

Neuroendokrine kolorektale Karzinome

Auswertung der Daten des Klinischen Krebsregisters Chemnitz von 2009 bis 2021

D. Quietzsch¹, M. A. Neubert², J.-O. Habeck³,
B. Schubotz²

Zusammenfassung

Kolorektale neuroendokrine Karzinome (NEC) sind seltene, sehr aggressive Malignome. Von 2009 bis 2021 konnten im Einzugsgebiet des Klinischen Krebsregisters Chemnitz 60 Patienten mit histologisch und immunhistologisch gesicherten kolorektalen NEC erfasst werden. Die rohe Neuerkrankungsrate für 2021 betrug 2,4/1.000.000 Einwohner. Männer waren häufiger betroffen als Frauen. Der Altersmedian betrug 73 Jahre. 46 Patienten (76,7 Prozent) wiesen bei Erstdiagnose Fernmetastasen auf. Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte betrug nur 5,8 Monate, das 5-Jahres-Überleben 8,3 Prozent. Das Überleben ist stadienabhängig. Im metastasierten Stadium fand sich kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben zwischen primär operierten und systemisch behandelten Patienten. Für eine spürbare Verbesserung der Prognose werden dringend nationale und internationale Studien, die für diese seltene Tumorentität molekulare Therapiestrategien prüfen und molekulargenetische Subgruppen definieren, benötigt.

Schlüsselwörter

Kolorektale neuroendokrine Karzinome, Patientencharakteristika, Gesamtüberleben, Primärtherapie, systemische palliative Therapie.

¹ NET - Zentrum, Klinikum Chemnitz gGmbH

² Klinisches Krebsregister Chemnitz, Klinikum Chemnitz gGmbH

³ Zentrum für Histopathologie Chemnitz

Einleitung

Adenokarzinome sind die weltweit häufigsten kolorektalen Malignome. In zwei bis fünf Prozent aller Fälle gibt es aber auch sehr seltene maligne Tumorentitäten, die als Nicht-Adenokarzinome zusammengefasst werden [4, 5, 11].

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Kolons und Rektums sind in dieser Gruppe am häufigsten. Sie werden in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET G1/G2/G3), schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome

(NEC), gemischte neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasien (MiNEN) und tumorlike lesions subtypisiert [8].

Kolorektale NEC machen < 1 Prozent aller kolorektalen Malignome aus [4]. Die Ätiologie ist nicht bekannt. Pathogenetisch bestehen Zusammenhänge mit prädisponierenden Faktoren wie dem Lynch-Syndrom, Adenomen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die zu einem erhöhten Risiko auch für NEN im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung führen.

Tab. 1: Charakteristika von Patienten mit kolorektalen NEC des Klinischen Krebsregisters Chemnitz (2009 – 2021)

Charakteristika	n	%
Alle Patienten	60	
medianes Diagnosealter in Jahren (min - max)	73 (35 – 88)	
Altersgruppen		
≤ 69	22	36,7
≥ 70	38	63,3
Geschlecht		
Männer	39	65,0
Frauen	21	35,0
ECOG-Performance-Status		
0 – 1	32	53,3
> 1	5	8,3
> 2	23	38,4
Primärtumorlokalisation		
Zökum	13	21,7
Colon ascendens	11	18,3
Flexura coli dextra	2	3,3
Colon transversum	7	11,7
Colon descendens et sigmoideum	5	8,3
Rektum	22	36,7
Seitenverteilung		
Linksseitiges Kolon/Rektum	28	46,7
Rechtsseitiges Kolon	32	53,3
Zelltyp		
Großzellig	22	36,7
Kleinzellig	30	50,0
Gemischt (groß- und kleinzellig)	1	1,7
Unbekannt	7	11,7

