

Selten, aber immer häufiger:

Neuroendokrine Tumore des Pankreas

Die Therapiemöglichkeiten neuroendokriner Tumore des Pankreas umfassen die klassische Chemotherapie, Biotherapie und neue zielgerichtete Medikamente, die die therapeutischen Möglichkeiten bei diesen Tumoren, die eine zunehmende Inzidenz aufweisen, deutlich verbessert haben. Noch bleiben aber offene Fragen im praktischen Alltag ungelöst.



Dr. med. Roman Inauen
St.Gallen



Dr. med. Dieter Köberle
St.Gallen

+ Les possibilités thérapeutiques des tumeurs neuro-endocrines du pancréas comprennent la chimiothérapie traditionnelle, la biothérapie et de nouvelles thérapies ciblées, qui ont sensiblement amélioré le potentiel thérapeutique de ces tumeurs qui ont une incidence croissante. Mais restent des questions ouvertes au cours quotidiens non résolus

Neuroendokrine Tumore sind eine seltene Tumorentität. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen und beträgt aktuell 2.5-5/100 000 Einwohner (Abb. 1) (1). Die Ursache der Zunahme ist nicht gänzlich geklärt, hängt aber sicher teilweise mit den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und deren höheren Verfügbarkeit zusammen. Da die 5-Jahresüberlebensrate gesamthaft gesehen hoch ist, ist die Prävalenz deutlich höher als von Magen-, Pankreas-, Ösophagus- und hepatobiliären Karzinomen. Innerhalb der gastrointestinalen neuroendokrinen Tumore stehen diejenigen des Pankreas (P-NET) an vierter Stelle.

Klassifikation

Anhand des vorherrschenden Sekretionsproduktes und der klinischen Symptomatik können die Tumore in funktionelle (10–30%) und nicht-funktionelle (50–80%) neuroendokrine Tumore eingeteilt werden (Tab. 1). Zusätzlich werden die Tumore gemäss der

WHO-Klassifikation in mehrere prognostisch unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Die bisherige Klassifikation von 2004 unterschied anhand der Tumorgrosse, der proliferativen Aktivität, dem Ausmass der Invasion und Gefässeinbrüchen und dem Vorhandensein von Metastasen zwischen hoch differenziertem NET, einem hoch differenzierten NET unklarer Dignität, einem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom (NEK) und einem gering differenzierten NEK. Nachteile dieser Klassifikation ist das Vermischen von Staging und Grading Kriterien und die schlechte Abbildung von prognoserelevanten Zusatzkriterien (Unterschiede je nach Lokalisation des Primärtumors, sekundäre Metastasierung, unterschiedliche Progressionsgeschwindigkeit innerhalb der hochdifferenzierten NEK). Die WHO-Klassifikation von 2010 basiert neu hauptsächlich auf dem Proliferationsindex, zusätzlich kommt erstmalig eine Einteilung nach der bei anderen Tumoren bereits geläufigen TNM-Klassifikation zum Zuge (Abb. 2/Tab. 2) (2).

TAB. 1 Übersicht P-Net (nach Prof. M. Pavel, Charité Berlin)			
Tumor/Syndrom	Symptom	Sekretionsprodukt	Malignität
Nicht funktionell	Unspezifisch	Chromogranin A, pank. Polypeptid, α/β -HCG, Calcitonin	60-80%
Karzinoid-Syndrom	Flush, Diarrhoe, Bronchialobstruktion	Serotonin	100%
Insulinom	Hypoglykämie	Insulin, Proinsulin	5-10%
Gastrinom/ZES	Ulzera, Diarrhoe	Gastrin	60-80%
VIPom	Wässrige Diarrhoe	Vasoaktives intestinales Peptid	40-75%
Glukagonom	Nekrolytisches migratorisches Erythem, D. mellitus	Glukagon	50-80%
Somatostatinom	D. mellitus, Steatorrhoe, Cholelithiasis	Somatostatin	50%
GHRHom, CRHom, ACTHom	Akromegalie, Cushing-Syndrom	GHRH,CRH,ACTH	90-100%

Leider existieren aktuell zwei konkurrierende TNM-Klassifikationen (Europäische Neuroendokrine Tumorgesellschaft, ENETS und American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer, AJCC/UICC) mit unterschiedlicher Stadieneinteilung beim P-NET. Die ENETS-Einteilung scheint der AJCC/UICC-Klassifizierung überlegen zu sein (3).

