

C. Spitzweg · B. Göke

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München – Großhadern

Therapie endokriner gastrointestinaler Tumoren

Zum Thema

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems sind als nur kleine Untergruppe aller maligner gastrointestinaler Neoplasien selten auftretende Erkrankungen. Man unterscheidet die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom, endokrin inaktive pankreatische Tumoren) sowie die Karzinoide. Die Diagnostik neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren stützt sich bei den endokrin aktiven Tumoren auf den Nachweis der von den Tumoren unkontrolliert sezernierten Hormone und eine Vielzahl bildgebender Verfahren, mit denen die Tumorlokalisierung häufig, jedoch nicht immer gelingt. Die Therapie der ersten Wahl ist, wann immer möglich, die chirurgische Exzision des Tumors mit primär kurativem Ansatz. Bei der medikamentösen Therapie stehen neben Diazoxid beim Insulinom und Protonenpumpenhemmern beim Gastrinom, besonders Somatostatinanaloga im Vordergrund. Bei der Vielfalt der Therapieoptionen und der Heterogenität neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren ist das interdisziplinäre Gespräch zwischen Endokrinologen, Gastroenterologen, Chirurgen und Nuklearmedizinern zur individuellen Therapieoptimierung von großer Bedeutung. Der vorliegende Beitrag erläutert die bewährten Therapieoptionen bei endokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems und stellt neue, sich zum Teil noch in der klinischen Erprobung befindliche therapeutische Wege vor.

Schlüsselwörter

Neuroendokrine Pankreastumore · Karzinoide · Somatostatinanaloga · α -Interferon · Indium-111/ Yttrium-90-markiertes Octreotid

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind mit einer Inzidenz von 0,5 pro 100 000 Einwohner selten und stellen eine nur kleine Untergruppe aller maligner gastrointestinaler Neoplasien dar (2%; [1]). Sie treten in der Regel sporadisch auf, können aber auch im Rahmen der Multiplen Endokrinen Neoplasie mit Tumoren der Nebenschilddrüse und der Hypophyse assoziiert sein (MEN Typ I). Bei den neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes unterscheidet man die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, zu denen Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom und die endokrin inaktiven pankreatischen Tumoren zählen, sowie die Karzinoide, die außerhalb des Pankreas im Thymus, Bronchialsystem, Magen, Dünn- und Dickdarm gelegen sein können.

Die meisten neuroendokrinen Tumoren sind funktionell inaktiv und machen sich in erster Linie durch Komplikationen aufgrund des verdrängenden Tumorwachstums (Ikterus, Ileus, Blutung, Tumorkachexie) bemerkbar. Die endokrin aktiven Tumoren sind dadurch gekennzeichnet, dass sie neugebildetes und normalerweise in spezifischen Granula gespeichertes Hormon unkon-

trolliert freisetzen, da die Tumorzellen ihre Fähigkeit zur Hormonspeicherung eingebüßt haben. Dadurch erklärt sich auch der vergleichsweise geringe Hormongehalt der neuroendokrinen Tumoren. Durch die Freisetzung spezifischer Hormone entstehen die für den jeweiligen endokrinen Tumor charakteristischen klinischen Syndrome (Tabelle 1).

Durch die Freisetzung von Serotonin und Tachykininen entsteht bei Karzinoiden mit Lebermetastasen das Karzinoidsyndrom, das durch Flush, Diarrhö, Asthma und Endokardfibrose gekennzeichnet ist. Das Gastrin-produzierende Gastrinom führt zum Zollinger-Ellison-Syndrom, charakterisiert durch multiple Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt, Diarrhö und Steatorrhö. Durch die exzessive Freisetzung von Insulin beim Insulinom kommt es zur Neuroglukopenie, von Glukagon beim Glukagonom zu Diabetes mellitus und dem typischen, nekrolytischen migratorischen Erythem. Das Verner-Morrison-Syndrom beim VIPom entsteht durch erhöhte Serumspiegel von vasoaktivem intestinalem Polypeptid und ist gekennzeichnet durch wässrige Diarrhö und Elektrolytverschiebungen. Während die überwiegende Zahl der Insulinome als benigne einzustufen sind, zeigt ein großer Teil der übrigen neuroendokrinen

Dr. Christine Spitzweg
Klinikum der Universität München – Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Marchioninistraße 15, 81377 München,
E-Mail: Christine.Spitzweg@med2.med.uni-muenchen.de

Tabelle 1
Charakteristika neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Tumor (Inzidenz)	Sezernierte Hormone	Lokalisation	Hauptsymptome	Malignität [%]
Karzinoid (0,5–2)	Serotonin Tachykinine Bradykinine Prostaglandine	Dünndarm, Colon ascendens, Pankreas	Diarrhö (32–84%) Flush (63–75%) Schmerzen (10–34%) Asthma (4–18%) Endokardfibrose (11–41%)	95–100
Insulinom (1–2)	Insulin	Pankreas	Hypoglykämiesymptomatik	<10
Gastrinom, Zollinger-Ellison-Syndrom (0,5–1,5)	Gastrin	Duodenum, Pankreas	Schmerzen (79–100%) Diarrhö (30–75%) Ösophageale Symptome (31–56%)	60–90
VIPOme, Verner-Morrison-Syndrom (0,05–0,2)	Vasoaktives intestinales Polypeptid	Pankreas, Grenzstrang	Diarrhö (90–100%) Hypokaliämie (80–100%) Dehydratation (83%)	40–70
Glukagonom (0,01–0,1)	Glukagon	Pankreas	Exanthem (67–90%) Glukoseintoleranz (38–87%) Gewichtsverlust (66–96%)	50–80
Endokrin inaktive Tumoren (1–2)		Pankreas, Dünn-/Dickdarm	Gewichtsverlust (30–90%) Abdominelle Raumforderung (10–30%) Schmerzen (30–95%)	>60

gastroenteropankreatischen Tumoren Zeichen der malignen Entartung, wie Metastasierung und Invasion des Primärtumors über die Organgrenzen hinaus [2].

Die Therapie neuroendokriner Tumoren des gastropankreatischen Systems beruht auf 3 Grundprinzipien (Abb. 1):

1. der chirurgischen Therapie solitärer Tumore als einzigem kurativem Ansatz, bzw. dem chirurgischen Tumordebulking zur Kontrolle des Tumorstadiums,
2. bei nicht resezierbaren Tumoren oder im Rahmen der präoperativen Vorbereitung auf der medikamentösen Therapie zur Kontrolle der durch die unkontrollierte Hormonfreisetzung bedingten, klinischen Symptome und damit Erhaltung der Lebensqualität,
3. auf der Eindämmung des Tumorstadiums durch Pharmaka oder Chemoembolisation bei Lebermetastasen.

