

Fallbericht einer ungewöhnlichen Elektrolytentgleisung und eine Literaturübersicht

Neuroendokrine Tumoren der Lunge

Dirk Kleindienst^a, Gabriel Plitzko^a, Christina Wieland^b, Diana Born^c, Markus Röthlin^a^a Chirurgische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen^b Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen^c Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

Neuroendokrine Tumoren der Lunge sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die vom *low-grade*-Karzinoid bis zum *high-grade*-kleinzelligen Bronchialkarzinom reicht. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt die Epidemiologie, Diagnostik, Behandlung und Prognose der einzelnen Tumorentitäten sowie deren histopathologischen Merkmale vor dem Hintergrund der 2015 aktualisierten WHO-Klassifikation dar.

Epidemiologie

Ungefähr 20–30% aller neuroendokrinen Tumoren (NET) finden sich in der Lunge, die nach dem Gastrointestinaltrakt die zweithäufigste Lokalisation der NET ist [1–3]. NET machen insgesamt 20–25% der invasiven pulmonalen Neoplasien aus [4–6].

Die WHO-Klassifikation von 2015 unterscheidet zwischen den *low-* bis *intermediate-grade*-Karzinoid-Tumoren, die in ein typisches Karzinoid (TC, *low-grade*) und ein atypisches Karzinoid (AC, *intermediate-grade*) unterteilt werden, sowie den *high-grade*-Tumoren, zu denen das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) und das grosszellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) zählen (Tab. 1) [7].

Die häufigste Entität stellt mit 15–20% das SCLC dar. Deutlich seltener treten das LCNEC (1,6–3%), das TC (1–2%) sowie das AC (0,1–0,2%) auf [1, 4–6, 8]. Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt zwischen der 4. und 6. Dekade, wobei TC und AC häufiger bei Frauen auftreten, während Männer häufiger von SCLC und LCNEC betroffen zu sein scheinen [7–15].

In über 90% der Fälle treten NET sporadisch auf. Nur in seltenen Fällen liegt eine genetische Ursache wie ein MEN1-Syndrom zugrunde [1]. Während Rauchen als Risikofaktor für das LCNEC und das SCLC eine grosse Rolle spielt, scheint dies auf die Genese der Karzinoid-Tumoren keinen Einfluss zu haben [1, 8, 12, 16].

Die Ursprungszelle neuroendokriner Tumoren der Lunge ist bislang nicht eindeutig geklärt. Man vermutet bei SCLC und LCNEC eine pluripotente epitheliale Zelle mit neuroendokrinem Differenzierungspotential [17, 18]. Bei den Karzinoid-Tumoren ist die Ursprungszelle unbekannt. Selten wird eine diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) als Vorläuferläsion beschrieben [4, 6].



Klassifikation und Histopathologie

Die kürzlich aktualisierte WHO-Klassifikation von 2015 unterscheidet *low-* bzw. *intermediate-grade*-Karzinoid-Tumoren (TC und AC) und *high-grade*-neuroendokrine Tumoren. Die Karzinoid-Tumoren können, wenn auch selten, aus einer DIPNECH hervorgehen. Die Gruppe der *high-grade*-neuroendokrinen Tumoren der Lunge beinhaltet das kleinzellige neuroendokrine Karzinom (SCLC) und das grosszellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC). Bei diesen beiden meist aggressiven Tumorentitäten ist eine Assoziation mit einer DIPNECH nicht bekannt [4, 6, 20].



Dirk Kleindienst

Tabelle 1: Charakteristika pulmonaler neuroendokriner Tumoren.

	TC	AC	LCNC	SCLC
Mitosen pro mm ²	0–1	2–10	>10	>10
Nekrosen	nein	selten, punktförmig	ja	ja
Ki-67-Proliferationsindex	bis 5%	bis 20%	40–80%	50–100%
Synaptophysin/Chromogranin	positiv	positiv	80–90% positiv	80–90% positiv
CD56	positiv	positiv	80–90% positiv	80–90% positiv
TTF-1-Expression	meist negativ	meist negativ	50% positiv	80% positiv

TC = typisches Karzinoid; AC = atypisches Karzinoid; LCNC = Large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC = Small cell lung carcinoma.