Charakteristika	n	%
Immunhistologie		
Synaptophysin	54	90,0
Negativ	4	7,4
Positiv	50	92,6
CgA	39	65,0
Negativ	24	61,5
Positiv	15	38,5
NSE	2	3,3
Negativ	2	100,0
Positiv	0	0,00
Proliferationsindex Ki67		
50 – 80%	33	55,0
81 – 100%	23	38,3
Unbekannt	4	6,7
Stadium (UICC)		
I	0	0,0
II	2	3,3
III	12	20,0
IV	46	76,7
Metastasenlokalisation¹		
Leber	45	97,8
Lymphknoten	9	19,6
Lunge	9	19,6
Peritoneum	8	17,4
Knochen	5	10,9
Gehirn	2	4,3
Nebennieren	2	4,3
Pleura	2	4,3
Andere	1	2,2
Serotumormarker		
CgA ²	17	28,3
Pathologisch erhöht	12	70,6
Im Referenzbereich	5	29,4
NSE ²	20	33,3
Pathologisch erhöht	18	90,0
Im Referenzbereich	2	10,0

¹ Ein Patient kann mehrere Metastasenlokalisationen haben, sodass die Summe dieser größer ist (n = 83) als die Anzahl der Patienten mit Metastasen (n = 46).

² CgA-Referenzbereich: < 102 µg/l; NSE-Referenzbereich: < 12,5 µg/l
Datenstand: 26.05.2023; N = 60; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Phänotypisch werden groß- (LCNEC) und kleinzellige (SCNEC) Typen auf der Basis lichtmikroskopischer und immunhistologischer Parameter unterschieden.

Methodik und Zielstellung der Analyse

Gesundheitspolitisch relevante epidemiologische Daten für kolorektale NEC standen national bisher nicht zur Ver-

fügung. Der retrospektiven Analyse lagen alle im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht für Krebserkrankungen im Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis 31. Dezember 2021 an das Klinische Krebsregister Chemnitz (KKRC) gemeldeten Tumordaten mit histologisch und immunhistologisch diagnostizierten kolorektalen NEC vor.

Ziele der Erhebung waren die Erfassung und Beschreibung von klinischen, pathologisch-anatomischen, histologischen Merkmalen, der Tumormarker Chromogranin A (CgA) und neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum sowie die deskriptive Darstellung der Primärtherapie. Es wurden das mediane Gesamtüberleben der Kohorte und das Überleben in Abhängigkeit von wichtigen Variablen im bivariaten Vergleich geprüft. Alle Analysen wurden mittels der Statistik-Software R und RStudio durchgeführt.

Ergebnisse der Analyse

Insgesamt wurden 60 Patienten mit kolorektalen NEC im Zeitraum von 13 Jahren im KKRC erfasst.

Die Stichprobe bezieht sich auf eine Populationsgröße von 831.000 Einwohnern im Einzugsgebiet des KKRC. Die rohe Neuerkrankungsrate für 2021 betrug 2,4/1.000.000 Einwohner. Tabelle 1 zeigt wichtige Charakteristika der gesamten Kohorte.

Die Tumormarker CgA und NSE im Serum wurden nur in 28,3 Prozent beziehungsweise 33,3 Prozent der Fälle bei Diagnose bestimmt. Werte, die über dem Referenzbereich lagen, fanden sich für CgA bei 70,6 Prozent sowie für die im Verlauf und bei der Therapieeffektivitätskontrolle besonders hilfreiche NSE bei 90 Prozent der jeweils gemessenen Marker.

Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Kohorte

Das mediane Gesamtüberleben aller 60 erfassten Patienten mit kolorektalen NEC seit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 5,8 Monate und belegt die schlechte Prognose. Es wird in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 1 dargestellt.

Bivariate Analyse in Abhängigkeit vom Gesamtüberleben

Patienten mit einem Performance-Status nach ECOG 0-1 vs. >1 zeigten ein signifikant höheres medianes Gesamtüberleben. Für weitere Merkmale wie Alter, Geschlecht, rechts- oder linksseitiger Primärtumorsitz (Separierung an der Flexura coli sinistra), Zelltyp, Proliferationsindex Ki67 (50 bis 80 Prozent, 81 bis 100 Prozent) konnte kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden (Tab. 2).