Aufgrund der Heterogenität neuroendokriner Tumoren, des intraindividuell

unterschiedlichen Wachstumsverhaltens und der vielfältigen Therapieoptionen, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen, Gastroenterologen und Chirurgen zur individuellen Therapieoptimierung unbedingt erforderlich. Im Folgenden sollen die derzeit verfügbaren Therapieoptionen bei endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes zusammengefasst und diskutiert werden.

Therapieempfehlungen bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

Insulinome

Die Therapie der Wahl beim Insulinom, bei dem es sich in 85–90% der Fälle um einen benignen, solitären Pankreastumor handelt, ist die lokoregionale kurative chirurgische Exzision. Hier ist meist die Tumorenukleation das bevorzugte chirurgische Vorgehen. Bei Tumoren im Pankreasschwanz kann auch eine distale Pankreatektomie durchgeführt werden; selten ist eine Pankreatikoduodenektomie notwendig. Bei gesicherter Klinik und biochemischer Befundlage kann in den Händen eines erfahrenen

Pankreaschirurgen mittels prä- und intraoperativem Ultraschall bei sorgfältiger intraoperativer Palpation unter Umständen auf eine aufwendige Lokalisationsdiagnostik mittels CT, MRT, Angiographie und endoskopischer Sonographie verzichtet werden [3].

Da maligne Insulinome eine sehr langsame Wachstumsrate aufweisen, sollte auch im Falle metastasierter Insulinome (5–10%) ein chirurgisches Tumordebulking in Erwägung gezogen werden, da hierdurch nicht nur eine Linderung der klinischen Symptomatik, sondern auch eine langfristige Remission erreicht werden kann [3].

Dort, wo die chirurgische Therapie eines Insulinoms nicht möglich ist, kann versucht werden, durch regelmäßige Einnahme kohlehydrathaltiger Nahrung besonders in den späten Abendstunden und vor körperlichen Anstrengungen schwere Hypoglykämiezustände zu vermeiden.

Häufig kommt Diazoxid, ein antihypertensiv wirkendes Benzothiadiazinderivat mit hyperglykämischer Wirkung zum Einsatz. Es supprimiert die Insulinfreisetzung durch direkten Angriff an der β -Zelle der Langerhans-Inseln sowie durch extrapancreatische Stimulation der Glykogenolyse. In der üblichen Dosierung von 200–600 mg oral/Tag kann bei etwa 50% der Insulinompatienten eine zufriedenstellende Kontrolle der Hypoglykämien erzielt werden, wenn auch nicht selten wegen des erheblichen Nebenwirkungsspektrums (kardiale Arrhythmien, Kardiomyopathie, Knochenmarksdepression, Anorexie, Erbrechen, Natriumretention) die Therapie abgebrochen werden muss [4].

Ebenso kann auch versucht werden, mit langwirksamen Somatostatinanaloga (50–600 μ g Octreotid subkutan/Tag) die schweren Hypoglykämien beim Insulinom zu kontrollieren. Die Wirkung von Somatostatinanaloga ist dabei abhängig von der Expression der Somatostatinrezeptorsubtypen 2 und 5 (SSTR 2, SSTR 5), wobei die meisten neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren SSTR 2 exprimieren [5]. Da nur eine kleine Untergruppe der Insulinome SSTR 2 exprimiert, ist die Therapie mit Somatostatinanaloga beim Insulinom in nur etwa 50% der Fälle erfolgreich. Durch die gleichzeitige somatostatininduzierte Hemmung der Freisetzung des insulingegenregulatorischen Hormons

Übersicht

Die drei Grundprinzipien der Therapie bei neuroendokrinen GI-Tumoren

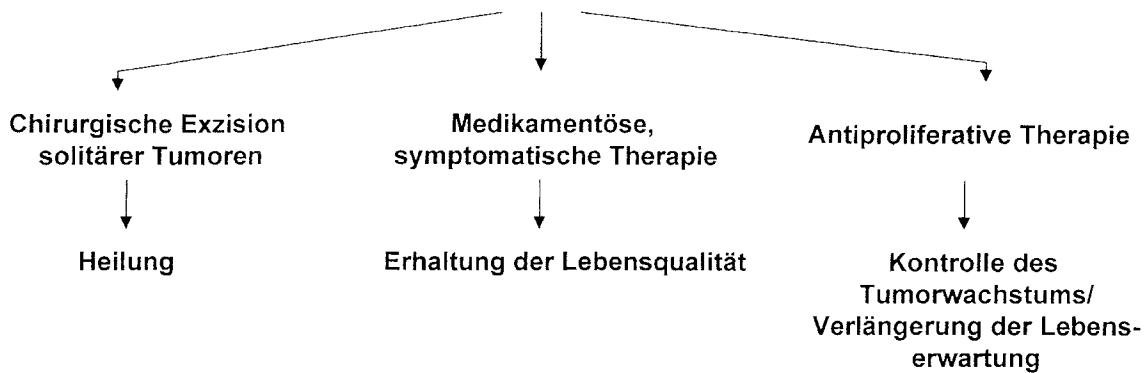


Abb. 1 ▲ Die 3 Grundprinzipien der Therapie neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren

Glukagon aus den α -Zellen der Langerhans-Inseln kann die Hypoglykämiesymptomatik sogar noch verstärkt werden. Die Wirkung der Somatostatinanaloga, aber auch von Diazoxid setzt darüber hinaus das Vorhandensein typischer β -Granula in der Tumorzelle voraus, weshalb deren Wirksamkeit bei Insulinomen mit atypischen β -Granula oder agranulären Tumorzellen eingeschränkt ist.

Bei den in die Leber metastasierten Insulinomen, die auf die Behandlung mit Diazoxid oder Somatostatinanaloga nicht ansprechen, kann neben chirurgischem Tumorbulking, eine hepatische (Chemo)embolisation oder eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden (Tabelle 2).

Gastrinome

Etwa 66% der Gastrinome treten sporadisch auf und sind gleich häufig im Pankreas oder Duodenum lokalisiert. Etwa 50% sind nach Metastasierung in die Leber, in abdominale Lymphknoten oder in den Knochen als maligne einzustufen. Die sporadischen Gastrinome sind häufig solitäre Tumoren, die sich zumeist in Passaros „Gastrinom-Dreieck“ befinden, das vom Pankreaskopf, dem Duodenum und der Leberpforte begrenzt wird. Etwa 33% der Gastrinome treten im Rahmen eines MEN-I-Syndroms auf, sind zu 60% im Duodenum und zu 40% im Pankreas gelegen, und treten häufig multipel auf. Maligne Gastrinome sind beim MEN I seltener, die Metastasen befinden sich in der Leber, häufig sind auch nur Lymphknotenmetastasen vorhanden [2]. Die

sensitivsten Verfahren zur insgesamt sehr schwierigen Tumorlokalisierung sind endoskopischer Ultraschall und die szintigraphische Darstellung mittels Octreoscan (indiummarkiertes Octreotid).