Allen Gruppen gemein ist die immunhistochemische Expression der neuroendokrinen Marker Synaptophysin, Chromogranin A und CD56. Zusätzlich weisen diese Tumoren eine variable Expression für TTF-1 auf. Zur Unterscheidung zwischen einem Karzinoid-Tumor und einem *high-grade*-NET ist neben der Histomorphologie die immunhistochemische Bestimmung des Proliferationsindex mittels Ki-67 erforderlich (Tab. 1). Karzinoid-Tumoren weisen in der Regel eine geringe Proliferationsrate (bis max. 20% beim AC) auf, während die *high-grade*-NET eine starke Proliferationsneigung zeigen. Auch sind Mitosen und Nekrosen in grösserer Zahl vorhanden [4, 6, 7, 19].

Histomorphologisch sind TC und AC meist von einer dünnen Kapsel begrenzt und zeigen ein organoides oder trabekuläres Wachstum. Seltener Wachstumsformen wie Rosettenbildung, papilläre, follikuläre oder pseudoglanduläre Architektur können ebenfalls beobachtet werden. Ein TC darf per definitionem eine Mitose auf 2 mm² und eine Proliferationsrate von nicht mehr als 5% zeigen. Finden sich bis zu 10 Mitosen pro 2 mm², eine gesteigerte proliferative Aktivität bis 20% und/oder kleine herdförmige Nekrosen, klassifiziert dies für ein AC [4, 6, 7].

Beim SCLC findet sich eine diffuse Ausbreitung. Wachstumsmuster wie bei den Karzinoiden finden sich selten. Allerdings kann ein Karzinoid mikroskopisch einem SCLC ähneln, so dass die Bestimmung des Proliferationsindex eine entscheidende Rolle spielt. Dieser beträgt beim SCLC mindestens >50%, zudem finden sich zahlreiche, teilweise grossflächige Nekrosen.

Die dritte Gruppe der neuroendokrinen Tumoren der Lunge beinhaltet das LCNEC, bei dem sich ebenfalls grossflächige Nekrosen und meist eine Invasion der Pleura oder der Brustwand zeigen [4, 6, 7, 21]. Hinzu kommen mehr als 30 Mitosen auf 2 mm² und eine erhöhte proliferative Aktivität zwischen 40 und 80%. Äusserst selten kann ein LCNEC mikroskopisch einem Karzinoid ähneln, so dass für die Unterscheidung auch hier die Bestimmung der Mitosen und des Proliferationsindex unabdingbar ist [7].

Fallbeschreibung

Eine 70-jährige Patientin stellte sich nach der Rückkehr von den Kanarischen Inseln wegen eines nicht-juckenden generalisierten Exanthems am Körperstamm auf der Notfallstation vor. Zudem beklagte sie eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit, einhergehend mit einer Antriebs- und Kraftlosigkeit, zunehmenden symmetrischen Ödemen an beiden Unterschenkeln, einem aufgetriebenen Gesicht sowie Schluckstörungen. Anamnestisch bestanden keine Episoden von Dyspnoe, thorakalen Beschwerden oder Palpitationen, ebenso wenig wie Fieber, Schüttelfrost oder Nachtschweiss. Die gastroenterologische Anamnese zeigte keine Auffälligkeiten.

Klinisch präsentierte sich die Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit einem sehr dunklen Hautkolorit, trockenem Hautturgor und ausgeprägten, symmetrischen Unterschenkelödemen. Auffällig war ein starker enoraler Soor, ansonsten waren keine relevanten klinischen Befunde zu erheben.

Laborchemisch bestand eine Dyselektrolytämie mit einer Hypokaliämie, einer Hypokalziämie und einer metabolischen Alkalose. Zudem fiel eine Entgleisung des bislang gut kontrollierten Typ-2-Diabetes auf (Tab. 2). Das Röntgenbild des Thorax (Abb. 1A) zeigte eine rundliche Verschattung in Projektion auf den Mittellappen. Die CT erbrachte als Korrelat einen solitären Rundherd ohne Verkalkungen oder Nekrosen (Abb. 1B). Hinweise auf eine lymphatische, hepatische oder ossäre Metastasierung fanden sich nicht. Im Rahmen des Stagings wurde eine FDG-PET/CT (Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) durchgeführt, in der sich ein mässig gesteigerter Uptake im Bereich der bekannten 1,9×3,2 cm messenden Raumforderung des Mittellappens (Abb. 2A) sowie ein intensiver Uptake beider Nebennieren (Abb. 2B) zeigte.