Ergebnisse des medianen Gesamtüberlebens im 5-Jahres-Verlauf

Tabelle 3 und 4 zeigen die drastische exponentielle Abnahme des Überlebens seit Diagnosestellung und die schlechte Prognose kolorektaler NEC.

Gesamtüberleben in Abhängigkeit von wichtigen variablen Parametern kolorektaler NEC in der bivariaten Analyse

Das Tumorstadium bei Erstdiagnose kolorektaler NEC ist wie in allen internationalen Erhebungen auch in der vorliegenden Analyse der wichtigste prognostische Faktor.

Stadium II / III (UICC)

Patienten in lokalisierten und lokoregionären Stadien überlebten signifikant länger als solche im metastasierten Stadium (Abb. 1). Alle Patienten im lokalisierten Stadium II (n = 2) und im lokoregionären, nodalpositiven Stadium III (n = 12) wurden mit kurativer Intention operiert. Eine primäre Radiochemotherapie rektaler NEC im Stadium II und III wurde nicht berichtet. Von zwölf Patienten mit nodalpositiven kolorektalen NEC erhielten nur 16,7 Prozent eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie.

Stadium IV (UICC)

46 Patienten (76,7 Prozent) wiesen bei Erstdiagnose ein Stadium IV auf. In

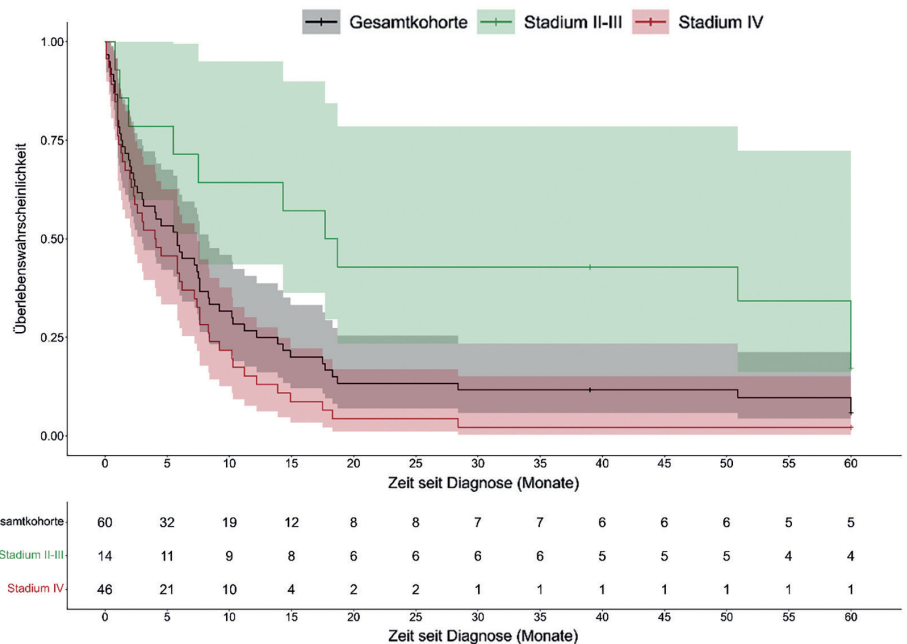


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve und -Protokoll des Gesamtüberlebens aller Patienten mit kolorektalen NEC der Kohorte sowie in Abhängigkeit vom Stadium (UICC); Datenstand: 26.05.2023; N = 60

Tab. 2: Bivariate Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit wichtiger Charakteristika