Die Säurehypersekretion beim Gastrinom und ihre Folgeerscheinungen (peptische Ulzera, wässrige, sekretorische Diarrhö) lassen sich zuverlässig mit Protonenpumpenhemmern (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) beherrschen, die daher früher übliche säurehemmende Therapiemaßnahmen, wie die totale Gastrektomie, die Vagotomie und die medikamentöse Therapie mit H_2 -Blocker ersetzt haben [6]. Die notwendige Dosis der Protonenpumpenhemmer muss dabei individuell ermittelt und so gewählt werden, dass die basale Säuresekretion, gemessen am Morgen vor der nächsten Einnahme des Protonenpumpenhemmers, unter 5 mmol/h liegt. Die hierfür notwendigen Dosierungen sind für Omeprazol 2×20 bis 3×40 mg/Tag oral oder 2×40 bis 3×80 mg/Tag parenteral, für Lansopra-

zol 2×30 mg bis 3×60 mg/Tag oral, für Pantoprazol 2×40 mg bis 3×80 mg/Tag oral oder parenteral.

Obwohl langwirksame Somatostatinanaloga die gastrale Säuresekretion durch direkten Angriff an der Parietazelle und durch Verminderung der tumoralen Gastrinfreisetzung hemmen, werden sie nicht zur Säuresekretionshemmung beim Gastrinom eingesetzt, da sie subkutan appliziert werden müssen, ihre Wirksamkeit mit der Zeit nachlässt und sehr hohe Therapiekosten entstehen.

Wegen der häufigen malignen Entartung kann eine Heilung bei sporadischen Gastrinomen durch chirurgische Tumorentfernung (meist Pankreatikoduodenektomie) nur in etwa 30% der Fälle erreicht werden. Trotz der erschwerten präoperativen Tumorlokalisierung, gelingt es erfahrenen Chirurgen meist, mittels intraoperativem Ultraschall, intraoperativer Endoskopie und Diaphanoskopie sowie sorgfältiger Palpation nach Duodenotomie das Gastrinom zu lokalisieren. Bei den sporadisch

Tabelle 2

Therapieempfehlungen beim Insulinom

Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapiemöglichkeiten
Kurative chirurgische Exzision	Tumorbulking Regelmäßige Einnahme kohlehydratreicher Nahrung Diazoxid Somatostatinanaloga Eventuell: hepatische (Chemo)embolisation, Chemotherapie

Tabelle 3

Therapieempfehlungen beim Gastrinom

Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapieempfehlungen
Protonenpumpenhemmer	Tumordebulking
Falls möglich: kurative chirurgische Exzision des Tumors	Eventuell: hepatische (Chemo)embolisation, Chemotherapie

Tabelle 4

Therapieempfehlungen beim VIPom

Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapieempfehlungen
Somatostatinanaloga	Tumordebulking
Falls möglich: kurative chirurgische Exzision	Glukokortikoide Lithium Clonidin Kalziumblocker Indomethacin Eventuell: hepatische (Chemo)embolisation, Chemotherapie

auftretenden, häufig solitären Gastrinomen sollte eine Kombination aus medikamentöser Therapie mit Protonenpumpenhemmern und chirurgischer Resektion des Tumors angestrebt werden [2]. Eine postoperative Beendigung der Therapie mit Protonenpumpenhemmern ist erst erlaubt, wenn die Serumgastrinspiegel deutlich abfallen und sich bei einem Auslassversuch des Protonenpumpenblockers normalisieren.

Beim Gastrinom im Rahmen eines MEN-I-Syndroms ist die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Resektion aufgrund des multizentrischen Auftretens der meist kleinen Tumoren sehr gering und in Anbetracht des sehr niedrigen malignen Potenzials auch nicht zwingend erforderlich. Hier ist eine lebenslange, säurehemmende Therapie mit Protonenpumpenhemmern oft Therapie der Wahl (Tabelle 3).

Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)

Intermittierende, profuse, wässrige Durchfälle (bis zu 3–10 l/Tag) mit Dehydratation, Elektrolytverlusten und Gewichtsverlust sind das Leitsymptom bei Patienten mit Verner-Morrison-Syndrom. Die Tumoren, die Vasoactive Inte-

stinal Polypeptide (VIP) und Peptide Histidine Methionine (PHM-27) freisetzen, auch VIPome genannt, sind zumeist im Pankreas (85%) und nur selten als Ganglioneuroblastome im Bereich des Grenzstrangs (15%) lokalisiert. Die Tumoren sind in der Regel sehr groß, entgegen daher den üblichen Lokalisationsverfahren (Ultraschall, CT, MRT) nicht, und haben zum Zeitpunkt der Diagnose häufig Lebermetastasen gebildet.

Langwirksame Somatostatinanaloga sind die Therapie der Wahl, um bei den meisten Patienten die wässrige Diarrhö zu kontrollieren [7]. Die Somatostatinanaloga hemmen nicht nur die Hormonfreisetzung aus dem Tumor, sondern inhibieren auch direkt die intestinale Wasser- und Elektrolytsekretion.

In der Regel wird Octreotid in einer Dosierung von 3×50 µg bis zu 3×200 µg/Tag eingesetzt. Die Gabe langwirksamer Depotpräparate der Somatostatinanaloga (z. B. Octreotid LAR) verbessert den Therapiekomfort der Patienten. Bei manchen Patienten tritt ein Wirksamkeitsverlust von Octreotid ein, wahrscheinlich durch Desensibilisierung oder Downregulation der Somatostatinrezeptoren. In diesen Fällen können Glukokortikoide, Indomethacin, Lithium, Clonidin oder Kalziumblocker als alternative symptomatische Therapie versucht werden.

Eine kurative chirurgische Exzision des Tumors ist wegen der Tumorgroße und meist bereits erfolgter Metastasierung in der Regel nicht möglich, dennoch kann gerade bei Nichtansprechen von Somatostatinanaloga versucht werden, durch chirurgisches Tumordebulking, eventuell in Kombination mit hepatischer (Chemo)embolisation oder Chemotherapie die Symptomatik beim Verner-Morrison-Syndrom zu lindern (Tabelle 4).

