00. In der Subgruppe der „Midgut NEN“ zeigte sich ein ähnliches Bild mit Werten von 0,38 und 0,00. Keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung konnte für die Subgruppe mit funktionell aktiven NEN festgestellt werden (0,00). Cohen's Kappa für CgA wurde nur für die Gesamtgruppe ermittelt und zeigt mit Werten von 0,05 und 0,04 über beide Zeitabstandskategorien keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung mit MRT/CT.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ergibt sich, dass die SRS über beide Zeitabstandskategorien die beste Übereinstimmung mit der konventionellen Bildgebung

liefert. DOPA-PET zeigt für den kürzeren Untersuchungsabstand eine gute Übereinstimmung, für den längeren aber keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung. Für CgA kann für beide Zeitabstandskategorien keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung gefunden werden. Diese Ergebnisse zeigen für die vorliegenden Fälle, dass sich die Hypothese DOPA-PET zeige die Progression früher als MRT/CT an nicht gestützt werden kann und dass die Übereinstimmung verschiedener diagnostischer Methoden bei metastasierten NEN begrenzt ist.

5 Abstract

Objective: This study aimed to compare different imaging techniques and a biomarker to find the best method to detect progression in patients with NETs for metastases of neuroendocrine neoplasias with respect to the detection of progression. In particular we wanted to know whether DOPA-PET is a superior test method for the assessment of progression.

Methods: Data of 17 NET patients were evaluated retrospectively applying the RECIST criteria. Data of a subset of 10 „midgut NET“ patients was analysed separately to find out if there are differences compared to the whole sample of data. In the same way the subgroup of functionally active NET was analysed. Cohen's Kappa value is calculated to compare the agreement between the results given by SRS (somatostatin receptor scintigraphy), DOPA-PET and CgA (chromogranin A) with MRI/CT.

Results: The compilation of the available data resulted in 32 follow-up examinations which are the basis for the progression evaluation. Data were grouped into time categories of 6 months each to compare appropriate examinations intervals. Only the categories 2 (7 – 12 months) and 3 (13 – 18 months) contained enough cases for statistical analysis with 16 and 11 cases, respectively. In total progression was found in 41 (36%) and partial remission/stable disease in 72 (64%). The agreement evaluation of MRI/CT with SRS shows Cohen's Kappa values of 0.30 and 0.29 (fair) for the time categories 2 and 3 for the whole sample. The SRS for the subset of „midgut NET“ showed 0.00 (only accidental match) and 0.31. The subset of functionally active NET showed a poor agreement of 0.18 and 0.17 for both time categories. DOPA-PET showed in the same time categories values of 0.42 (moderate) and 0.00 for the whole sample. In the subset of „midgut NET“ DOPA-PET showed similar values 0.38 and 0.00. DOPA-PET results for the functionally active NEN subset showed only accidental match in the two time categories. Cohen's Kappa for CgA was calculated only for the whole sample with results of 0.05 and 0.04, showing only accidental match with MRI/CT.

Conclusion: SRS showed the best agreement with MRI/CT across both time categories. DOPA-PET showed the best agreement for the shorter time category, but for the longer one there is no agreement beside accidental match. For CgA no agreement, except accidental match was found for both time categories. In conclusion the hypothesis that DOPA-PET shows progression of metastases earlier than MRI/CT cannot be demonstrated by the data analysis done in this study and that the agreement of different diagnostic tools in metastatic NET is limited.

6 Teil A Einleitung

6.1 Einführung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind seltene Tumoren. Insgesamt machen diese Art der Neoplasien ca. 0.5 % aller Malignome aus.¹ Neuroendokrine Neoplasien gehen aus dem sogenannten disseminierten neuroendokrinen System hervor. Der Großteil der neuroendokrinen Tumoren ist im Bereich der Mukosa bzw. Submukosa des Bronchial- und Gastrointestinaltrakts lokalisiert.² Neuroendokrine Neoplasien (NEN) können benigne oder maligne sein und funktionell aktiv oder funktionell inaktiv sein.³

NEN sind typischerweise langsam wachsende Tumoren und verursachen eher unspezifische Symptome. NEN des Gastrointestinaltrakts präsentieren sich meist mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden und werden oft fälschlicherweise als Reizdarmsyndrom fehldiagnostiziert. Funktionell inaktive NEN des Pankreas treten klinisch meist erst durch Raumforderung in Erscheinung. Nicht-funktionelle NEN werden durch vage Symptompräsentation oft erst zufällig während Operationen mit anschließender pathologischer Abklärung entdeckt.³

Den Großteil der Neuroendokrinen Neoplasien machen sporadisch auftretende Tumoren aus. Über mögliche Risikofaktoren, die definitiv mit dem Auftreten von NEN assoziiert sind, weiß man derzeit nur wenig. Vermutet wird ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von NEN und dem Von-Hippel-Lindau Syndrom, tuberöse Sklerose und Neurofibromatose. Belegt ist jedoch, dass NEN im Zusammenhang mit genetisch vererbaren Syndromen gehäuft auftreten. In die Gruppe dieser Syndrome ist die Multiple endokrine Neoplasie (MEN) einzuordnen, wobei zwischen zwei Formen, MEN-1 und MEN-2, unterschieden wird. MEN-1 ist assoziiert mit einer Mutation im sogenannten „*menin* Gen“ und ist durch multiple Tumoren der Nebenschilddrüse, Hypophyse und des Pankreas charakterisiert.⁴ Deletionen und Mutationen des „*menin* Gens“ treten vor allem bei Tumoren des Vorderdarms auf. Menin ist hauptsächlich ein nukleäres Protein, aber ist auch bei sich teilenden Zellen im Zytoplasma zu finden, wo es mit anderen Proteinen interagiert und in die Transkriptionsregulierung, Genomstabilität und Zellteilung eingreift.⁵ Eine Mutation im „*RET proto-Onkogen*“ tritt im Zusammenhang mit einer MEN-2 auf. Bei einem MEN-2 Syndrom ist die Ausbildung von einem medullären Schilddrüsenkarzinom, einem bilateralen Phäochromozytom und eines Hyperparathyreoidismus typisch.⁴ Charakteristisch für NEN des Hinterdarms ist die Expression von Transforming growth factor alpha (TGF α) und dem Epidermal growth factor (EGF) Rezeptor.⁵

NEN sind dadurch gekennzeichnet, dass sie Vesikel bilden, welche sowohl für endokrine Zellen, als auch für neuronale Synapsen charakteristisch sind. Ein weiteres besonderes

Merkmal liegt darin, dass sie nicht wie früher vermutet neuroektodermalen Ursprungs sind, sondern sich aus dem endodermalen Abschnitt entwickeln.⁶ Die neuronalen Zellen sind in der Lage gewisse Proteine wie Synaptophysin, Neuron spezifische Enolase und Chromogranin A zu exprimieren. Diese Proteine können dann für die klinische und morphologische Diagnose von neuroendokrinen Tumoren verwendet werden.⁷

Einige neuroendokrine Tumoren sind in der Lage Neuroamine und Peptide zu produzieren und treten dadurch klinisch in Erscheinung (z.B. Karzinoidsyndrom). Viele sind jedoch funktionell inaktiv und präsentieren sich erst in einem späteren Stadium mit uncharakteristischen Symptomen.⁵

Die klinische Symptomatik wird im Wesentlichen von folgenden Entitäten beeinflusst:

- der Primärlokalisation
- dem Tumorstadium bei Erstdiagnose
- der proliferativen Aktivität
- der endokrinen Symptomatik.

Häufig findet man bei NEN eine lymphogene Metastasierung. Eine hämatogene Streuung wird in circa 50% der Patienten angegeben.¹

Ein weiteres Spezifikum neuroendokriner Tumoren ist die Expression von Somatostatinrezeptoren. Insgesamt werden fünf Untereinheiten (SST1- SST5) beschrieben. Sie alle binden natürliches Somatostatin-14 und -28 mit sehr hoher Affinität. Vor allem SST2 wird überdurchschnittlich in neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems (GEP) exprimiert. Diese Tatsache ist sowohl für die Visualisierung als auch für die Therapie nützlich.⁸

Der Großteil der neuroendokrinen Tumoren (ca. 66%) ist im gastro-entero-pankreatischen System lokalisiert. Ungefähr 31% der NEN sind im Bereich des bronchopulmonalen Systems zu finden. Von den ca. 66% der NEN, die sich im GEP-System befinden, sind die bevorzugten Lokalisationen mit 17,1% das Ileum, mit 16,3% das Rectum und mit 4,7% die Appendix.⁵

Neben den oben genannten häufigsten Lokalisationen treten NEN in der Nebenschilddrüse, Nebenniere, Hypophyse und in den C- Zellen der Schilddrüse auf.⁴

Trotz der Seltenheit neuroendokriner Tumoren steigt deren Zahl sowohl in Inzidenz und Prävalenz.

Nicht nur in der Primärlokalisierung und den möglichen Risikofaktoren gibt es Unterschiede, auch in dem biologischen Verhalten von NEN gibt es beachtenswerte unterschiedliche Verlaufsformen. Das Spektrum reicht von gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasien

mit sehr geringem Malignitätspotenzial, bis hin zu gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen mit hochaggressivem Verlauf und ungünstiger Prognose.¹

Eine wesentliche Komponente im Verlauf metastasierter neuroendokriner Tumoren ist die Erkennung einer Progression, da diese für eine rasche Therapieadaptierung ausschlaggebend ist. Kern dieser Arbeit soll der Vergleich verschiedener Untersuchungsmodalitäten hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Diagnose einer Tumorprogression sein, um dann Aussagen zum Einsatz und Relevanz dieser diagnostischen Prozesse zu erhalten. Untersucht wird der Einsatz der konventionellen Bildgebung wie der Magnetresonanztomographie und Computertomographie, die Somatostatinrezeptorzintigraphie und die ¹⁸F-DOPA PET Untersuchung. In der vorliegenden vergleichenden Arbeit werden die Ergebnisse der konventionellen Bildgebung (CT/MRT) als Standard betrachtet. Die Ergebnisse der weiteren nuklearmedizinischen Verfahren (SRS, ¹⁸F-DOPA-PET) und der Laborparameter Chromogranin A werden mit den CT/MRT Ergebnissen verglichen. Daraus sollen Antworten auf die folgenden Fragen abgeleitet werden.

- Korrelieren die Ergebnisse der nuklearmedizinischen Verfahren und der CgA Wert mit den Befunden der konventionellen Bildgebung?
- Lässt sich eine Befundänderung in den nuklearmedizinischen Untersuchungen früher feststellen als mit konventioneller Bildgebung?

Um diese Fragen zu beantworten werden für jede Untersuchungsmodalität die oben beschriebenen Beurteilungswerte für aufeinanderfolgende Untersuchungen ermittelt und anhand einer statistischen Analyse verglichen.

Aufgrund der mengenmäßigen Dominanz der gastro-entero-pankreatischen NEN wird in dieser Arbeit auf jene auch genauer eingegangen.

6.2 Geschichte der Klassifikation des neuroendokrinen Tumors

Die Klassifikation neuroendokriner Tumoren unterlag im Laufe der Geschichte vielen Veränderungen und führte auch zu einigen Verwirrungen im Umgang und in der Einstufung dieser speziellen Neoplasien.

1907 prägte zum ersten Mal der Pathologe Siegfried Oberndorfer den Begriff Karzinoid. Er beschrieb damals multiple Tumoren im Dünndarm. Zuvor waren schon Theodor Langerhans und Otto Lubarsch auf diese Art der Tumoren aufmerksam geworden, konnten sie aber nicht näher zuordnen.

Oberndorfer beschrieb die Karzinoide als benigne Karzinome. Er beschrieb sie damals mit fünf charakteristischen Merkmalen:

- Die Tumoren sind meist klein und multiple.
- Die Tumorzellen sind normalerweise von undifferenziertem Gewebe umgeben.
- Die Tumoren haben das Potential invasiv zu werden.
- Die Tumoren metastasieren nicht.
- Die Tumoren wachsen anscheinend extrem langsam und, wenn keine bedeutende Größe erreicht wird, scheinen sie harmlos zu sein

Aufgrund dieser heute überholten Annahmen, entschied sich Oberndorfer dazu, jene von ihm entdeckten Neoplasien als eine eigene Krankheitsentität einzustufen.⁹

1963 publizierten Williams und Sandler eine neue Klassifikation der von Oberndorfer beschriebenen Tumoren. Sie teilten die „Karzinoide“ entsprechend ihrer embryologischen Ursprungs in Vorderdarm (Foregut), Mitteldarm (Midgut) und Hinterdarm (Hindgut) ein. Diese Einteilung war die Erste, welche die klinisch pathologischen Unterschiede der einzelnen Tumore behandelte. Jedoch wurde diese Art der Klassifikation in der Praxis nicht akzeptiert, da sie zu unpräzise in der Unterscheidung der verschiedenen biologisch relevanten neuroendokrinen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas (GEP-NEN) war. Trotz allem taucht diese Art der Klassifizierung noch in vielen Publikationen auf. Die Kritik bezieht sich vor allem auf die Tumoren des Vorderdarms, welche zu verschieden in ihrer Morphologie, Funktion und Biologie sind, um in einer Gruppe zusammengefasst werden zu können.⁷

1968 führte der britische Pathologe Anthony Guy Everson Pearce den Begriff „Amine Precursor uptake and decarboxylation (APUD) cell“ ein.¹⁰ Aus diesen Erkenntnissen, entwickelte sich die Bezeichnung des APUDom für neuroendokrine Tumoren.

APUD Zellen sind endokrine Zellen, die durch folgende Eigenschaften charakterisiert sind:

- Sie produzieren Polypeptide Hormone mit niedrigem Molekulargewicht.
- Sie besitzen eine spezifische L-Aminosäure-Decarboxylase um Katecholamine und/oder 5-Hydroxytryptamine von Vorläufern zu produzieren.
- Ein Teil der APUD-Zellen häuft hauptsächlich biogene Amine im Zytoplasma der Zellen an.
- Alle APUD-Zellen sind reich an spezifischen sekretorischen Granula, welche die Grundlage für die meisten gemeinsamen Eigenschaften sind.

Die namensgebende Funktion, („Amine precursor uptake“) biogene Amine vom Blut aufzunehmen, ist aber nur einer bestimmten Art der APUD- Zellen möglich.¹¹ Deshalb wird heute der Begriff „Diffuses neuroendokrines System“ bevorzugt.

Die erste WHO Klassifikation wurde 1980 publiziert. In dieser Publikation wurde der Begriff Karzinoid auf alle neuroendokrinen Tumoren, mit Ausnahme von endokrinen Tumoren des Pankreas und der Schilddrüse, Paragangliomen, kleinzelligen Lungenkarzinomen und Merkelzellkarzinomen der Haut, bezogen. Aber auch diese Klassifikation führte zu vielen Missverständnissen, vor allem zwischen Klinikern und Pathologen. Insbesondere weil die Pathologen alle neuroendokrinen Tumoren als Karzinoid bezeichneten und die Kliniker hingegen unter dem Begriff Karzinoid einen Serotonin produzierenden Tumor mit Karzinoid Syndrom verstanden.⁷

Aufgrund dieser Missverständnisse in der Klassifikation und Nomenklatur wurde die WHO Klassifikation von 1980 im Jahr 2000 modifiziert. Es wurde eine Abgrenzung zwischen drei Arten von neuroendokrinen Tumoren durchgeführt:

- gut-differenzierte neuroendokrine Tumoren, welche entweder benignes oder unsicheres malignes Potential haben,
- gut-differenzierte neuroendokrine Karzinome, welche durch niedriggradige Malignität gekennzeichnet sind
- schlecht-differenzierte neuroendokrine Tumore mit hochgradiger Malignität.

Der Begriff Karzinoid wurde nicht gänzlich gestrichen, sondern kann synonym mit der Klassifizierung „gut-differenzierter neuroendokriner Tumor“ verwendet werden. Der Ausdruck „malignes Karzinoid“ wurde dem „gut-differenzierten neuroendokrinen Karzinom“ zugesprochen.⁷

Aufgrund dieser Nomenklatur wurden in einem zweiten Schritt, die verschiedenen Tumoren nach ihrer Lokalisation und Biologie nochmals unterteilt, um eine prognostisch relevante Klassifikation zu erhalten. Zudem wurden zusätzliche Parameter wie Tumorgroße, Angioinvasion, proliferative Aktivität, histologische Differenzierung, Anwesenheit von Metastasen, Invasion angrenzender Organe, biologische Parameter, hormonelle Aktivität und Assoziation mit bestimmten klinischen Symptomen in die Klassifikation aufgenommen.⁷

Durch diese vorgenommenen Modifikationen und Entwicklung der Klassifikationen distanzierte man sich zusehendes von der Annahme, dass neuroendokrine Tumoren als harmlos einzustufen sind.

„Although some NETs have a benign behavior, all are potentially malignant“, postulierte der Pathologe G. Klöppel und unterstrich damit nochmals die notwendige Anpassung der veralteten Klassifikationen.¹²

In den ENETS Guidelines von 2011 wurde eine weitere Spezifizierung der diversen Begriffe vorgenommen, um international eine gemeinsam verwendete Nomenklatur festzulegen.¹³

Begriff	Bedeutung	Alte Bezeichnung
neuroendokrin	Spezifisch für diese Art der Neoplasie ist der Nachweis von neuroendokrinen Markern in Tumor Zellen	keine
Neoplasie	Umfasst die gesamte Familie von niedrig-, mittel, und hochgradigen Tumoren	keine
Tumor (NET)	Verwendet für niedrig- bis mittelgradige Neoplasien	Karzinoid oder atypisches Karzinoid
Karzinom (NEC)	Verwendet für hochgradige Neoplasien	Schlecht- differenzierte Karzinome

Tabelle 1: Klassifizierungsbegriffe nach *Salazar et al.*¹³

NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom.

In der modifizierten Klassifikation der WHO 2010 wird grundsätzlich nur noch zwischen gut-differenzierten Neuroendokrinen Tumoren (NETs) und schlecht-differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NECs) vom kleinzelligen oder großzelligen Typ unterschieden. Diese Klassifizierung wird aus dem Grading abgeleitet. Dabei werden die Tumoren gemäß ihrer Proliferation unterteilt. Hierzu wendet man entweder den Ki67 Index an, vor allem bei wenig verfügbarem Gewebe, oder man bestimmt die mitotische Aktivität mithilfe von High Power Fields (HPF). Zusätzlich fließen in diese Klassifikation auch noch die oben genannten Parameter der WHO Klassifikation von 2000 mit ein.^{14 15} Bei der High Power Field Untersuchung werden alle Mitosen eines Ausschnittes eines Präparats mittels Lichtmikroskop gezählt. Hingegen ist die Darstellung der Proliferation mittels Ki67 Protein ein immunhistochemisches Verfahren.

WHO Klass. 2010	Ki67 Index in %	HPF	Grading
NET	≤2%	<2 pro 10 HPF	G1
NET	2-20%	2 - 20 pro 10 HPF	G2
NET	>20%	>20 pro 10 HPF	G3
NEC (Großzellig oder kleinzelliger Typ)	>20%	>20 pro 10 HPF	G3

Tabelle 2: WHO Klassifizierung von neuroendokrinen Neoplasien auf der Basis des Gradings nach *Anlauf*¹⁶ und *Klöpffel*¹⁷.

NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom. HPF, High Power Field.

Neben dem Grading der Tumoren wurde auch das wie bei anderen Tumoren übliche TNM Staging eingeführt. Zwei verschiedene Systeme, die sich im Wesentlichen aber überlappen, wurden vom „American Joint Committee on Cancer“ und den ENETS publiziert. Die Staging Kriterien beziehen sich in beiden Systemen vor allem auf die Tumorgöße und die Ausdehnung über bestimmte Grenzen, wie sie auch für nicht- neuroendokrine Tumoren verwendet werden.¹⁵

Wie zuvor bereits erwähnt ist die Terminologie von neuroendokrinen Tumoren abhängig von der anatomischen Abstammung des Tumors, der Differenzierung und deren proliferativen Aktivität. Da die frühere Bezeichnung mit Karzoid keine Auskunft über die potentielle Aktivität der Neoplasien gibt, wurde diese Bezeichnung vielmals kritisiert. Nichtsdestotrotz bleibt dieser Begriff im umgangssprachlichen Gebrauch in der offiziellen WHO Klassifikation für NEN bestehen.¹⁵

Zusammenfassend lässt sich die aktuelle Klassifizierung wie folgt wiedergeben:

Grading	Differenzierung	GEP-NET (ENETS)	GEP NET (WHO 2010)
Low grade	Gut-differenziert	Neuroendokriner Tumor (G1)	Neuroendokrine Neoplasie (G1)
Intermediate grade	Gut-differenziert	Neuroendokriner Tumor (G2)	Neuroendokrine Neoplasie (G2)

Grading	Differenzierung	GEP-NET (ENETS)	GEP NET (WHO 2010)
High grade	Schlecht-differenziert	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroendokrines Karzinom (G3), kleinzelliges Karzinom • Neuroendokrines Karzinom (G3), großzelliges neuroendokrines Karzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroendokrines Karzinom (G3), kleinzelliges Karzinom • Neuroendokrines Karzinom (G3), großzelliges neuroendokrines Karzinom

Tabelle 3: Offizielle Nomenklatur und Klassifikation neuroendokriner Tumoren. Modifiziert nach *Klimstra et al.*¹⁵

GEP-NET, Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor. ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society. WHO, World Health Organization.

6.3 Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren sind eine prinzipiell seltene und sehr heterogene Gruppe von Tumor Entitäten.

Gastro-entero-pankreatische NEN sind weitaus seltener als Adenokarzinome dieses Abschnittes. Ihre Inzidenz wird auf circa 2,5 - 5 pro 100000 pro Jahr geschätzt. Neuroendokrine Tumoren machen 0,46% aller Malignome aus.⁵

2004 wurde auf Basis einer Analyse der SEER Datenbank (surveillance epidemiology and end results) eine Inzidenz in den USA von 5,25 pro 100000 pro Jahr geschätzt. Durch diese Analyse wurde offensichtlich, dass die Inzidenz in den USA an neuroendokrinen Tumoren zunimmt, und dass die Prävalenz an Individuen mit NEN die 100000 Grenze überschreitet.⁴

Die Anzahl an neuroendokrinen Tumoren des Ileum ist seit 1973 jährlich um 4% gestiegen.¹⁸

Bemerkenswert ist auch eine Analyse aus den Vereinigten Staaten, in der eine ethnische Streuung des Auftretens von NEN nachgewiesen werden konnte. Dieser Untersuchung zufolge zeigte sich bei der schwarzen Bevölkerung eine Inzidenz von 4,5 pro 100000 pro Jahr und bei der weißen Bevölkerung von 2,6 pro 100000 pro Jahr.¹⁸

Yao präsentierte 2008 eine Analyse der Epidemiologie in den Vereinigten Staaten. Insgesamt wurden 35618 Patienten mit neuroendokrinem Tumor in die Studie einbezogen. Die Untersuchung enthält die Daten von 1973 bis 2004. 1973 wurde für NEN eine Inzidenz von 1,09/100000 angegeben. Im Vergleich dazu wurde 2004 eine um das fast Fünffache höhere Inzidenz von 5,25/100000 erhoben. Des Weiteren konnten auch Differenzen in der

Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors gefunden werden. So ist der häufigste Primärtumor in der weißen Gesellschaft die Lunge. Bei Asiaten und Pazifikinselnbewohnern, amerikanischen Indern, Ureinwohnern Alaskas und Afroamerikanern ist das Rektum die bevorzugte Lokalisation des Primärtumors.¹⁹

Im deutschen NET-Register, in welchem die Daten von 2009 Patienten von 1999 bis 2010 analysiert wurden, wird eine Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland (82 Millionen Einwohner) von 2 - 4 pro 100000 Einwohnern pro Jahr angegeben. Daraus ergibt sich eine Neuerkrankungsrate von 1640 - 3280 pro Jahr.¹

In einer von Univ. Prof. Dr. Niederle 2010 publizierten Studie an 285 Patienten mit NEN beschrieb dieser folgende Inzidenzen für Österreich: eine Inzidenzrate bei Männern von 2,51 pro 100000 Einwohnern pro Jahr und 2,36 pro 100000 Einwohnern pro Jahr bei Frauen.²⁰

Ein wesentlicher Punkt nicht nur für die Epidemiologie, sondern auch für die Prognose ist die Lokalisation des Primus. In der folgenden Tabelle sind die Raten der Primärlokalisation neuroendokriner Tumoren aus verschiedenen Studien aufgelistet.

Primärlokalisation	SEER Datenbank (USA) (Auswertung von n=20436 NET)⁵	Deutsches NET-Register (Auswertung von n=2009 NET)¹	Studie: B. Niederle; Österreich (Auswertung von n=285 NET)²⁰
Pankreas	3,6%	34,2%	11,6%
Dünndarm	k.A.	25,8%	15,4%
Duodenum	4,4%	4,8%	5,6%
Jejunum	2,2%	k.A.	k.A.
Ileum	17,1%	k.A.	k.A.
Colon	8,8%	6,9%	7,0%
Rectum	16,3%	k.A.	15,4%
Appendix	4,7%	3,7%	20,7%
Magen	5,4%	6,5%	22,8%

Tabelle 4: Primärlokalisation neuroendokriner Tumoren nach *Begum et al.*¹, *Modlin et al.*⁵, *Niederle et al.*²⁰. Zusammenstellung aus verschiedenen Studien aus den USA, Deutschland und Österreich.

NET, Neuroendokriner Tumor. SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results. k.A., keine Angabe.

Bemerkenswert ist die auffällige Häufung an NEN des Pankreas in Deutschland. Zudem fällt ins Auge, dass die NEN des Magens und des Appendix den Großteil der neuroendokrinen Neoplasien in Österreich ausmachen, hingegen in den anderen Vergleichsländern nur einen Bruchteil betragen. Der hohe Anteil an Magen-NEN in Österreich ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass Gastroskopien mit Biopsien immer häufiger durchgeführt werden.²⁰ Bemerkenswert im Sinne eines regionalen Missverhältnisses bezüglich Primärlokalisierung ist die Tatsache, dass NEN des Rektums in Asien 60 - 90% aller gastrointestinalen NEN ausmachen. Zudem zeigte sich auch, dass neben Asiaten auch die schwarze Bevölkerung ein höheres Risiko für die Entwicklung eines rektalen NEN hat.²¹

Trotz dieser scheinbar ungleichmäßigen Verteilung der Neoplasien gemäß ihrer Primärlokalisierung, ist in diesem Fall ein Vergleich zwischen den Ländern nur eingeschränkt möglich. Der Grund dafür ist, dass die Studien meist aus nationalen oder überregionalen Tumor-Datenbanken ihre Informationen beziehen, die wiederum eine populationsbasierte, retrospektive Erfassung wiedergeben. Ein weiterer Punkt, der die Vergleichbarkeit erschwert ist, dass sich manche Untersuchungen nur auf spezifische neuroendokrine Tumor Entitäten konzentrieren und dadurch keine umfassende Auswertung möglich ist.

