



## Differenzierte Therapie von gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

### Allgemeine Tumorbilogie der NETs

Die neuroendokrinen Tumoren (NETs) umfassen eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren und können in ihrem klinischen Verlauf sehr stark variieren. Die Spanne reicht vom eher benignen, gutartigen, gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren ohne invasives Wachstum oder Metastasen bis zum rasch wachsenden, bösartigen, gering differenzierten neuroendokrinen Karzinom, das sich biologisch ähnlich wie ein kleinzelliges Lungenkarzinom verhält. Diese letztgenannten Tumoren sind sehr aggressiv und führen trotz einer starken Chemotherapie fast immer sehr bald zum Tod.

### Grundlegende Überlegungen zur Therapie

Die Therapie der NETs muss somit sehr differenziert betrachtet werden und richtet sich nach Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Ursprung, funktioneller Aktivität und (Somatostatin-) Rezeptorbesatz. Idealerweise werden die NETs in einem frühen Stadium der Erkrankung chirurgisch komplett entfernt und dadurch geheilt. Dies ist jedoch nur bei den NETs der Appendix (des Blinddarms) regelhaft der Fall, die meisten dieser Tu-

moren werden zufällig im Rahmen einer Blinddarmentfernung detektiert und erfordern nur selten eine Nachresektion unter onkologischen Gesichtspunkten oder gar eine systemische (z.B. Chemo-)Therapie. Die NETs des Rektums (Enddarms) werden oft durch eine Polypektomie, also Polypentfernung, im Gesunden komplett entfernt, allerdings ist zu beachten, dass sobald der Tumor tiefer in die Darmwand eingewachsen ist und die sogenannte Submukosa, die nächst tiefergelegene Schicht der Darmwand infiltriert hat, oft bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Dagegen ist die Erkrankung bei NETs anderen Ursprungs bei Diagnosestellung meist generalisiert, und es liegen häufig Fernmetastasen (am häufigsten in der Leber oder im Knochen) vor. Die konservative Therapie muss sich daher meist auf einen palliativen Ansatz beschränken, das heißt, man kann die Erkrankung nicht heilen, aber die Lebensqualität deutlich verbessern und die Erkrankung oft sogar über Jahre stabil halten. Eine derartige Therapie erfordert jedoch ein abgestuftes und differenziertes Vorgehen unter der Beachtung der Lebenssituation des Patienten. Die außerordentliche Variabilität des Tumorwachstums im Verlauf der Erkrankung kann bedeuten, dass die Tumoren auch im Spontanverlauf mehrere Jahre (!) stabil bleiben, sehr



selten sogar spontane (partielle) Remissionen aufweisen (also kleiner werden), um dann wieder zu wachsen. Diese Beobachtungen führten dazu, dass einige Behandler am Anfang der Erkrankung den Spontanverlauf über drei bis sechs Monate abwarten und erst bei einer nachgewiesenen Progression, also einem Fortschreiten der Erkrankung, therapeutisch intervenieren. Nach unseren Erfahrungen und den Empfehlungen anderer großen Zentren sollte eine gezielte Therapie möglichst frühzeitig beginnen, solange die Tumorlast noch gering ist, da mit jeder Progression der Erkrankung weniger Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen. Prinzipiell sollte sich jeder Therapeut (und auch der Patient mit einer NET-Erkrankung) bewusst sein, dass der Krankheitsverlauf sich über Jahre bis Jahrzehnte, oft mit wenig Einschränkungen in der Belastbarkeit, hinziehen kann und häufig multiple verschiedene Therapiemodalitäten abgestuft erforderlich sind, um die Tumorlast zu begrenzen. Dieses Vorgehen erfordert eine hohe Individualisierung der Therapie einerseits und umfangreiche Erfahrung vonseiten der behandelnden Ärzte andererseits (Abstimmung des Vorgehens im interdisziplinären Tumorboard!), da hier die üblichen „standardisierten“ Vorgehensweisen, z. B. in der onkologischen Therapie häufiger solider Tumoren, nicht angewandt werden können.