Glukagonom

Für das Glukagonomsyndrom ist meist ein großer, oft schon metastasierter Tumor die Ursache. Aufgrund der Größe des Primärtumors kann er mit den üblichen Lokalisationsverfahren (CT, MRT, Ultraschall) in der Regel gut lokalisiert werden. Obwohl aufgrund häufig schon erfolgter Metastasierung meist keine kurative Resektion des Tumors möglich ist, sollte, wann immer möglich, ein chirurgisches Tumordebulking des Primärtumors und der Metastasen durchgeführt werden, um die Plasmaglukagonspiegel zu senken und die klinischen Symptome des Glukagonomsyndroms zu lindern. Zusätzlich, oder falls ein Tumordebulking nicht möglich ist, können Somato-

Tabelle 5

Therapieempfehlungen beim Glukagonom

Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapieempfehlungen
Somatostatinanaloga	Tumordebulking
Falls möglich: kurative chirurgische Exzision	Eventuell: hepatische (Chemo)embolisation, Chemotherapie

Tabelle 6
Therapieempfehlungen beim Karzinoid

Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapieempfehlungen
Kurative, chirurgische Exzision	Tumordebulking
Somatostatinanaloga	H1- und H2-Rezeptorantagonisten Serotoninantagonisten Nikotinamidsubstitution α -Interferon Kardiale Beteiligung: ACE-Hemmer, Digitalis, Diuretika, Valvuloplastie, Herzklappenersatz Indium-111- oder Yttrium-90- markiertes Octreotid Eventuell: hepatische (Chemo)emboli- sation, Chemotherapie

statinanaloga, beispielsweise Octreotid in einer Dosierung von 3x50 µg bis 3x200 µg/Tag, sehr effektiv zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden [8]. Bei Nichtansprechen auf Somatostatinanaloga oder Wirksamkeitsverlust im Verlauf, können auch beim Glukagonom alternative Therapiemöglichkeiten, wie hepatische (Chemo)embolisation oder Chemotherapie, versucht werden (Tabelle 5).

Therapieempfehlungen beim Karzinoid

Karzinoiden stellen die häufigsten endokrinen Tumoren des gastrointestinalen Traktes dar, und befinden sich meist in der Appendix (44%), im Jejunum/Ileum (17%), Rektum (15%), seltener im Kolon, Zökum, Duodenum, und Magen [9]. Rund 10% der Karzinoiden liegen außerhalb des Gastrointestinaltraktes im Bronchialsystem, Thymus, Larynx oder Ovar. Mehr als 90% der Karzinoiden sind funktionell inaktiv. Die funktionell aktiven Tumore produzieren multiple Sekretionsprodukte (Tabelle 1). Das typische Karzinoidsyndrom mit Flush, Diarrhö, abdominalen Krämpfen und Bronchokonstriktion tritt bei nur 10% der Tumoren auf und ist an das Vorhandensein von Lebermetastasen gebunden. Liegt ein Karzinoidsyndrom vor, findet sich der Tumor zumeist im unteren Dünndarm oder der Appendix.

Karzinoiden und ihre Metastasen entgehen häufig der üblichen Lokalisationsdiagnostik (Ultraschall, CT, MRT). Mittels Somatostatinrezeptorzintigra-

phie (123-indiummarkiertes Tyr3-Octreotid, 111-indiummarkiertes Pentreotid) kann Ausbreitung und Metastasierung somatostatinrezeptorpositiver Tumoren festgestellt und gleichzeitig deren therapeutische Ansprechbarkeit auf Somatostatinanaloga ermittelt werden. Die Metaiodbenzylguanidin (MIBG)-Szinigraphie stellt ein ergänzendes szintigraphisches Verfahren dar, insbesondere bei fehlender Darstellung des Tumors im Octreoscan.

Die Therapie der Wahl ist die komplette chirurgische Tumorentfernung, die jedoch aufgrund häufig vorliegender Metastasierung nur selten möglich ist. Bei Karzinoiden der Appendix, die die Serosa nicht überschreiten und nicht in die Mesoappendix infiltrieren, kann eine Heilung des Patienten durch kurative Appendektomie erzielt werden. Auch bei weiter fortgeschrittenen und metastasierten Karzinoiden hat sich die palliative Resektion als sinnvoll erwiesen, da Auftreten und Schweregrad des Karzinoidsyndroms durch Reduktion der Tumormasse gelindert werden und ein besseres Ansprechen auf eine konservative Therapie erzielt werden kann. Je nach Tumorlokalisierung und Ausbreitungsgrad werden unterschiedliche chirurgische Vorgehensweisen gewählt (lokale Exzision, rechtsseitige Hemikolektomie, Pankreatikoduodenektomie, Leberteilresektion, in Ausnahmefällen bei ausschließlicher Metastasenbelastung der Leber orthotope Lebertransplantation). Auch lokale Komplikationen können durch verdrängendes Tumorstromwachstum (partielle oder komplette

Darmobstruktion, gastrointestinale Blutung) einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen [10].

Die symptomatische Therapie der Wahl beim metastasierten Karzinoid ist die Anwendung langwirksamer Somatostatinanaloga [11]. Octreotid lindert bzw. normalisiert in einer Dosierung von 3x50 µg bis zu 3x200 µg/Tag subkutan in der Mehrzahl der Fälle (75–90%) durch Hemmung der tumoralen Hormonfreisetzung die häufigsten Symptome beim Karzinoidsyndrom, wie Diarrhö, Flush und Bronchokonstriktion. Octreotid ist auch Medikament der Wahl zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise und sollte in einer Dosierung von 100–400 µg vor, während und nach chirurgischen Resektionen und anderen Tumormanipulationen gegeben werden.

Nur bei Patienten, deren Flushsymptomatik und Diarrhö mittels Somatostatinanaloga nicht in den Griff zu bekommen sind, sollten alternative Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Die sehr seltene histamininduzierte Flushsymptomatik bei gastralen Karzinoiden lässt sich mit H1- und H2-Rezeptorantagonisten behandeln. Bei schwer zu behandelnder Diarrhö können auch Serotoninantagonisten eingesetzt werden (beispielsweise Ondansetron 2x8 mg/Tag oder Methysergid 2–4x 2 mg/Tag). Da der größte Teil des mit der Nahrung zugeführten Tryptophans im Tumor zu 5-Hydroxyindolessigsäure umgebaut wird, kann bei großen Tumoren ein Nikotinamidmangel auftreten, der zu pellagraähnlichen Hautläsionen führt und eine Nikotinamidsubstitution nötig macht (Nicobion 3x200 mg; [12]).