Zudem ist zu erwähnen, dass viele Krebs-Register nicht die tatsächliche Inzidenz an NEN widerspiegeln, da häufig gutartige Tumoren nicht gemeldet werden.²⁰

Aufgrund der Rarität von NEN stützen sich die meisten Studien auf Patientenkollektive, deren Entwicklung über mehrere Jahrzehnte aufgezeichnet wurde. Dadurch können die Unterschiede bei der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose erklärt werden. Das deutsche NET- Register ist eine sehr aktuelle Studie und hier wird das Alter bei der Erstdiagnose mit 56,4 Jahren angegeben. Zum Vergleich in den Vereinigten Staaten liegt das Alter bei 61,4 und 60,9 Jahren und in Frankreich bei 67 und 64,8 Jahren.¹

In der von Niederle veröffentlichten Studie von 2010 beschrieb dieser das Alter bei Erstdiagnose in Österreich bei Männern und Frauen mit 63 und 59 Jahren. Patienten mit NEN der Appendix waren jedoch deutlich jünger, mit einem Alter von 38 Jahren bei der Erstdiagnose. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Appendektomien vor allem in jungen Jahren häufiger sind. Der Großteil der NEN des Appendix ist jedoch gutartig. In 1 von 200 Appendektomien kann ein neuroendokriner Tumor vermutet werden. Dadurch ist der neuroendokrine Tumor der Appendix der häufigste Tumor des Appendix.²⁰

Vor allem durch den Fortschritt in der Früherkennung von Neoplasien lässt sich dieser Unterschied erklären.¹

6.4 Übersicht über die neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems.

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
NEN des Magens Typ I (70-80%)	(autoimmune) chronisch atrophe Gastritis; gelegentlich perniziöse Anämie	Sekundäre Hypergastrinämie ; multiple polypöse Schleimhautvorwölbungen in Korpus und Fundus; ECL- Zell- Hyperplasie	Benigne oder niedrig maligne	<2- 5%	>80% Frauen zw. 40 und 60 Jahren
NEN des Magens Typ II (5-6%)	Zollinger- Ellison Syndrom	MEN-1; Folge eines duodenalen Gastrinoms; multiple polypöse Schleimhautvorwölbungen in Korpus und Fundus Hypergastrinämie ; Hyperplasie der Haupt- und Belegzellen (durch Gastrinom)	Benigne oder niedrig maligne	Risiko für Lymphknoten metastasen hoch, wenn Tumor >1cm, Angioinvasion oder Muscularis infiltriert	Männer und Frauen gleichhäufig; mittleres Alter 45 Jahre

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
NEN des Magens Typ III (14- 25%)	Mit keinen weiteren Erkrankungen assoziiert	Sporadischer NET; keine spezielle Lokalisation der polypoiden Tumoren; keine ECL- Zell-Hyperplasie; keine Hypergastrinämie	Maligne	Häufig zum Zeitpunkt der Diagnose >1cm, infiltrieren Muscularis propria u/o Angioinvasion; Metastasen in 50- 60% der Fälle	Männer und Frauen gleichhäufig; mittleres Alter 50 Jahre
NEC des Magens Typ IV	Erhebliche Größe zum Zeitpunkt der Diagnose (5 - 7 cm), häufig ulzeriert; Häufig neben NEN auch Plattenepithel- oder Adenokarzinomkomponente	Seltene und sporadische Karzinome; keine typische Lokalisation; Wandinfiltration und Angioinvasion	Maligne	Zumeist zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen vorhanden	V.a. Männer > 60 Jahre

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
Duodenale Gastrinome	Zollinger- Ellison Syndrom; Peptic ulcer disease, Gastroösophagealer Reflux, Schmerzen, Diarrhoe	MEN-1 oder sporadisch; Hypergastrinämie ; meist <1 cm und im oberen duodenal Bereich lokalisiert	Nur geringe Größe und auf duodenale Mucosa und Submucosa beschränkt	Zum Zeitpunkt der Diagnose meist in Lymphknoten metastasiert; Lebermetastasen meist erst später; Metastasen oft größer als Primärtumor;	2/3 aller duodenalen NET; Inzidenz der Gastrinome: 0,5-2/1000000/Jahr; 70% aller Gastrinome sind im Duodenum lokalisiert
Ileum-NET	Wenn Lebermetastasen vorliegen, dann Karzinoidsyndrom	Sind vor allem im terminalen Ileum und dem angrenzenden Caecum + Ileocaecalklappe lokalisiert; meist >2 cm zum Zeitpunkt der Diagnose; in 40% multiple;	Einbruch in Muscularis propria meist bereits zum Zeitpunkt der Diagnose; schlecht differenzierte maligne NEN wurden bis jetzt noch nicht beschrieben	Zum Zeitpunkt der Diagnose meist Lymphknoten metastasen; in 20% Lebermetastasen vorhanden	Sind in die Gruppe der Jejuno- Ileal-NEN einzuordnen; Inzidenz: 0.67-0,81/100000/Jahr; Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose 60 und 65 Jahre;

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
Colon-NET	Diarrhoe, Abdominelle Schmerzen, GI-Blutverlust, Gewichtsverlust	Präsentieren sich meist erst spät als große Tumoren	Maligne; schlechteste Prognose aller NEN des GEP Systems	Zum Zeitpunkt der Diagnose ca. 30- 40%; va. in Leber, Lymphknoten , Mesenterium oder Peritoneum	Alter bei Diagnose durchschnittlich 55- 65 Jahre; geringfügiges Überwiegen in der schwarzen Bevölkerung
Rektum-NET	Rektale Blutung, Tenesmus, Gewichtsverlust;	Meist kleine polypoide Läsionen; lokalisiert zw 4-20 cm über der Linea dentata an der anterioren oder lateralen Rektumwand	<2cm gute Lang-Zeitüberlebns chance	Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose sind selten, 2- 8%;	Vor allem junge Patienten mit einem Durchschnitts alter von 56,2 Jahren
Nicht-funktionelle NEN des Pankreas	Meist symptomatisch durch Kompression oder Invasion angrenzender Organe oder Metastasierung; Abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit, Anorexie	Definiert durch die Abwesenheit eines hormonellen hypersekretions Syndroms; assoziiert mit MEN- 1, Von Hippel- Lindau Syndrom und Tuberkulose;	Mittleres Überleben im Durchschnitt 38 Monate; am meisten beeinflusst durch Vorhandense in von Metastasen	Zum Zeitpunkt der Diagnose in ca. 32% Lebermetastasen	Frauen häufiger als Männer; am häufigsten zwischen dem 6. Und 7. Lebensjahrzehnt

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
Insulinom	Hypoglykämie aufgrund von Hyperinsulinämie; Gewichtsverlust, sekundäre neurologische Symptome und Katecholamin-vermittelte Symptome aufgrund der Hypoglykämie	In ca. 10% multiple; ca. 5% mit MEN-1 assoziiert; 95% haben eine Größe zwischen 1 und 2 cm; Blutzucker ↓ Insulin ↑ C- Peptide ↑ Proinsulin ↑ β- Hydroxybutyrat ↑ Abwesenheit von Sulfonylurea in Plasma u/o Urin	häufigster funktioneller Tumor des Pankreas; <10% maligne	Meist keine Metastasen	Inzidenz: 1-3/1000000/Jahr; Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt; Frauen häufiger als Männer;
Pankreatisches Gastrinom	Zollinger- Ellison Syndrom; Peptisches Ulcer disease, Gastroösophagealer Reflux, Schmerzen, Diarrhoe	MEN- 1 bei 20-25%; ansonsten sporadisches Auftreten; Hypergastrinämie, Hyperchlorhydrie, saurer pH- Wert ≤2	Häufigster funktioneller maligner pankreatischer NET;	Lebermetastasen früher als bei duodenalem Gastrinom	Inzidenz der Gastrinome: 0,5-2/1000000/Jahr; 25% aller Gastrinome sind im Pankreas lokalisiert

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
Glucagonom	Diabetes; nekrolytisches migratorisches Erythem, Glucose- Intoleranz, Gewichtsverlust	Kommt nur im Pankreas vor; in 3% mit MEN-1 assoziiert;	In 50- 80% maligne	Großteil der Patienten weist Lebermetast asen auf	Inzidenz: 0,01- 0,1/ 1000000/ Jahr; Wird zu den „Rare functioning tumors“ gezählt; Durchschnitts alter bei Diagnose 50- 55 Jahre
VIPom	WDHA Syndrom: Wässrige Diarrhoe Dehydration Hypokaliämie, Achlorhydrie	Zu 90% im Pankreas lokalisiert; 6% assoziiert mit MEN-1;	In 40- 70% maligne	Meist Metastasen bei Diagnose	Inzidenz: 0.05- 0,2/ 1000000/ Jahr; Wird zu den „Rare functioning tumors“ gezählt; Durchschnitts alter bei Diagnose 50- 55 Jahre

Tumorart	Symptom	Diagnose	Verhalten des Tumors	Metastasen	Epidemiologie
Somatostatinome	Diabetes mellitus Cholelithiasis Diarrhoe; Funktionelles Syndrom eher selten	55% im Pankreas, 44% im Duodenum/Jejunum; MEN-1 <1%; gehäuftes Auftreten bei Neurofibromatose 1 (ca. 10%);	>70% maligne		Sehr selten NET

Tabelle 5: NEN des GEP-Systems modifiziert nach *Irvin et al.*⁵, *Klöppel et al.*⁷, *Falconi et al.*¹⁴, *Öberg*¹⁸, *Klöppel, Scherübl*²⁴, *Pape et al.*²⁵, *Jensen et al.*²⁶
NET, Neuroendokriner Tumor. NEC, Neuroendokrines Carcinom. ECL-Zellen, Enterochromaffine-like cells. MEN, Multiple endokrine Neoplasie.

6.5 Klinische Präsentation neuroendokriner Tumoren des gastroentero-pankreatischen Systems

6.5.1 Allgemeine Aspekte

Prinzipiell ist für die klinische Symptomatik die Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien nach ihrer Funktionalität entscheidend. Funktionell aktive NEN sind in der Lage Peptide und Neuroamine zu synthetisieren, zu speichern, zu sezernieren und so zu spezifischen klinischen Symptomen zu führen.⁵

Im deutschen NET- Register lagen bei 860 Patienten Angaben zur Funktionalität vor. Von diesen wurden 46,7% als funktionell aktiv eingeordnet und 43,7% als inaktiv befundet. Beim Großteil der Patienten aus diesem Register wurden jedoch keine Angaben zur Funktionalität gegeben.¹

Hauptsymptom der funktionell aktiven Tumoren war das Karzinoidsyndrom gefolgt von persistierender hyperinsulinämischer Hypoglykämie, Zollinger Ellison Syndrom, Glukagonomsyndrom, Verner-Morrison-Syndrom und abschließend dem Somatostatinsyndrom.¹

Der Hauptanteil neuroendokriner Tumoren zählt zu den funktionell inaktiven Tumoren und präsentiert sich klinisch dadurch oft erst sehr spät mit uncharakteristischen Symptomen durch Masseneffekte und/oder Fernmetastasen. Aber auch bei den funktionell aktiven Tumoren ist die klinische Präsentation nicht immer so ausgeprägt, dass sofort eine spezifische Diagnose festgestellt werden kann. Die diversen Symptome werden oft als banal

angesehen, werden nicht als Komplex der Grunderkrankung gedeutet oder sind zum Zeitpunkt der Bewertung nicht vorhanden. Durch die Schwierigkeit NEN frühzeitig erkennen zu können, verzögert sich die Diagnosestellung um durchschnittlich 5-7 Jahre.⁵

6.5.2 Spezielle klinische Syndrome und Erscheinungsformen

6.5.2.1 Das Karzinoidsyndrom

Bei Vorliegen von Lebermetastasen (Umgehung des First-pass Effekts) können Serotonin, Tachykinine und andere bioaktive Substanzen die systemische Zirkulation erreichen und ein Karzinoid Syndrom auslösen. Das Karzinoidsyndrom ist gekennzeichnet durch:

- Hauptsächlich malignes NEC des Dünndarms oder Dickdarms mit Lebermetastasen
- Herzklappenerkrankung des rechten Herzens
- Peripher vasomotorische Symptome
- Bronchokonstriktion mit untypischer Zyanose
- Diarrhoe
- Flush
- Erhöhte 5-HIAA Werte im Urin

Andere Symptome sind Gewichtsverlust, Schwitzen und Pellagra-artige Hautläsionen.¹⁸

Wichtig ist jedoch, dass nicht alle Symptome auftreten müssen und bei manchen Patienten nur ein Bruchteil auftritt und diese Symptome, wie oben schon erwähnt, nicht in Beziehung zu der Grunderkrankung gestellt werden. Die Entwicklung des Karzinoidsyndroms ist im Wesentlichen abhängig von der Tumormasse, Ausbreitung und Lokalisation der Metastasen und von der Lokalisation des Primärtumors. Trotz der Schwierigkeiten, diese Symptome zuzuordnen, tritt das Karzinoidsyndrom bei 40- 80% der Patienten auf, hauptsächlich mit Dünndarm- und Dickdarm-NET. Bei Patienten mit rektalen NEN tritt das Syndrom nie auf.¹⁸

6.5.2.2 Die Karzinoidkrise

Eine Exazerbation des Karzinoidsyndroms, die durchaus auch tödlich verlaufen kann, ist die Karzinoidkrise. Sie zeichnet sich durch starken Flush, Diarrhoe, Hypotension, Hyperthermie und Tachykardie aus. Aufgrund der Einführung von Somatostatinanaloga in der Behandlung von Patienten mit NEN ist dieses Ereignis jedoch deutlich in den Hintergrund getreten. Mögliche Auslöser für eine Karzinoidkrise sind Narkosen, Embolisationen, Chemotherapie oder Infektionen.¹⁸

6.5.2.3 Die Karzinoid Herzerkrankung

Ein weiteres gefährliches Merkmal neuroendokriner Neoplasien ist deren Fähigkeit zur Fibrose. Bedingt durch die Fibrosierung kann es zu folgenden Entitäten kommen:

- Fibrosierung des rechten Herzens
- Intraabdominale und retroperitoneale Fibrose
- Verschluss der mesenterialen Arterien und Venen
- Peyronie Erkrankung
- Karzinoid Arthropathie¹⁸

10 - 20% aller Patienten, die an einem Karzinoidsyndrom leiden, entwickeln bedingt durch die Fibrosierung eine Herzinsuffizienz. Die Fibrosierung kann sowohl das Endokard des rechten Ventrikels, als auch die Pulmonalklappe betreffen.⁵ Die häufigsten Folgen sind Trikuspidalklappenn insuffizienz, Trikuspidalklappenstenose, Pulmonalarterieninsuffizienz und Pulmonalarterienstenose. Mittels Echokardiographie kann bei mehr als 50% der Patienten mit Karzinoidsyndrom eine Herzbeteiligung diagnostiziert werden. Aufgrund dieser Entitäten entwickelt sich eine Rechtsherzinsuffizienz, welche die Haupttodesursache bei Patienten mit Karzinoid Herzerkrankung ist.³

Charakteristisch für die sogenannte Karzinoid Herz Erkrankung ist die Ausbildung von neuem Kollagen unterhalb des Endothelium und Endokard. Bedingt durch die heute meist frühzeitige Diagnosestellung und dem Einsatz effektiver Medikamente sinkt die Zahl an Erkrankungen des Herzens durch NEN.¹⁸ Die Fibrosierung des Herzens tritt vor allem bei Patienten mit erhöhtem 5-HIAA Wert auf, welches ein Abbauprodukt von Serotonin ist.³

Verantwortlich für die Fibrosierung der Herzklappe ist die über die Serotonin-Rezeptor Untergruppe 5-HT (2B) vermittelte Signalkaskade, welche durch den Überschuss an Serotonin vermehrt ausgelöst wird.²²

Dies führt wiederum zu einer erhöhten Expression von „transforming growth factor β “ (TGF β). Dieser Wachstumsfaktor ist vermehrt hochreguliert bei Karzinoid fibrotischen Plaques im rechten Herzen. TGF β stimuliert die Matrix Formation und auch die Kollagenablagerung. Neben Serotonin können auch Insulin-like growth factor und Tachykinine eine Induktion des TGF β bewirken.¹⁸

Um eine Symptomkontrolle und Normalisierung der 5-HIAA Spiegel zu bewerkstelligen, können Somatostatinanaloga eingesetzt werden. Ob durch diese Therapieoption wirklich ein Vorteil erzielt werden kann, ist umstritten, da möglicherweise ein Fortschreiten der Erkrankung bei normalem 5-HIAA Spiegel vorkommen kann.³

Patienten bei denen eine Karzinoid Herzerkrankung diagnostiziert wurde, sollten engmaschige Echokardiographiekontrollen und bei erhöhten 5-HIAA Werten eine

Somatostatintherapie erhalten. Zudem ist es wichtig, dass die Patienten möglichst rasch einer effektiven Therapie der Herzinsuffizienz zugeführt werden. Unter Umständen sollte auch eine chirurgische Tumorentfernung oder Reduktion angestrebt werden, um eine Reduktion der Serotoninrezeptoren zu erzielen.³

6.5.2.4 Die Peritonealkarzinose bei neuroendokrinen Tumoren

Das Auftreten einer Peritonealkarzinose bei NEN ist ein seltenes Ereignis. In der SEER Datenbank wird eine Prävalenz für die Peritonealkarzinose mit Ursprung des Tumors im Intestinum mit 13,6% angegeben. Das Auftreten einer Peritonealkarzinose von GEP NEN ist assoziiert mit großen pankreatikoduodenalen NEN des Mitteldarms.²³

Die Hälfte der Patienten zeigt keine spezifischen Symptome, sondern es werden eher diffuse Bauchschmerzen und Unwohlsein angegeben. Typische Symptome, die bei einer Peritonealkarzinose auftreten können, sind intestinale Okklusion und in manchen Fällen tritt ein Aszites auf.²³

Zur Bildgebung werden CT, MRT und SRS angewendet. Zudem werden Laparoskopien durchgeführt um Biopsien zu entnehmen und auch um Läsionen <1cm zu finden, die oftmals in der konventionellen Bildgebung nicht detektiert werden. Bei Vorliegen eines Aszites empfiehlt es sich, eine zytologische Untersuchung durchzuführen. Das Fehlen maligner Zellen schließt eine Peritonealkarzinose nicht aus.²³

Therapeutisch werden chirurgische Maßnahmen mit und ohne lokal intraperitoneale Chemotherapie und hyperthermische intraperitoneale Chemotherapie angewendet. Die zwei letzten Methoden sind experimentelle Optionen, zu denen aber in Bezug auf Peritonealkarzinose durch GEP-NEN noch keine Daten vorliegen.²³

Zur systemischen Therapie werden neben der symptomatischen Therapie verschiedene Chemotherapeutika mit mäßigem Erfolg eingesetzt.²³

6.6 Diagnose von neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

6.6.1 Biochemische Marker

Die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors wird üblicherweise wie bei nahezu allen anderen Erkrankungen auch durch das Zusammenspiel von klinischer Präsentation, laborchemischen Parametern und bildgebenden Verfahren gestellt. Neben den funktionell aktiven NEN, die durch eine Erhöhung eines bestimmten Hormons gekennzeichnet sind, gibt es auch noch andere typische biochemische Parameter welche für das Vorliegen eines NEN typisch sind.

6.6.1.1 Chromogranin A

Der wichtigste Serumparameter sowohl für funktionelle, als auch für nicht-funktionelle NEN ist Chromogranin A (CgA).^{5, 27} CgA zählt wie die neuronspezifische Enolase und die α -Untereinheit(α -SU) der Glykoproteinhormone TSH, LH, FSH und HCG zu den unspezifischen Serummarkern.²⁹

CgA ist in der Zellwand von Serotonin- und Glucagon speichernden synaptischen Vesikeln nachweisbar.³

Chromogranin A ist ein saures Glykoprotein aus 439 Aminosäuren, wird zur Familie der Granine gezählt und kommt in nahezu allen neuroendokrinen Zellen vor. Granine werden mit Hormonen und Neurotransmittern in sekretorischen Granula gespeichert und sind an der Regulierung der Sekretion beteiligt. Insgesamt geht man von zumindest drei verschiedenen Graninen, Chromogranin A, B und C. aus. Chromogranin A ist der wichtigste Vertreter, da es am häufigsten in NEN vorkommt. CgA ist sowohl an der Sekretion von Hormonen, als auch an der Reifung dieser beteiligt.^{27, 29}

Neben seiner Rolle als Serumparameter hat CgA auch einen hohen Stellenwert als höchst effektiver immunhistochemischer Marker. Die Spezifität von CgA hängt im Wesentlichen vom Tumortyp und der Tumormasse ab. Bei Patienten mit einem Gastrinom ist CgA meistens erhöht und bei metastasierten NEN beträgt die Spezifität von CgA 100%.²⁷

Die Korrelation von Tumormasse und CgA-Wert wird in einer norwegischen Studie gezeigt. Bei 7 Patienten wurden chirurgische Resektionen von Lebermetastasen durchgeführt und anschließend das CgA nach dem Eingriff mit dem Wert vor der Operation untersucht. In allen Fällen konnte eine Reduktion des Ausgangswertes erreicht werden. Eine ähnliche postoperative Erniedrigung konnte auch für 5-HIAA erreicht werden.³¹

Die Korrelation von Tumormasse und CgA- Wert wird auch in der Studie von Nobels aufgezeigt. In dieser Untersuchung, mit 211 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und 187 ohne NEN, wurde auch die Wertigkeit von CgA im Vergleich zu den anderen verfügbaren Serumparametern wie Neuron-spezifische Enolase und der α - Untereinheit von Glycoproteinhormonen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass CgA die höchste Spezifität für die Aufdeckung neuroendokriner Tumoren im Vergleich zu den anderen Serumparametern besitzt. Aufgrund der Korrelation zwischen Tumormasse und CgA- Wert kann es natürlich vorkommen, dass noch besonders kleine Tumoren nicht detektiert werden. CgA eignet sich vor allem für den Einsatz bei nicht-funktionellen NEN, da bei funktionellen NEN die Messung spezifischer Hormone eine höhere Spezifität hat.^{5, 36} Zu dem ist zu erwähnen, dass CgA bei metastasierten Tumoren des Hinterdarms immer negativ ist.³³

Vorsicht ist jedoch in der Interpretation von CgA- Werten dann geboten, wenn die Patienten unter Somatostatintherapie stehen. Somatostatinanaloga reduzieren CgA- Spiegel, vor allem bei Patienten mit NEN des Mitteldarms. Diese Reduktion muss jedoch nicht mit dem Umstand zusammenhängen, dass die Tumormasse zurückgegangen ist, sondern es ist wahrscheinlich, dass diese Änderung durch eine Inhibierung der Hormonsekretion und Freisetzung von Tumorzellen zu erklären ist. Sollte es jedoch unter Somatostatintherapie zu einem Anstieg des CgA- Wertes kommen, so ist dies ein Zeichen für einen Verlust der sekretorischen Kontrolle oder für ein Tumorwachstum.³⁵

CgA kann zudem Aufschluss über eine Progression von metastasierten NEC geben, wie in einer Studie an 15 Patienten gezeigt wird. Eine Erhöhung des CgA- Spiegels kann auf einen Tumorprogress hinweisen. In der durchgeführten Studie konnten folgende Ergebnisse gezeigt werden:

- CgA- Wert < 6 nMol/l ist nicht signifikant mit radiologischem Tumorprogress assoziiert
- Bei CgA- Wert > 10 nMol/l und > 100% Anstieg des CgA- Spiegels kann ein radiologischer Progress erwartet werden
- Die biochemische Tumorprogression geht der radiologischen Progression um 4 Monate voraus³⁷

Auch Öberg beschreibt, dass in manchen Fällen der Tumorprogression der Anstieg des CgAs vorangeht und so schneller Hinweis auf eine Progression geben kann als radiologische bildgebende Verfahren wie die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.³⁵

CgA kann mittels Radioimmunassay (IRMA) oder ELISA bestimmt werden. Zwischen den beiden Bestimmungsmethoden konnte eine klinische Diskordanz von 36% nachgewiesen werden. Cut-off Werte werden für IRMA mit 53 ng/ml und für ELISA mit 16 U/l angegeben.²⁷

Falsch positive Messergebnisse können unter folgenden Umständen auftreten:

- Beeinträchtigte Nierenfunktion
- Mb. Parkinson, unbehandelte Hypertonie und Schwangerschaft
- Steroidbehandlung oder Glucocorticoidüberschuss
- Chronisch atrophe Gastritis, durch Hyperplasie der neuroendokrinen Zellen des Magens sezernieren diese vermehrt CgA
- Antisekretorische Medikamente, vor allem Protonenpumpen Inhibitoren (PPI)^{4, 27}

Chromogranin A ist der praktikabelste und sinnvollste Serumparameter mit der höchsten Spezifität für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.^{27, 36}

6.6.1.2 5-Hydroxyindolylelessigsäure

Charakteristisch für Gastrointestinale NEN ist eine Erhöhung der 5-Hydroxyindolylelessigsäure (5-HIAA), einem Abbauprodukt von Serotonin, welches mit dem Urin ausgeschieden wird.⁵ Das von NEN freigesetzte Serotonin wird durch die Monoaminoxidase in der Leber, Lunge und dem Gehirn zu 5-HIAA metabolisiert.³

Serotonin, ein Abkömmling des Tryptophans, wird zum Großteil in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts gebildet und gespeichert und ist vor allem bei Patienten mit einem NEN des Mitteldarms aufgrund der Serotoninsekretion erhöht. Vorder- und Hinterdarm- NEN produzieren weniger Serotonin als NEN des Mitteldarms. Insgesamt liegt die Sensitivität und die Spezifität der 5-HIAA bei Anwesenheit eines Karzinoidsyndroms bei 70 und 90%.²⁷ 5-HIAA wird üblicherweise in einer 24 Stunden Urinsammlung gemessen. Aufgrund von intraindividuellen Variationen in der 5-HIAA- Ausscheidung werden zwei 24 Stunden Messungen empfohlen von denen wiederum der Durchschnittswert genommen wird.²⁷ Um nicht falsch positive Ergebnisse zu detektieren, ist es notwendig, die Patienten im Vorhinein aufzuklären, dass auf bestimmte Speisen und Medikamente wie Bananen, Avocado, Auberginen, Ananas, Pflaumen, Walnuss, Tomaten, Paracetamol, Fluorouracil, Methylsergide, Naproxen und Caffeine drei Tage vor der Untersuchung verzichtet werden soll, da diese Nahrungsmittel und Medikamente einen erhöhten Tryptophangehalt beinhalten oder auch die Nierenfunktion beeinflussen können. Falsch negative Messwerte können durch Levodopa, MAO-Inhibitoren, Heparin, Aspirin, Adrenocorticotrophes Hormon, Methyldopa und Phenothiazine verursacht werden.^{27, 28}

Normale Werte können auch selten bei Patienten mit Karzinoidsyndrom vorliegen, vor allem wenn keine Diarrhoe besteht. Je nach Cut-off Wert variiert die Spezifität und Sensitivität von 5-HIAA bei funktionellen NEN des Mitteldarms. Bei niedrigem Wert (2,8 mmol/ mol Kreatinin) erreicht diese Art der Untersuchung eine Spezifität von 89% und eine Sensitivität von 68%. Bei höherem Cut-off (6,7 mmol/ mol Kreatinin) wird eine Spezifität von 98% und eine Sensitivität von 52% erreicht. Daraus lässt sich schließen, dass die Setzung eines höheren Cut- off Wertes eher einen Karzinoid Tumor bestätigt und ein niedriger Cut- off Wert einen Karzinoid Tumor ausschließt.²⁷

5-HIAA eignet sich zur Kontrolle des biochemischen Ansprechverhaltens bei der Verwendung von Somatostatinanaloga, wobei eine Reduktion um 50% im Vergleich zur Vorbehandlung hinweisend für ein Ansprechen der Therapie ist. Trotzdem können bei manchen Patienten mit Karzinoidtumor und Flushsymptomatik normale Werte von 5-HIAA beobachtet werden.³

5-HIAA korreliert nicht konstant mit der klinischen Symptomatik, dies lässt sich dadurch erklären, dass durch die fluktuierende Abgabe von Serotonin aus dem Tumor keine

zuverlässige Korrelation mit den klinischen Symptomen möglich ist. Somatostatinanaloga verringern die 5-HIAA Werte, deshalb sollte dies bei der Diagnose und auch beim Follow-up dementsprechend berücksichtigt werden.²⁷

6.6.1.3 Diagnose des Insulinoms

Für funktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas wird üblicherweise das vermehrt sezernierte Hormon bestimmt und durch diverse Tests belegt.