## „Biotherapie“ mit Somatostatin-Analoga

Die Expression von Somatostatinrezeptoren durch neuroendokrine Tumoren ist die Grundlage für eine „Biotherapie“ mit Somatostatin-Analoga. Somatostatinrezeptoren (SSR) werden in fünf Isoformen von NETs und anderen Tumoren exprimiert (SSR1-SSR5). Diese Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und bewirken eine Abnahme an sekundären Transmittern wie cAMP oder Calcium in der Zelle und damit eine Verminderung der Sekretion. Diese Eigenschaft macht sie insbesondere zur Therapie sog. „funktionell aktiver“ NETs sehr nützlich. Zur Zeit stehen zwei Somatostatin-Analoga zur Verfügung; Octreotide (Sandostatin®) und Lanreotide (Somatoline®). Die Somatostatin-Analoga sind zugelassen für die Therapie funktioneller NETs zur Verminderung der Sekretion von Hormonen und Botenstoffen und führen hier bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Verminderung der Beschwerden wie Flush oder Diarrhoe. Zusätzlich werden die Somatostatin-Analoga häufig zur Kontrolle des Tumorwachstums eingesetzt. Zwei große Studien (PROMID und CLARINET) konnten die antiproliferative Wirkung der Somatostatinanaloga auf das Wachstum von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes zeigen. Die derzeit verfügbaren Somatostatin-Analoga binden vor allem an den Somatostatinrezeptor 2 (SSR2) und weniger stark an den SSR5 und SSR3. Ein in Prü-



fung befindliches Somatostatin-Analogon, genannt SOM230 (Pasireotide) bindet an alle fünf SSRs und kann damit eine stärkere Wirkung bei funktionellen Syndromen entfalten als die konventionellen Somatostatin-Analoga. Eine Prüfung der antiproliferativen Aktivität von SOM230 bei NETs steht noch aus. Eine Kombination der Somatostatin-Analoga mit Interferon bringt für die meisten Patienten keinen zusätzlichen Nutzen, so dass diese Kombination zunehmend seltener eingesetzt wird. Vor dem Einsatz von Somatostatin-Analoga in antiproliferativer Absicht sollte der nuklearmedizinische Nachweis von Somatostatinrezeptoren erfolgen (siehe Abschnitt „Diagnostik von gastroentero-pankreatischen Tumoren“), bei funktionellen Syndromen ist ein Therapieversuch auf jeden Fall gerechtfertigt.

## Einsatz der Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt eine entscheidende Rolle bei den schnell wachsenden, entdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (WHO-Klasse III oder G3). Hier kommen vor allem Kombinationen aus einem Platinpräparat (Cisplatin oder neuerdings vermehrt Carboplatin) mit Etoposid zum Einsatz. Diese Tumoren sprechen in der Regel gut auf die initiale Chemotherapie an, die Tumoren wachsen aber schnell wieder nach und werden als Zweitlinientherapie behandelt wie die

kleinzelligen Lungenkarzinome.

Von den gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen sprechen nur die NETs des Vorderdarms (Lunge, Magen, Zwölffingerdarm, Bauchspeicheldrüse) auf eine Polychemotherapie an, hierzu werden auf Streptozotozin basierende Kombinationen mit Doxorubicin oder 5-Fluorouracil eingesetzt. Das Ansprechen auf eine Chemotherapie (stabile Erkrankung bei zuvor nachgewiesener Progression oder partielle Remission) bei diesen Tumoren liegt bei circa 50 Prozent. Rektumkarzinome sind ebenfalls eingeschränkt empfindlich für eine Chemotherapie, während die häufigen Dünndarm-NETs nur ein Ansprechen von weniger als 20 Prozent zeigen, weshalb eine Chemotherapie für diese Tumorentität nicht empfohlen wird.

## Einsatz der Radionuklidtherapie

Die Expression von SSRs auf den NETs ist auch die Grundlage der Peptidrezeptor-vermittelten Radionuklidtherapie (PRRT) oder kurz Radio-Rezeptortherapie. Bei diesem Verfahren wird über einen Chelator (= DOTA) ein Betastrahlen emittierendes Therapienuklid an ein Somatostatin-Analogon gebunden (Octreotate = DOTA-TATE oder Tyrosin-Octreotid = DOTA-TOC). Je nach Tumor-/Metastasengröße wird <sup>90</sup>Yttrium (Betastrahler mit einer Reichweite von ca. 12 mm im Gewebe)