Auch α -Interferon findet Anwendung in der Therapie des metastasierten Karzinoids [13]. In der allgemein empfohlenen Dosierung von 3x3 Mio. IE/Woche subkutan kann es die klinische Symptomatik beim Karzinoidsyndrom in 30–75% der Fälle bessern. Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsspektrums und der Überlegenheit der Therapie mit Somatostatinanaloga in der Beherrschung der klinischen Symptome beim metastasierten Karzinoid, sollte α -Interferon vor allem dann Anwendung finden, wenn mit Somatostatinanaloga allein keine Beschwerdefreiheit erzielt werden kann, und/oder eine antiproliferative Therapie metastasierter Karzinoiden angestrebt wird (s. unten).

Da 50–70% der Patienten mit Karzinoidsyndrom eine Herzbeteiligung in Form einer Endokardfibrose aufweisen, die nicht selten die klinische Symptomatik sowie die Prognose der Erkrankung bestimmt, ist häufig eine kardiologische Mitbetreuung des Patienten erforderlich [14]. Neben der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika, kann auch ein chirurgischer Eingriff am Herzen (Valvuloplastie, Herzklappenersatz) nötig werden.

Falls mit oben genannten Therapieoptionen keine zufriedenstellende Kontrolle der klinischen Symptomatik und des Tumorwachstums erreicht werden kann, können alternative Therapiemöglichkeiten, wie hepatische (Chemo)embolisation, Chemotherapie, und neue, sich noch in Erprobung befindliche nuklearmedizinische Verfahren (indium-, oder yttriummarkiertes Octreotid) versucht werden. Diese Therapieverfahren werden im folgenden Kapitel dargelegt (Tabelle 6).

Therapieoptionen metastasierter neuroendokriner Tumoren

Vor dem Beginn einer aggressiven, nebenwirkungsreichen antiproliferativen Therapie bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren, muss deren individuelles spontanes Wachstumsverhalten mit großer Sorgfalt abgeschätzt werden. Aggressive, antiproliferative Therapiemaßnahmen sind nur bei rapide wachsenden Tumoren indiziert und bei Patienten, deren beeinträchtigende klinische Symptomatik auf keine der gängigen, nebenwirkungsärmeren Behandlungsmöglichkeiten anspricht. Oberstes Ziel jeder Therapie muss die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sein, weshalb bei langsam wachsenden Tumoren eine eher zurückhaltende, rein symptomatische Therapie unter gleichzeitig aufmerksamer Beobachtung des Tumorwachstums gerechtfertigt ist. Zudem ist die antiproliferative Wirkung der verschiedenen Therapieansätze nicht wirklich gesichert und wird zurzeit im Rahmen klinischer Studien geprüft.

Chirurgisches Tumordebülking

Wenn möglich ist stets eine chirurgische Verkleinerung der Tumormassen anzustreben, insbesondere bei großen Metastasen der Leber, da dadurch die klinische Symptomatik bzw. die konservative Kontrolle der klinischen Symptomatik erleichtert wird. Auch bei lokalen Komplikationen des Tumors und seiner Metastasen (Darmobstruktion, gastrointestinale Blutung) ist ein chirurgisches Tumordebülking erforderlich. Insbesondere beim metastasierten Insulinom, das eine sehr langsame Wachstumsrate aufweist, können wiederholte chirurgische Exzisionen neu aufgetretener Metastasen eine Linderung der Hypoglykämien und somit sogar jahrzehntelange Verläufe mit akzeptabler Lebensqualität erzielen [3, 10, 15].

Langwirksame Somatostatinanaloga

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (wenige Minuten) von Somatostatin wurden länger wirksame Analoga für therapeutische Zwecke entwickelt, das Octreotid (Wirkungsdauer von 8 h) und das Lanreotid (Wirkungsdauer von 10–14 Tagen). Außerdem steht ein „long-acting-release(LAR)-Octreotid“ zur Verfügung, das eine Wirkungsdauer von 28 Tagen aufweist. Die Wirkung von Somatostatin wird übermittelt durch eine Familie von mindestens 5 Somatostatinrezeptoren (SSTR 1–5), die gewebespezifisch exprimiert werden [16, 17]. Die Mehrzahl gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren exprimiert überwiegend SSTR 2, was für die Wirkung der langwirksamen Somatostatinanaloga Octreotid und Lanreotid von Bedeutung ist, da diese vor allem an SSTR 2 und SSTR 5 binden [5, 18].

Im Rahmen der Therapie gastrointestinaler endokriner Tumoren wurden die langwirksamen Somatostatinanaloga zunächst eingesetzt, um die Hormonsekretion der Tumorzellen zu hemmen und dadurch die hormonvermittelten klinischen Symptome zu lindern [7, 8, 11, 12, 19]. In-vitro-Untersuchungen, tierexperimentelle Untersuchungen sowie die zunehmende klinische Erfahrung deuten darauf hin, dass die langwirksamen Somatostatinanaloga auch antiproliferative Effekte bei der Therapie gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren aufweisen [20, 21, 22, 23]. Vielleicht werden

diese antiproliferativen Effekte auch über SSTR 2 und SSTR 5 vermittelt.

Mehrere prospektive Studien zum antiproliferativen Effekt von Octreotid zeigten eine 35–50%ige Hemmung des Wachstums neuroendokriner Tumoren, wobei insgesamt keine Tumorregression, sondern lediglich ein Stopp des Tumorwachstums beobachtet werden konnte [11, 24, 25, 26, 27]. Darüber, ob die langwirksamen Somatostatinanaloga eine lebensverlängernde Wirkung bei Patienten mit gastrointestinalen endokrinen Tumoren haben, können bisher durchgeführte Untersuchungen keine Aussage machen. Da in allen bisher durchgeführten Studien die antiproliferative Wirkung von Somatostatinanaloga nicht gegen Placebo getestet wurde, sind placebokontrollierte Studien unbedingt erforderlich. Derzeit ist deshalb eine multizentrische placebokontrollierte prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des „Middgut“ geplant.

Aufgrund bisheriger Ergebnisse wird dennoch bei allen malignen gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren mit dokumentiertem Wachstum innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 3 Monaten der Einsatz eines der folgenden Somatostatinanaloga in den genannten Dosierungen empfohlen:

- Octreotid: 3×200 µg/Tag subkutan,
- Octreotid-LAR: alle 28 Tage subkutan,
- Lanreotid-LAR: alle 14 Tage subkutan.

