

Der Karzinoidbote

Ausgabe 01/2008

BAD BERKA

270 Wörter zu Beginn

Liebe Leserinnen und Leser,

das Leben mit einem neuroendokrinen Tumor birgt vielfältige Unwägbarkeiten, Belastungen und Krisensituationen. Viele Patienten müssen sich im Verlauf ihrer Erkrankungen vielfältigen Diagnose- und Therapieverfahren unterziehen. Um im Kampf gegen den Tumor die Oberhand zu behalten, ist es wichtig, über neue Diagnose- und Therapieverfahren informiert zu bleiben – vor allem, wenn man an einer seltenen Erkrankung leidet. Patienten mit neuroendokrinen Tumoren sind in der Regel sehr gut organisiert und informieren sich regelmäßig im Internet und auf den Patiententagen. Allerdings liegt es nicht jedem, im Internet zu surfen und nicht alle Patienten können die Informationstage besuchen.

Aus diesem Grund planen wir, in diesem Jahr in regelmäßigen Abständen den *Karzinoidboten* herauszugeben. Der *Karzinoidbote* soll Sie als Patient oder Angehöriger über wichtige Entwicklungen auf dem Gebiet der neuroendokrinen Tumore auf dem laufenden halten. Im *Karzinoidboten* erfahren Sie Neuigkeiten von den wichtigen Kongressen und über aktuelle Veröffentlichungen. Schwerpunkt des ersten Heftes sind klinische Studien sowie die interventionellen Therapieverfahren. Weiterhin informieren wir Sie über Patientenveranstaltungen.

Parallel zu dem *Karzinoidboten* für Patienten geben wir für interessierte Ärzte den *NET-NEWS Letter* heraus. Beide Schriften können Sie auch von unserer Homepage herunterladen und bei Interesse weiterleiten. Wenn Sie Interesse an einem bestimmten Thema haben, lassen Sie uns dies wissen, wir werden Sie darüber in einer der folgenden Ausgaben informieren. Weiterhin freuen wir uns über Ihre Meinung in Form von Leserbriefen, Erfahrungsberichten oder Diskussionsbeiträgen, die wir gerne veröffentlichen werden.

Wie mit dem *NET-NEWS Letter* verfolgen wir auch mit dem *Karzinoidboten* ein offenes Konzept. Das bedeutet, dass auch Ausgaben dieser Patientenschrift von anderen interessierten Zentren herausgegeben werden können oder von den Patientengruppen selbst.

Ihr NET-Team aus Bad Berka

Neues aus der NET-Welt

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu den neuroendokrinen Tumoren wurden dieses Jahr auf den Kongressen der ENETS und dem ASCO vorgestellt. Die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) wurde als eine europäische wissenschaftliche Gesellschaft mit dem Ziel die Grundlagenforschung, Diagnose und Therapie von neuroendokrinen Tumoren zu fördern gegründet. Die American Society for Clinical Oncology (ASCO) ist die größte klinische Krebsgesellschaft der Welt.

Die jährliche Konferenz des ENETS, die dieses Jahr vom 6. bis 8. März in Paris stattfand, ist eine wichtige Austauschplattform für Kliniker und Grundlagenforscher, die sich mit dieser seltenen Erkrankung beschäftigen. Die ENETS hat sich in den letzten Jahren vor allem mit der Verfassung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren sowie eines Vorschlags für ein TNM Systems beschäftigt. Folglich stellten diese Themen auch einen Schwerpunkt der Tagung dar.

Basierend auf der etablierten WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore wurde ein TNM-System etabliert, das ein Grading sowie eine Stadieneinteilung erlaubt. Durch die WHO-Klassifikation konnte bisher das Verhalten eines neuroendokrinen Tumors eingeschätzt werden. Durch die TNM-Klassifikation und das Grading können nun vergleichbare Tumorstadien abgebildet werden. Das TNM System beschreibt die Tumorausbreitung anhand des Primärtumors (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M). Die Größe des Primärtumors wird dabei in 4 Stufen von T1-T4 beschrieben, die Lymphknoten entweder als negativ N0 oder positiv N1 dargestellt und das Existenz von Fernmetastasen wird mit M1 bezeichnet, wobei gleichzeitig noch der Ort angegeben werden kann, z. B. „hepar“ für Leber. Damit lassen sich vergleichbare Tumorstadien bilden und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Prognose evaluieren. Zusätzlich wird die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors anhand eines Grading von 1-3 erfasst, wobei G1 für ein langsames und G3 für ein schnelles Wachstum steht. Dieses System hat sich in ersten retrospektiven Untersuchungen als verlässlich hinsichtlich der Prognose erwiesen. Da die Bedeutung verschiedener Lymphknotenstationen für die Prognose der NET noch nicht validiert werden konnte,

enthält die N-Einteilung lediglich die Unterscheidung zwischen N0 und N1 ohne weitere Aufteilung nach der Anzahl wie bei anderen Tumorarten. Mit dem TNM-System der gastroentero-pankreatischen Tumore können nun vergleichende Studien international durchgeführt werden. Eine tabellarische Zusammenfassung des TNM-Systems und der WHO-Klassifikation kann auf unserer Homepage heruntergeladen werden: www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html

Für die Diagnose der neuroendokrinen Tumore wird die Kombination eines diagnostischen Übersichtsverfahrens mit einer genauen Schnittbilddiagnostik empfohlen. Neben der Somatostatinrezeptorzintigraphie (111-IN-Octreotate) wird als empfindlicheres Verfahren die 68-Gallium Somatostatinrezeptor Positronen-Emissions-Tomographie (PET) empfohlen.