In den weiteren laborchemischen Analysen fand sich eine deutlich erhöhte Kortisolkonzentration mit gleichzeitig stark erhöhter ACTH(adrenokortikotropes Hormon)-Serumkonzentration.

Tabelle 2: Laborwerte der 70-jährigen Patientin.

	Messwert	Referenz
Kalium	2,3 mmol/l	3,4–5,0 mmol/l
Kalzium	1,84 mmol/l	2,1–2,6 mmol/l
pH	7,58	7,35–7,45
Glukose	19,5 mmol/l	3,5–5,5 mmol/l
HbA _{1c}	9,1%	<6%
Kortisol im Serum	3669 nmol/l	80–690 nmol/l
ACTH	769 ng/l	<46 ng/l

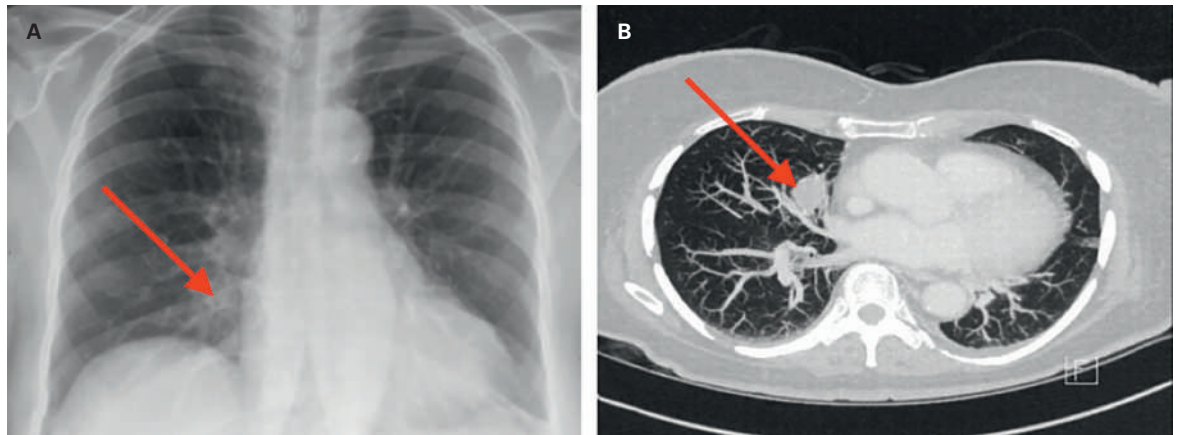


Abbildung 1: Konventionell-radiologisches Röntgen (A) und CT-Thorax (B) der 70-jährigen Patientin. Es besteht eine 1,9×3 cm messende Raumforderung im rechten Mittellappen.

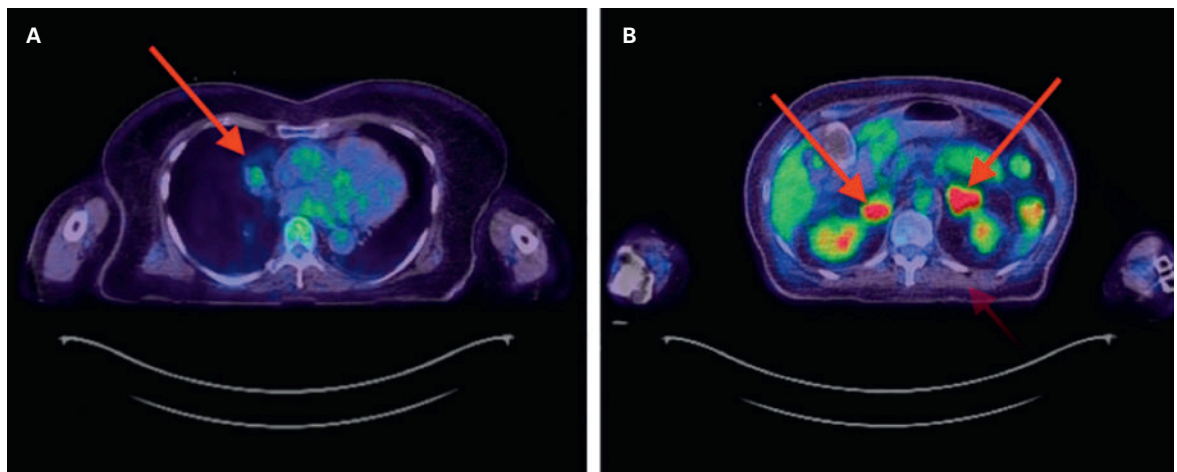


Abbildung 2: FDG-PET/CT des Thorax und Abdomens. Mässig gesteigerter Uptake im Bereich der Raumforderung des rechten Mittellappens (A), intensiver Uptake beider Nebennieren (B).

tration (Tab. 2). Im Rahmen eines Dexamethason-Hemmtests war die Kortisol synthese nicht supprimierbar.