Die Nebenwirkungen einer prolongierten Therapie mit Somatostatinanaloga umfassen Flatulenz, Diarrhö, Steatorrhoe, Hyperglykämie und Cholezystolithiasis, wobei die Inzidenz der Nebenwirkungen gering ist und nur selten zum Therapieabbruch führt. Die Therapie ist allerdings sehr kostspielig und bei dokumentierter Progredienz des Tumors zumindest fragwürdig.

α-Interferon

Seit Jahrzehnten ist die antivirale sowie antitumorale Aktivität von Interferonen bekannt, wobei die genauen Wirkmechanismen noch nicht gänzlich geklärt sind. Seit etwa 20 Jahren werden α-Interferone

Tabelle 7
Nebenwirkungen einer α -Interferontherapie

Frühe Nebenwirkungen	Langzeitnebenwirkungen
Grippe-ähnliche Symptome	Chronische Müdigkeit
Diarrhö	Infektionsanfälligkeit
Anorexie	Diarrhö
Übelkeit	Erhöhung der Leberenzyme
Kopfschmerzen	Gewichtsverlust
Leibschmerzen	Haarausfall
	Panzytopenie
	Abnahme der Libido
	Dermatitis
	Hypertriglyzeridämie
	Autoimmunerkrankungen
	Depressionen

terferone auch bei der Therapie gastro-intestinaler neuroendokriner Tumoren eingesetzt bzw. erprobt. Dabei führt α -Interferon nicht nur zu einer Linderung der durch die Hormonfreisetzung bedingten klinischen Symptomatik, sondern weist insbesondere auch antiproliferative Eigenschaften auf. Die antiproliferative Wirkung von α -Interferon bei neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren beruht unter anderem auf dem Eingriff in den Zellzyklus, der Induktion von Apoptose in den Tumorzellen, Induktion der Expression von Klasse-I-Antigenen auf der Tumorzelloberfläche und damit Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten. Auch ein antiangiogener Effekt von α -Interferon wird diskutiert [28].

In zahlreichen Untersuchungen zum antiproliferativen Effekt von α -Interferon bei Patienten mit pankreatischen und intestinalen neuroendokrinen Tumoren konnte bei 40–50% der Patienten ein biochemischer Effekt nachgewiesen werden mit über 50%iger Abnahme der jeweiligen Hormonspiegel und gleichzeitiger Verbesserung der klinischen Symptome. In 20–40% der Fälle konnte eine Stabilisierung, in 12–20% der Fälle eine Reduktion des Tumorstadiums beobachtet werden [12, 28]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird α -Interferon bei allen malignen, neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren mit progredientem Tumorstadium diskutiert und zur antiproliferativen Therapie in einer Dosierung von 3x3 bis zu 3x5 Mio. IE/Woche subkutan appliziert.

Die Anwendung höherer Dosen hat zu keiner Wirkungsverstärkung geführt, lediglich die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöht, die ein weites Spektrum umfassen und nicht selten zum Therapieabbruch führen (Tabelle 7).

Kombination von langwirksamen Somatostatinanaloga und α -Interferon

Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Kombinationstherapie von Somatostatinanaloga mit α -Interferon in ihrem antiproliferativen Effekt bei gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren der Monotherapie mit den jeweiligen Substanzen überlegen sein kann [29, 30]. Eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung an 21 Patienten (davon 16 mit vorhergehender erfolgloser Octreotidmonotherapie) mit progredienten

metastasierten neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren, die einer Kombinationstherapie mit 3x5 Mio. IE/Woche α -Interferon und 3x200 μ g/Tag Octreotid unterzogen wurden, zeigte eine Tumorstadiumshemmung in 67% der Fälle mit einer mutmaßlich erhöhten Überlebensrate bei den Patienten mit therapeutischem Ansprechen [31]. Eine Kombinationstherapie nach diesem Schema wird daher zurzeit bei allen Patienten mit metastasierten, neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren empfohlen, die nicht auf eine Monotherapie mit Somatostatinanaloga ansprechen.

Systemische Chemotherapie

Die meisten Untersuchungen systemischer Chemotherapien zur Behandlung von Karzinoiden und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren wurden an nur kleinen Fallzahlen durchgeführt, zogen unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des therapeutischen Effekts heran, und differenzierten häufig nicht zwischen Karzinoiden und neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, die große Unterschiede bezüglich ihres Wachstumsverhaltens aufweisen. Daher muss die Bewertung bisher durchgeführter Studien vorsichtig vorgenommen werden.

Bei malignen neuroendokrinen Tumoren des Magens, Dünndarms oder Dickdarms ist die systemische Chemotherapie wenig erfolgversprechend. Untersuchungen mit einzelnen Zytostatika, wie Streptozotocin, Doxorubicin, Fluorouracil, Dacarbazin, Aktinomycin und Cisplatin, sowie Kombinationstherapien mit Streptozotocin und anderen Zytostatika zeigten keine signifikanten the-

Tabelle 8
Systemische Chemotherapie gut differenzierter neuroendokriner Pankreastumoren

Zytostatikum	Dosierungsschema
Streptozotocin in Kombination mit	500 mg/m ² i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen
Doxorubicin oder	50 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 22; Wiederholung alle 6 Wochen
5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. an 5 aufeinander folgenden Tagen; Wiederholung alle 6 Wochen

Tabelle 9

Systemische Chemotherapie schnell wachsender, anaplastischer neuroendokriner Karzinome

Zytostatikum	Dosierungsschema
Etoposid in Kombination mit	130 mg/m ² als 24-h-Dauerinfusion an 3 aufeinander folgenden Tagen
Cisplatin	45 mg/m ² als 24-h-Dauerinfusion an Tag 2 und 3; Wiederholung alle 4 Wochen

therapeutischen Effekte, weshalb die Chemotherapie bei Tumoren dieser Art keine Therapieoption darstellt [12, 32].

Im Gegensatz hierzu zeigen Kombinationen aus Streptozotocin und Doxorubicin bzw. 5-Fluorouracil bei der Therapie maligner endokriner Tumoren des Pankreas einen therapeutischen Effekt mit partiellen Remissionen bei 60–70% der Patienten und einer durchschnittlichen Überlebenszeit von etwa 2 Jahren. Schnellwachsende kleinzellige neuroendokrine Tumoren sprechen auf eine Kombinationstherapie mit Etoposid und Cisplatin an. Bei Nichtansprechen auf die Therapie mit Somatostatinanaloga und/oder α -Interferon wird bei diesen Tumoren daher eine Chemotherapie nach den in Tabelle 8 und 9 näher erläuterten Schemata empfohlen [1, 12, 32].