Therapieoptionen

Es bestehen viele therapeutische Optionen (Tab. 3). Die Auswahl hängt vom therapeutischen Ziel, den Patientencharakteristika (Alter, Komorbiditäten, Vortherapien), tumorspezifischen Überlegungen (u.a. Lokalisation des Tumors inkl Ausdehnung, Differenzierungsgrad, Proliferationsindex, Somatostatinrezeptorbesatz) und Verfügbarkeit der therapeutischen Möglichkeiten (z.B. Radionuklidtherapie) ab. Sofern eine Kuration angestrebt wird, ist eine chirurgische Vorgehensweise unerlässlich. Im palliativen Setting ist bislang nicht klar, welche Therapiesequenz der verschiedenen Möglichkeiten die besten Resultate zur Folge hat. Der Therapieentscheid sollte deshalb interdisziplinär besprochen und festgelegt werden.

Medikamentöse Therapie

Innerhalb der medikamentösen Therapieoptionen werden basierend auf unterschiedlichen Wirkprinzipien folgende Gruppen unterschieden: klassische Chemotherapeutika, Biotherapeutika und neue zielgerichtete Medikamente.

Chemotherapie

In einer Vielzahl älterer Studien wurde die Wirksamkeit von 5-FU, Streptozotocin, Doxorubicin, Etoposid und Platin-haltiger Medikamente als Monotherapie oder in Kombination mit Ansprechraten bis 60% nachgewiesen. Allerdings sollten die Resultate vorsichtig interpretiert werden, da viele der Studien aus der Zeit vor 1990 stammen, in der Regel nur eine geringe Patientenzahl aufwiesen und häufig keine vordefinierten Studienendpunkte vorhanden waren. Neuere Studien weisen Ansprechraten zwischen 10–30% auf. Strosberg et al konnte in einer kürzlich publizierten kleinen Studie mit 30 Patienten mit Capecitabine (Xeloda®)/Temozolomid (Temodal®) eine erstaunlich hohe Ansprechrate von 70% erreichen (4). Diese Daten sind sehr interessant, müssen aber in grösseren Studien noch verifiziert werden. Gemäss ENETS-Guidelines ist die Kombination 5-FU/Streptozotocin weiterhin eine Standardtherapie bei gut differenzierten P-NET in palliativer Intention, während bei Tumoren mit einer Proliferationsrate von >20% in der Regel Cisplatin/Etoposid eingesetzt wird (5). In der adjuvanten Situation hat die Chemotherapie keinen etablierten Stellenwert.

Biotherapie

Zur Biotherapie werden Interferon-alpha und synthetische Somatostatinanaloga (SSA) gezählt. Beide Substanzgruppen sind wirksam, wobei die meisten Studien eine relativ geringe Patientenzahl und ein gemischtes Patientenkollektiv aufwiesen, sodass eine definiti-