oder <sup>177</sup>Lutetium (Betastrahler mit niedriger Reichweite von ca. 2 mm) als Therapienuklide eingesetzt. Dabei wird <sup>90</sup>Yttrium präferentiell für größere Tumoren und <sup>177</sup>Lutetium häufig für kleinere Tumoren eingesetzt. Beide Radiopharmaka können auch mit Erfolg nacheinander eingesetzt werden, ein Vorgehen, das erstmalig in unserer Klinik zur Anwendung kam. Wegen der höchsten Affinität zum SSR2 erscheint DOTA-TATE derzeit als optimales Peptid für die Therapie. Die kommerzielle Einführung von <sup>90</sup>Yttrium-DOTA-TOC ist geplant, erste Zulassungsstudien sind europaweit geplant. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen, die besonders die Nierenfunktion und das blutbildende Knochenmark betreffen, ist es wichtig, die Patientengruppen genau zu definieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Therapie profitieren. Die Menge der applizierten Radioaktivität („Therapiedosis“) hängt dabei von der Somatostatinrezeptor-Expression, der Tumorlast, der Nierenfunktion und dem hämatologischen Status ab. Die Toxizität der PRRT kann durch mehrfache Applikation kleinerer Mengen an Radioaktivität (anstatt einer großen Menge in einer Sitzung) abgemildert beziehungsweise weitgehend vermieden werden („Bad Berkaer PRRT“-Konzept). Die klinische Wirksamkeit der Radio-Rezeptorthherapie konnte in großen Studien belegt werden. Unsere eigenen Ergebnisse bei über 1100 behandelten Patienten mit NETs (3500 Therapiekurse) in den letzten 12

Jahren zeigen eine Ansprechrate (Kombination von kompletter und partieller Remission sowie Stabilisierung bei zuvor bestehender Progression) von deutlich über 80 Prozent. Ein primäres Fortschreiten der Erkrankung trotz PRRT tritt bei weniger als 15 Prozent der Patienten auf und ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Wenn die Patienten auf die Therapie ansprechen, ist die Zeit bis zur nächsten Progression im Mittel 40 Monate und das Überleben mehr als 48 Monate im Schnitt. Die Ergebnisse der Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie wurden kürzlich in einer großen Studie (NETTER-1) bestätigt. Es kann erwartet werden, dass bald ein Radionuklid (<sup>177</sup>Lutetium-DOTATATE Luthatera®) für die Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie gelassen werden wird.

Am besten sprechen pankreatische NETs – insbesondere Glukagonome (Abb. 1) und – Gastrinome sowie NETs des Mitteldarms („Karzinoide“) auf eine PRRT an, aber auch andere neuroendokrine Tumorentitäten mit einem hohen SS-Rezeptorbesatz wie z.B. Paragangliome /Phäochromozytome, Aesthesioneuroblastome und invasive Glomustumoren. Interessanterweise ist die Wirksamkeit der Radio-Rezeptorthherapie nicht eindeutig abhängig von der Proliferationsrate, sofern eine hohe SS-Rezeptor-Expression vorliegt. Damit stellt die PRRT bei geeigneten Patienten die derzeit wirksamste palliative Tumorthherapie dar. Beachtet werden muss die potentielle hä-



matogene und nephrogene Toxizität (also Wirkung auf Niere und blutbildendes Knochenmark) der PRRT, vor allem bei durch eine Chemotherapie vorbelasteten Patienten. Eine klinisch bedeutsame Funktionsverschlechterung der Niere kann durch geeignete Maßnahmen (Gabe von basischen Aminosäuren zum Nierenschutz) weitestgehend vermieden werden, was eine fort-dauernde Überwachung nach der Therapie erfordert. Wegen der Wirkung auf das blutbildende Knochenmark sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig.

## „Molekulare Therapie“

Eine gezielte Therapie der NETs durch molekular definierte Wirkstoffe wäre analog der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie oder den gastrointestinalen Stromatumoren durch Imatinib eine wünschenswerte Option. Der Nachweis einer Aktivierung der mTORKinase und der VEGF-Rezeptoren in den NETs bietet die Basis für eine Therapie mit Everolimus (Afinitor) als mTOR-Inhibitor und Sunitinib (Sutent®) als VEGF-Inhibitor, der auch andere potentiell aktivierte Tyrosinkinase inhibieren kann. Diese Substanzen sind für pankreatische neuroendokrine Tumore zugelassen, eine Zulassung von Everolimus (Afinitor®) für neuroendokriner Tumor des Gastrointestinaltraktes und der Lunge wird für 2016 erwartet. Diese Medikamente sind in der

Regel gut verträglich und können bei erfolgreicher Behandlung über mehrere Jahre eingenommen werden. Für die Therapie (und Diagnose) der NETs existieren europäische Leitlinien, die gut ausgearbeitet sind und eine Übersicht über die verschiedenen Therapiemodalitäten und die Behandlung der einzelnen NETs bieten. Diese Leitlinien können über [www.neuroendocrine.net](http://www.neuroendocrine.net) heruntergeladen werden.