Somatostatinrezeptorgerichtete Radiopeptidtherapie

Wie schon erwähnt, dient die Somatostatinrezeptorszintigraphie der Lokalisationsdiagnostik somatostatinrezeptortragender gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. Als Radiopharmaka dienen dabei das ¹²³I-markierte Somatostatinanalogon Tyr₃-Octreotid oder das neuere ¹¹¹In-indiummarkierte Pentatreotid DTPA (Octreoscan). Mittels Octreoscan können etwa 100% der Glukagonome, 88% der VIPome, 87% der Karzinoide, 46% der Insulinome und 82% nichtfunktioneller pankreatischer Tumoren nachgewiesen werden. Da ¹¹¹Indium nicht nur die für die szintigraphische Darstellung genutzten γ -Strahlen aussendet, sondern auch Auger-Elektronen, von denen ein hemmender Effekt auf die Tumorzellproliferation erwartet werden kann, liegt es nahe,

¹¹¹In-DTPA-Octreotid auch therapeutisch einzusetzen (Abb. 2). Mit der ¹¹¹In-DTPA-Octreotid-Szintigraphie lässt sich dabei die Ausbreitung und Metastasierung somatostatinrezeptorpositiver neuroendokriner Tumoren bestimmen und deren Ansprechbarkeit auf eine gezielte somatostatinrezeptorgerichtete Radiopeptidtherapie ermitteln.

In ersten Untersuchungen zeigten Patienten mit progredienten neuroendokrinen Tumoren unter der Therapie mit ¹¹¹In-DTPA-Octreotid bei geringer Toxizität eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptome unter Reduktion der tumoralen Hormonfreisetzung und Tumorzellproliferation [33]. Weiterführende kontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven sind nötig, um die Pharmakokinetik, Toxizität und therapeutische Effektivität von ¹¹¹In-DTPA-Octreotid bei der Therapie mali-

gner neuroendokriner Tumoren näher zu charakterisieren.

Die Verwendung von β -Emittern, wie ⁹⁰Yttrium, gekoppelt an DOTA-Octreotid, lässt aufgrund der höheren Energie der β -Partikel, einen noch besseren therapeutischen Effekt erwarten (Abb. 2). Ergebnisse aus ersten klinischen Studien zeigten bei Patienten mit somatostatinrezeptorpositiven neuroendokrinen Tumoren eine signifikante Abnahme der Tumorgröße bei insgesamt geringen Nebenwirkungen, die vor allem die Niere betreffen. Das Radiopharmakon wird überwiegend renal ausgeschieden, weshalb die Bestrahlungsdosis der Nieren relativ hoch ist, die jedoch durch die gleichzeitige Verabreichung von Aminosäuren vor zu hoher Bestrahlungsaktivität geschützt werden können [34, 35, 36, 37]. Eine große multizentrische Phase-II-Studie ist zurzeit geplant, um die Sicherheit und therapeutische Effektivität von ⁹⁰Y-DOTA-Octreotid bei Patienten mit somatostatinrezeptorpositiven gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren zu ermitteln.

Hepatische Chemoembolisation, Embolisation der A. hepatica

Bei Vorliegen gut vaskularisierter Lebermetastasen, die bei Perfusion des normalen Leberparenchyms durch die Pfortader in der Regel überwiegend über die A. hepatica versorgt werden, kann durch temporäre, selektive Embo-

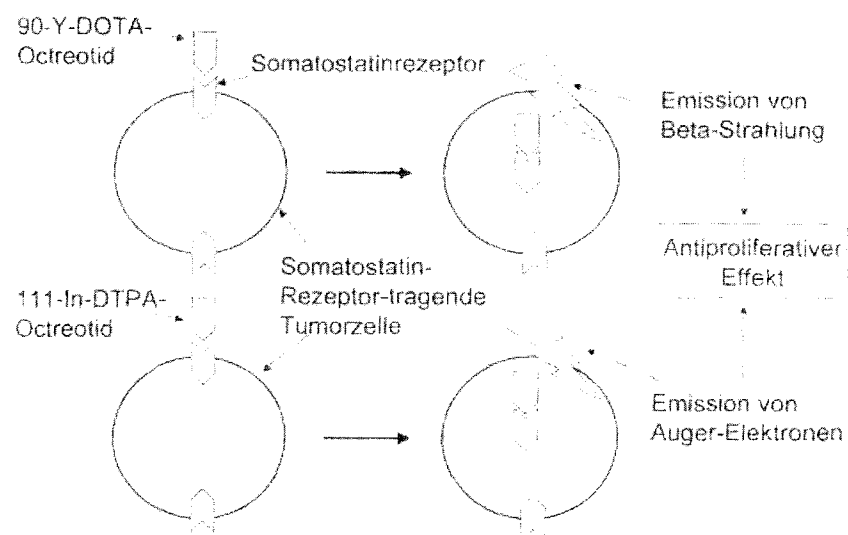


Abb. 2 ▲ Somatostatinrezeptorgerichtete Radiopeptidtherapie

Übersicht

lisierung der A. hepatica eine Tumorschämie und -nekrose induziert und damit ein Wachstumsstillstand und Verminderung der Hormonfreisetzung erreicht werden.

Neben der Embolisierung der A. hepatica mittels absorbierbarer und nichtabsorbierbarer Embolisationsmaterialien (Gelfoam Puder, Alkohol-Ivalon-Partikel), kann die Embolisierung auch mit der intraarteriellen Applikation von Chemotherapeutika kombiniert werden, womit eine Tumorverkleinerung in etwa ein Drittel der Fälle und eine Minderung der Beschwerden bei einem Großteil der Patienten erreicht werden kann [1].

In einer großen retrospektiven Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Patienten mit malignen gastroenteropankreatischen Tumoren die therapeutische Ansprechrate auf eine systemische Chemotherapie durch arterielle Okklusion erhöht wird [38].

Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation stellt eine therapeutische Alternative nur in Ausnahmefällen bei ausschließlichem Metastasenbefall der Leber dar, wenn alle oben genannten Therapiestrategien erfolglos sind [1].