Die transbronchiale Biopsie der Raumforderung ergab eine solide, neuroendokrin differenzierte Neoplasie mit gering vergrösserten Zellkernen und fokalen Crush-Artefakten. Immunhistochemisch zeigte sich eine Positivität für den neuroendokrinen Marker Synaptophysin und punktförmig (*«dot-like»*) für den panepithelialen Marker Lu5. In Anbetracht dieses histopathologischen Resultates und vor dem Hintergrund des nuklearmedizinischen Befundes wurde zunächst von einem adrenal metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) ausgegangen. Diskrepanz zu dieser Beurteilung war die geringe FDG-Aufnahme des Primärtumors im PET-CT im Vergleich zu den symmetrisch massiv Stoffwechsel-aktiven Nebennieren. Bei der nachträglichen immunhistochemischen Untersuchung zur Bestimmung der Proliferationsrate mit Ki-67 lag diese dann auch bei weniger als 2%. Aufgrund dieser niedrigen, gegen ein SCLC sprechenden Proliferationsrate und unter Berücksichtigung der laborchemischen Resultate wurde letztendlich die Diagnose eines Karzinoid-Tumors der Lunge mit paraneoplastischer ACTH-Sekretion und massiver NNR-Stimulation postuliert. Dementsprechend wurde bei fehlendem Anhaltspunkt für eine Metastasierung und einer regelgerechten Lungenfunktion die Indikation zur Mittellappen-Lobektomie

gestellt. Die Operation konnte unter perioperativer Hydrokortison-Substitution ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Die histopathologische Aufarbeitung bestätigte die am Biopsiematerial gestellte Diagnose eines typischen Karzinoids mit immunhistochemischer Positivität für ACTH (ca. 30% der Tumorzellen). TNM (UICC 2009): pT1a pN0 (0/2) L0 V0 Pn0 R0; Stadium IA (Abb. 3).

Die Patientin erholte sich gut vom durchgeführten Eingriff. Im postoperativen Verlauf stellte sich unter passagerer Substitution eine Normalisierung des Serum-Kaliums ein, auch glich sich die metabolische Alkalose spontan aus. Eine Verlaufskontrolle des ACTH war aufgrund des, am ehesten kardial bedingten, unerwarteten Todes der Patientin kurz nach Spitalaustritt nicht mehr möglich.

Klinik

Die klinische Symptomatik der pulmonalen NET hängt von der Tumorlokalisation ab. In ca. 75% der Fälle sind Karzinoide, in ca. 95% das SCLC zentral lokalisiert. Die betroffenen Patienten präsentieren sich mit Husten,