Für die Diagnose eines Insulinoms werden üblicherweise folgende Parameter bestimmt:

- Blutglucose $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl)
- Insulin ≥ 6 μ U/ml
- C- Peptid ≥ 200 pmol/l
- Proinsulin ≥ 5 pmol/l
- β - Hydroxybutyrat $\leq 2,7$ mmol/l oder Messung der Ketonkörper im Urin
- Fehlender Nachweis von Sulfonylurea (Urinprobe)²⁶

Goldstandard in der Diagnose des Insulinoms ist der 72 Stunden Fastentest, der eine unzureichende endogene Insulinsuppression bei Hypoglykämie beweisen kann. Die wichtigsten Parameter bei diesem Test, bei dem eine stationäre Aufnahme erforderlich ist, sind Glucose und Insulin. Bei einem Glucosewert von $2,5$ mol/l (45 mg/dl) ist jeder messbare Insulinwert als anormal zu charakterisieren. Circa 2- 4 mal pro Tag und wenn der Patient über Symptome klagt, sollte eine venöse Blutabnahme erfolgen und die oben genannten Parameter gemessen werden. Das Testende ist erreicht, wenn eine Hypoglykämie nachweisbar ist. Sollte nach dem 72 Stunden Fastentest kein eindeutiges Ergebnis vorliegen, wird eine sofortige Durchführung eines Glucagontests empfohlen.²⁷

6.6.1.4 Diagnose des Zollinger- Ellison Syndroms

Die Diagnose eines Zollinger-Ellison Syndroms (ZES) infolge eines Gastrinoms kann bei erhöhtem Nüchtern-Serumgastrin und gleichzeitig erniedrigtem Magen pH- Wert gestellt werden. Nüchtern-Serumgastrin alleine reicht nicht aus, um die Diagnose eines ZES zu stellen, da eine Hypergastrinämie bei vielen anderen Erkrankungen, die mit Achlorhydrie oder Hyperchlorhydrie einhergehen, auch vorkommt. Als Goldstandard hat sich der Sekretin Test bewährt. Durch die Verabreichung von Sekretin kommt es bei Vorliegen eines Gastrinoms zu einer Erhöhung des Serumgastrins und sekundär zu einer vermehrten Magensäureproduktion. Vor der Durchführung des Tests sollten die Patienten auf folgende Entitäten untersucht werden, da diese zu falschen Messergebnissen führen:

- Atrophe Fundusgastritis
- Helicobacter pylori Infektion

- Niereninsuffizienz
- Magenausgangsobstruktion
- Kurzdarmsyndrom
- Antrum G-Zellsyndrom
- Retained Antrum

PPIs sollten 10 bis 14 Tage vor der Behandlung abgesetzt werden und durch H2-Blocker ersetzt werden. 48 Stunden vor der Durchführung sollten keine antisekretorischen Medikamente eingenommen werden. Ab einem Wert von 200 pg/ml ist der Sekretin Test als positiv zu bewerten.²⁷

6.6.1.5 Neuron- spezifische Enolase (NSE)

Neuron- spezifische Enolase (NSE) ist ein Parameter welcher sowohl im Gewebe als auch im Plasma bei neuroendokrinen Tumor vermehrt exprimiert wird. NSE ist die neuronale Form des glykolytischen Enzyms Enolase. Es wurde im Hirngewebe, in APUD-Zellen und in Neuronen des diffusen neuroendokrinen Systems nachgewiesen.³⁸ Trotz der initialen Hoffnungen konnte später gezeigt werden, dass die Wertigkeit von NSE, vor allem im Vergleich zu anderen Parametern nicht die erhofften Erwartungen erfüllt. In einer von Baudin durchgeführten Studie, welche sich mit dem Vergleich von CgA und NSE mittels Bestimmung im Serum widmete, konnte gezeigt werden, dass NSE vor allem bei Patienten mit schlecht differenzierten NEN erhöht ist.^{33, 40} NSE spiegelt die metabolische und sekretorische Aktivität des Tumors wieder. NSE korreliert im Gegensatz zu CgA nicht mit der Tumormasse und es konnte auch keine Korrelation von NSE und Prognose oder ein Ansprechen der Therapie gezeigt werden. In dieser von Baudin durchgeführten Studie wurde ein Cut-off Wert für NSE von 12,5 µg/l verwendet.⁴⁰

6.6.1.6 Gewebemarker

Neben der Bestimmung der im Serum zirkulierenden NEN spezifischen Markern ist sowohl für die Diagnose, als auch für die Therapie der immunhistochemische Nachweis von bestimmten Peptiden und Rezeptoren im Tumorgewebe essentiell.

Marker	Funktion
CgA, NSE, Synaptophysin	Histopathologische Klassifikation
Ki-67 (MIB-1)	Proliferationsbestimmung
TGF β und α, VEGF, EGF-1, b- EGF, IGF-1	Wachstumsfaktoren

Marker	Funktion
Somatostatinrezeptoren (SST 1 - 5), CCK-Rezeptoren, VIP-Rez., PACAP-Rez., Tachykinin-Rez., Serotonin-Rez., Dopamin-Rez.	Hormonrezeptoren
NCAM (CD56), CD44	Oberflächenglykoprotein exprimiert von NET
CDX2, TTF1	Transkriptionsfaktor
MLLT10/ AF10, IGFBP3, p21, p27, CD99, JunD	Onkogene
NAP1L1, MAGE-D2, MTA1	Genetische Marker für Malignität

Tabelle 6: Tumormarker nach *Modlin et al.*⁵ und *Modlin, Öberg*¹⁰

CgA, Chromogranin A. NSE, Neuron-spezifische Enolase. CCK, Cholecystokinin. TGF, Transforming growth factor. VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor. EGF, Epidermal growth factor Rezeptor. IGF, Insulin like growth factor. SST, Somatostatin. Rez, Rezeptor. VIP, Vasoaktives intestinales Peptid. PACAP, Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.

6.6.2 Bildgebende Verfahren

Die Entscheidung, welche diagnostischen Vorgehensweisen und bildgebenden Verfahren bei neuroendokrinen Tumoren angewendet werden sollen, hängt im Wesentlichen von dem Tumorstatus des Patienten zum Zeitpunkt der Präsentation ab. Die Wahl der geeigneten Bildgebung steht im Zusammenhang mit der Detektion des Primärtumors, der Evaluation der lokalen Ausbreitung und der Beziehung zu umgebenden anatomischen Strukturen, dem Staging des Tumors in Bezug auf regionale und Fernmetastasen, der Evaluation der Somatostatinrezeptordichte, dem Therapiemonitoring und der Detektion von Rezidiverkrankungen.⁷³

Zu den konventionellen radiologischen Verfahren zählen transabdomineller Ultraschall, CT und MRT. Andere bildgebende Verfahren, die eine Rolle in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren spielen, sind selektive Angiographie mit oder ohne hormoneller Probe, nuklearmedizinische Verfahren und endoskopischer Ultraschall.⁵

Eine wichtige Limitierung dieser Verfahren ist jedoch, dass keine beziehungsweise nur geringfügige Informationen zu tumorspezifischen Parametern gegeben werden können, welche mit der Prognose korrelieren. Insgesamt kann man aber davon ausgehen, dass eine hohe Tumorlast und eine negative SRS mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind.⁵

6.6.2.1 Computertomographie

CT ist die am weitesten verbreitete Technik für das Auffinden und Staging von gastrointestinalen und pankreatischen NET. Durch die ständige Weiterentwicklung erlauben heutige Multidetektor CT (MDCT) schnelle Scan-Zeiten, die Bewegungsartefakte reduzieren. Durch die genaue Bolusnachverfolgung des Kontrastmediums kann die optimale Scanzeit und somit die Generierung exzellenter arterielle Phase Bilder gewährleistet werden. Die Möglichkeit, die Bilder in dünnere Schichten umzuwandeln, um so die Auflösung zu verbessern, erlaubt die optimale Betrachtung in multiplen anatomischen Ebenen.⁷⁴

Um den gesamten Thorax und das Abdomen in einem Durchgang untersuchen zu können, wird ein 64 Zeilen CT Gerät mit einer Rotationsphase von 0,3 - 0,5 Sekunden benötigt, das 100 oder mehr 1 mm oder sub-Millimeter transaxiale Bilder pro Sekunde erzeugt.⁷³

Die Computertomographie hat je nach Art der neuroendokrinen Tumoren unterschiedliche Indikationen. NEN des Magens, Duodenums, Colons und Rektums werden üblicherweise mittels Endoskopie diagnostiziert. Die CT wird in diesen Fällen zum Staging des Tumors und zum Aufspüren von regionalen und Fernmetastasen eingesetzt.⁷³

Die Möglichkeit den Primärtumor bei NEN des Pankreas mittels CT zu lokalisieren hängt von der Größe des Tumors ab. Unter 1 cm wird der Tumor im CT nicht gesehen, zwischen 1 und 3 cm werden 30% detektiert und Tumoren über 3 cm Durchmesser werden zu 95% diagnostiziert. Neben der Größe des Primärtumors spielt auch die Lokalisation innerhalb des Pankreas eine Rolle. So werden der Großteil der Kopf und Corpus Tumoren im CT gesehen, hingegen bei Tumoren der Cauda nicht einmal die Hälfte.⁷⁴

NEN	Durchschnittliche Sensitivität	Durchschnittliche Spezifität	Durchschnittliche Detektionsrate
endokriner Pankreastumor	73%	96%	73%
Lebermetastasen	82%	92%	81%
Metastasen des extrahepatischen abdominalen Weichteilgewebes	75%	99%	81%

NEN	Durchschnittliche Sensitivität	Durchschnittliche Spezifität	Durchschnittliche Detektionsrate
Unterschiedliche NEN-Läsionen im Abdomen und Thorax	83%	76%	76%

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate des CTs bei NEN nach ENETs Guidelines nach *Sundin et al.*⁷³

NEN, Neuroendokrine Neoplasie.

Zur Dokumentation und Beurteilung der Befunde werden im täglichen Gebrauch die WHO Kriterien verwendet. In der Forschung werden als Referenzstandard für gewöhnlich die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) angewandt. In diesen Kriterien wird das Ansprechen des Tumors auf die Therapie bewertet und sie eignen sich, um die Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungsintervallen zu vergleichen.

6.6.2.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT sollte prinzipiell eher in Problemfällen eingesetzt werden. Dies ist dadurch bedingt, dass ein MRT nicht so leicht verfügbar ist wie ein CT und es für die Untersuchung größerer Körperareale nicht ideal ist. Eine mögliche Indikation für ein MRT ist der starke Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor, der aber bei anderen Untersuchungen nicht dokumentiert werden konnte und, wenn die Resultate der anderen Untersuchungen mehrdeutig sind oder sich gegenseitig widersprechen.⁷³

Das MRT kann sowohl mit, als auch ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Bei Aufnahmen des Pankreas oder Duodenums und vor allem bei der MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie) sollte der Magen und das Duodenum mit paramagnetischer Flüssigkeit aufgefüllt werden, um Bildartefakte zu verringern.⁷³

Im MRT treten NEN als hypointense Läsionen in der T1 Wichtung und hyperintense Läsionen in der T2 Wichtung auf. NEN erscheinen im CT und MRT ziemlich ähnlich, jedoch ist die räumliche Auflösung im MRT gegenüber dem CT schlechter. Der bessere Weichteilkontrast im MRT erleichtert aber die Detektion von kleinen NET.⁷³

Durch die stetige Verbesserung der MRT ist die heutige Diagnoseleistung der MRT besser oder zumindest ident mit der des CTs. Hervorzuheben ist, dass die MRT eine höhere Sensitivität in der Detektion von Metastasen aufweist im Vergleich zur Angiographie oder CT. Wie bereits oben erwähnt steigt auch bei der MRT die Detektionsrate mit der Größe des Tumors.⁷⁴

NEN	Durchschnittliche Sensitivität	Durchschnittliche Spezifität	Durchschnittliche Detektionsrate
Endokriner Pankreastumor	93%	88%	73%
Lebermetasaten	k.A.	k.A.	82 - 95%
Metastasen des extrahepatischen abdominellen Weichteilgewebes	89%	100%	68%

Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate des MRT bei NEN nach ENETs Guidelines nach *Sundin et al.*⁷³

NEN, neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe.

6.6.2.3 Vergleich von CT und MRT

Ein Vergleich beider bildgebender Verfahren im Hinblick auf Sensitivität bei pankreatischen NEN ist schwierig. Dies liegt daran, dass Vergleichsstudien zumeist wenige Individuen erfassen. Vergleiche werden oft zwischen Modalitäten in unterschiedlicher Entwicklungsphase mit unterschiedlicher Benutzererfahrung und oftmals ohne „Goldstandards“ angewandt. Reznek schreibt, dass seiner Erfahrung nach und der vieler neuerer Studien die MRT eine höhere Sensitivität als die CT hat.⁷⁴

6.6.2.4 Ultraschall (US), endoskopischer US (EUS), intraoperativer US (IOUS) und kontrastmittelverstärkter US (CEUS)

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anwendungsergebnisse verschiedener Ultraschallmodalitäten, in Bezug auf unterschiedliche neuroendokrine Tumoren.

NET	Durchschnittliche Sensitivität	Durchschnittliche Spezifität	Durchschnittliche Detektionsrate
Endokriner Pankreastumor	EUS: 93%	EUS: 95%	US: 39% EUS: 90% IOUS: 92%
Lebermetasaten	US: 88% CEUS: 82%	US: 95%	k.A.
Insulinom	k.A.	k.A.	EUS: 92% IOUS: 92%

NET	Durchschnittliche Sensitivität	Durchschnittliche Spezifität	Durchschnittliche Detektionsrate
Duodenaltumor und Lymphknotenmetastasen	k.A.	k.A.	US: 18% EUS: 63%

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität und Detektionsrate von US, EUS, IOUS und CES nach ENETS Guidelines nach *Sundin et al.*⁷³
 NEN, Neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe. US, Ultraschall. EUS, Endoskopischer Ultraschall. IOUS, Intraoperativer Ultraschall. CEUS, Contrast-enhanced ultrasound.

6.6.2.5 Somatostatinrezeptorzintigraphie

Die Tatsache, dass 70 - 100% der gastrointestinalen NEN vermehrt Somatostatinrezeptoren besitzen, kann nicht nur für die medikamentöse Therapie ausgenutzt werden, sondern sie spielt auch eine wichtige Rolle in der nuklearmedizinischen Bildgebung.⁷⁵

Bei der Somatostatinrezeptorzintigraphie (Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA) werden radioaktiv-markierte Somatostatinanaloga (z.B. ¹¹¹In- markiertes Pentetretotid am häufigsten weltweit verwendet) in Kombination mit einer Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) genutzt. Die Möglichkeit NEN mittels SRS darzustellen basiert auf der raschen Internalisierung der radioaktiv-markierten Somatostatinanaloga im Tumor. Nach der Injektion von ¹¹¹In markiertem Pentetretotid wird der Bereich mit dem höchsten Uptake des Radionuklids mittels Gammakamera zusammen mit der SPECT lokalisiert.⁷⁵

Die SRS hat mehreren Studien zufolge eine höhere Sensitivität in der Detektion des Primärtumors und von metastatischen Läsionen als konventionelle bildgebende Verfahren. Die SRS wird heute als die initiale Untersuchungsmethode bei der Bestimmung des Primärtumors und der Ausbreitung des Tumors eingesetzt. Der Vorteil liegt darin, dass die SRS eine hohe Sensitivität und Spezifität bietet und zudem die Möglichkeit besteht, den gesamten Körper in einer Sitzung abzubilden.⁷⁵

Neuere Techniken der SRS verwenden verschiedene radioaktiv-markierte Somatostatinanaloga mit höherer Affinität und unterschiedlichen Affinitätsprofilen zu den jeweiligen Rezeptoren. Der Großteil dieser Analoga kann mit positron-emittierenden Radionukliden markiert werden, die auch für die Positronenemissionstomographie genutzt werden können.⁷⁶

Ohne pathologischen Hintergrund ist die Darstellung der Schilddrüse, Milz, Hypophyse (bei manchen Patienten) und Nebennieren aufgrund der Rezeptorbindung in der SRS. Neben

den genannten Organen ist auch ein Uptake in den Nieren, Harnblase, Darm und Leber in unterschiedlicher Ausprägung als normal zu bewerten, da die Clearance des radiopharmazeutischen Mittels vor allem über die Nieren und zum Teil über hepatobiliäre Wege in den Darm führt. Daher kann es manchmal nötig sein, dass Laxantien verabreicht werden und eine erneute Szintigraphie zur Beurteilung um zwischen unspezifischem Uptake im Darm und einer somatostatinrezeptorpositiven abdominalen Läsion zu differenzieren.^{76, 77}

Kleine Primärtumoren oder kleine Metastasen unter 0,5 - 1cm werden in 50% der Fälle in der SRS nicht detektiert. Zudem kann man in der SRS nur begrenzt angrenzende Läsionen voneinander unterscheiden und sie werden oft als eine einzelne Läsion fehlinterpretiert. Des Weiteren kann mit SRS keine exakte Lokalisation der Läsion angegeben werden.⁷⁵

Falsch negative Ergebnisse können auch durch das Fehlen von SSTR2 im Tumorgewebe auftreten. Dafür kann, wenn die SRS positiv ausfällt, eine Vorhersage in Bezug auf das Ansprechen einer Somatostatinanalogtherapie gemacht werden.⁶⁸

Aufgrund der hohen Spezifität der SRS können auch falsch positive Resultate hervorgebracht werden. Einige mögliche Ursachen für falsch positive Ergebnisse sind: Infektionen, fokale Stuhlsammlung, noduläres Struma, Gallenblasenuptake, Schilddrüsenerkrankung, Nebenniere, chirurgisches Narbengewebe und adrenaler Uptake.⁷⁵

⁷⁷ Eine mögliche Ursache von falsch negativen Resultaten kann die Anwesenheit von nicht markiertem Somatostatin sein, das entweder durch Octreotidtherapie zugeführt wurde oder von der Somatostatinproduktion des Tumors herrührt, und welches zu einer niedrigeren Tumordetektion führen kann. Ein weiterer Grund für falsch negative Resultate kann die variable Tumordifferenzierung und Rezeptorexpression sein, da unterschiedliche Radioliganden unterschiedliche Affinitäten zu Rezeptorsubtypen zeigen. Lebermetastasen von NEN können unter Umständen als iso-intens erscheinen, da sie eine ähnliche Tracerakkumulation wie die normale Leber selbst zeigen. Um dieser Fehlinterpretation vorzubeugen, empfiehlt sich der Vergleich mit anatomischen bildgebenden Verfahren.⁷⁷

Die Sensitivität der ¹¹¹In-DTPA⁰ Octreotidszintigraphie hängt im Wesentlichen von der Art des Tumors und der Läsionsgröße ab und wird für Karzinoidtumoren mit 80 - 100% und für Pankreas NEN mit 60 - 90% angegeben. In einer europäischen Studie wurden die höchsten Erfolgsraten für Glucagonome mit 100%, VIPomas mit 88%, Gastrinome mit 72%, nicht funktionelle Inselzelltumoren mit 82% und für Karzinoide mit 87% erzielt. Die Sensitivität für Insulinome liegt jedoch nur bei 20 - 60%. Dies liegt möglicherweise daran, dass benigne und maligne Insulinome eine unterschiedliche Expression und Dichte von SSTR aufweisen. In den meisten malignen Insulinomen zeigt sich ein Uptake in der SRS. Der Großteil der Insulinome ist jedoch benigne. Da aber die Patientenzahl in den Studien zu gering ist, kann keine zuverlässige Sensitivität der SRS bei malignen Insulinomen festgelegt werden.⁷⁶

Eine neuere Methode in der Detektion von Insulinomen stellt das ^{111}In markierte (Lys⁴⁰ (Ahx-DOTA) NH₂) exendin-4 (^{111}In -DOTA-exendin-4) dar, welches den Glucagon-like-Peptid 1 Rezeptor (GLP1R) anzielt, der nahezu in allen Insulinomen mit einer hohen Dichte vorhanden ist. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend sind, ist es fraglich, ob bei Insulinomen, die in 90% benigne und lokalisiert auftreten, im präoperativen Setting eine derartige Bildgebung sinnvoll ist.⁷⁶

Neben dem Goldstandard mit ^{111}In markierten SST Analogon haben sich noch andere Analoga gefunden, die für die Bildgebung genutzt werden können. Vor allem das metastabile Technetium-99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) hat sich hier als Alternative etabliert. Der größte Vorteil des Technetiums liegt darin, dass keine Kosten für die Produktion von ^{111}In in einem Zyklotron aufgewendet werden müssen und sich keine Wartezeit von 24 - 48 Stunden nach der Injektion ergeben. Die gängigsten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierten SST-Analoga sind: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-d-Phe¹,Tyr³ octreotide ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC⁰,Tyr³ octreotate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Depreotide.⁷⁶

Der Vorteil der neueren SST-Analoga im Vergleich zu ^{111}In markierten SST Analoga liegt in der überlegenen Abbildungsmöglichkeit der extrahepatischen Läsionen, der erhöhten Sensitivität mit mehreren und neuen Metastasen und der individuellen Unterscheidung. Trotz allem müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden, da die meisten Vergleiche nicht die Guidelines für ^{111}In -DTPA Octreotid Szintigraphie benutzt wurden.

Trotz kleinerer Nachteile bleibt die ^{111}In -DTPA Octreotid Szintigraphie die Methode der Wahl.⁷⁶

Eine andere Möglichkeit neuroendokrine Tumoren szintigraphisch darzustellen ist jene mit Metaiodobenzylguanidinen (MIBG). Es ist dem Noradrenalin ähnlich und wird in Vesikel oder neurosekretorischen Granula mit dem vesikulären Monoamintransporter in das Zytoplasma von neuroendokrinen Zellen gebracht. Eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität wird bei Tumoren erzielt, die von chromaffinen Zellen stammen, wie Phäochromozytome, Paragangliome und Neuroblastome. Die ^{123}In -MIBG Szintigraphie hat im Vergleich zur ^{111}In -DTPA⁰ Octreotid Szintigraphie eine niedrigere Sensitivität. Aus einer 10 Jahres Erfahrung konnte eine mediane Detektionsrate von 50% und eine mediane Sensitivität von 76% für die MIBG Szintigraphie ermittelt werden. Im Vergleich dazu erzielte die ^{111}In -DTPA⁰ Octreotid Szintigraphie in einer an mehr als 1200 Patienten großen Studie eine Sensitivität von 84%. In einer Vergleichsstudie von ^{111}In -DTPA⁰ Octreotid Szintigraphie und ^{123}In -MIBG Szintigraphie bei Patienten mit Karzinoidtumor wurde herausgefunden, dass der MIBG Szintigraphie eine komplementäre Rolle bei nicht-Octreotid reichen Regionen einnimmt, da sie eine unterschiedliche Intensität oder ein unterschiedliches Uptakemuster zeigte.⁷⁸

In einer Studie an 96 Patienten zum Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden wurde auch die Sensitivität zur Detektion des Primärtumors oder von Metastasen der SRS im Vergleich zur ¹²³In-MIBG Szintigraphie untersucht. Die Sensitivität der SRS betrug 89% und die der MIBG Szintigraphie 52%. Die Autoren der Studie resümierten, dass die Rolle der MIBG Szintigraphie in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren aufgrund der niedrigen Sensitivität limitiert ist.⁷⁸

6.6.2.6 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zählt wie die bereits zuvor beschriebene Somatostatinrezeptorszintigraphie zu der funktionellen Bildgebung. Sie bietet zur konventionellen Bildgebung weitere diagnostische Informationen, die für das Staging der Tumorerkrankung verwendet werden können und zudem können mit dieser Untersuchung occulte Tumoren diagnostiziert werden. Da die PET nur eine funktionelle Bildgebung bietet, kann durch die Kombination aus PET und CT eine Dämpfungskorrektur des PET Bildes erreicht werden und ein noch wichtigerer Punkt ist, dass durch die CT Aufnahme eine anatomische Aufnahme geboten wird, die somit eine exaktere morphologische Lokalisation der PET Befunde erlaubt.⁷⁹

Der Vorteil der PET liegt in der höheren räumlichen Auflösung und der exakten Uptake Quantifizierung.⁶⁸

Bei GEP-NEN werden für die PET unterschiedliche Tracer benutzt. Die in der klinischen Routine genutzten Tracer werden im Folgenden näher beleuchtet und in den weiteren Abschnitten wird versucht ihre Wertigkeit bei den unterschiedlichen neuroendokrinen Tumorerkrankungen und ihre Indikation darzustellen.

