

Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes

U. Plöckinger, B. Wiedenmann;

Med. Klinik m. S. Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin

Einleitung

Zum neuroendokrinen Zellsystem gehören endokrine (=Hormon bildende) und neuronale (=Nerven) Zellen, die in der Lage sind, Hormone (Botenstoffe) und/oder bestimmte Eiweiße (Neurotransmitter) herzustellen und auszuschütten. Eines dieser Eiweiße ist das Chromogranin, dessen Nachweis als Hinweis auf das Vorhandensein neuroendokriner Zellen dient.

Neuroendokrine Tumore des Magen-Darm-Traktes sind selten. Pro Jahr werden rund 1-2 Tumore auf 100.000 Menschen neu diagnostiziert. Die Tumore werden eingeteilt in funktionelle und nicht-funktionelle neuroendokrine gastrointestinale Tumore.

Einteilung

Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes bilden in der Regel Chromogranin A und schütten dies in das Blut aus. Eine krankhaft erhöhte Chromogranin A-Konzentration im Blut ist somit ein Hinweis auf das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors. Da nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore keine oder nur geringe Mengen hormonell aktive Substanzen bilden, fehlen bei diesen Tumoren charakteristischerweise alle Symptome, die mit einer krankhaften Ausschüttung von Hormonen oder Neurotransmittern einhergehen.

Eine weitere Einteilung erfolgt nach Lokalisation des Tumors. So finden sich nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore in der Bauchspeicheldrüse, im Dünn- und Dickdarm. Andere Lokalisationen wie Bronchien und Eierstöcke sind sehr selten.

Symptome

Aufgrund der fehlenden hormonellen Aktivität sind Frühzeichen der Tumorerkrankung extrem selten. Derartige Tumoren werden meist zufällig im Rahmen einer anderen Untersuchung entdeckt. Ist der Tumor bis zu einer bestimmten Größe angewachsen, so ist der

raumfordernde Effekt die Ursache der Symptome. Häufig wiederkehrende Bauchschmerzen, Gewichtsverlust oder ein tastbarer Tumor im Bereich des Bauchraumes sind dann erste Symptome. Ist die Bauchspeicheldrüse betroffen, kann eine Gelbsucht als Ausdruck des Verschlusses des Gallengangs durch den Tumor vorkommen. In all diesen Fällen ist die Erkrankung dann bereits meist weit fortgeschritten.

Diagnostik

Die Therapie dieser Tumore ist in hohem Ausmaß von der Ausbreitung des Tumors abhängig. Vor jeder Therapie ist somit eine umfangreiche Ausbreitungsdiagnostik („Staging“) zu fordern.

Die empfindlichste Untersuchungsmethode ist die sog. Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octreoscan®). Sie ermöglicht den Nachweis von Tumorgewebe und stellt Lymphknotenmetastasen und Lebermetastasen sehr gut dar. Ein Befall des knöchernen Skelettes wird hingegen nicht mit gleicher Empfindlichkeit abgebildet. Die Untersuchung wird ergänzt durch eine Computertomographie oder Ultraschalluntersuchung, ggf. bei pankreatischen (=Bauchspeicheldrüse) Tumoren auch durch eine Endosonographie. Diese Untersuchungen dienen im wesentlichen der Größenbestimmung des ursprünglichen Tumors bzw. seiner Absiedlungen in Lymphknoten und Lebergewebe.

Prognose

Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes wachsen in der Regel langsam. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Tumore der Bauchspeicheldrüse wird mit 44-63 % angegeben. Eine genaue Bestimmung der Bösartigkeit kann bei Tumoren ohne Metastasen nur anhand einer feingeweblichen Untersuchung erfolgen.

Nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore des Dünndarms haben bei operativer Therapie und fehlenden Metastasen eine exzellente Überlebenswahrscheinlichkeit. Sie ist vergleichbar mit der gesunder Menschen. Sind jedoch Absiedlungen des Tumors vorhanden, so ist die durchschnittliche Überlebenszeit abhängig von der Größe des Tumors und liegt nach fünf Jahren zwischen 55-75 %.