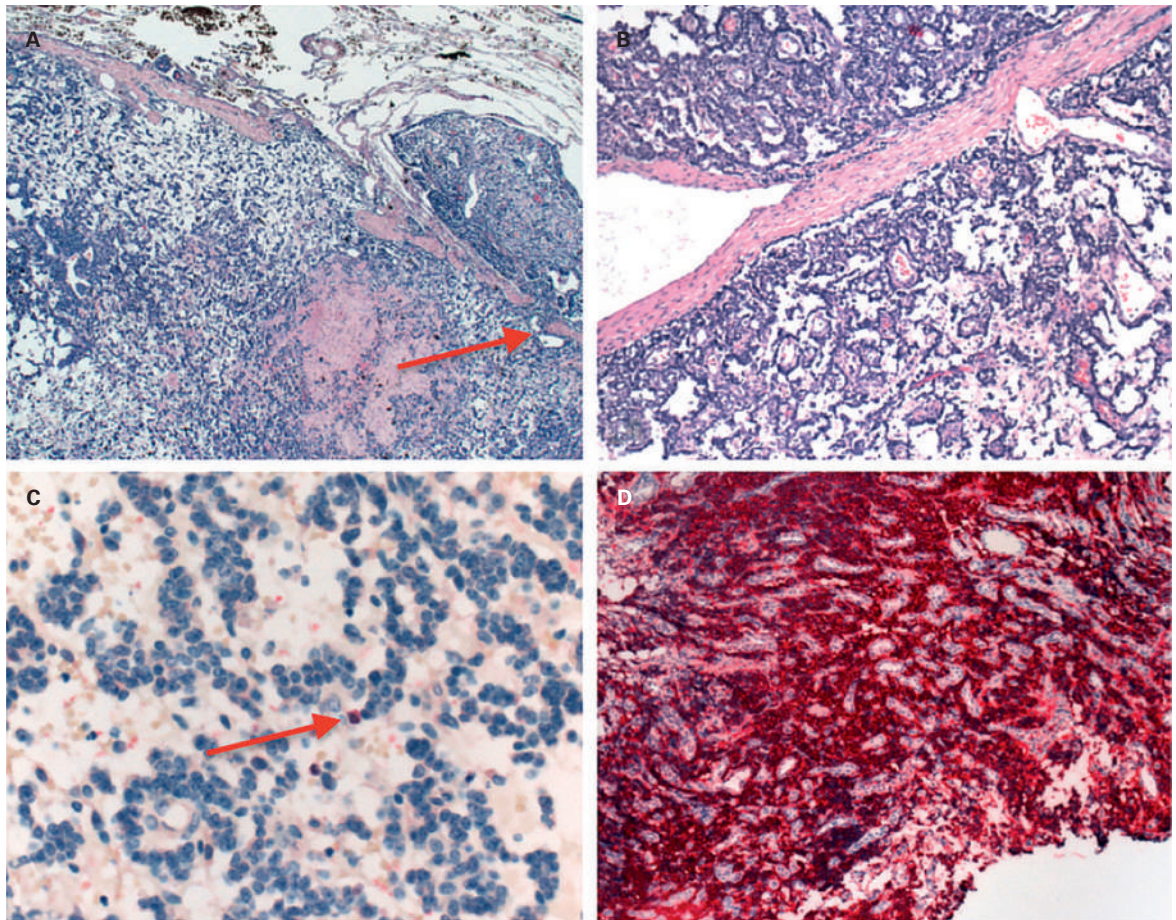


Abbildung 3: Mikroskopische Ausschnitte aus dem Operationspräparat.

A: Übersicht aus den peripheren Randabschnitten des Tumors am Übergang zum umgebenden Lungenparenchym. Zu erkennen ist eine feine fibröse Kapsel, die den Tumor begrenzt. An einer Stelle findet sich jedoch ein kleiner Durchbruch der Kapsel (Pfeil). **B:** Detailaufnahme, welche das trabekuläre Wachstum darstellt. **C:** Geringe proliferative Aktivität (Ki-67) mit einem positiven Zellkern (Pfeil). **D:** Deutliche Positivität des Tumors für Synaptophysin.

Thoraxschmerz, Hämoptysen, rezidivierenden Pneumonien oder einem Stridor [1, 6, 7, 19, 22, 23]. Das LCNEC ist hingegen in 80–85% der Fälle peripher gelegen und führt daher deutlich seltener zu den vorgängig beschriebenen Symptomen, sondern eher zu unspezifischen grippeähnlichen Beschwerden oder Nachtschweiss [7, 10, 11].

Zusätzliche Symptome können durch eine ektope Hormonsekretion bedingt sein. Paraneoplastische Syndrome treten am häufigsten beim SCLC auf. Bei Karzinoiden sind sie mit 1–3% deutlich seltener, auch im Vergleich zu gastrointestinalen NET. Eine ektope Hormonsekretion ist im Zusammenhang mit dem LCNEC ungewöhnlich [10, 11, 22–24]. Trotz des insgesamt seltenen Auftretens stellen pulmonale NET die häufigste Ursache für eine ektope ACTH-Sekretion dar. Das daraus resultierende Cushing-Syndrom manifestiert sich unter anderem mit einer Hypokaliämie, metabolischen Alkalose, diabetischen Stoffwechsellage, Ödemneigung oder

einer muskulären Schwäche [25–28]. Darüber hinaus kann eine ektope Serotoninsekretion zu einem mit Flush, Tachykardie, Hypertension, Bronchospasmus und Diarrhoe einhergehenden Karzinoid-Syndrom führen. Weitere paraneoplastische Syndrome können eine durch ektope GnRH-Sekretion verursachte Akromegalie sein oder das vor allem beim SCLC auftretende Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Letzteres äussert sich mit einer euvo-lämen Hyponatriämie und verminderten Serumosmolarität bis hin zu neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen oder komatösen Bewusstseinszuständen [1, 6, 23, 25, 29].

Diagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik pulmonaler NET ist die Kontrastmittel-gestützte CT. Zur Gewinnung von histopathologischem Untersuchungsmaterial kann die Biopsie bei zentral gelegenen Tumoren transbronchial

und bei peripheren Tumoren transthorakal erfolgen. Als Ganzkörperuntersuchungsverfahren bietet sich zum Staging eine PET an, in der als Tracer ^{18}F FDG und ^{68}Ga DOTATATE verwendet werden [23, 24, 30, 31]. Dabei scheint die Tracer-Affinität und damit die Sensitivität von ^{68}Ga DOTATATE von *low-grade*- zu *high-grade*-Tumoren abzunehmen, während es sich für ^{18}F FDG entgegengesetzt verhält [30, 32].

Als biochemische Marker wird die Bestimmung von Chromogranin A und NSE (neuronenspezifische Enolase) im Serum empfohlen. Bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom sollten die Kortisolkonzentration im Serum und 24-Stunden-Urin sowie die Serum-ACTH-Konzentration bestimmt und ein Dexamethason-Hemmtest durchgeführt werden. Der Nachweis eines Karzinoid-Syndroms kann mit der Konzentration von 5-Hydroxyindolelessigsäure im 24-Stunden-Urin erfolgen, bei einer Akromegalie durch eine erhöhte Serumkonzentration

von GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) bzw. von IGF1 (*insulin-like growth factor 1*) [23, 26, 30, 31, 33].

Zur Komplettierung der Diagnostik und Evaluation des perioperativen Risikos sollte neben einer Lungenfunktionsprüfung auch eine Echokardiographie durchgeführt werden [31, 33].

Das Staging und die Stadieneinteilung erfolgen nach der UICC-TNM-Klassifikation (Tab. 3, 4) [4, 6, 7, 24, 30, 31].

Therapie

Die Therapie der Wahl beim TC und AC im Stadium I und II ist die chirurgische Resektion unter maximaler Erhaltung von Lungenparenchym. Bei peripherer Lage der Tumoren sollte eine Segmentektomie oder Lobektomie mit einer regionären Lymphadenektomie erfolgen. Bei zentralen Tumoren ist das Operationsverfahren der Wahl die ebenfalls mit einer regionären

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der pulmonalen NET [7].

T – Primärtumor

TX	Tumor kann nicht erfasst werden oder Nachweis von malignen Zellen im Bronchialsekret ohne radiologische Darstellung eines Tumors oder in der Bronchoskopie
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm im Durchmesser, von Lungenparenchym oder viszeraler Pleura umgeben, ohne bronchoskopischen Nachweis einer Invasion proximal eines Lobärbronchus
T1a	Tumor ≤ 2 cm im Durchmesser
T1b	Tumor >2 und ≤ 3 cm im Durchmesser
T2	Tumor >3 und ≤ 7 cm im Durchmesser oder Befall eines Hauptbronchus mit einem Abstand ≥ 2 cm zur Carina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Vorliegen einer Atelektase
T2a	Tumor >3 und ≤ 5 cm im Durchmesser
T2b	Tumor >5 und ≤ 7 cm im Durchmesser
T3	Tumor >7 cm im Durchmesser oder Infiltration von Brustwand, Diaphragma, N. phrenicus, mediastinaler Pleura, parietalem Perikard oder Befall eines Hauptbronchus mit einem Abstand <2 cm zur Carina (ohne Befall der Carina) oder Metastase im gleichen Lungenlappen
T4	Tumor jeder Grösse, der Mediastinum, Herz, grosse Gefässe, Trachea, Carina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper infiltriert oder Metastasen in anderen ipsilateralen Lungenlappen

N – Regionale Lymphknoten

NX	Regionale Lymphknoten können nicht erfasst werden
N0	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen, hiliären, intrapulmonalen Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen oder kontralateralen, hiliären Lymphknoten oder Metastasen in ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten

M – Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Separater Tumor in einem kontralateralen Lungenlappen, Tumor mit malignem Pleura-/Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen

Tabelle 4: Stadien-Einteilung der pulmonalen NET [7].