PET mit ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) ist eine sehr leistungsstarke funktionelle Modalität besonders bei hoch proliferativen und niedrig differenzierten Tumoren. Trotzdem ist auf Grund der Tatsache, dass NEN des gastro-entero-pankreatischen Systems in der Mehrheit der Fälle gut differenziert sind, der Einsatz jenes Tracers begrenzt. Bedingt durch die meist gute Differenzierung jener Tumoren, weisen diese einen annähernd normalen Glucoseumsatz auf. ¹⁸F-FDG wird nur in NEN akkumuliert, die eine niedrige Differenzierung und zudem eine hohe Proliferationsaktivität aufweisen.^{76, 79, 80}

¹⁸F-FDG sollte daher nicht als initiale Bildgebung in der frühen diagnostischen Phase verwendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen ¹⁸F-FDG Uptake und der Prognose der Erkrankung besteht.⁷⁶

In einer Studie, die im Cancer 2008 erschienen ist, wurde die diagnostische Wertigkeit von ¹⁸F-FDG PET im Vergleich zu ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT an 38 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren untersucht. ¹⁸F-FDG PET/CT konnte in dieser Studie die

Erkrankung in 25 von 38 Patienten aufdecken, jedoch in 13 von 37 keinen Tumor nachweisen. Von diesen 13 wiederum konnte die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 10 Erkrankungen feststellen. Daraus ergab sich für die Sensitivität ein Wert von 66% (25 von 38) für die ^{18}F -FDG PET/CT Untersuchung. Die ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT alleine erreicht eine Sensitivität von 82% und durch die Kombination beider Verfahren wurde eine Sensitivität von 92% erreicht (35 von 38). Es zeigte sich ein erhöhter Uptake von ^{18}F -FDG in hochproliferativen NEN im Vergleich zu niedrig gradigen NET. Ein höherer Uptake konnte auch in intermediate NEN im Vergleich zu niedrig gradigen NEN demonstriert werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Traceranreicherung zwischen niedrig und intermediate NEN mit ^{68}Ga -DOTATATE und zwischen intermediate und hoch gradigen NEN für ^{68}Ga -DOTATATE und ^{18}F -FDG.⁸⁰

Die positive Eigenschaft als komplementäre Untersuchungsmodalität konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, welche die Kombination von ^{18}F -FDG PET mit ^{111}In -DTPA⁰ Octreotid Szintigraphie untersuchte. In dieser Kombination konnte eine Sensitivität von 96% im Vergleich zur Szintigraphie alleine, die einen Wert von 89% erreichte, erzielt werden. ^{18}F -FDG PET war von besonderer Bedeutung bei GEP-NEN Patienten mit negativer Szintigraphie oder einem hohen proliferativen Index (Ki67 >15%). Bei pathologisch gesicherten NEN, welche in der SRS nicht detektiert werden, empfiehlt es sich eine FDG-PET Untersuchung durchzuführen, da jene Tumoren meist ein aggressiveres Verhalten und schnelleres Wachstum zeigen.⁷⁶

FDG PET ist in der Lage bei intestinalen NEN einige metastasierte Läsionen aufzuzeigen, jedoch sollte immer bei einem signifikanten FDG Uptake an einen metachronen „allgemeinen“ Tumor gedacht werden.⁶⁸

^{68}Ga Gallium markierte Somatostatinanaloga sind weitere verwendbare Tracer in der PET. ^{68}Ga , mit einer Halbwertszeit von rund 68 Minuten, hat den Vorteil, dass es in einem Generator produziert werden kann und somit kein Zyklotron von Nöten ist.^{76, 79} Auch bei dieser Methode macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass viele NEN eine hohe Dichte an SST-Rezeptoren an deren Zellmembran aufweisen. ^{68}Ga -DOTATATE ist ein Tracer, der aus DOTA-DPhe¹, Tyr³-octreotate (DOTATATE), das ist ein SST2- Rezeptor Analogon, und dem Positronenemitter ^{68}Ga besteht. Durch die hohe Affinität zu SSTR2 und der guten Bildgebungseigenschaften ist es ein idealer Kandidat für die Darstellung von NET.⁸⁰

Allen möglichen Verbindungen gemeinsam ist die exzellente Bildqualität mit besserer räumlicher Auflösung im Vergleich zu γ -emittierenden Analogons. Zudem ist ein weiterer Vorteil im Vergleich zur ^{111}In -DTPA⁰ Octreotid Szintigraphie die leichtere Verfügbarkeit des ^{68}Ga Generators, ein günstiges Akquirierungsprotokoll mit relativ kurzer Scan Zeit und niedrigerer Strahlungsbelastung für den Patienten.

In der zuvor beschriebenen Studie aus dem Cancer 2008 wurden abschließend folgende Thesen aufgestellt, die den Einsatz der zwei untersuchten Tracer erleichtern soll:

- Gut-differenzierte NEN zeigen eine größere Avidität für ^{68}Ga DOTATATE und schlecht-differenzierte NEN weisen dafür eine größere Avidität für ^{18}F -FDG auf
- ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT und ^{18}F -FDG PET/CT nutzen unterschiedliche Tumoreigenschaften für die Bildgebung aus. Dadurch sollten die zwei Tracer komplementär genutzt werden bei Patienten mit metastasierten Tumoren.⁸⁰

Die Verwendung von 6-Fluoro-(^{18}F)-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) und ^{11}C -5-Hydroxy-L-Tryptophan als Tracer basiert auf dem Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-System (APUD) neuroendokriner Tumoren. Durch dieses System werden Amin Vorläufer wie 5-Hydroxy-L-Tryptophan (5-HTP) und L-Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) in die Tumorzellen aufgenommen, decarboxyliert und anschließend in die korrespondierenden Amine Dopamin und Serotonin umgewandelt. Daher kann ^{11}C markiertes und ^{18}F markiertes L-DOPA für die Darstellung von NEN genutzt werden.⁷⁹

Die Anwendung von FDOPA als Tracer in der PET ist in einigen Fällen bestimmter NEN wie medulläres Schilddrüsenkarzinom, Katecholamin produzierenden Tumoren mit niedrigerer Aggressivität und gut-differenzierten Karzinoid Tumoren des Mitteldarms und in Fällen von kongenitalen Hyperinsulinismus, empfohlen. FDOPA wurde früher in der PET Bildgebung dazu genutzt, die physiologische und pathophysiologische Biodistribution von Dihydroxyphenylalanine (DOPA) im menschlichen Hirn zu untersuchen und dann wurde dieser Tracer auch für NEN und Hirntumoren eingesetzt. ^{18}F -DOPA ist der teuerste der bisher beschriebenen Tracer, was an der erschwerten Herstellung liegt. Heute wird die FDOPA PET an sogenannten Hybridmaschinen durchgeführt, welche sowohl eine PET als auch eine CT Bildgebung ermöglichen und dadurch eine Erhöhung der diagnostischen Ausföhrung erbracht haben.⁶⁸

Bei metastasierten NEN wird FDOPA nicht nur von den Weichteilläsionen aufgenommen, sondern es kommt auch zu einer Anreicherung in Knochenmetastasen. Bei 23 Patienten mit fortgeschrittenem Stadium zeigte FDOPA bei der Detektion von skeletären Läsionen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 91%. In 40% der Fälle, bei denen ein CT keine Ergebnisse brachte, konnte FDOPA jene Läsionen darstellen.⁶⁸

Falsch positive Ergebnisse aufgrund inflammatorischer Prozesse kommen oft bei der FDG-PET vor. Sie wurden bis jetzt bei FDOPA nur sehr selten beobachtet, jedoch sollte vor allem bei einem unerwarteten Ergebnis an diese Möglichkeit gedacht werden.⁶⁸

Bei 16 Patienten mit gastrointestinalen Karzinoidtumor betrug die Läsions basierte Sensitivität für FDOPA PET 65%, für SRS 57% und 29% für die FDG PET.⁶⁸

In einer anderen Studie an 24 Patienten mit abdominellem Karzinoidtumor und biochemischer Sicherung von erhöhtem Serotoninmetabolismus zeigte die Pro-Patient Analyse eine Sensitivität von 100% für 5-HTP, 96% für FDOPA, 86% für SRS und 96% für CT. Die Pro-Läsions Analyse zeigte eine Sensitivität von 78% für 5-HTP PET, 89% für 5-HTP PET/CT, 87% für FDOPA PET, 98% für ¹⁸F DOPA-PET/CT, 49% für die SRS, 73% für SRS SPECT/CT und 63% für die CT. Daraus lässt sich schließen, dass FDOPA signifikant mehr Läsionen detektiert hat als die SRS oder 5-HTP.⁶⁸

In einer Studie an 77 Patienten mit NEN im Verdauungstrakt, wo der Großteil der Tumoren (82%) seinen Ursprung im Mitteldarm hatte, zeigte sich, dass der FDOPA Uptake im PET die Tumormasse widerspiegelte. Die im FDOPA PET/CT ermittelte Tumormasse korreliert mit dem Harnserotonin, Harn und Plasma 5-HIAA, Harnepinephrine, Dopamin und Plasmadopamin, jedoch nicht mit dem Serum Chromogranin A.⁶⁸

Für NEN des Verdauungstrakts mit Mitteldarmursprung sollte die FDOPA PET/CT als First-Line funktionelle Bildgebung erwogen werden.⁶⁸

Bei NEN des Hinterdarms, welche in 3 - 5% der Fälle metastasieren und nur selten hormonelle Symptome und erhöhte 5-HIAA Werte aufweisen, aber aggressiveres Verhalten und niedrigere Differenzierungen aufweisen als NEN des Mitteldarms, wurden bis jetzt noch keine größeren Untersuchungen für den Einsatz von FDOPA PET gemacht.⁶⁸

Für endokrine pankreatische Tumoren, die Teil der Vorderdarm NEN sind, hat die FDOPA PET Untersuchung nur eine limitierte Sensitivität.⁶⁸

In einer 2010 publizierten Studie aus Graz wurden 8 Patienten mit metastasierten hoch bis mittelgradig differenzierten NEN mit Primärlokalsisation im Ileum / Jejunum über 7 Jahre beobachtet, mit dem Ziel eine Progression frühestmöglich zu erkennen. Als Progression wurde die Zunahme der Läsionen, Größe einer Referenzläsion oder Zunahme der Aktivität definiert. Verglichen wurde die ¹⁸F-DOPA PET mit der konventionellen Bildgebung (CT/MRT) und der SRS, welche anschließend semiquantitativ ausgewertet wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die ¹⁸F-DOPA PET Untersuchung bei 6 von 8 Patienten als erstes bildgebendes Verfahren eine Tumorprogression anzeigte und im Durchschnitt die Aktivitätszunahme in der PET der konventionellen Bildgebung 3 Jahre voraus ging. Es wird aufgrund dieser Ergebnisse empfohlen, die ¹⁸F-DOPA PET Untersuchung für die Verlaufskontrolle hoch und mittelgradig differenzierter NEN routinemäßig zumindest einmal jährlich durchzuführen.⁸¹

In den ENETS Guidelines für das Management von Patienten mit Lebermetastasen von NEN des Verdauungstrakts wird für schlecht differenzierte Tumoren die FDOPA PET als vielversprechende diagnostische Methode erwähnt. Aufgrund der Tatsache, dass diese

Methode sich noch in Untersuchung befindet, wird sie für das Standard Work-up nicht empfohlen.⁶⁵

In einer 2008 publizierten Studie, mit 24 Patienten mit Karzinoidtumor und 23 Patienten mit Inselzelltumor des Pankreas, wurde die Anwendung von ¹¹C-5-HTP PET und ¹⁸F-DOPA PET untersucht.

In der Pro-Patienten Analyse der Karzinoidtumoren konnte die ¹¹C-5-HTP PET eine oder mehrere Tumorkläsionen in allen 24 Fällen detektieren (100% Sensitivität), die ¹⁸F-DOPA PET und CT eine oder mehrere Kläsionen in 23 von 24 Fällen aufdecken (96% Sensitivität) und die SRS konnte eine oder mehrere Kläsionen in 18 von 21 Fällen detektieren (86% Sensitivität).

Im Falle der 23 Inselzell Tumoren konnte in der Pro-Patienten Analyse bei der ¹¹C-5-HTP PET eine Sensitivität von 100% ermittelt werden, die CT erzielte einen Wert von 87%, SRS 78% und ¹⁸F-DOPA PET 89%. Jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

In der Kläsions basierten Analyse für die Karzinoidtumoren wurde die höchste Sensitivität für ¹⁸F-DOPA PET gefolgt von ¹¹C-5-HTP PET in der Detektion von Kläsionen ermittelt. Die kleinste gefundene Kläsion, welche mit diesen Tracern detektiert wurde, war circa 5 mm groß. Der Unterschied beider Tracer in der Detektion der Kläsionen war aber auch nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch für beide genannten Tracer im Vergleich zur SRS ermittelt werden.

Bei der Kläsions basierten Analyse für die 23 Inselzelltumorpatienten erreichten sowohl die CT als auch die ¹¹C-5-HTP PET gleiche Ergebnisse und waren beide wieder der SRS überlegen, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. SRS und ¹⁸F-DOPA PET wiesen beide eine schlechte Detektionsrate auf. Die Kombination aus SRS und PET mit CT führte zu einer erhöhten Tumordetektion. Die Kombination aus CT und ¹¹C-5-HTP PET erreichte in dieser Studie die höchste Sensitivität für Inselzelltumoren. Weiters konnte keine statistische Beziehung zwischen der Erhöhung biochemischer Parameter und Bildresultaten von ¹⁸F-DOPA PET, ¹¹C-5-HTP PET, SRS oder CT gezeigt werden.

Zusammenfassend können folgende Ergebnisse aus dieser Studie demonstriert werden:

- ¹¹C-5-HTP PET war die einzige Bildgebung, welche Tumorkläsionen in allen Karzinoid- und Inselzelltumoren ermittelt hat.
- Für Karzinoid Patienten eignet sich am besten ¹⁸F-DOPA PET, da es mehr Kläsionen als die anderen Modalitäten aufdeckte.
- Bei Inselzelltumoren konnte die ¹¹C-5-HTP PET mehr Tumor-positive Patienten und Kläsionen detektieren als ¹⁸F-DOPA PET und die SRS.

- Durch Hinzunahme von CT zu beiden PET Techniken wird eine geringe Verbesserung der Sensitivität erzielt.
- ^{18}F -DOPA PET ist die geeignete Methode für das Staging von Karzinoidtumor Patienten und ^{11}C -5-HTP PET für Inseldrüsentumor Patienten.
- Bei Patienten mit Karzinoidtumor kann auf die SRS verzichtet werden ohne, dass Läsionen nicht detektiert werden.⁸²

Zusammenfassend erläutert Sundin, dass die SRS eine etablierte funktionelle Bildgebungsmethode bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ist. Die PET mit den radioaktiv markierten Amin Vorläufern, L-DOPA 5-HTP, spiegelt den Stoffwechselweg wider wohingegen ^{68}Ga markierte Octreotid Bilder den Somatostatinrezeptorstatus wiedergeben. Trotz der bisher vorliegenden ermutigenden Studien zu den verschiedenen Tracern sind weitere vergleichende Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten notwendig, um die Rolle der PET in der klinischen Routine belegen zu können. Die logistischen Vorteile sprechen für die PET mit ^{68}Ga markiertem Octreotid.⁷⁹

6.7 Therapie neuroendokriner Tumoren

Das Ziel in der Therapie neuroendokriner Tumore ist sowohl die Beherrschung der auftretenden Symptome, als auch eine Suppression des Tumorwachstums und Streuung zu erreichen, um so die Lebensqualität und wenn möglich, auch die Überlebensdauer der Betroffenen zu verbessern.^{5, 18}

6.7.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist eine der wichtigsten Maßnahmen in der Behandlung neuroendokriner Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems. Vor allem bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung besteht die Möglichkeit der Heilung. Aber auch abseits der kurativen Intention hat die chirurgische Therapie einen hohen Stellenwert im Sinne von palliativen Eingriffen zur Symptomreduzierung und verlängertem Überleben. Nicht die Komplikationsrate bei chirurgischen Eingriffen stellt eine Limitierung da, sondern vielmehr die Tatsache, dass über 80% der Patienten bereits Leber- und Lymphknotenmetastasen aufweisen.⁵

Bei Tumoren des Pankreas mit einer Größe über 2 cm wird aufgrund der Tatsache, dass die Größe von NET mit der Malignität korreliert, ein aggressives chirurgisches Vorgehen empfohlen. Bei Tumoren unter 2 cm gibt es keine Beweise dafür, dass die chirurgische Intervention positive Effekte auf das Langzeitüberleben liefert.⁵⁸

Je nach Art des neuroendokrinen Tumors und seiner Lokalisation ergibt sich die chirurgische Vorgehensweise. Tumoren in Korpus und Cauda werden meist mittels distaler oder

subtotaler Pancreatectomie mit oder ohne Splenektomie entfernt. Benigne Tumoren des Pankreaskopfes unter 2 cm werden mittels Enukelation oder einfacher Exzision behandelt. Empfohlen wird eine intraoperative Ultraschalluntersuchung um den Tumor zu identifizieren und seine Beziehung zum Pankreasgang und der Vena mesenterica superior darzustellen.⁵⁹

Bei Verdacht auf Zollinger-Ellison Syndrom sollte zudem eine Duodentomie mit anschließender Palpation der Außen- und Innenwand des Duodenums durchgeführt werden. Die Duodenotomie mit anschließender Palpation stellt die sicherste Methode dar, um duodenale Gastrinome aufzuspüren.⁵⁹

Bei Insulinomen, die zumeist benigne und klein sind und die häufigsten funktionell aktiven Tumoren des Pankreas sind, ist das vorrangige Ziel bei der Operation den Tumor exakt zu lokalisieren und jenen so zu entfernen, dass so viel Pankreasgewebe wie möglich belassen wird. Auch bei diesem Eingriff wird der intraoperativ durchgeführte Ultraschall empfohlen.^{59, 60} In einer an 37 Patienten durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass durch reine Palpation nur 65% korrekt identifiziert wurden, wohingegen mittels intraoperativem Ultraschall 95% der Tumoren identifiziert werden konnten.⁵⁹

Während der Operation soll die gesamte Pankreas exploriert werden und bei Vorliegen eines MEN-1 Syndroms sollten multiple Tumorlokalisationen ausgeschlossen werden.⁶⁰

Üblicherweise sollte der Tumor mittels Enukelation entfernt werden.^{5, 60}

Sollte der Tumor nicht auffindbar sein, wird von einer blinden distalen Pankreatektomie abgeraten.^{59, 60} Stattdessen sollten nochmalige Evaluationen durchgeführt werden, wie zum Beispiel ein Calcium Angiogramm um die exakte Region des Tumors im Pankreas zu finden.⁵⁹ In manchen Situationen ist auch eine laparoskopische Intervention möglich. Patienten mit einer guten präoperativen Lokalisation des Tumors profitieren durch diese Art der minimal invasiven Chirurgie mit weniger Schmerzen, kürzerer Hospitalisierung und früherem Einstieg ins Arbeitsleben.^{59, 60}

NET des Magens, Duodenums und Rektum können häufig endoskopisch abgetragen werden, vorausgesetzt sie sind nicht invasiv. Sollten sie invasiv sein, ist eine en bloc Resektion von Nöten.⁵

Dünndarm und Dickdarm NET präsentieren sich meist mit ausgeprägter Metastasierung, was einen kurativen Behandlungsansatz einschränkt.⁵

6.7.2 Medikamentöse Therapie

6.7.2.1 Somatostatinanloga

Aufgrund der Tatsache, dass NEN vermehrt Somatostatinrezeptoren (SSTR1 - SSTR5) exprimieren, ist es möglich diesen Effekt gezielt mit Medikamenten zu beeinflussen. Somatostatin hemmt sowohl die endokrine als auch die exokrine Sekretion und hat zudem Einfluss auf das Tumorwachstum. Da die natürliche inhibitorische Eigenschaft des Somatostatin-14, mit einer Halbwertszeit von circa 2,5 Minuten, gering ist, werden heute synthetisch hergestellte Somatostatine eingesetzt. Das am weitesten verbreitete ist Octreotid neben Lanerotid und Vapreotide. Natives Somatostatin und dessen Derivate haben vor allem ihren Effekt durch die Bindung an SSTR1 und 5. Octreotid hingegen hat die höchste Affinität für SSTR2 und 5.^{8, 18, 30}

Octreotid und Lanerotid gehören durch ihre hormonblockierende Eigenschaft zu den First-line Therapeutika bei Karzinoidsyndrom. Zudem erleichtern sie chirurgische Eingriffe und erlauben eine gute Symptomkontrolle.³

Der exakte Wirkungsmechanismus im Bezug auf den Antitumor Effekt des Somatostatins ist noch nicht gänzlich geklärt. Vermutet wird, dass der gewünschte Effekt durch folgende Mechanismen erreicht wird:

- Direkte antiproliferative Wirkung durch eine Affinität zu Somatostatinrezeptoren
- Downregulierung gastrointestinaler Hormone, welche am Tumorwachstum beteiligt sein sollen (z.B.: Gastrin, Insulin like growth factor) und dadurch auch bei Somatostatinrezeptor- negativen Tumoren einsetzbar
- Hemmung der Freisetzung von den Wachstumsfaktoren EGF und IGF-1.³²

Nachdem Somatostatin an den Rezeptor gebunden ist, werden second messengers aktiviert die zu folgenden Ereignissen führen:

- Inhibierung der Adenylatzyklase
- Inhibierung der Calcium Kanäle
- Aktivierung der Phosphotyrosin Phosphatase oder Modulierung der Mitogen aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)

Durch diese Effekte des Somatostatins kommt es zu einer Inhibierung der sekretorischen Leistung und Inhibierung der Wachstumsfaktoren, wodurch die antiproliferative Wirkung von Somatostatin gekennzeichnet ist. Es wird vermutet, dass die Aktivierung der Phosphotyrosin Phosphatase oder der MAP- Kinase Einfluss auf die Zell-Proliferation hat.^{8, 18} Zudem ist bekannt, dass Somatostatinrezeptoruntereinheiten Homo- oder Heterodimere mit anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren bilden, wie dem Dopamin Rezeptor D2 oder dem Opiod

Rezeptor MOR-1. Durch diese übergreifende Kommunikation entstehen neue Rezeptoren mit unterschiedlichen Eigenschaften und es werden die intrazellulären Signalkaskaden in dem Sinn moduliert, dass die vermittelten Effekte ein Feintuning erhalten.^{8, 18}

Zur Therapie werden sofort wirksame und lang wirksame Analoga eingesetzt. Üblicherweise wird mit einer drei Mal täglichen subkutanen Gabe eines sofort wirksamen Octreotids begonnen. Nach meist 3 - 7 Tagen, nachdem sich gezeigt hat, dass dieses Medikament toleriert wird und sich bewährt, wird auf ein lang wirksames Analogon umgestellt, welches einmal pro Monat intramuskulär verabreicht wird. Durch diese lang wirksamen Medikamente steigt die Lebensqualität der Patienten. Es ist bekannt, dass es unter der Therapie mit Somatostatinanloga zu Resistenzentwicklung und Tachyphylaxie kommen kann. Es ist jedoch wichtig, bei einem etwaigen Ansprechversagen andere Faktoren auszuschließen, die zum Beispiel typische Symptome neuroendokriner Tumoren imitieren können.(z.b: Status post Hemicolocetomie Diarrhoe). Patienten, die Octreotid nicht tolerieren, profitieren eventuell von einer Umstellung auf Lanreotid und umgekehrt. Sollte durch diese Maßnahmen kein Erfolg erzielt werden, so kann die Kombination mit Interferonen oder Chemotherapie sinnvoll sein.^{3 35}

6.7.2.2 Interferone

Interferon wird vorwiegend bei Patienten mit NEN des Mitteldarms und in der Behandlung des Karzinoidsyndroms eingesetzt. Heute wird anstelle von Leukozyten-Interferon- α rekombinantes und pegyliertes Interferon- α 2a und 2b verwendet. Die Wirksamkeit von Interferon wurde an 600 Patienten in diversen Verfahren untersucht. Es konnte in diesen Studien ein biochemisches Ansprechen in 40 - 60% der Fälle gezeigt werden. Des Weiteren konnte eine Symptomverbesserung in 50 - 60% und ein Tumoransprechen in 10 - 15% nachgewiesen werden.³⁴

Interferon wird als Ersttherapie sowohl alleine, als auch in Kombination mit SST Analoga bei niedrig proliferativen gastro-entero-pankreatischen NEN eingesetzt. Zudem wird es auch als second-line Therapie nach Zytostatikatherapie alleine oder mit SST-Analoga verabreicht.³

Interferontherapie hat eine hohe Ansprechrate, sowohl auf symptomatischer als auch biologischer Ebene.⁵ Bei Patienten die an einem Karzinoidsyndrom leiden erweist sich Interferon beziehungsweise die Kombination mit einem SST-Analogon als effektiv. Bei einer Verabreichung von rekombinanten Interferon- α 2a oder 2b, in einer Dosis von 3- 5 Millionen Einheiten 3 - 5 Mal pro Woche subkutan konnte eine symptomatische und biologische Beherrschung in 40 - 50% der Fälle erzielt werden und in 10 - 20% eine signifikante Tumorreduktion nachgewiesen werden.¹⁸ Der „Anti-Tumoreffekt“ des Interferons ist durch

antiproliferative Wirkung, Apoptose, Differenzierung und zytotoxische beziehungsweise zytostatische Wirkmechanismen bedingt.³⁹

Der Wirkmechanismus von Interferon liegt in einer Blockierung der Zellteilung in der G1 / S-Phase in der Tumorzelle. Des Weiteren führt es zu einer Inhibition der Protein- und Hormonsynthese und die Blockierung der vaskulären Wachstumsfaktoren (β -FGF, VEGF) führt zu einer Reduktion der Angiogenese.¹⁸ Neben den bereits genannten Effekten ist auch die Immunmodulatorische Komponente des Interferons zu erwähnen. Durch diese Eigenschaft kommt es zu einer erhöhten Expression von „Class I Antigen“ auf Tumorzellen, Entwicklung von Autoimmunität und zur Bildung von Karzinoidautoantikörper. Um all diese Effekte auszulösen, ist das Vorhandensein des Enzyms „Interferon sensitive growth factor 3“ von großer Bedeutung.³⁹