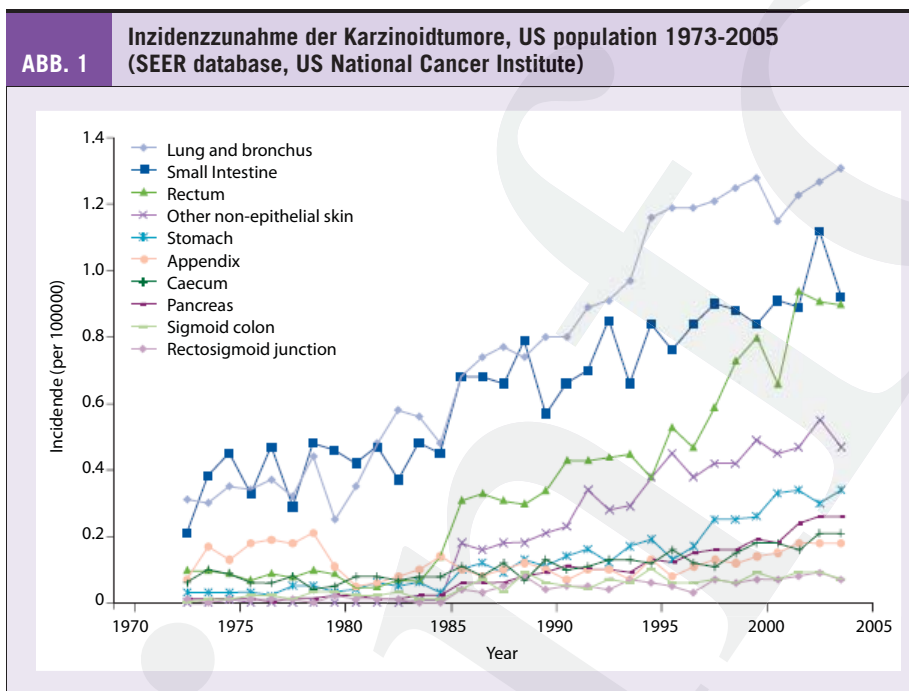


ABB. 2 WHO Klassifikation 2010

- Neuroendokriner Tumor, NET G1
– Mib-1 ≤ 2%
- Neuroendokriner Tumor, NET G2
– Mib-1 3-20%
- Neuroendokriner Karzinom, NEK
– (small or large-cell)
– Mib-1 >20%
- gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom, MANEC
- Hyperplastische and präneoplastische Läsionen

pathologische Einteilung der neuroendokrinen Tumore (nach Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010)

ve Konklusion hinsichtlich Stellenwert beim P-NET schwierig ist. Durch Interferon-alpha kann in bis zu 60% ein klinischer Benefit erreicht werden, allerdings sind die Nebenwirkungen zum Teil erheblich. Da zunehmend Therapiealternativen mit günstigerem Nebenwirkungsprofil vorhanden sind, wird Interferon-alpha nur noch selten eingesetzt. Eine Alternative sind SSA wie z.B. Octreotid (Sandostatatin®) oder Lanreotid (Somatuline Autogel®). In der Promidstudie, der ersten grossen placebo-kontrollierten Phase III-Studie, konnte nachgewiesen werden, dass Octreotid neben der Symptomkontrolle auch einen antiproliferativen Effekt mit signifikanter Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression zur Folge hat (6).

Aus methodologischen Gründen wurden nur metastasierte midgut NET und keine P-NET eingeschlossen, sodass formal die Wirksamkeit von Octreotid bei P-NET nicht bewiesen ist. In einer weiteren grossen Phase III-Studie mit Lanreotid, welche noch nicht publiziert ist, konnten P-NET eingeschlossen werden, sodass wir

TAB. 2 TNM-Klassifikation P-NET	
Primärtumor (T) Symptom	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Beschränkt auf das Pankreas, <2cm
T2	Beschränkt auf das Pankreas, Grösse 2-4cm
T3	Beschränkt auf das Pankreas, Grösse >4cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang
T4	Infiltration grosser Gefässe (Tr. Coeliacus, Mesenterica sup), Magen, Milz, Kolon, Nebenniere
Regionäre Lymphknoten (N)	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
neu erarbeitete und von der Europäische Neuroendokrinen Tumorgesellschaft (ENETS) empfohlene TNM-Klassifikation für P-NET	

hoffentlich bald den wissenschaftlich abgestützten Wirksamkeitsnachweis haben.