Die konservative Therapie basiert weiterhin auf der Gabe von Somatostatinanaloga bei funktionell aktiven Tumoren (sogenannte Biotherapie), während die Kombination mit Interferon in den Hintergrund gerückt ist. Erstmals wird in den europäischen Leitlinien auch die Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie, das auf der Bindung von Radioliganden wie 90-Yttrium oder 177-Lutetium an den auf den neuroendokrinen Tumoren exprimierten Somatostatinrezeptoren basiert, als Therapieoption empfohlen. Bei den neuen Substanzen ist vor allem der mTOR Inhibitor RAD001 durch gute Phase-II Studienergebnisse in den Mittelpunkt des Interesses gerückt und wird zur Zeit in mehreren kontrollierten Studien untersucht.

Auf dem ASCO wurden dieses Jahr weniger interessante Studien zu den neuroendokrinen Tumoren vorgestellt als die Jahre davor. Die ENETS-1 Studie verglich die Biotherapie mit Depot-Octreotid (Sandostatatin LAR®) gegenüber einer Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU bei der primären Behandlung von neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Beide Behandlungsarme waren ungefähr gleichwertig, wobei die Biotherapie besser verträglich war und die Chemotherapie häufiger eine Rückbildung der Tumore bewirkte.

Neuere Chemotherapieprotokolle (die Kombination des vor allem bei Dickdarmkrebs eingesetzte FOLFOX-4 Schema mit dem Antikörper Bevacizumab (Avastin®), der die Gefäßneubildung unterbricht) konnten zwar eine gute Tumorkontrolle erreichen, allerdings bei einer erheblichen Nebenwirkungsrate, sodass diese Kombination zur Zeit nicht außerhalb von kontrollierten Studien empfohlen werden kann. (15545). Die am meisten versprechende neue Kombinationsbehandlung ist Temozolomid mit Capecitabin, die sehr aktiv ist, wenn damit pankreatische neuroendokrine Tumore behandelt werden. Alle 17 Patienten sprachen auf die Therapie an (4612). Diese Ergebnisse sollten in einer größeren Studie überprüft werden. Damit ist die Kombination von Temozolomid mit Capecitabin allen anderen Kombinationen überlegen, zum Beispiel mit Thalidomid, das bekannt ist

durch die embryonalen Fehlbildungen oder Bevacizumab (Avastin®), da hier ein Ansprechen bei maximal 40% der Patienten erreicht wird und somit nicht besser ist als die Polychemotherapie aus Streptozotocin mit 5-FU oder Doxorubicin.

Die sogenannte molekulare Therapie mit Medikamenten, die gezielt Wachstumswege der Zellen inhibieren, ist ein vielversprechender Therapieansatz. Der mTOR Inhibitor RAD001 (Everolimus, Certican®) zeigte in einer Phase II Studie vom MD Anderson Cancer Center in Texas gute Ansprechraten bei einem verträglichen Nebenwirkungsprofil. Die mTOR-Kinase ist ein wichtiger intrazellulärer Signalübermittler für Wachstum. Diese Ergebnisse führten dazu, dass RAD001 in mehreren prospektiven randomisierten Studien bei pankreatischen und funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren untersucht wird (RADIANT1-3). Zwei Studien sind bereits geschlossen und erste Ergebnisse werden nächstes Jahr erwartet. Erfreulicherweise weist RAD001 nur geringe Nebenwirkungen auf und ist damit für eine onkologische Langzeittherapie gut geeignet.

Auch der Kinaseinhibitor Sunitinib ist gut verträglich und zeigte in einer Phase II Studie bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren gute Ergebnisse, die in einer internationalen Phase-III Studie Placebo-kontrolliert überprüft werden. Der Abschluss dieser Studien muss zur endgültigen Bewertung dieser beiden Substanzen abgewartet werden, es gibt jedoch Anlass zu einem vorsichtigen Optimismus.

Auf dem ASCO 2008 wurden auch Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zur Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptorthherapie vorgestellt, die zu einer Tumorkontrolle bei den meisten der dafür geeigneten Patienten führt (4517). Unsere Ergebnisse sind konform mit den veröffentlichten Ergebnissen anderer europäischer Gruppen, während die Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptorthérapie in den USA nicht verfügbar ist und die amerikanische NET-Zentren ihre Patienten zur Behandlung nach Europa schicken müssen.

Auch die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit 90-Yttrium markierten Mikrosphären von Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren kann zu lang anhaltenden Remissionen oder Stabilisierungen führen, allerdings liegen bisher nur unkontrollierte Studien vor (15541).

Insgesamt gibt es bei der Therapie der neuroendokrinen Tumore interessante Entwicklungen im Bereich der molekularen Therapie, der PET/CT Diagnostik und der Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptorthérapie. Die Identifikation von vielversprechenden Einzelsubstanzen und Therapien verlangt gerade danach, Kombinationsbehandlungen im Rahmen von klinischen Studien zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür sind die hervorragenden Ergebnisse der Kombinationsbehandlung von Temozolomid mit Capecitabine.