Interferon induziert eine intratumorale Fibrose. Dadurch kann es sein, dass selbst nach einigen Jahren kontinuierlicher Interferontherapie in radiologischen Verfahren ein Tumor sichtbar bleibt, zugleich aber biochemische Parameter sich im Normbereich befinden. Es kommt durch den Effekt von Interferon zu einer Reduktion der Tumorzellen, aber gleichzeitig zu einer Erhöhung des fibrotischen Anteils des Tumors. Deshalb kann trotz Therapie in Ultraschall oder Computertomographie keine Reduktion der Tumormasse festgestellt werden. Daher werden zur Kontrolle laufende Biopsien empfohlen.^{18, 39}

Ein Nachteil in der Therapie mit Interferon sind die zum Teil ausgeprägten unerwünschten Wirkungen. Leichtere Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome treten bei nahezu allen Patienten auf. Weitere schwerere unerwünschte Wirkungen sind Müdigkeit, Gewichtsverlust, Depressionen, Anstieg der Leberenzyme und Autoimmunreaktionen. Durch diese Autoimmunreaktion kann es bei Patienten, die mit rekombinantem Interferon- α behandelt werden, zur Bildung von neutralisierenden Interferonantikörpern kommen und dies hat dementsprechende Auswirkungen auf die antiproliferative Wirkung des Interferons. In diesen Fällen sollte auf ein „humanes Leukozyten Interferon“ gewechselt werden.³⁹

Der Unterschied zwischen Octreotid Monotherapie und der Kombination mit Interferon- α wurde in einer Studie im Jahr 2005 an 105 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems gezeigt. Insgesamt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieoptionen gefunden werden. Lediglich eine geringe Erhöhung der Überlebensdauer von 22 Monaten konnte für die Kombinationstherapie gezeigt werden. Patienten, die auf die Therapie ansprechen und jene mit langsamem spontanem Tumorwachstum haben einen Überlebensvorteil.⁴¹

Eine weitere, 2003 durchgeführte, Studie ging auch der Frage nach, ob es Unterschiede zwischen SST Monotherapie, Interferon Monotherapie oder Kombination von Interferon und SST gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die oben genannten Therapieregimes

vergleichbare antiproliferative Effekte in der Behandlung von metastasierten NEN des GEP haben.⁴²

Ein anderes Ergebnis erzielte Kjell Öberg in seiner, an 24 Patienten mit malignen NEN durchgeführten Studie, welche sich auch der oben genannten Thematik widmet. In dieser Untersuchung erhielten die Patienten zuerst Octreotid und danach bei nicht Ansprechen auf eine gewisse Dosis wurde Interferon- α hinzugegeben. Durch die Kombination konnte bei den Patienten, die zuvor resistent gegen die Monotherapie waren, sowohl ein biochemisches Ansprechen bei 77%, eine Remission bei 4 Patienten und eine partielle Remission bei 13 Patienten gezeigt werden. Jedoch zeigte keiner der Patienten eine signifikante Tumorreduktion. Beachtlich ist zudem, dass, wenn Interferon abgesetzt wurde, ein deutlicher Anstieg der 5-HIAA als auch der klinischen Symptomatik festgestellt wurde. Sobald Interferon wieder hinzu gegeben wurde, verbesserte sich der Zustand der Patienten signifikant.³⁹

Der Vergleich von 5-Fluorouracil/Streptozocin und Interferon- α 2a wurde in einer Studie an 64 Patienten untersucht. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in Ansprechrate, progressionsfreies- oder Gesamtüberleben gezeigt werden. Trotzdem konnte ein verbessertes progressionsfreies Überleben von 14,1 Monaten bei Interferontherapie im Vergleich zu 5,5 Monaten unter Chemotherapie gezeigt werden.⁴⁴

6.7.2.3 Chemotherapeutika

Die Indikation zur Chemotherapie sollte je nach Primärtumor, Staging und Grading entschieden werden. Zytostatika sollten als First Line Therapie nur bei schlecht-differenzierten NEN oder bei progressiv voranschreitenden Tumoren eingesetzt werden. Prinzipiell werden zwar die sekretorischen Symptome und die mediane Überlebenszeit geringfügig verbessert, jedoch gibt es enorme Unterschiede im Ansprechen der einzelnen Tumorenitäten. Eine nicht außer Acht zulassende Nebenwirkung in der Therapie von NEN mittels Chemotherapie ist, dass es zu hormonellen Krisen kommen kann.^{5, 43, 45} So ist man sich einig, dass Patienten mit NEN des Mitteldarms mit geringer proliferativer Aktivität und Karzinoïdsyndrom keine Chemotherapie erhalten sollten. Dies wurde auch in verschiedenen Studien bewiesen, wo Ansprechraten zwischen 5 und 10% für diese Tumoren gezeigt werden konnten. Zudem sollten auch die erheblichen Nebenwirkungen und die nur kurz anhaltende Wirkung nicht außer Acht gelassen werden.¹⁸

Eine Einschränkung ergibt sich daraus, dass die Mehrzahl an Studien retrospektive Erhebungen sind, die eine heterogene Tumorphilpopulation aufweisen, meist nur die Erfahrung aus einzelnen Zentren widerspiegeln und zudem eine zu niedrige Populationsgröße aufweisen.⁵

Tumor	Therapie	Response	Überlebensaussicht
Maligne Pankreas NEN	Streptozocin mit Doxorubicin oder 5- Fluorouracil	20 - 35%	50%
Schlecht- differenzierte NEN	Cisplatin mit Etoposide	50%	Wahrscheinlich keine Auswirkung auf Überleben
Maligne abdominelle NEN. Hauptindikation: maligne Pankreas NEN	Dacarbazine	34%	k.A.
Jejunum und Ileum NEN	Streptozotocin mit Doxorubicin oder 5- Fluorouracil	<15%	k.A.
Colon und Rektum NEN	1: Streptozotocin mit oder 5-Fluorouracil +/- Doxorubicin; 2: Cisplatin mit Etoposide	ad 1: <25% ad 2: bessere Effizienz in schnell wachsenden oder schlecht- differenzierten Tumoren	k.A.
Gastrinom (schnell wachsende diffuse Lebermetastasen)	Streptozotocin mit Doxorubicin +/- 5- Fluorouracil	5- 50%	Ob das Überleben verlängert wird, kann nicht eindeutig gesagt werden.
Magen, Pankreas und Duodenum NEN (bei Inoperabilität)	Cisplatin mit Etoposide	Remission in 55- 80%	k.A.

Tabelle 10: Verwendete Chemotherapeutika, deren möglichen Kombinationen und
Hauptanwendungsgebiete modifiziert nach *Caplin et al.*²¹, *Eriksson et al.*⁴³, *Droz et al.*⁴⁵,
*Nilsson et al.*⁴⁶, *Jensen et al.*⁴⁷, *Ramage et al.*⁴⁸, *Ruszniewski et al.*⁴⁹, *Eriksson et al.*⁵⁰
NEN, Neuroendokrine Neoplasie. k.A, keine Angabe.

6.7.2.4 Targeted Therapy

Neben der Überexpression an Somatostatinrezeptoren in manchen NEN konnte man auch noch andere Rezeptoren, Signalkaskadenkomponenten und Wachstumsfaktoren detektieren, die gehäuft in diesen Neoplasien vorkommen. Die Absicht ist diese Komponenten mit neuen Medikamenten gezielt therapeutisch zu beeinflussen, um so das Tumorwachstum zu hemmen.

Im zellulären Signalprozess in NEN wurden folgende Komponenten ausfindig gemacht:

- Platelet Derived Growth Factor + Rezeptor α , β
- Stammzellfaktor (c- Kit) + Rezeptor
- Vascular endothelial growth factor (VEGF) 1- 3
- Insulin- like growth factor- 1 + Rezeptor
- Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic-FGF)
- Transforming Growth Factor α , β
- Epidermal Growth Factor Rezeptor
- Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)^{5, 44}

Um einige dieser Signalkaskaden zu unterbrechen, werden Tyrosin-Kinase Inhibitoren und VEGF-Inhibitoren verwendet. Die intrazelluläre Protein-Kinase mTOR, welche Einwirkungen auf den Zellmetabolismus und das Zellwachstum hat, ist ein anderer Angriffspunkt der Targeted-Therapy. Mammalian Target of Rapamycin wird durch Wachstumsfaktoren aktiviert. IGF-1 aktiviert mTOR und es kommt zur Zellproliferation, da durch Phosphorylierungsvorgänge die inhibitorische Fähigkeit von mTOR aufgehoben wird. Gelingt es nun diese intrazelluläre Kinase zu blockieren, resultiert eine Suppression des Tumorwachstums.^{44, 52}

Tabelle: Tyrosinkinase- Inhibitoren, Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitoren, Mammalian Target of Rapamycin Inhibitoren

Wirkstoff	Wirkungsprofil	Response	Progressionsfreies Überleben
Sunitinib	PDGFR α + β ; VEGFR 1, 2, 3; KIT; FLT3; colony stimulating factor receptor type I; glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET);	PNET: 16,7% (Phase II) + 9,3% (Phase III Studie) Karzinoid: 2,4% (Phase	Bei PNET: 11,4 Monate vs. 5,5 Monate (Placebo); Kombination von Sunitinib mit SST-Analogen keine Verbesserung des

Wirkstoff	Wirkungsprofil	Response	Progressionsfreies Überleben
		II)	progressionsfreien Überlebens
Sorafenib	BRAF; CRAF; KIT; FLT3; RET; VEGFR 1, 2, 3; PDGFR β ;	PNET: 10% Karzinoid: 10%	Bei PNET: siehe Sunitinib
Imatinib	Abelson Tyrosin Kinase BL); PDGFR; c- KIT	Karzinoid: 4%	24 Wochen
Cixutumumab	IGF- 1	Nur Phase I Studie bis Dato	2 von 5 Patienten mit Karzinoid zeigten eine Tumorregression
Pazopanib	VEGFR 1, 2, 3; PDGF $\alpha+\beta$; c- KIT;	Kombination mit Octreotid LAR (Phase II): PNET: 17%; Karzinoid: kein Response	Medianes progressionsfreies Überleben: 11,7 und 12,7 bei PNET und Karzinoid
Bevacizumab	VEGF Monoklonaler Antikörper	18%	18 Wochen
Everolimus (RAD001)	mTOR Inhibitor	Phase III: PNETS: 5%	PNET: 11 Monate
Temsirolimus	mTOR Inhibitor	Phase II Karzinoid: 4,8% PNET: 6,7%	6 Monate

Tabelle 11: Target-Therapy Therapeutika nach Yao und Xie⁵²

PNET, Pankreatischer neuroendokriner Tumor. PDGFR, Platelet-derived growth factor receptor. VEGFR, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor. VEGF, Vascular

Endothelial Growth Factor. SST, Somatostatin. IGF, Insulin like growth factor. mTOR, Mammalian Target of Rapamycin.

Da diese Medikamente noch sehr neu sind, gibt es nur wenige ausführliche Studien in Bezug auf ihren Einsatz in der Therapie neuroendokriner Tumoren. Obwohl bereits gute Ergebnisse für einzelne Medikamente erzielt werden konnten, ist es in Zukunft nötig, große Studien zu generieren um mögliche Kombinationstherapien zu überprüfen, um so neue Fortschritte und Verbesserungen in der Therapie zu erzielen.⁵²

In einer 2009 durchgeführten Studie an 410 Patienten mit fortgeschrittenen niedrig- oder mittelgradig differenzierten NEN des Pankreas wurde die Wirksamkeit von Everolimus im Vergleich zu einer Placebogruppe (203 Patienten) getestet. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten bei der Everolimus-Gruppe und 4,6 Monaten bei der Placebogruppe. Es zeigte sich eine 65%ige Reduktion des geschätzten Risikos der Progression oder des Todes. Schätzungen bezüglich der Patienten, welche nach 18 Monaten am Leben waren und progressionsfrei waren, lagen bei der Everolimus-Gruppe bei 34%, während dieser Wert bei der Placebogruppe bei 9% lag. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Everolimus im Vergleich zu einem Placebo das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit progressivem fortgeschrittenen NEN des Pankreas signifikant verlängert und eine nur geringe Rate an schweren Nebenwirkungen zeigt.⁵³

2011 erschien im „The New England Journal of Medicine“ eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie für den Einsatz von Sunitinib (Tyrosinkinase Inhibitor) bei Patienten mit fortgeschrittenen, gut-differenzierten NEN des Pankreas. Insgesamt wurden 171 Patienten in einem eins zu eins Verhältnis entweder der Placebogruppe oder der Gruppe, welche Sunitinib erhält, zugewiesen. Die Studie musste aufgrund schwerer Nebenwirkungen, Todesfällen in der Placebogruppe und einem Unterschied im progressionsfreien Überleben zugunsten der Sunitinib-Gruppe vorzeitig beendet werden. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Sunitinib-Gruppe lag bei 11,4 Monaten und im Vergleich dazu bei der Placebogruppe bei 5,5 Monaten. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die tägliche Verabreichung von Sunitinib das progressionsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen Pankreas NEN verlängert.⁵⁴

6.7.3 Nuklearmedizinische Verfahren

6.7.3.1 Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie

Peptid-Rezeptor Radionuklid Therapie (PRRT) ist eine mögliche Therapie für metastasierte oder inoperable GEP-NET. Die Therapie leitet sich von dem Wirkungsmechanismus der Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) ab.

Bei dieser Form der Therapie macht man sich die Eigenschaft mancher neuroendokriner Tumoren zu nutzen, dass sie vermehrt Somatostatinrezeptoren, vor allem SSTR 2, exprimieren. So ist es möglich gezielt jenes Gewebe mit zytotoxischen Substanzen, wie radiomarkierte SST-Analoga, anzusteuern, die diese Überexpression vorweisen. Aufgrund der hohen Dichte an SSTR in neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe, sind sie ein attraktives Ziel für radioaktiv markierte Peptide. Zum Aufsuchen SSTR-positiver Läsionen eignet sich die SRS mit ¹¹¹Indium Octreotid. Als Strahlungsquelle wird der β -Strahler ⁹⁰Yttrium oder ¹⁷⁷Lutetium verwendet. Damit die Strahlung am Tumor ankommt, wird die Strahlungsquelle durch den Chelator (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure) an das SST-Analogon gebunden. Durch Modifikation des Octreotids mit verschiedenen Chelatoren kann eine unterschiedliche Rezeptoraffinität erreicht werden. DOTA-Tyr3-Thre8-Octreotid (¹⁷⁷Lu- DOTATATE) ist ein selektives SST-2 Analogon mit der höchsten Affinität und exzellentem Tumorpforte.^{5, 55}

In einer 2013 publizierten deutschen Studie an 297 Patienten konnte gezeigt werden, dass die PRRT eine effektive Behandlung von gut- und moderat-differenzierten neuroendokrinen Tumoren ist. Es wird empfohlen, dass die PRRT als eine der Ersttherapien bei Patienten mit SSTR exprimierenden neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden soll. Den Großteil der Primärtumoren machten NEN des Pankreas aus (117 von 297), gefolgt von NEN des Dünndarms (80 von 297) und 56 Tumoren waren unbekannter Primärlokalisierung. Der mediane Ki67 Index lag bei 5% und somit handelte es sich im Großteil um gut-differenzierte NET. Als Strahler wurden ⁹⁰Yttrium oder ¹⁷⁷Lutetium in 1 - 8 Zyklen verwendet. Die besten Ergebnisse konnten bei NEN mit einer Proliferationsrate unter 20% gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben wurde auf 213 Monate geschätzt, wurde aber bis jetzt noch nicht erreicht.⁵⁶

In einer Studie zu ¹¹¹In- DTPA Octreotid wurde bei 2 von 26 Patienten mit GEP-NEN eine Verringerung der Tumorgröße zwischen 25 und 50% in der Computertomographie erzielt. Bei keinem Patienten konnte jedoch eine partielle Remission (PR) nachgewiesen werden. In einer anderen Studie konnte jedoch eine PR bei 2 von 12 Patienten mit GEP-NEN gezeigt werden.

Schwere Nebenwirkungen unter dieser Therapie waren Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom und Niereninsuffizienz. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass mögliche Co-Medikationen und Vorerkrankungen berücksichtigt werden, da diese durchaus auch ein breites Nebenwirkungsspektrum haben. ¹¹¹In gekoppelte Peptide sind aufgrund ihrer kurzen Reichweite und daraus resultierender verminderten Gewebspenetrations nicht ideal für die PRRT.⁵⁷

Autor	Patienten	CR	PR	SD	PD
Otte et al. ⁵⁵	16	0	6%	88%	6%
Waldherr et al. ⁵⁵	37	3%	19%	70%	8%
Bodei et al. ⁵⁵	21	0	29%	52%	19%
Valkema et al. ⁵⁵	54	0	7%	61%	19%

Tabelle 12: Studienergebnisse zum Einsatz von ⁹⁰Y- DOTATOC nach *Krenning et al.*⁵⁵

CR, Complete Remission: kein Hinweis auf die Erkrankung

PR, Partial Remission: >50% Reduktion der TumorgroÙe

SD, Stable Disease: 25% Reduktion oder Zunahme der TumorgroÙe

PD, Progressive Disease: >25% Zunahme der TumorgroÙe⁵¹

Autor	Patienten	CR	PR	SD	PD
Kwekkeboom et al. ⁵⁵	129	2%	25%	34%	17%

Tabelle 13: Studienergebnisse zum Einsatz von ¹⁷⁷Lu- DOTATATE nach *Krenning et al.*⁵⁵

CR, Complete Remission: kein Hinweis auf die Erkrankung

PR, Partial Remission: >50% Reduktion der TumorgroÙe

SD, Stable Disease: 25% Reduktion oder Zunahme der TumorgroÙe

PD, Progressive Disease: >25% Zunahme der TumorgroÙe⁵¹

Die Tabellenspaltenbezeichnungen haben nach Criteria of tumor response (SWOG/ WHO) folgende Bedeutung:

CR (complete remission): kein Hinweis auf die Erkrankung

PR (partial remission): >50% Reduktion der TumorgroÙe

SD (stable disease): 25% Reduktion oder Zunahme der TumorgroÙe

PD (progressive disease): >25% Zunahme der TumorgroÙe⁵⁵

Die Therapie mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga ist eine vielversprechende Therapieform bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten NET. Die bisherigen Resultate mit ⁹⁰Y- DOTA⁰, Tyr3 Octreotid und ¹⁷⁷Lu- DOTA⁰, Tyr3 Octreotate sind, obwohl

direkte randomisierte Vergleichsstudien selten sind, sehr vielversprechend. Zudem variieren die einzelnen Prozentangaben zur Tumorregression durch folgende Ursachen:

- Verschiedene verabreichte Dosen und unterschiedliche Dosis Schemata
- Patient und Tumorspezifische Eigenschaften wie: Uptake im Octreoscan® (Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA), Tumorlast und Ausmaß der Leberbeteiligung⁵⁷

6.7.4 Interventionelle radiologische Verfahren

In der interventionellen Radiologie werden verschiedene Behandlungsoptionen angeboten. Dazu zählen Embolisationsverfahren, Radionuklidtherapie und ablative Techniken.

6.7.4.1 Embolisationsverfahren

Transkatheter arterielle Embolisation (TAE) kann entweder alleine oder in Kombination mit einer Chemoembolisation verwendet werden. Ziele dieser Methoden sind eine Linderung der hormonellen Symptome, Reduktion der Tumorlast oder möglicherweise eine primär nicht-resektable Metastase in einen resektablen Status überzuführen.⁶¹

Für Patienten mit fortgeschrittenen GEP NEN, welcher keiner kurativen Therapie mehr zugeführt werden können, eignet sich die Transkatheter arterielle Chemoembolisation (TACE). Diese Therapieoption stellt eine exzellente Behandlungsalternative für Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen dar. Durch diese Methode lassen sich akzeptable Resultate bezüglich Symptomkontrolle und Tumoransprechen erzielen. Zu den positiven Eigenschaften dieser Therapie zählt auch das eher geringe Nebenwirkungsprofil im Sinne des Postembolisations Syndroms. Zu den Symptomen zählen Nausea und Emesis, abdominelle Schmerzen, Erhöhung der Körpertemperatur > 38,5 C und erhöhte Transaminasen.⁶²

Embolisationsverfahren können aber auch bei nicht metastasierten NEN verwendet werden.

Zu den ablativen Techniken werden Radiofrequenzablation, die hepatische Kryotherapie und die perkutane Ethanolinjektion gezählt. Diese Techniken spielen vor allem in der Besserung von tumorassozierten Symptomen eine Rolle.⁶¹

Die Leber hat eine duale Blutversorgung und eignet sich deshalb für die TAE. Die TAE und TACE werden beide über die Arteria hepatica durchgeführt, welche die Hauptversorgung hypervaskulärer Lebermetastasen darstellt. Durch die Verabreichung von Polyvinylalkohol und Gelschaum oder der besseren Variante mit Cyanoacrylate und einem jodhaltigen Öl (Lipiodol®) kommt es bei der TAE zu einer Ischämie der Tumorzellen. Durch diese Ischämie werden die Tumorzellen sensibler für chemotherapeutische Substanzen. Eine Kombination, die sowohl die Ischämie der Tumorzellen bewirkt als auch die Sensibilisierung zytotoxischer

Substanzen, wird bei der TACE genutzt. Bei der TACE wird eine Emulsion aus Adriamycin oder Streptozotocin, Kochsalzlösung und Lipiodol hergestellt, welche in die Äste der Arteria hepatica injiziert wird. Anschließend werden Gelatineschwämme oder Mikrokügelchen zur Embolisation appliziert. Als Prämedikation sollten die Patienten intravenös hydriert werden und Antibiotika bis 72 Stunden nach dem Eingriff erhalten. Zusätzlich sollten im Falle eines Karzinoidsyndroms SST-Analoga verabreicht werden, um einer Karzinoidkrise vorzubeugen. Ein möglicher Vorteil der TACE gegenüber der TAE ist die regionale lokalisierte Anwendung der Chemotherapie und eine höhere intratumorale Medikamentenkonzentration und durch den verringerten Blutfluss eine höhere Expositionszeit.^{61, 62}

In einer Studie an symptomatischen Patienten, welche eine TAE erhalten haben, konnte ein klinisches Ansprechen in 80% der Fälle festgestellt werden. Eine radiologische partielle Remission wurde in 48% der Patienten gezeigt. Medianes Gesamtüberleben lag bei dieser Studie bei 36 Monaten.⁶¹

Trotz dieser oben genannten Aspekte ist der therapeutische Benefit von TACE gegenüber TAE noch immer nicht klar. Es konnte aber der Beweis erbracht werden, dass die intraarterielle Applikation von Chemotherapeutika bei Karzinoidtumoren keine Verbesserung des Outcomes bewirkt, wohl aber bei Inselzellkarzinomen.⁶¹

Unabhängig vom GEP-Tumortyp konnte für die TACE ein Tumoransprechen von 33 - 80% erzielt werden. Einen exakten Vergleich der diversen Studien zu erbringen ist jedoch schwierig auf Grund der Tatsache, dass in verschiedenen Studien unterschiedliche zytotoxische Medikamente und Intervalle zwischen den einzelnen TACE Verfahren angewendet und unterschiedliche Co-Medikationen verwendet wurden.⁶²

6.7.4.2 Radiofrequenzablation

Das Prinzip der Radiofrequenzablation (RFA) beruht auf der Tatsache, dass Radiofrequenzen in Hitze umgewandelt werden können. Diese Methode kann sowohl bei Lebermetastasen als Einzeltherapie angewendet werden oder auch in Kombination mit einer chirurgischen Leberresektion.⁶²

Die perkutane RFA ist eine minimal invasive Technik welche effektiv in der Linderung der Symptome bei Patienten mit neuroendokrine Tumoren mit Lebermetastasen ist.

In einer, an sieben Patienten durchgeführten Studie mit symptomatischen Lebermetastasen aufgrund von NEN, welche mit einer perkutanen bildgestützten RFA behandelt wurden, konnten folgende Ergebnisse gezeigt werden:

- 5 Patienten zeigten eine Besserung der Symptome mit einer medianen Symptomreduktion von 2,4 Punkten auf einer fünfstelligen Symptomskala.

- Zwei dieser Patienten zeigten ein Wiederauftreten der Symptome nach durchschnittlich 27 Monaten.
- 2 von 3 Patienten, die eine Octreotidbehandlung zur Symptomkontrolle erhielten konnten diese gänzlich ohne erneutes Auftreten von Symptomen absetzen.
- Eine Patientin mit Insulinom konnte nach weniger als 2 Wochen nach der Behandlung die Octreotidbehandlung abbrechen.
- Ein Patient mit unregelmäßiger Einnahme von SST-Analoga benötigte in den 28 Monaten nach der Ablation keine mehr.
- Bei einer Patientin, bei der keine Symptomreduktion einsetzte, konnte eine Reduktion der 5-HIAA Werte beobachtet werden.
- Eine andere Patientin, bei der keine Symptomverbesserung einsetze, zeigte jedoch keine Progression der Karzinoidsymptome nach der RFA.
- Bei keinem der sieben Patienten ergaben sich lebensbedrohliche Komplikationen und sie konnten nach 24 Stunden entlassen werden.
- Vier Patienten zeigten kleinere Komplikationen wie oberflächliche Verbrennungen, kleine selbstlimitierende Pneumothoraces und eine spontan rückgebildete Neuritis.