Charakteristika	n	Medianes Überleben (Monate)	Signifikanz
Kohorte (alle Fälle)	60	5,8	
Alter			
≤ 69	22	4,3	p = 0,147
≥ 70	38	7,3	
Geschlecht			
Männer	39	4,1	p = 0,258
Frauen	21	7,5	
ECOG-Performance-Status			
0 – 1	32	7,5	p = 0,030
> 1	28	3,0	
Primärtumorlokalisation			
Linksseitig	28	3,0	p = 0,245
Rechtsseitig	32	7,4	
Stadium (UICC)			
Stadium III	12	18,2	p = 0,003
Stadium IV	46	4,0	
Zelltyp			
Großzellig	22	6,7	p = 0,617
Kleinzellig	30	4,3	
Proliferationsindex Ki67			
50 – 80%	33	6,0	p = 0,227
81 – 100%	23	7,6	

Datenstand: 26.05.2023; N = 60; Signifikanzniveau 5 % (p < 0,05); Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tab. 3: Gesamtüberlebensdaten im 5-Jahres-Verlauf nach Erstdiagnose kolorektaler NEC

Zeit nach Diagnose	Zahl der Überlebenden	%
1 Jahr	16	26,7
2 Jahre	8	13,3
3 Jahre	7	11,7
5 Jahre	5	8,3

Datenstand 26.05.2023; N = 60; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tab. 4: Sterbetafel und Überlebenswahrscheinlichkeit

Zeit (Monate)	Zahl der noch lebenden Patienten	Zahl der Verstorbenen	Zensierte Daten	Überlebenswahrscheinlichkeit
0	60	0	0	100,0 %
12	16	44	0	26,7 %
24	8	8	0	13,3 %
36	7	1	0	11,7 %
60	5	3	4	5,8 %

Datenstand 26.05.2023; N = 60; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tab. 5: Primärtherapie und Gesamtüberleben bei nichtmetastasierten kolorektalen NEC (Stadium II und III UICC)

Stadium (UICC)	Therapie	n	Median (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)	
				Min.	Max.
Stadium II	Operation in kurativer Intention	2		1,1	50,1
Stadium III	Operation in kurativer Intention	12	18,2	0,8	116,5
	Operation + adjuvante platinbasierte Chemotherapie	2		34,0	75,0

Datenstand 26.05.2023; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tab. 6: Primärtherapie und medianes Gesamtüberleben bei metastasierten kolorektalen NEC

Therapie	n	%	Medianes Gesamtüberleben (Monate)
Operation	18	39,1	6,8
Chemotherapie	13	28,3	7,6
Keine Tumorspezifische Therapie (BSC) ³	15	32,6	1,0

³ Best Supportive

Care Datenstand: 26.05.2023; n = 46 (Stadium IV);
Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tabelle 6 wurden die primären tumorreduktiven Therapiemaßnahmen und das jeweilige mediane Gesamtüberleben gegenübergestellt.

Das mediane Gesamtüberleben zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die eine tumorspezifische beziehungsweise tumorreduktive

Behandlung erhielten und Patienten ohne tumorreduktive Therapie (Tab. 7).

Im Stadium IV gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen verschiede-

nen Therapieoptionen (Tab. 7). Zu beachten sind hier die kleinen Fallzahlen, welche die Aussagekraft der Signifikanzen limitieren.

Systemische palliative Erstlinientherapie metastasierter kolorektaler NEC

Eine systemische palliative Erstlinientherapie erhielten 22 Patienten mit metastasierten kolorektalen NEC (Tab. 8).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Analyse bestätigt die Ergebnisse internationaler retrospektiver Erhebungen [1–3, 10, 12, 13, 15]. Kolorektale NEC profitieren bisher nicht von den Fortschritten in der Prävention und Behandlung, wie sie in den letzten zehn bis 15 Jahren bei kolorektalen Adenokarzinomen zu sehen sind.

Bei Verdacht auf ein kolorektales NEC sind eine histologisch und immunhistologisch komplette Diagnostik mit Bestimmung des Zelltyps, von Synaptophysin, CgA, NSE und des Proliferationsindex sowie der Serotumormarker NSE und CgA und nicht nur des CEA, unverzichtbar.