Es bleibt zu hoffen, dass die Herstellerfirmen ihre Verantwortung auch gegenüber den selteneren Tumorarten wahrnehmen und entsprechende Studienprotokolle unterstützen. Alle hier besprochenen Studien können als Kurzfassung und teilweise als Vortrag unter www.asco.com oder abstractsearch.asco.org nachgelesen werden. Einen ausführlichen Bericht über den ENETS-Kongress können Sie auf unserer Homepage unter www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html nachlesen.

NET-Patiententage und Selbsthilfegruppen.

5. Patiententag für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren am 27.09.08 in Lübeck; Ort und Programm wird noch bekannt gegeben (<http://www.kardiozinoid.info>)

Berliner Informationstag Neuroendokrine Tumore am 15.11.2008 im Hörsaal 3, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburer Platz 1, D-13353 Berlin.

Netzwerk-NET e.V.

Treffen der Regionalgruppe Lübeck; 12.07.2008; 25.10.2008; 13.12.2008 Treffpunkt immer in Bad Schwartau, 10 – 13:00 Uhr ; Haus der Senioren, Eutiner Straße 4 B, Bad Schwartau

Treffen der Regionalgruppe München; Donnerstag, 24.04.2008; Donnerstag, 16.10.2008; 19.00 Uhr; Klinikum der Universität München Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, Konferenzraum 1 (1. Stock bis FG, dann bei FG links in den Direktionstrakt)

Termine der Regionalgruppe Erlangen; Donnerstag, 16.10.2008; 18.00 Uhr, Nichtoperatives Zentrum der Universitätsklinik Erlangen, Ulmenweg 18 **Informationen und Anmeldung:** netzwerk@glandula-online.de

Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V.

Treffen der Regionalgruppe Berlin-Brandenburg; Freitag 27.06.08; Thema: Arzt/Patientengespräch; Besichtigung einer Reha-Klinik in Brandenburg mit Spaziergang in der Umgebung / Termin offen; Freitag 10.12.08; Mitgliedervollversammlung (Thema: Fusion mit dem NetzwerkNeT e. V.); Freitag 05.12.08 Weihnachtliches Beisammensein Ort und Zeit werden noch bekannt gegeben. Informationen über BS-Net: Tel.: 030-41994804

Klinische Studien für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Die relative Seltenheit der neuroendokrinen Tumore bedingt, dass für Diagnose und Therapie weniger gesicherte Erkenntnisse existieren als für häufigere Krebserkrankungen wie Dickdarmkrebs oder Brustkrebs. Um eine Verbesserung zu erreichen ist es notwendig, neue Verfahren oder Therapie zu testen. Dies kann nur unter kontrollierten Bedingungen im Rahmen klinischer Studien erfolgen, bei denen die neuen Verfahren auf ihre Wirkung untersucht werden. Erfreulicherweise werden zur Zeit weltweit viele klinische Studien mit neuen Wirkstoffen durchgeführt, viele davon auch in Deutschland. Die meisten dieser Studien werden von forschenden Arzneimittelherstellern durchgeführt und leider noch zu wenige von den spezialisierten Zentren selbst. Für noch nicht zugelassene Wirkstoffe ist oft die Teilnahme an einer klinischen Studie die einzige Möglichkeit, mit diesem Medikament behandelt zu werden. Da somit klinische Studien für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren immer wichtiger werden, haben wir einige Grundzüge klinischer Studien für Sie zusammengefasst.

Medizinische Entscheidungen, die Patienten zusammen mit dem Hausarzt und den Fachärzten treffen, beruhen auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, aber auch auf gesammelten und überlieferten Erfahrungen (Erfahrungswissenschaft, Empirie). Zum Beispiel erfährt fast jeder im Laufe seines Lebens, dass Zahnschmerzen durch Karies sich durch eine entsprechende Zahnbehandlung beheben lassen und nicht von alleine verschwinden (außer wenn irgendwann der Nerv des Zahnes abstirbt). Eine vergleichende wissenschaftliche Untersuchung, die eine Zahnbehandlung mit Abwarten vergleicht, wäre somit sinnlos. Das gleiche gilt für eine Blinddarmentzündung, die nur durch eine Operation behandelt werden kann. Es ist durch die Überlieferung bekannt, dass vor der Entwicklung der operativen Blinddarmentfernung die Blinddarmentzündung meist tödlich verlief, sodass eine vergleichende Untersuchung ethisch nicht vertretbar wäre.

Viele medizinische Entscheidungen beruhen so zu gutem Recht auf dieser Erfahrungswissenschaft, allerdings können diese empirisch gewonnenen Entscheidungen auch in die Irre führen, hierfür gibt es zahlreiche Beispiele. Daher bemüht man sich, neue Verfahren in der Erkenntnis (Diagnose) und Behandlung (Therapie) von Erkrankungen auf ihren Nutzen hin wissenschaftlich zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden klinische Studien durchgeführt, das heißt, neue Verfahren werden wirklichkeitsnah getestet.