Neue zielgerichtete Medikamente

In den letzten Jahren wurden verschiedene molekulare Strukturen identifiziert, die mögliche Ziele einer spezifischen Therapie darstellen. Hierzu gehören Wachstumsfaktoren (VEGF, PDGF, IGF), Wachstumsfaktorrezeptoren (EGFR, PDGFR, IGRF), und intrazelluläre Signalkaskaden (wie z.B. der mTOR-Signalweg). Sunitinib (Sutent®) ein Multitarget-Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zeigte in einer Phase I-Studie eine Aktivität u.a. bei NET (7). In einer soeben publizierten Phase III-Studie wurde bei über 150 Patienten Sunitinib 37.5mg/d gegenüber Placebo randomisiert doppel-blind untersucht (8). Mit Sunitinib wurde das progressions-freie Überleben (PFS) signifikant von 5.5 auf 11.4 Monaten mehr als verdoppelt. Die mediane Überlebenszeit ist aktuell noch nicht erreicht worden, das Gesamtüberleben ist aber bereits signifikant besser im Therapiearm. In derselben Ausgabe des New England Journal of Medicine wurde eine weitere randomisierte Phase III-Studie (RADIANT- 3), die den mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) 10mg/d gegenüber Placebo untersuchte, veröffentlicht (9). Everolimus führte ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 4.6 auf 11.0 Monate, das Gesamtüberleben ist aber bisher nicht signifikant unterschiedlich. Beide Substanzen führten somit zu einer vergleichbaren Verbesserung des PFS mit einer Tumorstabilisierung bei der Mehrheit der Patienten. Die objektive Ansprechrate betrug 9% (Sunitinib) bzw 5% (Everolimus). Die Mehrheit der Nebenwirkungen wa-

TAB. 3 TNM-Klassifikation P-NET			
Option	therapeutisches Ziel		Beispiele
	Kuration	Palliation	
Chirurgie	+	+	Resektion Primärtumor, Debulking
Lokal-ablative Verfahren	-	+	TACE, TAE, RITA, SIRT
Biotherapie	-	+	Somatostatinanaloga, Alpha-Interferon
Syst. Chemotherapie	-	+	5-FU, STZ, Adriblastin, Temozolomide
Radionuklidtherapie	-	+	90Y-/177Lu gekoppelte Somatostatinanaloga
Molekular-zielgerichtete Therapie	-	+	Everolimus, Sunitinib
Therapeutische Optionen; TACE (transarterielle Chemoembolisation); TAE (transarterielle Embolisation); RITA (Radiofrequenzablation); SIRT (selektive interne Radiotherapie); 5-FU (5-Fluorouracil); STZ (Streptozotocin)			

ren in beiden Studien moderat (Grad 1 und 2) mit bekannten leichten substanzspezifischen Unterschieden.

Durch Sunitinib und Everolimus haben sich die therapeutischen Möglichkeiten bei P-NET deutlich verbessert. Im praktischen Alltag sind aber folgende Punkte noch ungelöst: direkter head-to-head Vergleich, optimaler Zeitpunkt für Therapiebeginn, Stellenwert einer sequentiellen bzw kombinierten Verwendung untereinander als auch in Kombination mit Sandostatinen. Diese offenen Fragen werden hoffentlich in der Zukunft durch weitere Studien beantwortet werden können.

Dr. med. Roman Inauen, Dr. med. Dieter Köberle

Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
roman.inauen@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Neuroendokrine Tumore des Pankreas (P-NET) werden wegen der relativ langen Überlebenszeit der Patienten und den zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten im klinischen Alltag an Bedeutung zunehmen
- ◆ P-NET sollen zusätzlich zur WHO-Einteilung neu entsprechend der TNM-Klassifikation erfasst werden
- ◆ Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten, die anhand unterschiedlicher Wirkmechanismen in Chemo-, sowie Biotherapie und neue zielgerichtete Medikamente unterteilt werden können
- ◆ Der Multitarget-TKI Sunitinib und der mTOR-Inhibitor Everolimus führen zu einer signifikanten Verlängerung des Progressions-freien Überlebens und stellen eine wertvolle Bereicherung der therapeutischen Optionen dar

Literatur:

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT et al., Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72
2. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, all other Frascati Consensus Conference participants (2006). TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401
3. Perren A, Schmitt A, Komminoth P, Anlauf M, Klöppel G. Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore. *Viszeralmedizin* 2010;26:234-240
4. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268-275
5. Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, et al. ENETS Guidelines. Well differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211
6. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663
7. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel multitarget tyrosine kinase inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35
8. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13
9. Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23