Fazit für die Praxis

Während die Diagnostik neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren in der Regel unproblematisch ist, kann sich die individuelle Therapieoptimierung schwierig gestalten und erfordert die enge Zusammenarbeit von Internisten, Chirurgen, Nuklearmedizinern und Radiologen. Grundsätzlich ist als einziger kurativer Ansatz immer die chirurgische Exzision solitärer Tumoren anzustreben, die unbedingt von einem auf diesem Gebiet erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte. Bei nichtresezierbaren Tumoren stehen zur Kontrolle der klinischen Symptome und Erhaltung der Lebensqualität eine Reihe medikamentöser Therapien zur Verfügung. Während die symptomatische medikamentöse Therapie des Insulinoms insgesamt problematisch ist und mit Diazoxid oder Somatostatinanaloga nur bei einem Teil der Patienten zur Linderung der klini-

schen Symptome führt, hat sich beim Gastrinom der Einsatz von Protonenpumpenhemmern bewährt. Das Verner-Morrison-Syndrom sowie das Glukagonom lassen sich hervorragend mit langwirksamen Somatostatinanaloga symptomatisch behandeln. Auch beim Karzinoid steht die medikamentöse Therapie mit Somatostatinanaloga im Vordergrund, mit denen sich in der Mehrzahl der Fälle die Symptome beim Karzinoidsyndrom sehr gut beherrschen lassen.

Bei metastasierenden, aggressiv wachsenden neuroendokrinen Tumoren stehen eine Reihe antiproliferativer Therapieoptionen zur Verfügung, deren Wirksamkeit in kontrollierten klinischen Studien derzeit noch geprüft wird und deren gezielter Einsatz auf aggressiv wachsende Tumoren mit beeinträchtigender klinischer Symptomatik beschränkt werden sollte. Hierzu zählen die langwirksamen Somatostatinanaloga, α -Interferon, die systemische Chemotherapie, die hepatische (Chemo)Embolisation und in Ausnahmefällen die Lebertransplantation. Die somatostatinrezeptorgerichtete Radiopeptidtherapie mit $^{111}\text{-Indium-DTPA-Octreotid}$ oder $^{90}\text{-Yttrium-DOTA-Octreotid}$ stellt eine neue, sehr erfolgversprechende Therapieoption bei metastasierten somatostatinrezeptorpositiven neuroendokrinen Tumoren dar, deren Sicherheit und therapeutische Effizienz derzeit in multizentrischen Studien geprüft wird.

Literatur

1. Öberg K (1999) Neuroendocrine gastrointestinal tumors – a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 10 (Suppl. 2): S3–S8
2. Perry RR, Vinik AI (1996) Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Med* 47: 57–68
3. Grant CS (1996) Insulinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 10: 645–671
4. Goode PN, Farndon JR et al. (1986) Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 10: 586–592
5. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S et al. (1994) Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201–995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 93: 1321–1325
6. Metz DC, Jensen RT (1995). Advances in gastric antisecretory therapy in Zollinger-Ellison-Syndrom. In: Mignon M, Jensen RT (eds) *Endocrine tumours of the pancreas, frontiers of gastrointestinal research*, Vol. 23, Karger, Basel, pp 240–257
7. O'Dorioso TM, Mekhjan H, Gagarella TS (1989) Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Clin North Am* 18: 545–556
8. Rosenbaum A, Flourie B, Chagnon S et al. (1989) Octreotide (SMS 201–995) in the treatment of metastatic glucagonoma: report of one case and review of the literature. *Digestion* 42: 116–120
9. Godwin JD (1975) Carcinoid tumors: an analysis of 2837 cases. *Cancer* 36: 560–569
10. Memon MA, Nelson H (1997) Gastrointestinal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 40: 1101–1118
11. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. (1996) Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 38: 430–438
12. Arnold R, Frank M (1996) Gastrointestinal endocrine tumours: medical management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 10: 737–759
13. Öberg K, Eriksson B (1991) The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Acta Oncol* 30: 519–522
14. Roberts WC, Sjoerdsma A (1964) The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome (carcinoid heart disease). *Am J Med* 36: 5–34
15. Ahlmann H, Westberg G, Wängberg B (1996) Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J Surg* 20: 196–202
16. Yamada Y, Reisine T, Law SF et al. (1992) Somatostatin receptors, an expanding family: cloning and functional characterization of human SSTRs, a protein coupled to adenylyl cyclase. *Mol Endocrinol* 6: 2136–2142
17. Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A et al. (1993) Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth (h SSTR4) and a fifth (h SSTR5) human somatostatin receptor subtype. *Biochem Biophys Res Commun* 195: 844–852
18. Patel YC, Srikant CB (1994) Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1–5). *Endocrinology* 135: 2814–2817
19. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW et al. (1996) Octreotide. *N Engl J Med* 334: 246–254
20. Buscail L, Delesque N, Esteve JP et al. (1994) Stimulation of tyrosine phosphatase and inhibition of cell proliferation by somatostatin analogues: mediation by human somatostatin receptor subtypes SSTR1 and SSTR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 2315–2319
21. Schally AV (1988) Oncological application of somatostatin analogues. *Cancer Res* 48: 6977–6985
22. Shepherd JJ, Senator GB (1986) Regression of liver metastases in patient with gastrin-secreting tumour treated with SMS 201–995. *Lancet* II: 574
23. Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U et al. (1991) Treatment of gastrointestinal endocrine tumors with interferons-alpha and octreotide. *Acta Oncologica* 30: 529–535

24. Saltz L, Trochanowsky G, Buckley M et al. (1993) Octreotide as an anti-neoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumours. *Cancer* 72: 244–248
25. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R et al. (1996) Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 77: 402–408
26. Faiss S, R  th U, Mansmann U et al. (1999) Ultra-high dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 60: 469–476
27. Eriksson B, Renstrup J, Iman H et al. (1997) High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects. *Ann Oncol* 8: 1041–1044
28.   berg K (2000) Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 62 (Suppl 1): 92–97
29. Joensuu H, K  tka K, Kujari H (1992) Dramatic response of a metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta Endocrinol* 126: 184–185
30. Nold R, Frank M, Kajdan U et al. (1994) Kombinierte Behandlung metastasierter endokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts mit Octreotid und Interferon-Alpha. *Z Gastroenterol* 32: 193–197
31. Frank M, Klose KJ, Wied M et al. (1999) Combination therapy with octreotide and α -interferon: Effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 94: 1381–1387
32. Rougier P, Mitry E (2000) Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 62 (Suppl 1): 73–78
33. Krenning EP, de Jong M, Kooij PPM et al. (1999) Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol* 10 (Suppl 2): S23–S29
34. Smith MC, Liu J, Chen T et al. (2000) Octreo-TherTM: Ongoing early clinical development of a somatostatin-Receptor-targeted radionuclide antineoplastic therapy. *Digestion* 62 (Suppl 1): 69–72
35. Otte A, Jermann E, Behe M et al. (1997) DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 24: 792–795
36. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S et al. (1998) Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 351: 417–418
37. Otte A, Herrmann R, Heppeler A et al. (1999) Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 26: 1439–1447
38. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA et al. (1994) The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 120: 302–309