Studiendesign

Die Art der klinischen Studien wird als Studiendesign bezeichnet. Folgende Begriffe werden verwendet:

- **Prospektiv:** vorausschauend, Patienten werden nach dem Einschluss in eine Studie zukünftig beobachtet, zum Beispiel was passiert, wenn der Patient das Medikament X einnimmt?
- **Retrospektiv:** rückblickend, Patienten werden nach der Erfassung rückblickend analysiert, zum Beispiel welche Belastungen vor der Entwicklung einer Krebserkrankung vorlagen.
- **Kontrolliert:** Es existiert eine Kontrollgruppe als Vergleich, zum Beispiel ein bereits getestetes Diagnose- oder Therapieverfahren.
- **Placebo kontrolliert:** Im Vergleich zum Wirkstoff wird ein Medikament verabreicht, das ein Scheinmedikament ist und sich äußerlich nicht vom Wirkstoff unterscheidet.
- **Doppel-blind:** Patient und Arzt wissen nicht, ob der Patient das Medikament oder ein Placebo erhält.
- **Randomisiert:** Ein Zufallsprinzip entscheidet über die Zuordnung zu einer Therapie.
- **Cross-over:** Scheinbehandlung und Testbehandlung können nach bestimmten Kriterien, die in der Studie festgelegt sind, ausgetauscht werden.
- **Monozentrisch:** Die klinische Studie wird nur in einer Einrichtung durchgeführt.
- **Multizentrisch:** Die klinische Studie wird in mehreren Zentren durchgeführt.
- **Aktiv kontrolliert:** Zwei verschiedene Therapieverfahren werden miteinander verglichen.
- **Kohortenstudie:** Beobachtung einer definierten Gruppe.
- **Case-Control-Studie (Matching):** Einer zu analysierenden Gruppe wird eine entsprechende Kontrollgruppe zugeordnet mit ähnlichen demographischen Eigenschaften, um äußere Einflüsse möglichst zu minimieren.

Welche Art der klinischen Studien durchgeführt werden, hängt von der Fragestellung und den Umständen ab, zum Beispiel, ob die Erkrankung häufig ist oder eher selten. Als aussagekräftigste Studie gilt die prospektive, randomisierte placebo-kontrollierte, doppelblinde klinische Studie. Das heißt, die Patienten erhalten nach dem Zufallsprinzip ein Medikament oder ein davon nicht unterscheidbares Scheinmedikament, wobei weder der Patient noch der Prüfarzt wissen, wer das Medikament oder das Scheinmedikament erhält. Die Patienten werden am Anfang der Studie erfasst und der Verlauf der Erkrankung wird unter dem Medikament/Scheinmedikament verfolgt. Erst nach Beendigung der Studie wird „entblindet“, also aufgelöst, welcher Patient das Medikament oder das Scheinmedikament erhalten hat. Auf diese Weise werden viele Medikamente getestet. Bei Krebserkrankungen ist es jedoch häufig nicht möglich, eine placebo-kontrollierte Studie durchzuführen, sondern es werden zwei Therapieverfahren miteinander verglichen, da es ethisch nicht vertretbar wäre, ein Scheinmedikament zu verabreichen.

Phasen einer klinischen Studie

Klinische Studien zur Prüfung von Arzneimitteln gliedern sich in verschiedene Phasen. In der Phase I und II werden die Verträglichkeit und die Dosis überprüft. In der wichtigen Phase III soll der Wirkungsnachweis geführt werden. Phase III Studien werden für die Zulassung eines Medikaments für eine Erkrankung benötigt und sind daher oft groß angelegte prospektive kontrollierte Studien. Phase IV Studien sind Beobachtungsstudien (bereits nach Zulassung eines Medikaments), um seltene Nebenwirkungen zu erfassen.

Klinische Studien für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Wie sieht die Studienlage bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aus? Leider sehr schlecht im Vergleich zu anderen Erkrankungen. Für die meisten angewendeten Diagnostik- und Therapieverfahren existieren nur unzureichende klinische Studien. Dies ist sicherlich durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt und auch durch die geringe Zahl von Medikamenten, die für die Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zugelassen sind. Vielfach gibt es nur retrospektive und nicht-kontrollierte Studien.

Mit dem Aufkommen neuer Wirkstoffe in der Krebstherapie wurden allerdings in letzter Zeit mehrere Phase III-Studien initiiert. Zusätzlich verbessert die Bildung von Zentren für die Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und das deutsche Register für neuroendokrine Tumore die Bedingungen, um die dringlich notwendigen klinischen Studien für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren durchzuführen. Durch diese Maßnahmen werden sich die Diagnose- und Therapieverfahren dieser Erkrankung in Zukunft wesentlich verbessern.

Aufgrund der Pflicht, klinische Studien zentral anzumelden, können sich interessierte Ärzte und Patienten über die national und international durchgeführten klinischen Studien für ihre Erkrankung informieren, denn oft sind klinische Studien die einzige Möglichkeit, neue und innovative Medikamente zu erhalten (die allerdings dafür noch nicht auf ihre Wirksamkeit getestet wurden). Die Studien können (teilweise) im Internet unter:

<http://www.med.uni-marburg.de/stpg/ukm/lb/gastroendokrinol/studsek/studstudien.htm>; <http://www.charite.de/hges/php/content.php?top=02&sub=07#06> und http://www.novartis.de/forschung_entwicklung/klinische_studien/net/crad001c2324.shtml eingesehen werden.

Weitere Information über klinische (Arzneimittel-) Studien erhalten Sie auch unter: <http://www.vfa.de/de/patienten/studienteilnahme/klinische-studien-01.html>. Eine internationale Übersicht in englischer Sprache ist unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Neuroendocrine+Tumors> abrufbar.

Im folgenden haben wir einige zur Zeit laufende oder geplante Studien für Patienten mit neuroendokrine Tumoren darstellt.

Die **PROMID** Studie vergleicht die Wirkung von Sandostatin gegenüber Placebo bei Patienten mit einem NET des Mitteldarms (Dünndarm und Anfang des Dickdarms). Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, die in Marburg und einigen anderen Studienzentren durchgeführt wird (<http://www.med.uni-marburg.de/stpg/ukm/lb/gastroendokrinol/studsek/studstudien.htm>).