Therapie

Eine Heilung kann ausschließlich bei Patienten mit Tumoren Metastasen erzielt werden. Die Operation ist dann die Therapie der Wahl. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse und nur wenigen Metastasen in der Leber, ebenfalls von einer Operation profitieren können. Voraussetzung hierzu ist jedoch, daß die Lebermetastasen vollständig operativ entfernt werden können. In allen anderen Fällen wird durch die Operation keine Verbesserung der Überlebenszeit erreicht. Weitere Möglichkeiten einer sog. zytoreduktiven Therapie, d.h. einer Therapie, die die Zellmasse des Tumors reduziert, sind die Chemoembolisation oder ausschließliche Embolisation von Lebermetastasen. Hierbei wird der Blutfluß zu den Lebermetastasen unterbunden, wodurch sie wegen Sauerstoff- und Nährstoffmangel absterben. Endgültige Aussagen zur Verlängerung der Überlebenszeit durch diese Therapieform können wegen nicht ausreichender Erfahrung noch nicht gemacht werden.

Eine Strahlentherapie des Tumors ist möglich. Ein radioaktiv beladenes Medikament, welches spezifisch an die Tumorzellen gebunden wird, kann bei Tumoren, die in der Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie einen Nachweis von Somatostatin Rezeptoren zeigen, eingesetzt werden. Die Therapie kann bei Bedarf mehrfach wiederholt werden. Hierbei handelt es sich um einen experimentellen Therapieansatz, da Daten zu Verlängerung der Überlebenszeit durch diese Therapie noch nicht in ausreichendem Maße vorliegen.

Die medikamentöse Therapie wird eingeteilt in die sog. Biotherapie oder Chemotherapie.

Unter Biotherapie versteht man die Gabe von Somatostatin-Analoga, d.h. Medikamenten, die einem körpereigenen Wirkstoff ähneln und das Wachstum neuroendokrinen Gewebes hemmen sollen. In seltenen Fällen kann es hierbei zu einer Reduktion des Tumorumfanges kommen. Ein Stillstand der Erkrankung, d.h. die Verhinderung weiteren Tumorzellwachstums ist in bis zu 35-45 % der Fälle möglich. Diese Therapieform wird im großen und ganzen gut vertragen. Bei Beginn der Medikation treten häufig Blähungen, Bauchschmerzen und Durchfälle auf, die im Verlauf der Therapie nachlassen. Langfristige Nebenwirkungen einer derartigen Therapie können das Auftreten von Gallensteinen und die Entwicklung eines Vitamin B 12-Mangels sein.

Eine alternative Therapie hierzu ist der Einsatz von Interferon, ein körpereigener Abwehrstoff, der ebenfalls das Tumorzellwachstum verhindern kann. Nebenwirkungen dieser Therapie sind grippeartige Beschwerden, Müdigkeit, Gewichtsverlust und in seltenen Fällen auch psychiatrische Störungen.

Beide Therapieformen können auch kombiniert werden.

Eine weitere Option stellt die Chemotherapie dar. Hierbei wird Streptozotocin in Verbindung mit 5-Fluorouracil verwendet. Der Einsatz dieser Medikamente ist vor allem für nicht-funktionelle endokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse sinnvoll. Schwere Nebenwirkungen dieser Chemotherapie sind selten. Eine Überprüfung der Nierenfunktion sowie des Blutbildes muß erfolgen. Tumorzellenreduktion bzw. eine stabile Erkrankungsphase kann durch diese Therapie über einen Zeitraum von durchschnittlich 23 Monaten erreicht werden.

Handelt es sich um sehr rasch wachsende, nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore, so wird die Kombination von Etoposid und Cisplatin eingesetzt. Die sehr schlechte Prognose dieser Patienten kann dadurch günstig beeinflusst werden.

Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore des Magen-Darm-Traktes sind sehr selten. In der Regel handelt es sich um langsam wachsende Tumore mit relativ guter Überlebenschance. Das Fehlen hormonbedingter Symptome führt dazu, dass die Tumore meist sehr spät entdeckt werden. Die meisten der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine ausgedehnte Erkrankung mit Metastasen von Lymphknoten und Leber auf. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (Bauchspeicheldrüse oder Darm) kann durch eine operative Therapie der Lebermetastasen bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten das Überleben verlängert werden. Alle anderen Patienten sollten bevorzugt eine medikamentöse Therapie erhalten. Die Biotherapie mit Somatostatin-Analoga oder Interferon kann das Tumorzellenwachstum hemmen. Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung stellt die Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil dar.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stellt die klinische Erfahrung des behandelnden Arztes in der Betreuung von Patienten mit diesen Tumoren einen wesentlichen Faktor für eine effektive Therapie dar. Die betroffenen Patienten und ihre behandelnden Hausärzte sollten von daher in jedem Fall Kontakt zu einem, in der Therapie dieser seltenen Erkrankung erfahrenen, Zentrum aufnehmen.