Die RFA zeigt insgesamt vergleichbare Ergebnisse mit der chirurgischen Intervention. Klinische Studien zeigten, dass eine komplette Tumoreradikation wahrscheinlicher in Tumoren bis wenige als 4cm ist, da eine Koagulation von größeren Tumormassen schwieriger zu erreichen ist. Trotz dieser Limitation ist es sinnvoll an eine RFA zu denken, da auch eine nicht vollständige Eradikation der Metastasen eine Reduktion der klinischen Symptome bewirkt.⁶³

Die laparoskopische RFA ist eine weitere Möglichkeit Metastasen gezielt zu behandeln. In einer 2007 in den USA durchgeführten Analyse zur laparoskopischen RFA an 63 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Lebermetastasen konnten folgende Ergebnisse erbracht werden. 57% der Patienten klagten über Symptome und von diesen 57% konnte bei 97% nach der Behandlung eine Symptomverbesserung festgestellt werden und 70% hatten einen signifikanten oder kompletten Rückgang der Symptomatik. Die Dauer der Symptomkontrolle lag bei 11 +/- 2,3 Monaten. Im CT follow up zeigte sich ein lokales Wiederauftreten des Tumors in 6,3%. Auch in dieser bisher größten Studie zur Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen konnte die Wirksamkeit der RFA in Bezug auf Symptomverbesserung und lokaler Tumorkontrolle gezeigt werden.⁶⁴

6.7.4.3 Kryotherapie

Durch Inserteration einer Kryosonde in den Tumor kommt es zu Einfrier- und Auftauungsvorgängen, die zu einer Tumorerstörung führen. Gute Ergebnisse konnten

bereits über Jahre hinsichtlich Symptomkontrolle und Tumorrückgang sowohl bei der intraoperativen als auch der laparoskopischen Kryotherapieanwendung festgestellt werden.⁶²

Heute ist die Kryotherapie von der RFA verdrängt. Die Kombination von RFA und Kryotherapie wird in einigen Zentren bei der Behandlung von Tumoren >5 cm Durchmesser angewendet um die Komplikationsrate, vor allem in Bezug auf Koagulopathie zu erniedrigen.⁶⁵

Die Kryotherapie stellt aber trotzdem noch immer eine wichtige Ergänzung in der chirurgischen Resektion dar und erlaubt eine Destruktion von Tumoraläsionen, die der herkömmlichen Resektion nicht zugänglich sind.⁶²

6.8 Der metastasierte neuroendokrine Tumor

6.8.1 Allgemeines

Neuroendokrine Tumoren des GEP sind häufig zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert. Die Identifikation des Vorliegens von Metastasen stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar.^{65, 66}

Die bevorzugte Lokalisation von NEN Metastasen ist in 75% der Fälle die Leber.⁶⁷

Laut der größten US epidemiologischen Datenbank (SEER) sind 27% der neuroendokrinen Neoplasien mit Fernmetastasen assoziiert. In Europa sind zum Zeitpunkt der Diagnose von GEP-NEN in bereits 44 - 73% der Fälle Fernmetastasen vorhanden. Die Angaben für Europa, die eine Häufung schwerer Verlaufsformen darstellen, sind aber unter dem Aspekt zu bewerten, dass diese Daten aus spezialisierten Zentren stammen, wo bereits eine Vorselektion stattgefunden hat.⁶⁶

Bei 156 Patienten mit GEP-NEN betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei 20 Patienten mit extrahepatischen sekundären Läsionen 50%, bei 61 Patienten mit hepatischer Metastasierung 73%, bei Patienten mit nodulärer Beteiligung 77% und bei jenen mit lokal begrenzter Erkrankung 96%. Die Anwesenheit von extrahepatischen Läsionen, vor allem von Knochenmetastasen, suggeriert ein Marker zu sein für die Patienten mit einer schlechteren Prognose und einer kürzeren Überlebensdauer. Diese Untergruppe von NEN Patienten würde von einer aggressiveren Therapie profitieren.⁶⁸

Die meisten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung überleben diese nicht. In großen Populations basierten Registern wird die mediane Überlebensdauer von Patienten mit metastasierten Karzinoidtumoren mit 4 - 5 Jahren angegeben. Der SEER Datenbank ist eine Überlebensdauer bei fortgeschrittenem Inselzellkarzinom von ungefähr 2 Jahren zu entnehmen.⁵²

NEN Primärlokalisierung	Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose
Intestinum	91%
Pankreas	77%
Rektum	~40%
Magen	20 - 30%
Appendix	<5%

Tabelle 14: Fernmetastasen in Abhängigkeit von NEN Primärlokalisierung bei Diagnosestellung. Daten für Europa und USA nach *Pavel et al.*⁶⁶
NEN, Neuroendokrine Neoplasie.

Bei Patienten mit Karzinoidsyndrom sind Lebermetastasen in allen Fällen vorhanden. Das Auftreten von Lebermetastasen hängt aber auch noch von anderen Faktoren ab. Hierzu zählen Tumorausbreitung, Differenzierung und Proliferation. Histologische Differenzierung und Proliferationsaktivität korrelieren stark mit dem Krankheitsniveau und sind zudem die aussagekräftigsten Prognosefaktoren. In der SEER Datenbank wird ein medianes Überleben von Patienten mit Fernmetastasen und NEN G1 - G2 von 33 Monaten angegeben. Hingegen beträgt bei NEC G3 und Fernmetastasen das durchschnittliche Überleben nur 5 Monate.⁶⁶

Durch ein interdisziplinäres Management konnte die 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasierten Mitteldarm NEN von $\leq 50\%$ auf 60 - 80% gesteigert werden. Bei metastasierten Pankreas NEN liegt die Zahl bei bis zu 60%.⁶⁶

Um therapeutische Konsequenzen setzen zu können, ist es wichtig, dass eine exakte Diagnostik durchgeführt wird, um dann gezielt eine individuelle Therapie zu veranlassen. Zuerst sollte eine Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung der Lebermetastasen vollzogen werden. Zudem sollte eine Beurteilung des Primärtumors und das Ausmaß der extrahepatischen Streuung beurteilt werden. Des Weiteren wird die Beurteilung von Tumormarkern und biochemischen Parametern empfohlen.⁶⁶

Hinsichtlich der Therapie von metastasierten NEN gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Diese reichen von ausschließlicher Symptomkontrolle bis hin zu aggressiven chirurgischen Eingriffen und konservativer Therapie. Für nicht-resektable Lebermetastasen kommen derzeit unterschiedliche Methoden zum Einsatz, die allerdings einem palliativen Ansatz entsprechen. Es zählen dazu: SST-Analoga, PRRT, TACE, selektive intraarterielle Radiotherapie und neue molekular zielgerichtete Therapie. Für die Therapie lokalisierter Lebermetastasen scheint die chirurgische Resektion die effektivste Maßnahme zu sein. Es

ist jedoch auch bekannt, dass nach chirurgischer Resektion Lebermetastasen in den meisten Patienten mit einer Rezidivrate von 70- 94% innerhalb von 5 Jahren wieder auftreten.⁶⁹

In einer an 84 Patienten durchgeführten Studie, von denen 60 Patienten Lebermetastasen aufwiesen, wurde die Effizienz von nicht-aggressiver chirurgischer Resektion (23 Patienten) mit jener von hepatischer Resektion / Ablationsverfahren (19 Patienten) und TACE (18 Patienten) verglichen (bei 11 Patienten additiv zu Resektions- und Ablationsverfahren).

Mittleres- und 5-Jahres-Überleben waren 20 Monate und 25% bei der nicht-aggressiven Gruppe, >96 Monate und 72% bei der Resektions / Ablations-Untergruppe und 50 Monate und 50% bei jenen Patienten, welche die TACE Therapie erhielten. Dieses Ergebnis zeigte einen signifikanten Vorteil der Resektions / Ablationsgruppe gegenüber der nicht- aggressiv therapierten Vergleichsgruppe (P < 0.05). Generell zeigten Patienten mit einer >50%igen Leberbeteiligung ein schlechteres Outcome.

Aus diesen obengenannten Ergebnissen lässt sich folgern, dass ein aggressives Vorgehen bei Lebermetastasen das Überleben der Patienten verlängert, aber auch, dass Patienten mit einer mehr als 50%igen Leberbeteiligung nicht von einer aggressiven Vorgehensweise profitieren.⁷⁰

Tumortyp	Intervall	Untersuchungen	Octreoscan® / PET-CT mit ⁶⁸Ga- SSA
NEN G1/ G2 mit R0/ R1 Resektion	3- 6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • CgA und spezifische Mediatoren; • CT/ MRT 	Nach 18- 24 Monate, wenn initial positiv; Verdacht auf Progression früheres Einsetzen
NEC G3	2- 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • CgA und spezifische Mediatoren; • CT/ MRT 	Nach 18- 24 Monate, wenn initial positiv; Verdacht auf Progression früheres Einsetzen
Nicht-resektable Lebermetastasen	Initial: 3 Monate Stable disease: 6-12 Monate va. Bei NEN G1	<ul style="list-style-type: none"> • CgA und spezifische Mediatoren; • CT/ MRT 	Nach 18- 24 Monate, wenn initial positiv; Verdacht auf Progression früheres Einsetzen

Tabelle 15: Follow-up Managment bei metastasierten NEN nach *Pavel et al.*⁶⁶

Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA. NEN, Neuroendokrine Neoplasie. NEC, Neuroendokrines Carcinom. CgA, Chromogranin A. CT, Computertomographie. MRT,

Magnetresonanztomographie. PET, Positronen-Emissions-Tomographie. ⁶⁸Ga SSA, Gallium-68 Somatostatinanalogon.

6.8.2 Lebertransplantation

Metastasierte NEN sind neben dem hepatozellulären Karzinom die nahezu einzige Indikation für eine Lebertransplantation bei malignen Erkrankungen. Der potentielle Erfolg einer Transplantation muss gegen die perioperative Morbidität und die ethische Verantwortung bei der Verteilung von Spenderorganen abgewogen werden. Die Hauptindikation für eine Transplantation sind therapierefraktäre hormonelle Symptome und nicht-funktionell aktive Tumoren mit großflächigem Leberbefall. Die besten Kandidaten sind Patienten mit einem NEN G1. Eine französische Studie gibt einen Cut-off Wert für Ki67 von 10% an, welcher nicht überschritten werden sollte. Negative prognostische Faktoren sind: Hepatomegalie, Alter >50 Jahre und Primum im Pankreas im Vergleich zu intestinaler Primärlokalisierung.⁶⁶

Bevor eine Transplantation durchgeführt werden kann, müssen extrahepatische Metastasen in einem gründlichen Untersuchungsvorgang ausgeschlossen werden.

Aufgrund der niedrigen Anzahl an tumorfreien Patienten nach 5 Jahren sollte die Lebertransplantation aber eher als ein palliativer Ansatz gesehen werden. Durch Lebertransplantation eine Heilung zu erzielen, bildet eher die Ausnahme.⁶⁶

In einer 1997 durchgeführten Studie an 12 Patienten mit nicht respektablen Lebermetastasen, die eine Lebertransplantation erhielten, konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

- 9 Patienten sind am Leben mit einem medianen Überleben von 55 Monaten
- Die postoperative Mortalität war 1 von 12.
- 2 Patienten verstarben durch septische Komplikationen und/oder Tumorrezidiv 6,5 und 68 Monate nach der Transplantation.
- Alle Patienten hatten eine deutliche Symptomverbesserung nach der Hepatektomie und Transplantation.
- 4 von den 9 noch Lebenden hatten nach 103,5 Monaten kein Tumorrezidiv.

Diese Studie belegt auch die oben erwähnten Empfehlungen, dass die Lebertransplantation in ausgewählten Fällen das Leben der Patienten verlängern kann und in nur wenigen Fällen auch zur Heilung führen kann. Trotzdem sollte aufgrund des Mangels an Spenderorganen diese Form der Therapie nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen wurde und andere Therapiemodalitäten versagt haben.⁷¹

In den 4 größten Studien zu Lebertransplantationen, in welchen zwischen 15 und 19 Patienten inkludiert waren, wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 67 und 90% angegeben. Jedoch war die 5 Jahre rezidivfreie Rate nur zwischen 20 und 48%. Die Hannover Gruppe konnte ein prolongiertes Überleben bei einem Ki67-Index <5% und normaler E-Cadherin Expression beweisen. In der schwedischen Gruppe zeigte sich mit 40% eine hohe postoperative Mortalität nach Multi-Visceral Transplantation.⁷²

In einer kanadischen Analyse wurden die Kriterien für eine Lebertransplantation evaluiert. Die rapide Progression von nicht identifizierten Primärtumoren zu einer nicht respektablen Erkrankung kann gleichzeitig mit dem Beginn der immunsuppressiven Therapie auftreten. Es ist überaus wichtig, dass diese Art von Erkrankungsrezidiv durch sorgfältige und detailliertes Work-up von potentiellen Kandidaten minimiert wird. Obwohl die perioperative Mortalität und Morbidität durch verbesserte perioperative Transplantationsbehandlung immer geringer wird, muss der klinische Benefit gegen das perioperative und Langzeitrisiko abgewogen werden.⁷²

Die Notwendigkeit von Selektionskriterien für definierte Patienten ist für die Validierung der spezifischen Rolle der Lebertransplantation bei metastasierten NEN von großer Bedeutung. Die minimalen Ziele einer Lebertransplantation sollten eine komplette onkologische Resektion (R0), Symptomlinderung und eine akzeptable Veränderung in der Langzeitheilung behinhalten.⁷²

7 TEIL B - MATERIAL und METHODEN

7.1 Allgemein

Es werden in dieser Studie Patienten mit neuroendokriner Neoplasie untersucht und retrospektiv die bereits vorhandenen Untersuchungen bis auf die DOPA-PET Untersuchung neu befundet. Die Datenerhebung erfolgte aus einer Datenbank der Nuklearmedizin. In dieser ursprünglichen Datenbank finden sich sowohl alle Patienten mit NEN als auch jene mit Verdacht auf NEN. Es wurden all jene Patienten gesucht, an denen eine "Octreotid" und/oder "Tektroyd" Rezeptorszintigraphie durchgeführt wurde. Aus diesem Kollektiv wurden Fälle ausgesucht, bei denen zusätzlich ein DOPA-PET und eine MRT/CT Bildgebung durchgeführt wurden und das Chromogranin A bestimmt wurde.

Dieses Kollektiv wurde weiter auf Patienten eingeschränkt, die bei metastasierten neuroendokrinen Neoplasien, mindestens zweimal eine Somatostatinrezeptorzintigraphie, zumindest eine DOPA-PET Untersuchung und als zusätzliche Bildgebung ein MRT/CT innerhalb von drei Monaten hatten. Falls für dieses Patientenkollektiv auch eine CgA Bestimmung durchgeführt wurde, so wird deren Ergebnis im Vergleich auch mit berücksichtigt.

Die Auswertungsschemata beruhen auf einem vereinfachten RECIST (New response evaluation criteria in solid tumours) 1.1⁸³ Schema, das nur die Beurteilungswerte -1 (Stable Disease oder partielle Remission) und 1 (Progression) verwendet. In Abhängigkeit der Untersuchungsmodalität werden allerdings unterschiedliche Methoden angewandt, um die Ergebnisse hinsichtlich Remission/Stable Disease oder Progression geeignet bewerten zu können. In den folgenden Unterkapiteln werden diesbezügliche Details dargestellt.

7.2 Radiologische Neuauswertung

Durch Anwendung der RECIST 1.1⁸³ Kriterien wurden die CT und MRT Bilder neu bewertet. Verglichen werden dabei die Änderung der Anzahl der Läsionen insgesamt und die Größenänderung einer ausgewählten Referenzläsion.

Folgende 4 Bewertungsmöglichkeiten sind nach den RECIST 1.1 Kriterien möglich:

RECIST 1.1 Wert	Kriterien
Complete Remission (CR)	Verschwinden aller Targetläsionen und Durchmesserreduktion aller pathologischen Lymphknoten unter 10mm.
Partial Response (PR)	Abnahme des Durchmessers aller Targetläsionen $\geq 30\%$
Stable Disease (SD)	Kein ausreichender Rückgang für PR und keine ausreichende Vergrößerung für PD. (Abnahme $< 30\%$, Zunahme $< 20\%$)
Progressive Disease (PD)	Zunahme der Summe der Durchmesser $\geq 20\%$ und $\geq 5\text{mm}$. Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsion

Tabelle 16: Zusammenfassung der RECIST 1.1 Kriterien.

CR, Complete Remission. PR, Partial Response. SD, Stable Disease. PD, Progressive Disease.

Die Beurteilungswerte, welche in der vorliegenden Arbeit angewendet werden, ergeben sich wie folgt aus den RECIST Werten:

- 1 (Stable Disease/Partielle Remission): wenn RECIST = „Stable Disease“ oder „partielle Remission“ oder „komplette Remission“
- +1 (Progression): wenn RECIST = „Progression“

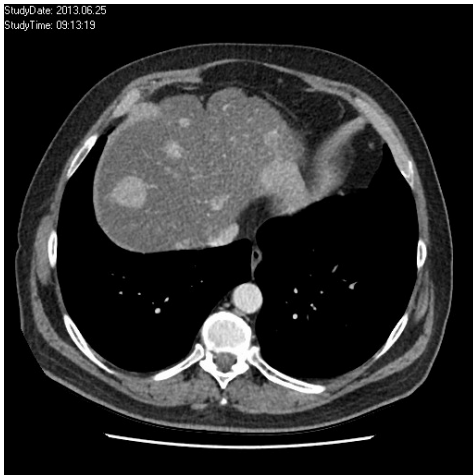


Abbildung 1: Beispielbild einer kontrastmittelgestützten Computertomographie: Mehrere kontrastmittelaufnehmende, fokale parenchymersetzende Läsionen in der Leber. Die beschriebenen Läsionen erscheinen in der radiologischen Darstellung hyperdens.



Abbildung 2: Beispielbild einer Magnetresonanztomographie: Als Kontrastmittel wurde „Primovist“ verwendet. Die deutlich sichtbaren Leberläsionen nehmen nicht am Leberstoffwechsel teil und erscheinen deshalb hypointens.

7.3 Nuklearmedizinische Auswertung

7.3.1 ^{18}F -DOPA-PET Auswertung

Die Resultate der DOPA-PET Untersuchungen wurden anhand der bereits vorliegenden schriftlichen Befunde übernommen. Durch eine longitudinale Betrachtung dieser Befunde wurden die Beurteilungswerte abgeleitet. Eine Neuauswertung dieser Befunde konnte aufgrund technischer Probleme (Wechsel des Kamerasystems und Softwareinkompatibilitäten) nicht durchgeführt werden.

7.3.2 Neuauswertung der Somatostatin-Rezeptor Szintigraphien (SRS)

Bei der Somatostatinrezeptorszintigraphie werden radioaktiv-markierte Somatostatinanaloga in Kombination mit einer Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) genutzt, um Somatostatinrezeptor-positive Regionen sichtbar zu machen.⁷⁵ Die für diese Studien verwendeten radioaktiv-markierten Somatostatinanaloga waren Indium-111 Pentetreotide (Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA) und metastabiles Technetium-99m Tektroйд (National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM, Otwock, Polen).

Die SRS Auswertung liefert im Rahmen einer Untersuchung mehrere statistische Werte für die Rezeptordichte pro Läsion. Um Zahlenwerte für die SRS Auswertung zu generieren, die mit den anderen Untersuchungsmodalitäten vergleichbar sind, muss daraus ein einziger Wert je Untersuchung für jeden Patienten berechnet werden. Bedingt dadurch, dass keine standardisierten Vorgehensweisen für die Auswertung bestehen, wurde für diese Arbeit ein Verfahren angewendet, bei dem wie folgt vorgegangen wird:

Im Auswerteprogramm (Hermes®, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) wird die räumliche Verteilung der Somatostatinrezeptoren zweidimensional abgebildet. Relevante Läsionen werden als „Region of interest“ (ROI) markiert. Zusätzlich wird noch ein Bereich im gesunden Gewebe der Leber als Referenz ROI markiert.

Für jede ROI zeigt das Programm eine Reihe statistischer Parameter der Rezeptordichte. Für die weiteren Schritte wird von diesen Parametern nur der Mittelwert („Average“) verwendet.

Die Mittelwerte aller Läsionen werden wiederum gemittelt.

Der Mittelwert der Läsionen wird auf die Referenzregion (Hintergrundaktivität) im gesunden Gewebe der Leber normiert, indem der Quotient aus dem Mittelwert der Läsionen und dem Mittelwert der Referenzregion berechnet wird.

Aus diesem normierten „Average“ wird durch Vergleich mit der Vorgängeruntersuchung der Beurteilungswert abgeleitet. Dabei gilt:

- 1 (Partielle Remission): wenn der Untersuchungswert mindestens um 30% gefallen ist oder wenn die Anzahl der Läsionen gesunken ist und keine neue Läsion aufgetreten ist und die verbleibenden Läsionen nicht schlechter als „0 (Stable Disease) sind. Der Beurteilungswert bezieht sich sowohl auf die Partielle Remission als auch auf eine komplette Remission.
- 1 (Stable Disease): wenn die prozentuelle Änderung des Untersuchungswerts zwischen 29% Abnahme und 24% Zunahme liegt.

+1 (Progression): wenn der Untersuchungswert um mindestens 25% gestiegen ist oder, wenn eine neue Läsion hinzugekommen ist.

Dieses Ermittlungsverfahren wird im Folgenden anhand eines Beispiels veranschaulicht:

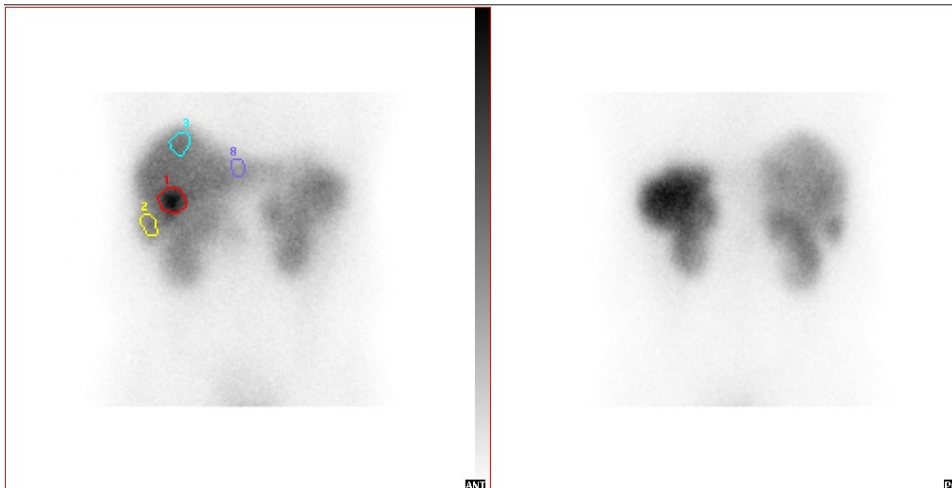


Abbildung 3: Beispielbild einer Somatostatinrezeptorzintitographie des Abdomens. Am linken Bild die anteriore Ansicht mit 3 markierten „Regions of Interest (ROI)“ in der Leber. Rechts die posteriore Ansicht. ROI Nummer 8 zeigt die Referenz ROI im gesunden Gewebe der Leber.

Current ROI image : 1

Current ROI: 8

Histogram cells: 0

Display ROI: Yes No Roi Move: Current All

ROI Cells	Total	Average	Min	Max	Stdev
1	129	45901	355	274	441
2	58	12312	212	164	268
3	78	18091	231	160	308
8	42	7054	167	127	216

Abbildung 4: Statistische Auswertung des Rezeptorprofils der SRS von Abbildung 3. In der gelben Markierung ist der verwendete „Average“ Wert zu sehen.

Für jede Läsion (ROI) und die Referenz ROI wird der „Average“ Wert als „Messwert“ in die Excel® (Microsoft Office Excel, USA, Redmond) Tabelle übernommen. In Excel® (Microsoft Office Excel, USA, Redmond) wird basierend auf diesen Rohdaten der „Norm“-Wert je

Läsion für jede Untersuchung durch Division von Messwert durch „Referenz ROI-Avg Leber“ berechnet.

Patient 10		Läs 1			Läs 2			Läs 3			Läs 4			Läs 5			Läs 6			Avg aller Läs	Avg aller Läs normiert	Änderung [%]	Beurteilungswert	
Untersuchung	SRS	Referenz-Roi-Avg Leber	Messwert	Norm	Änd [%]	Messwert	Norm	Änd [%]	Messwert	Norm	Änd [%]	Messwert	Norm	Änd [%]	Messwert	Norm	Änd [%]	Messwert	Norm	Änd [%]				
1	18.02.2009	167	355	2,13		212	1,27		231	1,38											266	1,59		
2	08.04.2010	156	428	2,74	29	291	1,87	47	242	1,55	12	249	1,60		185	1,19		198	1,27		265,50	1,70	7	1
3	18.05.2011	151	349	2,31	-16	246	1,63	-13	198	1,31	-15	193	1,28	-20	153	1,01	-15	174	1,15	-9	218,83	1,45	-15	0

Abbildung 5: SRS Auswertung mit Excel® (Microsoft Office Excel, USA, Redmond) für Patient 10. In der Zeile zur „Untersuchung 1“ ist in der Spalte „Messwert“ jeweils der „Average“ Wert aus dem Rezeptorprofil in Abbildung 4 übernommen worden. Der „Average“ Wert der Referenz ROI 8 in Abbildung 4 wird in die Spalte „Referenz ROI Avg Leber“ eingetragen. In der Spalte „Norm“ wird das Ergebnis von „Messwert“ durch „Referenz ROI Avg Leber“ berechnet. Avg, Average. Änd [%], Änderung des normierten Average Werts zur vorhergehenden Untersuchung in Prozent.

Aus dem Vergleich der „Norm“ Werte zur jeweiligen Voruntersuchung wird die prozentuelle Änderung berechnet. Anschließend wird aus diesen einzelnen Änderungsraten der Mittelwert „Avg aller Läs normiert“ der normierten Einzelwerte gebildet. Aus diesen Mittelwerten wird wieder die Änderung in Prozent zur Voruntersuchung berechnet und abschließend ein Beurteilungswert entsprechend den oben beschriebenen Kriterien vergeben. Im Beispiel aus Abbildung 5 ergibt sich für die Untersuchung 2 der Beurteilungswert = 1. Zwar ist die prozentuelle Änderung = 7, was im Bereich „Stable disease“ (Beurteilungswert = -1) liegen würde. Da jedoch 3 neue Läsionen hinzugekommen sind, ergibt sich der Beurteilungswert = 1. Für die Untersuchung 3 ist die Anzahl der Läsion gleich geblieben und die prozentuelle Änderung = -15. Damit liegt sie im Bereich „Stable disease“ und es ergibt sich der Beurteilungswert = 0.

7.4 Laborchemische Auswertung

Die CgA Laborparameter wurden von den bereits vorhandenen Befunden übernommen. Da es für CgA in der Progressionsbeurteilung bei NEN keine Konsensdefinition gibt, wurde die Ermittlung eines Cut-off Wertes zur Progressionsbeurteilung der CgA Werte angelehnt an eine Studie vorgenommen, welche sich mit CgA als Marker der Regression oder Progression bei ileo-caecal NEN beschäftigte.⁸⁴

Die Beurteilungswerte gewinnt man, indem jeweils das Ergebnis einer Untersuchung mit jenem der Vorgängeruntersuchung verglichen wird. Dabei vergibt man die Werte wie folgt:

-1 (Partielle Remission): wenn der Untersuchungswert mindestens um 25% gefallen ist.

-1 (Stable Disease): wenn die prozentuelle Änderung des Untersuchungswerts zwischen 25% Abnahme und 25% Zunahme liegt.

+1 (Progression): wenn der Untersuchungswert um mindestens 25% gestiegen ist.