Die **RADIANT-2** Studie untersucht die Wirkung eines neuen Medikaments, einem mTOR Inhibitor mit dem Namen RAD001 (Certican®), das bereits für die Behandlung der Abstoßung bei Transplantationen zugelassen ist, auf das Wachstum von neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte prospektive Phase III Studie. Zusätzlich wird während der Studie Sandostatin verabreicht. Für die Patienten, die anfangs ein Scheinmedikament erhielten, wird nach der eigentlichen Studie eine weitere Studie angeboten, bei der das Wirkmedikament kostenlos für die Dauer der Nachfolgestudie erhalten wird. Dadurch erhalten Patienten, die sich bereit erklären, in die RADIANT-2 Studie eingeschlossen zu werden, auf jeden Fall das Wirkmedikament, auch wenn sie am Anfang das Scheinmedikament erhalten haben. Aufgrund der guten Rekrutierung ist die Studie bereits geschlossen. Studienorte sind Berlin, Halle, Hamburg, Bad Berka und München.

Eine weitere Studie, die den komplizierten Namen **A6181111** trägt, untersucht die Wirksamkeit des Medikaments Sunitinib (Sutent®) bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Auch diese Studie ist eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte prospektive Phase III Studie mit einer Nachfolgestudie für die Patienten, die Placebo erhalten haben. Studienorte sind: Ulm, Heidelberg, Berlin, Bad Berka und Lübeck.

Die **RADIANT-3** Studie untersucht das gleiche Medikament (RAD001, Certican®) bei neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse und hat ein ähnliches Studiendesign wie die RADIANT-2 Studie. Sie startete am Anfang des Jahres und wird in Bad Berka, Marburg, Berlin, Mainz und München durchgeführt.

Ab dem vierten Quartal 2008 wird in Bad Berka die **BESTE-THERAPIE-NET** Studie gestartet. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die Radiorezeptortherapie und Chirurgie oder lokale Therapieverfahren wie Radiofrequenzablation, Chemoembolisation oder ähnliche Verfahren miteinander vergleicht. Bei dieser Studie entscheiden die behandelnden Ärzten zusammen mit den Patienten, welche Behandlung durchgeführt wird. Die Patienten werden nach der Behandlung nachbeobachtet mit besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, da dies für die Patienten mit einer chronischen Erkrankung von entscheidender Wichtigkeit ist. Eingeschlossen werden

alle Patienten, die sich ab 2008 einer der oben genannten Therapien unterziehen. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen soll durch gematchte Kontrollen (Case-control Studie) ermöglicht werden. Der Einschluss weiterer Studienzentren ist vorgesehen.

Interventionelle Therapiemaßnahmen

Durch die Filterfunktion der Leber metastasieren zahlreiche neuroendokrine Tumore in die Leber. Der Leberbefall stellt oft einen überlebensentscheidenden Faktor dar. Auch wenn das chirurgische Vorgehen unter dem Gesichtspunkt der Kuration nach wie vor der Goldstandard ist, bleibt festzustellen, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weniger als 1/3 der Patienten kurativ operabel sind, das heißt, nur bei wenigen Patienten können alle Tochtergeschwülste chirurgisch komplett entfernt werden. Durch interventionelle Therapiemaßnahmen kann jedoch die Tumormasse in der Leber verkleinert werden, um dadurch die Prognose und Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Zur Zeit eingesetzte lokale Therapieverfahren

Neben thermischen Verfahren, wie der Kryotherapie (KRYO), Radiofrequenzthermoablation (RFTA), der laserinduzierten interstitiellen Thermoablation (LITT) und chemischer Verfahren wie der Ethanolinjektion (PEI) oder Essigsäureinjektion (PAI) hat sich die transarterielle Chemoembolisation (TACE) eine dominante Stellung unter den lokal ablativen Verfahren erobert. In jüngerer Zeit wird sie durch ein weiteres Embolisationsverfahren, die selektive interne Strahlentherapie (SIRT) ergänzt. Weiterhin besteht die Möglichkeit, durch eine Pfortaderembolisation (PFE) Patienten zu einer erweiterten Leberresektion (Trisektorektomie) zu konditionieren und eine kurative Resektion zu erreichen.

Thermische Therapieverfahren

Unter den thermisch wirkenden Verfahren haben die Kryotherapie (KRYO) und die laserinduzierte interstitielle Thermoablation (LITT) trotz guter Ergebnisse wegen ihres erheblichen Aufwandes und der mit ihnen verbundenen Kosten nur eine vergleichsweise geringe Verbreitung gefunden. Die thermischen Therapieverfahren werden gegenwärtig von den radiofrequenzbasierten Systemen dominiert, die derzeit hauptsächlich von interventionellen Radiologen, Chirurgen, Gastroenterologen und Pneumologen eingesetzt werden. Auch die Organgebiete haben sich hier zunehmend erweitert: Haupteinsatzgebiet ist nach wie vor die Leber, jedoch werden in wachsender Zahl auch erfolgreich Tumore/Metastasen an Niere, Lunge, Wirbelsäule, Kreuzbein und andere ossären Lokalisationen behandelt (Abbildung 1).