Stadium			
Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b

Lymphadenektomie einhergehende Manschettenresektion [24, 30, 31, 33]. Ein Konsens für eine adjuvante Therapie besteht derzeit nicht, jedoch ist insbesondere bei hochproliferativen nodal-positiven AC eine adjuvante Behandlung in Betracht zu ziehen [31]. Die Evidenz für die Behandlung von Karzinoiden in den fortgeschrittenen Stadien III und IV ist gering, weshalb diese in einem interdisziplinären Setting an einem Zentrum erfolgen sollte. Für asymptomatische Patienten mit geringem Proliferationsindex des Tumors scheint eine beobachtende Behandlungsstrategie mit engmaschiger Bildgebung alle 3–6 Monate möglich. Bei symptomatischen Patienten mit hormonaktiven Karzinoiden können durch Somatostatin-Rezeptor-Analoga (Octreotid, Lanreotid) in bis zu 10% eine Remission und in 30–50% eine Stabilisierung der Krankheit erreicht werden. Eine Kontrolle der durch eine Hormonsekretion bedingten Symptome ist in 30–60% der Fälle möglich [23, 30, 31]. Bei einer Tumordiversion kann eine systemische Chemotherapie erwogen werden. Für die verschiedenen bisher angewandten Therapieregime sind die Ergebnisse mit einer Ansprechrate von unter 30% allerdings enttäuschend [30, 31, 33]. Weitere therapeutische Optionen sind Somatostatin-Rezeptor-Analoga und eine Peptid-Rezeptor-Radionukleotid-Therapie [23, 30, 31]. Die Resek-

tion von Fernmetastasen kann sinnvoll sein, wenn der Primärtumor einer kurativen chirurgischen Resektion zugänglich ist oder eine Kontrolle mechanisch oder hormonell bedingter Symptome anderweitig nicht möglich ist. Bei irresektablen Metastasen können lokal ablativ Verfahren wie eine Radiofrequenzablation oder eine transarterielle (Chemo-)Embolisation angewendet werden [30, 31, 33].

Beim LCNEC bestehen zum Zeitpunkt der Diagnose in 60–80% der Fälle Lymphknotenmetastasen und in 40% bereits Fernmetastasen [10], weshalb ein Grossteil der Patienten nicht für eine chirurgische Therapie zugänglich ist. Bei operablen Patienten (Stadium I und II) erscheint eine ausgedehntere Resektion im Sinne einer Lobektomie oder Pneumonektomie mit einem längeren Überleben assoziiert zu sein. Aufgrund der geringen Inzidenz des LCNEC und der somit eingeschränkten Studienlage existieren allerdings keine allgemeinen Therapieempfehlungen, insbesondere nicht für eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie. Einige retrospektive Studien zeigen jedoch eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Chemotherapie. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien scheinen die beim SCLC angewandten chemotherapeutischen Regime eine effektive Therapie zu sein [10, 11, 24].

Nur ungefähr 5% aller Patienten mit einem SCLC weisen bei Diagnosestellung ein Stadium auf, das für eine Tumorsektion qualifiziert (T1–2, N0–1, M0) [34, 35]. In diesen Fällen wird nach erfolgter Resektion eine adjuvante Chemotherapie und bei nodaler Positivität

Aufgrund der geringen Inzidenz des LCNEC und der somit eingeschränkten Studienlage existieren keine allgemeinen Therapieempfehlungen.

zudem eine Radiotherapie empfohlen [34]. In allen anderen, nicht metastasierten Stadien (T1–4, N0–3, M0) sollte eine Platin-basierte kombinierte Radiochemotherapie erfolgen. Bestehen Fernmetastasen (Stadium IV), ist eine alleinige, palliative Chemotherapie angezeigt. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung wird für alle Stadien empfohlen [34, 35].

Prognose

Die Prognose der pulmonalen NET hängt massgeblich vom histologischen Subtyp und dem Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung ab. Das TC hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87–92% die günstigste Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt beim AC auf 44–78% und beim LCNEC auf 15–57%. Die ungünstigste Prognose weist mit 2–5% das SCLC auf [1, 4–6, 10, 30].