7.5 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Datenprogramm Excel® (Microsoft Office Excel, USA, Redmond) und dem Statistikprogramm SPSS Statistics 17 (IBM® Corporation, USA) ausgewertet. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test verwendet. Mit diesem Signifikanztest wird überprüft, ob die einer Stichprobe zugrunde liegende Grundgesamtheit normalverteilt ist. Für die Altersverteilung bei der Erstuntersuchung wurde eine Normalverteilung festgestellt (Signifikanz: 0,797) und daher der Mittelwert sowie die Standardabweichung angegeben. Für das nicht normal verteilte Zeitintervall zwischen den Untersuchungsdurchgängen und für den zeitlichen Abstand zu den Follow-up Untersuchungen (Signifikanz: 0.000) wurden der Median sowie das erste und dritte Quantil (Q1 und Q3) angegeben.

Von besonderem Interesse ist die Übereinstimmung der Werte zwischen den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten. Dazu wurde die Ergebnisreihe der MRT/CT Untersuchung als Standard angesehen und die Ergebnisreihen der SRS, DOPA-PET und CgA jeweils damit verglichen. Da die Untersuchungsergebnisse auf nur 2 mögliche Werte verdichtet wurden, muss beachtet werden, dass Übereinstimmungen im Bereich der zufälligen Übereinstimmung liegen können. Eine statistische Methode um zu überprüfen ob zwischen zwei nominalen Datenreihen eine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung festzustellen, bietet die Berechnung des Cohen's-Kappa Wertes. Der Cohen's Kappa Wert kann zwischen -1 und 1 liegen. Der Wert 1 steht für vollständige Übereinstimmung, 0 bedeutet keine Übereinstimmung die über die zufällige Übereinstimmung hinausgeht. Als Maß für die Übereinstimmung wurden folgende Klassen definiert:

- <0% No agreement
- 0 – 20% Poor
- 20 – 40%..... Fair
- 40 – 60%..... Moderate
- 60 – 80%..... Good
- ≥80% Verry good

Negative Werte stehen für widersprüchliche Einschätzungen. -1 liegt vor, wenn die Ergebnisse der beiden Datenreihen völlig konträr verlaufen.⁸⁵

Um die Frage zu beantworten, ob die Übereinstimmung der anderen Untersuchungsmodalitäten mit der Standardmethode MRT/CT sich mit dem zeitlichen

Abstand der Untersuchungen verändert, wurde die Ermittlung von Cohen's Kappa für die verschiedenen Zeitabstandskategorien separat durchgeführt.

7.6 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt, Nummer 25-297ex12/13.

8 TEIL C – ERGEBNISSE

8.1 Epidemiologie, Organlokalisierung und funktionelle Aktivität

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 17 Personen mit diagnostizierter neuroendokriner Neoplasie. Davon waren 8 Frauen (47%). Das Alter der untersuchten Patienten in Zusammenschau bei der ersten für diese Studie durchgeführten Untersuchungsreihe zeigte eine Normalverteilung dabei betrug der Mittelwert 56,59 Jahre (-24,59; +22,41), mit einer Standardabweichung von 13,67 Jahren.

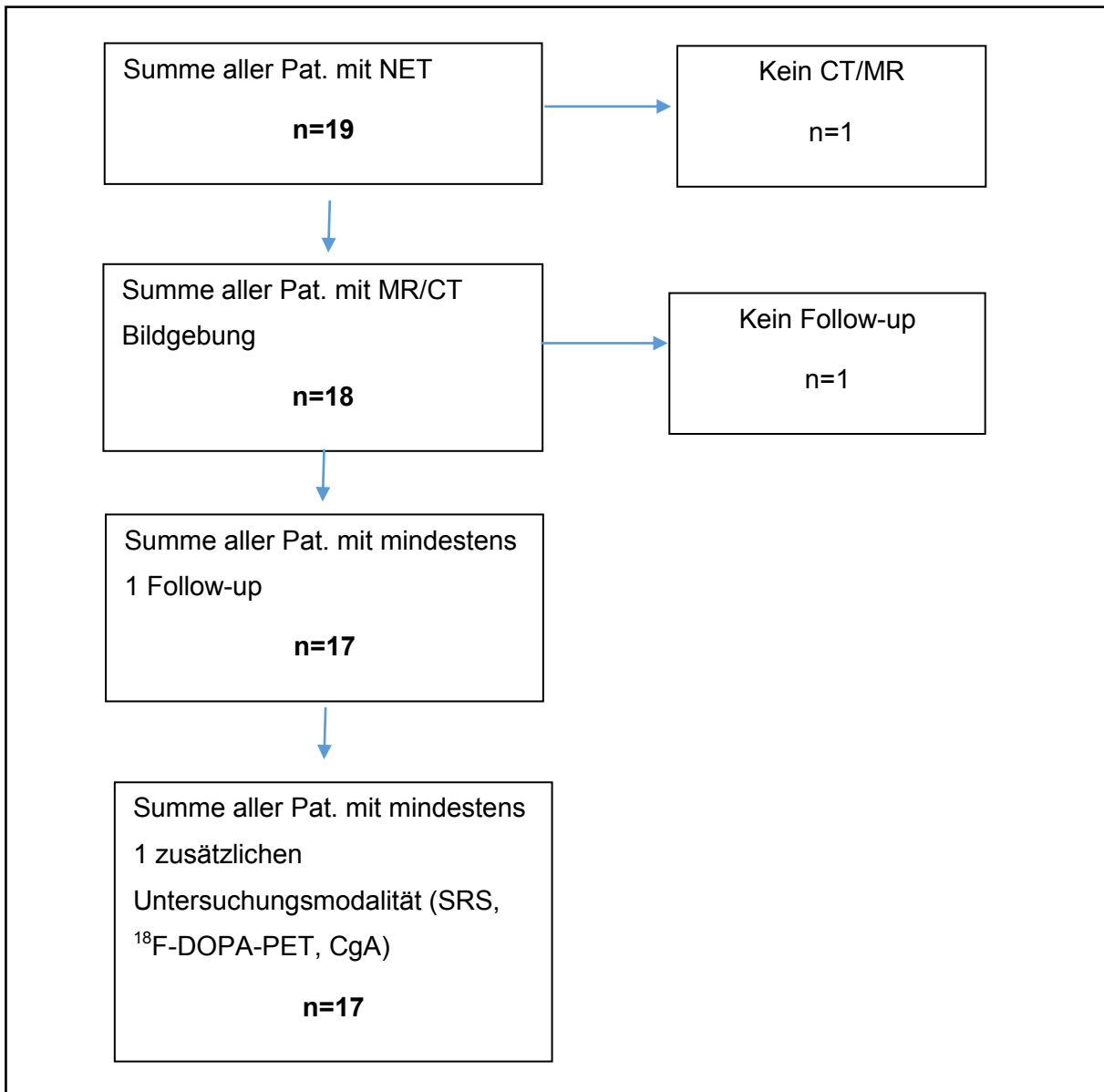


Abbildung 6: Auswahl des vorselektionierten Patientenkollektivs. Für die Auswertung der Studie konnten Daten von 17 Patienten verwendet werden. Pat, Patienten/innen. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorszintigraphie. ^{18}F -DOPA-PET, ^{18}F -6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.

Bei 16 Patienten lagen histologische Befunde zum Primum oder einer Metastase vor. Von einem Patienten, mit unbekanntem Primärtumor konnte kein histologischer Befund gefunden werden. Von diesen 16 Patienten wurde bei 13 Patienten ein histologisches Grading des Tumors durchgeführt. Insgesamt wurden 6 Patienten mit G1 eingestuft, 6 mit G2 und ein Patient mit G3. Den Großteil der Primärlokalisation der Patienten mit NEN machte der Dünndarm mit 9 betroffenen Patienten aus. Von diesen 9 Patienten sind 3 NET dem Ileum zuzuordnen. Die zweithäufigste Lokalisation des Primums wies das Pankreas mit 4 betroffenen Patienten auf. Gefolgt von der Lunge mit 2 Patienten und das Coecum als Primärlokalisation bei 1

Patienten. Bei einem Patienten konnte kein Primum gefunden werden und wurde somit als ein „Cancer of unknown origin“ befundet.

Bei 16 von 17 Patienten wurden Lebermetastasen festgestellt, 8 von 17 wiesen eine maligne Infiltration der Lymphknoten auf, 2 von 17 zeigten eine ossäre Metastasierung, 1 Patient zeigte peritoneale Metastasen und bei 1 Patienten wurde eine Hautmetastase nachgewiesen.

Angaben zur Funktionalität konnten bei 17 Patienten gemacht werden. Davon wurden 9 von den 17 Patienten mit funktionell aktiv bewertet und 8 von 17 als funktionell inaktiv. Eine Endocardfibrose konnte bei 2 von 17 Patienten nachgewiesen werden.

Im Folgenden wird eine tabellarische Übersicht über das Patientenkollektiv gegeben.

n = 17	
Lokalisation Primärtumor	
Dünndarm	9
Pankreas	4
Lunge	2
Coecum	1
CUP	1
Metastasen	
Metastasierungsrate [%]	100
Lokalisation der Metastasen	
Leber	16
Ossär	2
Lymphknoten	8
Peritoneum	1
Haut	1
Metastasen > 1 Organ	9
Histologie	
Ki67 Index / MIB-1	
Angaben zu Ki67	6
Keine Angaben zu Ki67	11
≤3%	3
3-20%	2
>20%	1
Mitoserate (HPF)	
Angaben zu Mitoserate (HPF)	1
Keine Angabe zu Mitoserate (HPF)	16
<2 pro 10 HPF	0
2- 20 pro 10 HPF	1
>20 pro 10 HPF	0
Grading	
G1	6
G2	6
G3	1

Funktionelle Aktivität	
Aktiv	9
Inaktiv	8

Tabelle 17: Tumorcharakteristika des Patientenguts. Von 17 Patienten wiesen 9 Patienten (53%) die Primärlokalisierung des Tumors im Dünndarm auf, 4 (23%) im Pankreas, 2 (12%) in der Lunge, 1 (6%) im Coecum und 1 (6%) mit unbekanntem Primum. Die Metastasierungsrate betrug 100%. Insgesamt zeigten 9 Patienten Metastasen in mehr als einem Organ, wobei der Großteil der Filiae in der Leber zu finden war. 8 von 11 Tumoren zu denen Angaben der Funktionalität vorhanden waren wurden als funktionell aktiv beschrieben. CUP, Cancer of unknown origin. HPF, High power field. G, Grading.

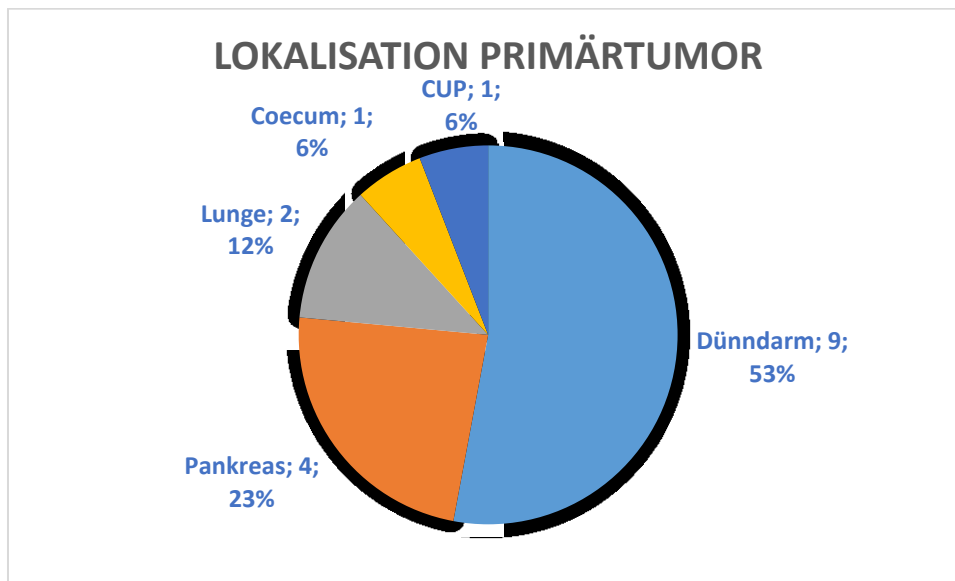


Abbildung 7: Lokalisationsverteilung des Primärtumors beim Patientenkollektiv. CUP, Cancer of unknown primary.

8.2 Therapeutische Maßnahmen

Bei 14 von 17 Patienten wurde eine operative Maßnahme zur Entfernung des Primärtumors angestrebt. Zusätzlich wurde bei 4 der 14 operativ behandelten Patienten eine Metastasenresektion vorgenommen.

Eine Transarterielle Chemoembolisation wurde bei 4 von 17 Patienten durchgeführt. 6 Patienten erhielten eine Radioligandentherapie, alle Patienten des Kollektivs erhielten eine Somatostatinanalogatherapie, 3 von 17 eine kombinierte Interferontherapie, 2 von 17 bekamen den Wirkstoff Everolimus verabreicht, bei 2 Patienten wurde eine Radiatio durchgeführt, 3 Patienten erhielten eine Chemotherapie, 1 Patient wurde im Verlauf der Erkrankung für eine Lebertransplantation gelistet und 2 Patienten hatten in ihrem Krankheitsverlauf ein Zweitmalignom, in beiden Fällen ein Mammacarcinom.

n = 17	
Therapien	
Operation	14
Metastasenresektion	4
TACE	4
Radioligandentherapie	6
Somatostatinanalogon	17
Interferontherapie	3
Everolimus	2
Radiatio	2
Chemotherapie	3
LTX gelistet	1
Zweitmalignom	
Mammacarcinom	2

Tabelle 18: Therapien des Patientenkollektivs. TACE, Transarterielle Chemoembolisation. LTX, Lebertransplantation.

8.3 Datenauswahl und -Ermittlung

Die betrachteten Untersuchungen erfolgten in etwa im Jahresrhythmus und sind nicht normalverteilt. Allerdings gibt es bei einigen Patienten größere Abweichungen von diesem Untersuchungsintervall bezogen auf die CT/MRT Untersuchung mit einem Minimum von 0,36 Jahren und einem Maximum von 3,94 Jahren. Der Median lag bei 1,02 Jahren (Q1: 0,93; Q3: 1,23). Die im Rahmen einer Untersuchungsreihe vorgenommenen verschiedenen Diagnoseschritte (CT/MRT, SRS, DOPA-PET, CgA) erstreckten sich im Median über einen Zeitraum von 3 Tagen (Q1: 2,00; Q3: 19,00) und zeigten keine Normalverteilung. Größere Abweichungen treten nur zwischen der CT/MRT Untersuchung und den anderen Modalitäten auf. Hier kommt es bis zu einem Maximalwert von 111 Tagen. Obwohl hier somit eine bestimmte zeitliche Differenz zwischen den einzelnen Untersuchungen vorliegt, werden die jeweiligen Ergebnisse miteinander verglichen und als auf einen bestimmten Zeitpunkt bezogen betrachtet. Die einzelnen Untersuchungsreihen werden mit Untersuchung 1 - 6 bezeichnet. Nicht zu jedem Untersuchungsgang liegen Ergebnisse für alle 4 Modalitäten vor. Die Daten der einzelnen Untersuchungen stammen von der Medizinischen Universitätsklinik Graz aus den Jahren von 2002 bis 2013.

Insgesamt wurden 48 Somatostatinrezeptorzintigramme ausgewertet. Diese wurden in 43 Fällen mit dem Tracer Indium-111 Pentetrotide (Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA) und in 5 Fällen mit metastabilem Technetium-99m Tektroyd (National Centre for Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM, Otwock, Polen) durchgeführt.

Die Postinjektionszeit (PI-Zeit) betrug bei 23 Untersuchungen 24 (+1) Stunden, bei 17 Untersuchungen 4 (+1) Stunden und bei 8 Untersuchungen konnten keine Angaben zur PI-Zeit gefunden werden. Aufgrund dieser vorhandenen Datenlage wurden auch

Untersuchungsergebnisse mit unterschiedlicher PI-Zeit miteinander verglichen. Daraus ergibt sich, dass in 4 Fällen Untersuchungen mit einer PI-Zeit = 24 Stunden mit jenen mit einer PI-Zeit = 4 Stunden verglichen wurden.

Des Weiteren wurden 49 Computertomographie und Magnetresonanztomographiebefunde nach RECIST 1.1. Kriterien neu evaluiert. Von diesen 49 Aufnahmen handelt es sich bei 31 Fällen um CT- und bei 18 um MRT Verfahren.

Weiters wurden 43 ¹⁸F-DOPA-PET anhand der vorliegenden Befunde evaluiert. Die Neuauswertung der ¹⁸F-DOPA-PET Ergebnisse konnte aufgrund technischer Probleme nicht vorgenommen werden.

Die 40 vorhandenen Chromogranin A Ergebnisse wurden den vorliegenden Laborbefunden entnommen.

Von weiterem Interesse ist der Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten der Patienten mit Midgut NEN. Daher wurden diese zusätzlich als Subgruppe gesondert betrachtet und statistisch ausgewertet.

Daraus ergibt sich folgende Ausgangsdatenlage für die Analyse.

	Alter in Jahren bei Erstuntersuchung	Midgut NEN	Untersuchung	MRT /CT	SRS	DOPA-PET	CgA	Zeitlicher Abstand zwischen SRS, MRT/CT DOPA-PET, CgA [d]	Zeitlicher Abstand zur Voruntersuchung [a]
Patient 1	50	x	1	x	x	x		3	n.a.
			2	x	x	x	x	1	1,5
			3	x	x	x	x	3	1,0
			4	x	x	x		2	1,2
			5	x	x	x	x	2	3,9
Patient 2	56	x	1	x	x	x	x	1	n.a.
			2	x	x	x	x	6	0,9
			3	x	x	x	x	21	1,0
Patient 3	46	x	1	x	x	x	x	2	n.a.
			2	x	x	x	x	2	1,1
			3	x	x	x	x	2	1,0
Patientin 4	79	x	1	x	x	x	x	2	n.a.
			2	x	x	x	x	15	1,0
			3	x	x	x		3	1,0
			4	x	x	x	x	19	0,5
Patient 5	33	x	1	x	x	x		2	n.a.
			2	x	x		x	14	0,9
			3	x	x	x	x	2	1,5

	Alter in Jahren bei Erst- untersu- chung	Midgut NEN	Unter- suchung	MRT /CT	SRS	DOPA- PET	CgA	Zeitlicher Abstand zwischen SRS, MRT/CT DOPA-PET, CgA [d]	Zeitlicher Abstand zur Vorunter- suchung [a]
Patientin 6	59	x	1	x	x	x	x	20	n.a.
			2	x	x	x	x	21	1,1
			3	x	x	x		29	0,7
Patientin 7	53		1	x	x	x	x	3	n.a.
			2	x	x		x	3	2,9
Patient 8	65		1	x		x	x	111	n.a.
			2	x	x	x	x	18	1,3
			3	x	x	x	x	9	1,3
Patientin 9	46		1	x	x	x		2	n.a.
			2	x	x		x	22	0,7
			3	x	x	x	x	3	1,7
			4	x	x	x		3	1,0
Patient 10	59	x	1	x	x	x	x	2	n.a.
			2	x	x	x	x	2	1,1
			3	x	x	x	x	2	1,1
Patientin 11	32	x	1	x	x	x	x	18	n.a.
			2	x	x	x	x	1	1,0
Patient 12	67		1	x	x	x	x	25	n.a.
			2	x	x		x	2	0,9
			3	x	x	x	x	42	1,0
Patient 13	71	x	1	x	x	x	x	2	n.a.
			2	x	x	x		3	1,2
Patientin 14	54		1	x	x			3	n.a.
			2	x	x		x	69	0,8
Patient 15	77	x	1	x	x	x	x	17	n.a.
			2	x	x	x	x	36	1,1
Patientin 16	68		1	x	x	x	x	23	n.a.
			2	x	x	x	x	64	0,4
Patientin 17	47		1	x	x	x	x	2	n.a.
			2	x	x	x	x	2	0,8
			3	x	x	x	x	2	1,3
Media								3	1,02
Q1								2	0,93
Q3								19	1,23
Maxi- mum								111	3,94
Mini- mum								1	0,36

Tabelle 19: Übersicht über Patienten und durchgeführte Untersuchungen mit dem jeweiligen zeitlichen Abstand der Einzeluntersuchungen. Insgesamt wurden 49 konventionelle Bildgebungen (31 CT-Aufnahmen), 48 SRS, 43 18F-DOPA-PET und 40 CgA Laborbefunde in die Studie aufgenommen und bewertet. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.

8.4 Auswertung

Aus den in der Datenauswahl zusammengestellten Untersuchungsdaten wurde nun für jede Nachuntersuchung der modifizierte RECIST-Wert ermittelt. So ergaben sich insgesamt 32 relevante Nachfolgeuntersuchungen nach Abzug der Erstuntersuchung für jeden Patienten. Um eine bessere Vergleichbarkeit und etwaige Ausreißer in Bezug auf den zeitlichen Abstand der Untersuchungen wurden die verschiedenen Untersuchungsabstände in 6 Kategorien zu je 6 Monaten zusammengefasst. Daraus ergeben sich folgende Zeitabstandskategorien:

Zeitraum zwischen den Untersuchungen [m]	Zeitabstandskategorie	Häufigkeit
0 - 6	1	2
7 - 12	2	16
13 - 18	3	11
19 - 24	4	1
25 - 30	5	0
31 - 36	6	1
37 - 43	7	0
44 - 49	8	1

Tabelle 20: Zeitabstandskategorien und Verteilung der Untersuchungsintervalle auf diese Kategorien. m, Monate.

Weiters werden die modifizierten RECIST-Werte 0, Stable disease und -1, Partielle Remission zu einer Kategorie mit dem Wert -1 zusammengefasst. Dies wird dadurch begründet, dass vor allem das Vorliegen einer Progression gegenüber den anderen Klassifizierungen hier von Interesse ist.

Patient	Alter in Jahren bei Erstuntersuchung	Midgut NEN	Untersuchung	Zeitabstandskategorie	Modifizierter RECIST-Wert 1...Progression, -1...Stable disease und Partielle Remission			
					MRT/CT	SRS	DOPA-PET	CgA
Patient 1	50	x	2	3	1	1	-1	
			3	2	-1	-1	-1	1
			4	3	1	-1	-1	

Patient	Alter in Jahren bei Erst- untersuchung	Midgut NEN	Unter- suchung	Zeit- abstands- kategorie	Modifizierter RECIST-Wert 1...Progression, -1...Stable disease und Partielle Remission			
					MRT/C T	SRS	DOPA- PET	CgA
			5	8	1	1	-1	-1
Patient 2	56	x	2	2	1	-1	-1	-1
			3	2	-1	1	-1	-1
Patient 3	46	x	2	3	1	1	-1	1
			3	2	1	-1	1	-1
Patientin 4	79	x	2	2	-1	-1	-1	-1
			3	2	1	1	-1	
			4	1	-1	-1	1	-1
Patient 5	33	x	2	2	-1	-1		
			3	3	-1	1	-1	-1
Patientin 6	59	x	2	3	-1	1	-1	-1
			3	2	-1	1	-1	
Patientin 7	53		2	6	1	1		-1
Patient 8	65		2	3	1		1	-1
			3	3	-1	1	1	1
Patientin 9	46		2	2	1	1		
			3	4	1	-1	-1	-1
			4	2	1	-1	-1	
Patient 10	59	x	2	3	1	1	-1	-1
			3	3	-1	-1	-1	1
Patientin 11	32	x	2	2	-1	-1	-1	-1
Patient 12	67		2	2	1	-1		-1
			3	2	-1	-1	-1	-1
Patient 13	71	x	2	3	1	1	-1	
Patientin 14	54		2	2	-1	-1		
Patient 15	77	x	2	3	-1	-1	-1	-1
Patientin 16	68		2	1	-1	1	-1	-1
Patientin 17	47		2	2	1	-1	1	1
			3	3	-1	1	-1	-1

Tabelle 21: Modifizierte RECIST-Werte für alle Untersuchungsmodalitäten und alle Nachfolgeuntersuchungen. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.

Fasst man die jeweilige Anzahl der RECIST-Werte für die einzelnen Untersuchungsergebnisse zusammen so kommt man zu folgendem Ergebnis:

	MRT/CT		SRS		DOPA-PET		CgA		Summe	
	Absolut	[%]	Absolut	[%]	Absolut	[%]	Absolut	[%]	Absolut	[%]
Anzahl Progr. (1)	16	50	15	48,39	5	18,52	5	21,74	41	36,28
Anzahl Stab. dis. und par. Rem. (-1)	16	50	16	51,61	22	81,48	18	78,26	72	63,72
Anzahl gesamt	32	100	31	100	27	100	23	100	113	100

Tabelle 22: Übersicht der Verteilung der modifizierten RECIST-Werte auf die verschiedenen Untersuchungsmodalitäten. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Progr, Progression. Stab. dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.

Bemerkenswert ist hierbei, dass die Anzeichen für Progression wesentlich weniger häufig auftreten, wie jene für Stable disease und Partielle Remission. Nur 41 (36,28%) Beurteilungen zeigten eine Progression wohingegen eine Stable disease und Partielle Remission in 72 (63,72%) der Fälle beobachtet werden konnte. Unter den Untersuchungsmodalitäten wies MRT/CT die relativ häufigste Anzahl mit 50% für Progression auf. Die DOPA-PET Untersuchung zeigte den relativ geringsten Wert mit 18,52% für die Progression.

Um die Frage zu beantworten, ob die Übereinstimmung der anderen Untersuchungsmodalitäten mit der Standardmethode MRT/CT sich mit dem zeitlichen Abstand der Untersuchungen verändert, wurde die Ermittlung von Cohen's Kappa für die verschiedenen Zeitabstandskategorien separat durchgeführt. Allerdings liegen nur für die Zeitabstandskategorien 2 (7 – 12 Monate) und 3 (13 – 18 Monate) genügend Messwerte für diese Auswertung vor. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle angeführt.

Cohen's Kappa für alle Patienten				
Vergleichsmodalität	Zeitabstandskategorie 2 7 - 12 Monate		Zeitabstandskategorie 3 13 - 18 Monate	
	n	Cohen's Kappa	n	Cohen's Kappa
SRS	15	0,30	11	0,29
DOPA-PET	11	0,42	12	0,00
CgA	9	0,05	9	0,04

Tabelle 23: Cohen's Kappa für alle Patienten bezogen auf MRT/CT für die Zeitabstandskategorien mit mehr als 5 (n>5) Untersuchungen. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A.

Es zeigt sich, dass beim Übereinstimmungsvergleich für alle Patienten für alle Untersuchungsmodalitäten die Ergebnisse in der Zeitabstandskategorie 2 eine bessere Übereinstimmung mit den modifizierten RECIST-Werten der MRT/CT Untersuchung zeigen, als jene für die Zeitabstandskategorie 3. Die beste Übereinstimmung mit einem Cohen's Kappa Wert von 0,42 (Moderate) weist die DOPA-PET Untersuchung für die kürzeren Untersuchungsintervalle (Zeitabstandskategorie 2) auf. Bemerkenswert ist aber die Tatsache, dass für DOPA-PET für Zeitabstandskategorie 3 der Cohen's Kappa Wert 0 ist, was keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung bedeutet.