Embolisationsverfahren

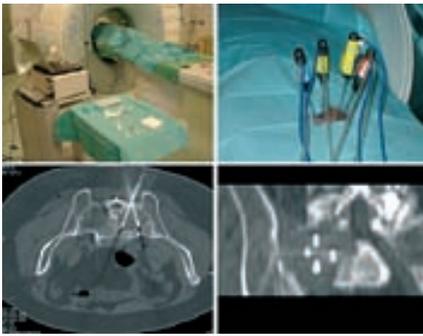


Abb. 1 Radiofrequenzablation einer Kreuzbein-Metastase im CT. Erkennbar sind die 4 bipolaren Sonden mit ihren Isolatoren (dunkle Ringe in den Nadeln, Bild links unten). Kontrolle der korrekten Lage in mehreren Bildebenen vor der eigentlichen Ablationsphase.

Die RFTA bewirkt eine Destruktion des Gewebes infolge Aufwärmung auf Temperaturen zwischen 60 – 100°C. Diese wird bei den derzeit fortschrittlichsten bipolaren Systemen durch die Anlage eines hochfrequenten Wechselstromes erreicht, der über die Induktion einer vermehrten Ionenbewegung (die Ionen „schwingen“ im Takt mit dem Strom) zu einer Aufwärmung des Gewebes durch die Reibungswärme führt. Problematisch können der Zielregion eng anliegende große Gefäße sein. Hier ist ein Kühleffekt durch den Blutfluss zu erwarten, der das Risiko einen vitalen Tumorrest am Ende der Intervention zu erhalten, erhöht. Lösungsstrategien sind die passagere Blockade des Bluteinstromes durch die Einlage eines Ballonkatheters oder die vorausgehende Embolisation (Verödung) des Zielgebietes. Alternativ ist der Wechsel auf ein laparoskopisches (Bauchspiegelung) oder ein offenchirurgisches Vorgehen mit passagerer Unterbindung der Gefäße (Pringle-Manöver) möglich. Letztere Varianten bieten auch die Möglichkeit bei zu großer Nähe anderer vitaler Strukturen, z. B. Magen oder Darm, die RFTA sicher durchzuführen.

Chemolyseverfahren

Bei sehr kleinen Tumorherden (bis max. 2 cm) kann eine Tumordestruktion auch durch eine Verödung des Gewebes infolge der Applikation von 95 % Ethanol (PEI) oder konz. Essigsäure (PAI) erreicht werden. Beide, schon ältere Therapieverfahren sind heute zunehmend durch die thermischen Ablationsverfahren verdrängt worden, finden jedoch noch in Einzelfällen Anwendung wenn eine thermische Ablation oder eine Embolisation nicht möglich ist. Bei Tumoren > 2 cm stellen sie keine sinnvolle Therapieoption dar. Die Durchführung ist technisch einfach: Nach Lokalisation des Herdbefundes in einem bildgebenden Verfahren wird in Lokalanästhesie über eine zentral eingebrachte Nadel das mit Kontrastmittel markierte Lysat langsam in den Tumor perfundiert, bis das Tumorporenchym einschließlich des Tumorrandes aufgefüllt ist, wobei die Anwendung des Verfahrens auf Tumore mit einer nachweisbaren Tumorkapsel beschränkt ist.

Die Embolisationsverfahren dominieren heute die lokal ablativen Behandlungsstrategien bei NET, da infolge der Tumorgöße oder auch der Zahl der Herde thermische Verfahren oft nicht mehr zur Anwendung kommen können. Aufgrund ihrer Dominanz in den lokal ablativen Behandlungsregimen und ihrer Bedeutung für multimodale Therapieansätze sollen die Embolisationsverfahren hier stärker ausgeführt und kritisch beleuchtet werden.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die (TACE) wird neben rein palliativen Ansätzen heute vermehrt auch im Rahmen neuer multimodaler Therapiekonzepte zur Tumormassenreduktion mit dem Ziel eines „downsizing“ (Tumorverkleinerung) und einer sekundär erreichbaren Operationsmöglichkeit sowie zur lokalen Tumorkontrolle als Überbrückung vor einer geplanten Transplantation eingesetzt. Auch im Fall eines „hyperfunktionellen Syndroms“ durch hormonproduzierende Tumore ist die TACE ein guter Therapieansatz, da nicht nur der Tumor selbst angegriffen, sondern auch die Perfusion (Durchblutung) der Tumorstrombahn ausgeschaltet und somit die hormonelle Ausschüttung rasch unterbunden wird (Abbildung 2 & 3).

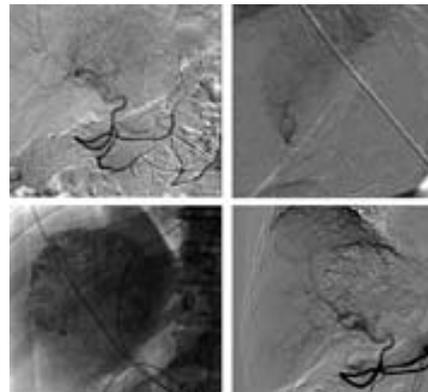


Abb. 2 Vollständige TACE mit DC-Beads + Doxorubicin und zusätzlicher Auffüllung der Tumorstrombahn mit Lipiodol bei hormonaktivem NET mit konsekutiver massiver Hyperkalzämie. Rasche Normalisierung der Calciumblutspiegel und kurative OP nach 4 Tagen.