Die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität und des PD-L1 Status, sowie die erweiterte Mutationsdiagnostik (zum Beispiel Next Generation Sequenzierung) sind in Zukunft für moderne Therapiestrategien und -sequenzen eine conditio sine qua non, um Subgruppen definieren zu können, die von innovativen Therapien profitieren.

Im lokalen und lokoregionären Stadium hat eine kurativ intendierte Operation prognostische Relevanz. Dringend erforderlich sind eine Verbesserung der Therapie in diesen Stadien durch Einsatz der Radiochemotherapie bei rektalen NEC und der verstärkte Einsatz adjuvanter, postoperativer Behandlungen im Stadium III [7, 9].

Tab. 7: Bivariate Analyse des Gesamtüberlebens metastasierter kolorektaler NEC in Abhängigkeit von primärtherapeutischen Maßnahmen

Therapie	n	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	Signifikanz
Tumorspezifische Therapie	31	7,4	p ≤ 0,001
Keine tumorreduktive Therapie	15	1,0	
Operation	18	6,8	p = 0,535
Systemische Therapie ¹	13	7,6	
Nur Operation	7	6,0	p = 0,143
Operation+systemische Therapie	13	8,3	

¹ einschließlich zwei Fälle mit primärer platinbasierter neoadjuvanter Chemotherapie; Signifikanzniveau 5 % (p < 0,05); Datenstand: 26.05.2023; n = 46; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Tab. 8: Systemische palliative Erstlinientherapie metastasierter kolorektaler NEC

Erstlinientherapie		n	%	Ansprechen		n	%	
Platinbasiert (n = 18)	Cisplatin / Etoposid	12	81,8	Partielle Remission	2	11,1		
				Stabilisierung	12	66,7		
	Carboplatin / Etoposid	6		Progression	4	22,2		
Nicht platinbasiert (n = 4)	5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie	2	18,2	Stabilisierung	2	50,0		
	Pembrolizumab (Immuncheckpoint-Inhibitor)	1			Progression	2		50,0
	Octreotid (Somatostatinanalogon)	1						

Datenstand: 26.05.2023; n = 22; Quelle: Klinisches Krebsregister Chemnitz

Entgegen den Leitlinienempfehlungen, dass bei Präsenz eines fortgeschrittenen, metastasierten NEC, keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden sollte, war der Anteil primär operierter Patienten mit fast 40 Prozent relativ hoch. Ausgenommen sind

Notfälle wie Ileus, unstillbare Blutungen oder eine drohende Perforation, die ein operatives Prozedere erforderlich machen.

Im metastasierten Stadium ist die systemische, palliative platinbasierte Erstlinienchemotherapie effektiv, aber mit

vier bis fünf Monaten progressionsfreiem Überleben nur kurz wirksam [6]. Unsere Behandlungsergebnisse bestätigen diese Aussagen.

Für kolorektale NEC sind dringend neue Therapieansätze wie die Etablierung zielgerichteter Therapien und Immuntherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erforderlich. Die Behandlung dieser Patienten sollte aufgrund der geringen Inzidenz in nationalen und multinationalen klinischen Studien mit zielgerichteten Therapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren allein oder in Kombination mit anderen Prinzipien geprüft werden. Hierzu gibt es ermutigende kasuistische Berichte in der Literatur [14].

Da nur 45 Prozent der betrachteten Patienten in einem Zentrum für neuroendokrine Neoplasien mit integrierten Tumorboards behandelt wurden, muss diese Betreuungsform möglichst jedem Patienten ohne Zeitverzug angeboten werden. Die schlechte Prognose erfordert den frühestmöglichen Einsatz der palliativmedizinischen Symptomkontrolle. ■

Literatur unter www.slaek.de → Über uns → Presse → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Detlef Quietzsch
Zauberweg 1, 09224 Chemnitz
E-Mail: BD.Quietzsch@t-online.de