Bezogen auf die Untersuchungsmodalitäten weist nur SRS in beiden Zeitabstandskategorien eine über die Zufallsraten hinausgehende Übereinstimmung auf.

Für die CgA Untersuchung konnte in beiden Zeitabstandskategorien nur eine sehr schwach über Zufallsergebnisse hinausgehende Übereinstimmung mit Cohen's Kappa Werten von 0,05 und 0,04 ermittelt werden.

Zur Veranschaulichung der Cohen's Kappa Ermittlung werden die Detailergebnisse für DOPA-PET im Vergleich zu MRT/CT dargestellt. In den beiden folgenden Tabellen sind jeweils die Anzahl der Progression (1) und Stable disease und Partielle Remission (-1) eingetragen. In der Diagonale der oberen Matrix finden sich die Werte für die Übereinstimmungen. Die Nebendiagonalelemente zeigen die Anzahl der Diskrepanzen.

Alle Patienten	MRT/CT		Summe
	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	
DOPA-PET			
Progression (1)	2	0	2
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	3	6	9
Summe	5	6	11
Übereinstimmung	2	6	8
durch Zufall	0,91	4,91	5,82
Kappa DOPA-PET	0,42		

Tabelle 24: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für alle Patienten für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-

Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.

Alle Patienten	MRT/CT		
DOPA-PET	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	Summe
Progression (1)	1	1	2
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	5	5	10
Summe	6	6	12
Übereinstimmung	1	5	6
durch Zufall	1,00	5,00	6,00
Kappa DOPA-PET	0,00		

Tabelle 25: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für alle Patienten für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease.Par. Rem, Partielle Remission.

Die Betrachtung der Subgruppe der Patienten mit Midgut NEN wurde nur für die Untersuchungsmodalitäten SRS und DOPA-PET im Vergleich zu MRT/CT durchgeführt und ergibt folgende Übereinstimmungswerte.

Cohen's Kappa Patienten mit Midgut NEN				
Vergleichsmodalität	Zeitabstandskategorie 2 7 - 12 Monate		Zeitabstandskategorie 3 13 - 18 Monate	
	n	Cohen's Kappa	n	Cohen's Kappa
SRS	9	0,00	9	0,31
DOPA-PET	8	0,38	9	0,00

Tabelle 26: Cohen's Kappa für Patienten mit Midgut NEN bezogen auf MRT/CT für die Zeitabstandskategorien mit mehr als 5 (n>5) Untersuchungen. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie.

Bei dieser Auswertung zeigt DOPA-PET die höchste Übereinstimmung mit MRT/CT mit einem Cohen's Kappa Wert von 0,38 (Fair) in der Zeitabstandskategorie 2. Auch hier ist allerdings wieder keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung in der

Zeitabstandskategorie 3 zu verzeichnen. Die SRS zeigt bei dieser Subgruppe im Gegensatz zur Gruppe aller Patienten keine Übereinstimmung in der Zeitabstandskategorie 2 (Cohen's Kappa Wert ist 0). Die beste Übereinstimmung der SRS mit MRT/CT liegt für die Zeitabstandskategorie 3 vor mit einem Cohen's Kappa Wert von 0,31 (Fair) vor. Für die SRS konnte in der Zeitabstandskategorie 2 keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung gezeigt werden. Hingegen ist in der Zeitabstandskategorie 3 ein Cohen's Kappa Wert von 0,31 (Fair) zu sehen.

Patienten mit Midgut NEN	MRT/CT		Summe
	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	
DOPA-PET			
Progression (1)	1	0	1
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	2	5	7
Summe	3	5	8
Übereinstimmung	1	5	6
durch Zufall	0,38	4,38	4,75
Kappa DOPA-PET	0,38		

Tabelle 27: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.

Patienten mit Midgut NEN	MRT/CT		
	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	Summe
DOPA-PET			
Progression (1)	0	0	0
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	5	4	9
Summe	5	4	9
Übereinstimmung	0	4	4
durch Zufall	0,00	4,00	4,00
Kappa DOPA-PET	0,00		

Tabelle 28: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.

Die Betrachtung der zweiten Subgruppe der Patienten mit funktionell aktiven NEN wurde die Auswertung für die oben genannte Subgruppe nur für die Untersuchungsmodalitäten SRS und DOPA-PET im Vergleich zu MRT/CT durchgeführt und ergibt folgende Übereinstimmungswerte.

Cohen's Kappa Patienten mit funktionell aktiven NEN				
Vergleichsmodalität	Zeitabstandskategorie 2 7 - 12 Monate		Zeitabstandskategorie 3 13 - 18 Monate	
	n	Cohen's Kappa	n	Cohen's Kappa
SRS	9	0,18	5	0,17
DOPA-PET	7	0	5	0

Tabelle 29: Cohen's Kappa für Patienten mit funktionell aktiven NEN bezogen auf MRT/CT für die Zeitabstandskategorien mit mindestens 5 (n≥5) Untersuchungen. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie.

In dieser Untersuchung zeigt sich, dass die SRS über beide Zeitabstandskategorien ähnliche Ergebnisse liefert (0,18 und 0,17) und somit eine schwache Übereinstimmung zeigt. Bei der Betrachtung der DOPA-PET Untersuchung ist keine über den Zufall hinausgehende

Übereinstimmung mit der konventionellen Bildgebung sichtbar. Die Cohen's Kappa Werte liegen in beiden Zeitabstandskategorien bei 0.

Cohen's Kappa für Zeitabstandskategorie 2			
Patienten mit funktionell aktiven NEN	MRT/CT		Summe
	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	
DOPA-PET			
Progression (1)	0	0	0
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	2	5	7
Summe	2	5	7
Übereinstimmung	0	5	5
durch Zufall	0,00	5,00	5,00
Kappa DOPA-PET	0,00		

Tabelle 30: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 2 (7 – 12 Monate) für Patienten mit funktionell aktiven NEN für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.

Cohen's Kappa für Zeitabstandskategorie 3			
Patienten mit funktionell aktiven NEN	MRT/CT		Summe
	Progression (1)	Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	
DOPA-PET			
Progression (1)	0	0	0
Stab. Dis. und Par. Rem. (-1)	3	2	5
Summe	3	2	5
Übereinstimmung	0	2	2
durch Zufall	0,00	2,00	2,00
Kappa DOPA-PET	0,00		

Tabelle 31: Detailergebnis der Zeitabstandskategorie 3 (13 – 18 Monate) für Patienten mit Midgut NEN für den Vergleich von MRT/CT und DOPA-PET. NEN, neuroendokrine Neoplasie. MRT, Magnetresonanztomographie. CT, Computertomographie. SRS, Somatostatinrezeptorzintigraphie. 18F-6-Fluoro- L-3,4-Dihydroxyphenylalanin Positronen-Emissions-Tomographie. CgA, Chromogranin A. Stab. Dis, Stable disease. Par. Rem, Partielle Remission.

9 TEIL D – DISKUSSION

Die gefundenen statistischen Ergebnisse zeigen, dass die konventionelle Bildgebung (MRT/CT) die Progression der Metastasen häufiger als die nuklearmedizinischen (SRS, DOPA-PET) und biochemischen Verfahren (CgA) anzeigt. Für die Prüfung der Übereinstimmung von SRS, DOPA-PET und CgA mit MRT/CT ist die Berücksichtigung des Zeitabstands zwischen den Untersuchungen von Bedeutung. Denn es zeigt sich, dass für unterschiedliche Zeitabstandskategorien auch unterschiedliche Übereinstimmungsraten für dieselbe Untersuchungsmodalität vorliegen. Es liegt aber die Vermutung nahe, dass diese unterschiedlichen Übereinstimmungsraten aufgrund der niedrigen Fallzahl zu Stande kommen. Es ist auch in Betracht zu ziehen, dass nur für 2 von 8 Zeitabstandskategorien eine auswertbare Anzahl von Untersuchungen vorlag.

Die Annahme, dass DOPA-PET die Progression früher anzeige als MRT/CT kann durch diese Auswertung nicht bestätigt werden. Dazu muss man aber die Übereinstimmungsergebnisse im Detail betrachten. Wenn die Annahme stimmt, dann würde man erwarten, dass DOPA-PET Progression (1) anzeigen würde, wo MRT/CT partielle Remission und Stable disease (-1) anzeigt. In keiner einzigen von 11 Untersuchungen in der Gruppe aller Patienten für die Zeitabstandskategorie 2 konnte diese Konstellation festgestellt werden. Daher findet man auch in der Analyse der Subgruppe der Patienten mit Midgut NEN keine Übereinstimmung im Hinblick auf Progression. Ebenso bei der Subgruppe der funktionell aktiven NEN findet sich keine Übereinstimmung. In der Zeitabstandskategorie 3 für alle Patienten konnte man diese Konstellation bei einer von 12 Untersuchungen feststellen. In den beiden Subgruppen ist diese Konstellation nie aufgetreten. Somit steht das Ergebnis im Widerspruch zu den Resultaten der Grazer Studie von 2010 an 8 Patienten mit metastasierten NEN. Es wurde in dieser Untersuchung gezeigt, dass die ¹⁸F-DOPA PET Untersuchung bei 6 von 8 Patienten als erstes bildgebendes Verfahren eine Tumorprogression anzeigte und im Durchschnitt die Aktivitätszunahme in der PET der konventionellen Bildgebung 3 Jahre voraus ging. Es wird aufgrund dieser Ergebnisse empfohlen, die ¹⁸F-DOPA PET Untersuchung für die Verlaufskontrolle hoch und mittelgradig differenzierter NEN routinemäßig zumindest einmal jährlich durchzuführen.⁸¹ In den ENETS Guidelines für das Management von Patienten mit Lebermetastasen von NEN des Verdauungstrakts wird für schlecht differenzierte Tumoren die FDOPA PET als vielversprechende diagnostische Methode erwähnt, jedoch aufgrund der Tatsache, dass diese Methode sich noch in Untersuchung befindet, wird sie für das Standard Work-up nicht empfohlen.⁶⁵

Wesentlich häufiger trat der umgekehrte Fall auf. Das MRT/CT zeigte eine Progression an, während DOPA-PET eine partielle Remission und Stable disease aufwies. Dies trat in der

Gruppe aller Patienten für Zeitabstandskategorie 2 dreimal und für Zeitabstandskategorie 3 fünf Mal auf. In der Subgruppe der Patienten mit Midgut NEN trat dieser Fall zweimal in der Zeitabstandskategorie 2 auf und in der Zeitabstandskategorie 3 fünfmal. In der zweiten Subgruppe für Patienten mit funktionell aktiven NEN trat dieser Fall in der Zeitabstandskategorie 2 zweimal auf und in der Zeitabstandskategorie 3 dreimal. Diese Ergebnisse zeigen für die vorliegenden Fälle, dass sich die Hypothese DOPA-PET zeige die Progression früher als MRT/CT an nicht gestützt werden kann.

Beachtenswert ist der Unterschied im Vergleich zwischen der SRS in der Gruppe aller Patienten mit jener der Midgut Patienten. In der Gruppe aller Patienten zeigt SRS über beide Zeitabstandskategorien (2 und 3) eine Übereinstimmung mit MRT/CT von 0,30 und 0,29 (Fair). Im Gegensatz dazu zeigt die Subgruppe der Midgut Patienten keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung in der Zeitabstandskategorie 2, jedoch in Zeitabstandskategorie 3 ein mit der Gesamtgruppe vergleichbares Ergebnis (0,31, Fair). Über alle Patienten betrachtet zeigt die SRS die beste Übereinstimmung mit der konventionellen Bildgebung. Die Subgruppe der funktionell aktiven NEN Patienten zeigt für die SRS Untersuchung eine schwache Übereinstimmung von 0,18 und 0,17 in den Zeitabstandskategorien 2 und 3.

Für die biochemische Untersuchungsmodalität (CgA) zeigt sich für Gesamtgruppe über beide Zeitabstandskategorien keine über die zufällige Übereinstimmung hinausgehende Korrelation mit MRT/CT (0,05 und 0,04). Da für die CgA die wenigsten Untersuchungsergebnisse vorliegen, wurde auf die Übereinstimmungsprüfung der Midgut Patienten verzichtet.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die SRS über beide Zeitabstandskategorien die beste Übereinstimmung mit der konventionellen Bildgebung liefert. Durch diese Übereinstimmung der SRS mit der konventionellen Bildgebung ist es möglich die SRS als zuverlässige funktionelle Bildgebung einzusetzen. Somit spiegelt sich in diesen Ergebnissen der Stellenwert der SRS (Octreoscan®, Mallinckrodt Inc., St. Louis, USA) als Goldstandard in der funktionellen Bildgebung wieder.⁷⁸

DOPA-PET zeigt für den kürzeren Untersuchungsabstand eine gute Übereinstimmung, für den längeren aber keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung. Des Weiteren konnte die Hypothese DOPA-PET zeige die Progression früher als die konventionelle Bildgebung nicht gestützt werden und steht so im Gegensatz zu der Studie von Kump⁸¹. Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass die DOPA-PET Untersuchung für Aussagen zur Progression keine Vorteile gegenüber der konventionellen Bildgebung liefert. Trotz allem liefert die DOPA-PET als auch die SRS funktionelle Daten der NEN, die für eine Adaptierung des Therapieregimes trotzdem von Interesse ist. Weiters

liegen die Stärken des DOPA-PET vor allem in der Detektion von Läsionen. In einer anderen Studie an 24 Patienten mit abdominellem Karzinoidtumor und biochemischer Sicherung von erhöhtem Serotoninmetabolismus zeigte die Pro-Patient Analyse eine Sensitivität von 100% für 5-HTP, 96% für ^{18}F -DOPA, 86% für SRS und 96% für CT. Die Pro-Läsions Analyse zeigte eine Sensitivität von 78% für 5-HTP PET, 89% für 5-HTP PET/CT, 87% für ^{18}F -DOPA-PET, 98% für ^{18}F -DOPA-PET/CT, 49% für die SRS, 73% für SRS SPECT/CT und 63% für die CT. Daraus lässt sich schließen, dass ^{18}F -DOPA signifikant mehr Läsionen detektiert hat als die SRS oder 5-HTP.⁶⁸

Für CgA kann für beide Zeitabstandskategorien keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung gefunden werden, was unter anderem auch auf die niedrige Fallzahl des Patientenkollektivs und dem Mangel an Befunden zurückzuführen ist. Zudem ist zu bedenken, dass die untersuchten Patienten unter einer laufenden Somatostatintherapie waren und dadurch die Interpretation von CgA- Werten schwierig ist. Somatostatinanaloga reduzieren CgA- Spiegel, vor allem bei Patienten mit NEN des Mitteldarms. Diese Reduktion muss jedoch nicht mit dem Umstand zusammenhängen, dass die Tumormasse zurückgegangen ist, sondern es ist wahrscheinlich, dass diese Änderung durch eine Inhibierung der Hormonsekretion und Freisetzung von Tumorzellen zu erklären ist.³⁵ Es lässt sich aus den vorliegenden Daten schlussfolgern, dass bei Patienten mit laufender Somatostatintherapie die Bestimmung des CgAs, sowohl für die Übereinstimmung unterschiedlicher Untersuchungsmodalitäten, als auch für die Progressionsbeurteilung keinen Benefit ergibt.

In wie weit die DOPA-PET Untersuchung in dem Weiteren Follow-up zur Progressionsbeurteilung der Patienten eingesetzt werden soll, lässt sich mit dieser Studie nicht gänzlich klären. Grund dafür ist sowohl das kleine Patientenkollektiv und die Tatsache, dass eine Neuaswertung aus technischen Gründen nicht möglich war. Außerdem ist zu bedenken, dass DOPA-PET nur den hormonellen Metabolismus der Neoplasie widerspiegelt und somit bei den funktionell inaktiven NEN weniger geeignet ist um diese darzustellen. Um bessere Vorhersagen zu erhalten, wäre ein größeres Patientenkollektiv von Nöten und feste Untersuchungsintervalle um vergleichbare Daten generieren zu können. Im Bezug auf die Übereinstimmung der untersuchten Modalitäten lässt sich sagen, dass die SRS im Zusammenspiel mit der konventionellen Bildgebung gute Resultate lieferte und somit auch als additive funktionelle Bildgebung sinnvoll erscheint.

10 Literaturverzeichnis

- ¹ Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, et al. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralbl Chir.* 2013 April; 138 (02); DOI: 10.1055/s-0032-1315199.
- ² Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H. *Pathologie.* 4. Auflage, München: Urban & Fischer; 2008.
- ³ Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol.* 2006 April; 13(2): 67–76.
- ⁴ Kulke MH, Benson AIB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, Clark OH, et al. Neuroendocrine Tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:724-764.
- ⁵ Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment.* Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁶ Auernhammer CJ, Pape UF. Neuroendokrine Tumore des gastro-entero-pankreatischen Systems. *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin.* München 2012.
- ⁷ Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014: 13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.
- ⁸ de Herder WW, Hofland LJ, Van der Lely AJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10 451–458.
- ⁹ Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Drozdov I, Gustafsson B. Siegfried Oberndorfer and the Origins of Carcinoid Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment.* Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ¹⁰ Modlin IM, Öberg K. Timeline. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment.* Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ¹¹ Winckler J. Biogenic amines in endocrine cells producing polypeptide hormones. The APUD-cells (Pearse) (author's transl). *Klin Wochenschr.* 1976 Jan.; 15;54(2):49-58.

- 12 Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Data on a Prospectively Collected, Retrospectively Analyzed Clinical Multicenter Investigation. *Oncologist* 2011 May 16(5); 602–613.
- 13 Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruszniewski P. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95:98–119, DOI: 10.1159/000335591.
- 14 Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95:120–134, DOI: 10.1159/000335587.
- 15 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas* 2010; 39: 707Y712.
- 16 Anlauf M. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastroenteropancreatic System: Pathology and Classification. *Horm Metab Res* 2011; 43(12): 825-831. DOI: 10.1055/s-0031-1291307.
- 17 Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S1-16. doi: 10.1530/ERC-11-0013.
- 18 Öberg K. Carcinoid Tumors- Current Considerations. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment: Verlag Felsenstein C.C.C.P.; 2007.*
- 19 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 Jun 20;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- 20 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17 909–918.
- 21 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive

- Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms.
Neuroendocrinology 2012; 95:88–97; DOI: 10.1159/000335594.
- ²² Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin Receptors and Heart Valve Disease – it was meant 2B. *Pharmacol Ther.* 2011 November; 132(2): 146–157.
- ²³ Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape UF, Kulke, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:333–340. DOI: 10.1159/000286700.
- ²⁴ Klöppel G, Scherübl H. Neuroendokrine Tumoren des Magens Risikostratifizierung und Therapie. *Pathologe* 2010; DOI 10.1007/s00292-009-1268-3.
- ²⁵ Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95:135–156, DOI: 10.1159/000335629.
- ²⁶ Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119, DOI: 10.1159/000335591.
- ²⁷ O’Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O’Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194–202; DOI: 10.1159/000225948.
- ²⁸ Ramage J, Davies A, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005 June; 54(Suppl 4): iv1–iv16; doi: 10.1136/gut.2004.053314.
- ²⁹ Bieglmayer C. Chromogranin A: Ein universeller Marker für neuroendokrine Tumoren. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2010; 3 (4): 8–14.
- ³⁰ Kath R, Höffken K. The significance of somatostatin analogues in the antiproliferative treatment of carcinomas. *Recent Results Cancer Res.* 2000;153:23-43.
- ³¹ Søndena K, Sen J, Heinle F, Fjetland L, Gudlaugsson E, Syversen U. Chromogranin A, a marker of the therapeutic success of resection of neuroendocrine liver metastases: preliminary report. *World J Surg.* 2004 Sep;28(9):890-5.

- ³² Evers BM, Parekh D, Townsend CM, Thompson JC. Somatostatin and analogues in the treatment of cancer. A review. *Ann Surg*. 1991 March; 213(3): 190–198.
- ³³ Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227–233; DOI: 10.1159/000225952.
- ³⁴ Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plöckinger U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009;90:209–213; DOI: 10.1159/000183751.
- ³⁵ Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* (2004) 15 (6): 966-973. doi: 10.1093/annonc/mdh216.
- ³⁶ Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, de Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2622-8.
- ³⁷ Arrenberg P, Pace A, de Weerth A, Lohse AW, Bläker M. Chromogranin A ist ein früher prädiktiver Marker für Progression in neuroendokrinen Karzinomen. *Z Gastroenterol* 2007; 45 - P043; DOI: 10.1055/s-2007-988190.
- ³⁸ Tapia FJ, Barbosa AJA, Marangos PJ, Polak JM, Bloom SR, Dermody C, et al. Neuron-Specific Enolase is produced by neuroendocrine tumours. *The Lancet* 11 April 1981, Volume 317, Issue 8224, Pages 808 – 811; doi:10.1016/S0140-6736(81)92682-9.
- ³⁹ Öberg K. Interferons in the management of neuroendocrine tumors and their possible mechanism of action. *Yale J Biol Med*. 1992 Sep-Oct;65(5):519-29; discussion 531-6.
- ⁴⁰ Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998 Oct;78(8):1102-7.
- ⁴¹ Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;3(8):761-71.
- ⁴² Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter

trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2689-96.

- ⁴³ Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:214–219; DOI: 10.1159/000225950.
- ⁴⁴ Eads JR, Meropol NJ. A New Era for the Systemic Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2012 March; 17(3): 326–338.
- ⁴⁵ Droz JP, Flechon A, Lombard-Bohas C. Chemotherapy of neuroendocrine tumors. *Rev Prat*. 2002 Feb 1;52(3):285-9.
- ⁴⁶ Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, et al. Poorly Differentiated Carcinomas of the Foregut (Gastric, Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:212–215; DOI: 10.1159/000098013.
- ⁴⁷ Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmüller T, Lewington V, et al. Gastrinoma (Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173–182; DOI: 10.1159/000098009
- ⁴⁸ Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: Well-Differentiated Colon and Rectum Tumour/Carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31–39; DOI: 10.1159/000111036.
- ⁴⁹ Ruzsniwski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-Differentiated Gastric Tumors/ Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158–164; DOI: 10.1159/000098007.
- ⁵⁰ Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors – Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8–19; DOI: 10.1159/000111034.
- ⁵¹ Phan AT, Yao JC, Fogelman DR, Hess KR, Ng CS, Bullock SA, et al. A prospective, multi-institutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *Journal of Clinical Oncology* 2010; 4001 Vol 28, No 15_suppl (May 20 Supplement).

- ⁵² Yao JC, Xie K. Development of Novel Therapeutic Agents for Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*: Verlag Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁵³ Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
- ⁵⁴ Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501-513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
- ⁵⁵ Krenning EP, Valkema R, de Herder W, Forrer F, de Jong M, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*: Verlag Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁵⁶ Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:457-65. doi: 10.1007/978-3-642-27994-2_25.
- ⁵⁷ Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220–226; DOI: 10.1159/000225951.
- ⁵⁸ Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Körner M, Kvols L, et al. Well-Differentiated Pancreatic Nonfunctioning Tumors/Carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196–211; DOI: 10.1159/000098012.
- ⁵⁹ Norton JA. Determinations of Tumor Resection: How Effective Is Curative Surgery?. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁶⁰ de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Klöppel G, Falconi M, et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183–188. DOI: 10.1159/000098010.
- ⁶¹ Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, Caplin ME, Buscombe JR, Yu D. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics.* 2008 Jul-Aug;28(4):1131-45. doi: 10.1148/rg.284075170.

- ⁶² Ruszniewski P. *Interventional Radiology: Less Invasive or Less Effective?. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁶³ Henn AR, Levine EA, McNulty W, Zagoria RJ. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases for Symptomatic Relief of Neuroendocrine Syndromes. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181:1005-1010.
- ⁶⁴ Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg*. 2002 Aug;26(8):985-90. Epub 2002 May 21.
- ⁶⁵ Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro)endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47–62. DOI: 10.1159/000111037.
- ⁶⁶ Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157–176. DOI: 10.1159/000335597.
- ⁶⁷ Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):427-37.
- ⁶⁸ Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40:943–966. DOI 10.1007/s00259-013-2342-x.
- ⁶⁹ Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, Uzzau A, Pasqual EM. Surgical Treatment and Survival in Patients with Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Hepatol*. 2013; 2013: 235040.
- ⁷⁰ Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine Hepatic Metastases, Does Aggressive Management Improve Survival?. *Ann Surg*. 2005 May; 241(5): 776–785. DOI: 10.1097/01.sla.0000161981.58631.ab.
- ⁷¹ Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 1997 April; 225(4): 347–354.

- ⁷² Chan G, Kocha W, Reid R, Taqi A, Wall W, Quan D. Liver transplantation for symptomatic liver metastases of neuroendocrine tumours. *Curr Oncol*. 2012 August; 19(4): 217–221. doi: 10.3747/co.19.950.
- ⁷³ Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological Examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167–183. DOI: 10.1159/000184855.
- ⁷⁴ Reznick RH, Rockall AG. Computed Tomography and Magnetic Resonance of Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁷⁵ Berna MJ, Jensen RT. Uses of Radiolabeled Somatostatin Receptor Analogues in Diagnosis of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁷⁶ Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S27-51. doi: 10.1530/ERC-10-0282. Print 2011 Oct.
- ⁷⁷ Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with ¹¹¹In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90:184–189. DOI: 10.1159/000225946.
- ⁷⁸ Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2010 May;51(5):704-12. DOI: 10.2967/jnumed.109.069765.
- ⁷⁹ Sundin A. Positron Emission Tomography of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment*. Hannover: Felsenstein C.C.C.P.; 2007.
- ⁸⁰ Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe¹,Tyr³-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2447-55. DOI: 10.1002/cncr.23469.
- ⁸¹ Kump PK, Hammer HF , Lipp RW , Durchschein F ,Krejs GJ. Progressionsanalyse neuroendokriner Tumore: Führt ein Weg noch am PET vorbei?. *Z Gastroenterol* 2010; 48 - P24. DOI: 10.1055/s-0030-1254632.

- ⁸² Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved Staging of Patients With Carcinoid and Islet Cell Tumors With 18F-Dihydroxy-Phenyl-Alanine and 11C-5-Hydroxy-Tryptophan Positron Emission Tomography. *JCO* March 20, 2008 vol. 26 no. 9 1489-1495. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.1126.
- ⁸³ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; 228–247.
- ⁸⁴ Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Jan;48(1):70-7. DOI: 10.3109/00365521.2012.733953.
- ⁸⁵ Zaiontz Charles. Cohen's Kappa. cited 2013 Nov 23. Available from URL: <http://www.real-statistics.com/reliability/cohens-kappa/>