Prinzip der TACE

Die TACE baut auf der unterschiedlichen Gefäßversorgung von Leber und Lebertumoren auf: während die Tumore nahezu ausschließlich aus dem arteriellen System mit sauerstoffreichem Blut versorgt werden, wird die gesunde Leber nur zu ca. 25 % aus dem arteriellen Stromgebiet, zu 75 % aus dem Pfortaderstromgebiet (nähr- und sauerstoffreiches Blut aus dem Darm- und Milzkreislauf) versorgt. Daher wird bei der Embolisation des arteriellen Systems das normale, über die Pfortaderstrombahn versorgte Lebergewebe weitgehend geschont, während im Tumorgewebe Verödungen durch die Unterbindung der Sauerstoffversorgung verursacht werden. Durch die Kombination einer Verödung mit einer örtlichen Chemotherapie kann eine stärkere Wirkung erreicht werden.

Indikation/Kontraindikation der TACE

Die TACE ist bei Tumoren sinnvoll, die eine verstärkte Versorgung mit Blutgefäßen aufweisen. Für weniger gut durchblutete Tumore müssen spezielle Techniken eingesetzt werden. Nicht sinnvoll ist die TACE bei ausgeprägtem Tumorbefall der Leber (> 60 %), schlechtem Allgemeinzustand, einer eingeschränkten Leberfunktion oder Störung der Blutneubildung. Die TACE kann mittels eines ölhaltigen Kontrastmittels oder kleinen Kügelchen, die sich mit einer Chemotherapie beladen lassen, durchgeführt werden.



Abb. 3 Intraoperativer Situs des Falles aus Abb. 2 – erkennbar ist der vollst. embolisierte Tumor und der tumorfreie Resektionsrand

Die Technik ist ähnlich wie ein Herzkatheter und erfolgt nach Punktion der Leistenarterie über das Einbringen von dünnen Kathetern in die Leberarterien und eine „superselektive“ Sondierung der Tumorgefäße. Eine Kontrolle des Therapieerfolges und der Embolisatverteilung sollte nach 4 – 6 Wochen im CT-Abdomen erfolgen. Bei noch nicht vollständiger Embolisierung (Verödung) oder neu nachweisbarem vitalem Tumor in der Randzone kann nach 4 – 6 Wochen eine erneute TACE erfolgen (Abbildung 4).

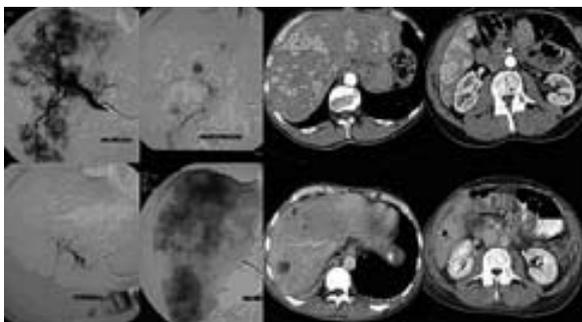


Abb. 4 Superselektive TACE in mehreren Sitzungen bei multi-fokalem Befall der Leber mit Filiae eines NET. Angiographie und CT-Befund. Superselektive Angiographie der Einzelherde, in der unteren Reihe 2. Bild v. li: Befund nach der 2. Sitzung: ein Großteil der Herde ist bereits embolisiert (erkennbar als helle, kreisförmige Aussparungen), das Leberparenchym ist weiter kontrastiert. CT obere Reihe vor Embolisierung; CT untere Reihe 14 Tage nach TACE.

Selektive interne Strahlentherapie (SIRT)

Ziel der SIRT ist eine hohe Strahlendosis in das Tumorgewebe einzubringen und das umgebende Gewebe nur gering gegenüber der Strahlung zu exponieren. Dazu werden Strahler kurzer Reichweite, zum Beispiel ⁹⁰Yttrium an ein geeignetes Trägermedium (Glas- oder Harzmikrosphären) gebunden. Analog zum Vorgehen bei der TACE werden die Mikrosphären nach Katheterisierung der tumortragenden Gefäße langsam mit dem arteriellen Blutstrom eingewaschen. Anders als bei der TACE ist wegen der potentiell hohen Strahlenbelastung

des Untersuchers in der Regel keine mehrfache superselektive Sondierung der Tumorstrombahn möglich.

Am Ende des Eingriffs ist hier neben der Verödung der Tumorstrombahn eine starke Strahlenleistung im Zielvolumen erreicht. Unsere eigenen Erfahrungen beziehen sich auf den Einsatz harzgebundener Mikrosphären (SIR-Sphären der Fa. Sirtex), mit einer Reichweite der Strahlung im Gewebe zwischen 2,5 und 11 mm. Nach einem Zeitraum von 11 Tagen sind durchschnittlich 94 % der Strahlung in das Zielvolumen abgegeben. Vor der eigentlichen SIRT muss eine mögliche Fehlverteilung der strahlenden Partikel in die Lunge, Darm, Magen oder Gallenblase ausgeschlossen werden. Dies geschieht durch eine vorgeschaltete diagnostische Katheteruntersuchung (Angiographie), bei der mögliche Kurzschlussverbindungen (Shunts) ausgeschlossen, bzw. die entsprechenden Gefäße gezielt verschlossen werden. Zusätzlich wird über einen Shunttest (Technetiumtest) der eigentliche Eingriff simuliert um eine Fehlverteilung sicher auszuschließen.