Das Wichtigste für die Praxis

- Neuroendokrine Tumoren (NET) der Lunge machen ungefähr 20–25% der pulmonalen Tumoren aus. Die häufigste Entität ist das kleinzellige Bronchuskarzinom (SCLC); das grosszellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) und die Karzinoide treten deutlich seltener auf.
- Neben der CT sind nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren (^{18}F FDG-PET/ ^{68}Ga DOTATATE-PET) diagnostisch wegweisend. Zudem sollte eine Gewinnung von histologischem Untersuchungsmaterial erfolgen.
- Histologisch kann es schwierig sein, zwischen SCLC und Karzinoid-Tumoren zu unterscheiden. Daher ist eine immunhistochemische Bestimmung der Proliferationsrate obligat.
- Weitere diagnostische Schwierigkeiten können durch das zusätzliche Auftreten paraneoplastischer Syndrome bedingt sein.
- Der einzige kurative Therapieansatz für alle Entitäten der pulmonalen NET ist die chirurgische Resektion des Tumors.
- Für die Behandlung fortgeschrittener Tumoren existieren beim SCLC standardisierte Therapieprotokolle. Für die Karzinoide (typisches Karzinoid, TC und atypisches Karzinoid, AC) sowie für das LCNEC sind derartige Therapieprotokolle derzeit nicht vorhanden.
- Patienten mit einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sollten mit einem multimodalen Therapiekonzept an einem Zentrum behandelt werden.
- Den grössten Einfluss auf die Prognose haben die Entität des Tumors und das Tumorstadium bei Diagnosestellung.

Verdankung

Wie bedanken uns bei Prof. Dr. med. K.-U. Wentz für die radiologischen und bei Prof. Dr. med. A. Fleischmann für die histologischen Abbildungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Woodooart | Dreamstime.com

Literatur

- Gustafsson BI, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2008;113(1):5–21.
- Yao JC, 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;26(18):3063–72.
- Modlin IM, Lye KD and Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 2003;97(4):934–59.
- Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*, 2010;21 Suppl 7:vii65–71.
- Skuladottir H, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*, 2002;37(2):127–35.
- Rekhtman, N., Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*, 2010. 134(11):1628–38.
- Travis WD, et al. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. 2015: WHO Press, Geneva, Switzerland.
- Takei H, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002;124(2):285–92.
- de Jong WK, et al. Pulmonary tumours in the Netherlands: focus on temporal trends in histology and stage and on rare tumours. *Thorax*, 2008;63(12):1096–102.
- Fasano M, et al. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*, 2015;10(8):1133–41.
- Fernandez FG and Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2006;18(3):206–10.
- Hassan MM, et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer*, 2008;123(4):867–73.
- Moran CA, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol*, 2009;131(2):206–21.
- Naalsund A, et al. Carcinoid lung tumors—incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011;39(4):565–9.
- Faggiano A, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest*, 2012;35(9):817–23.
- Dores GM, et al. A population-based study of incidence and patient survival of small cell carcinoma in the United States, 1992–2010. *BMC Cancer*, 2015;15:185.
- Park KS, et al. Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. *Cell Cycle*, 2011;10(16):2806–15.
- Sutherland KD, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. *Cancer Cell*, 2011;19(6):754–64.
- Fisseler-Eckhoff A and Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*, 2012;4(3):777–98.
- Davies SJ, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*, 2007;62(3):248–52.
- Ab' Saber AM, et al. Neuroendocrine and biologic features of primary tumors and tissue in pulmonary large cell carcinomas. *Ann Thorac Surg*, 2004;77(6):1883–90.
- Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer*, 2009;45 Suppl 1:251–66.
- Lim E, et al. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol*, 2008;3(10):1194–201.
- Sanchez de Cos Escuin J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol*, 2014;50(9):392–6.
- Peloso LC and Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(9):838–54.
- Lacroix A, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*, 2015.
- Sharma ST, Nieman LK and Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*, 2015;7:281–93.
- Wajchenberg BL, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev*, 1994;15(6):752–87.
- Melnyk DL. Update on carcinoid syndrome. *AANA J*, 1997;65(3):265–70.
- Oberg K, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012;23 Suppl 7:viii20–3.
- Caplin ME, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*, 2015;26(8):1604–20.
- Kayani I, et al. A comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 2009;50(12):1927–32.
- Phan AT, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*, 2010;39(6):784–98.
- Fruh M, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013;24 Suppl 6:vi99–105.
- Jett JR, et al. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013;143(5 Suppl):e400S–19S.

Korrespondenz:
Dirk Kleindienst
Chirurgische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
dirk.kleindienst[at]stgag.ch