Prinzipiell wirkt die SIRT großflächiger als die TACE, die gezielter eingesetzt werden kann. Voraussetzung für eine SIRT ist ein verstärkter Blutfluss in den Tochtergeschwulsten. Hauptrisiko der SIRT ist eine Leberentzündung durch die Bestrahlung. Die Leberfunktion sollte vor einer SIRT nicht hochgradig eingeschränkt sein. Voroperationen an den Gallengängen gehen unter Umständen mit einem erhöhtem Risiko für Infektionen und Abszesse einher.



Abb. 5 Durchführung der angiographie- und ultraschallgestützten Pfortaderembolisation rechts mit dem Ziel einer Vergrößerung des gesunden linken Leberlappens als Voraussetzung zur kurativen, erweiterten Leberresektion rechts (sog. Trisektorektomie). Untere Reihe rechts das verbleibende, vergrößerte Segment 2/3 nach der Operation. In der oberen Reihe Darstellung des Zugangs, in der unteren Reihe links und Mitte Darstellung der Pfortader, vor, während und nach dem Verschluß der rechtsseitigen Anteile.

Pfortaderembolisation (PFE)

Bei einem Befall der Leber mit Tochtergeschwulsten, die sich nur in einem Leberlappen ausgebreitet haben, kann die komplette Entfernung der Tumoren durch die Entfernung einer Leberhälfte (Hemihepatektomie) durchgeführt werden. Sofern mehr als ein Leberlappen betroffen ist, kann auch eine umfassendere Resektion der Leber (Trisektorektomie) vorgenommen werden, sofern das Volumen des restlichen Lebergewebes für die Funktion der Leber ausreicht. Zur sicheren Durchführung der Operation ist ein Mindestvolumen von 5 g gesunden Lebergewebes pro kg Körpergewicht in der verbleibenden Leber erforderlich. Reicht das Volumen nicht aus, kann durch die PFE das Wachstum des pro-

Lebensqualität

spektiv verbleibenden Leberanteils angeregt werden. Dazu werden die Pfortadergefäße der tumortragenden Leber verödet. Dies geschieht unter Ultraschall- und Röntgenkontrolle durch eingebrachte Metallspiralen und Gewebekleber. In der Folge geht das Lebergewebe der tumortragenden Seite unter, da es von seiner Hauptversorgung (s.o.) abgeschnitten ist. Die betreffenden Anteile des Lebergewebes versuchen sich zu retten, und bilden vermehrt Wachstumsfaktoren, die infolge der Minderdurchblutung hier jedoch nicht wirken, sondern nur die prospektive Restleber zum Wachsen anregen können. Dies wird durch die gleichzeitig erzeugte Hyperperfusion (Luxus-durchblutung) der geplanten Restleber unterstützt. In der Regel ist nach 4 Wochen genug gesundes Lebergewebe nachgebildet, dass der geplante operative Eingriff mit vollständiger Tumorentfernung durchgeführt werden kann.

Ein Risiko der Methode besteht darin, dass nicht nur die verbleibende gesunde Seite wächst, sondern auch der Tumor in der erkrankten Leberhälfte, was teilweise eine Operation unmöglich macht. Dem kann durch eine zusätzliche TACE (s.o.) des Tumors vor PFE vorgebeugt werden. Weiterhin können durch das Wachstum der Leber auch kleine Metastasen, die vorher nicht erkennbar waren, schnell wachsen. Während dies früher eine kurative Operation verhinderte, kann heute bei Kombination des Eingriffs mit lokal ablativen Verfahren (RFTA - s.d.) der Eingriff trotzdem durchgeführt werden, allerdings wächst für sehr ausgedehnte Resektionen, auch das Komplikationsrisiko. Zusammenfassend ist die PFE ein wichtiges Instrument für die gemeinsame Behandlung durch Radiologen und Chirurgen auch bei großflächig befallenen Lebern. Sie sollte aber wegen der Komplexität der Intervention und der Folgeeingriffe spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

TACE/SIRT/RFTA – wann welches Verfahren?

Wann sollte welches Verfahren eingesetzt werden? Die Stärke der Mikrosphären-basierten (DC-Bead)TACE liegt in der Möglichkeit, sehr genau Tumoren (sogenannte superselektive Sondierung) in der Leber, aber auch der Lunge, Niere und des Pankreas zu behandeln. Die klassische Embolisation mit einem öligen Kontrastmittel ist für Tumoren geeignet, bei denen ein superselektives Vorgehen nicht möglich ist und trotzdem eine TACE versucht werden soll. Liegen mehr Metastasen vor und sind diese gut durchblutet, ist die SIRT eine gute Behandlungsalternative. Sollen Einzelherde der Leber behandelt werden (max. 5 Herde mit einem maximalen Tumordurchmesser von 5 cm, „5er-Regel“) ist die RFTA durch die Haut oder im Rahmen einer Operation oder Bauchspiegelung vorzuziehen. Oftmals lohnt auch die Kombination verschiedener Verfahren in erfahrenen Händen, die auch mit den möglichen Komplikation umgehen können. Diese komplexe Kombination lokaler Behandlungsverfahren mit einem chirurgischen und/oder einem systemisch therapeutischen Vorgehen wird auch als multimodale Therapie bezeichnet und sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Bei allen aufgeführten Verfahren stellt ihr Einfluss auf Lebensqualität und Krankenhausaufenthaltdauer einen wichtigen Faktor dar. Generell ist bei der TACE das superselektive Vorgehen besser verträglich, da seltener ein Postembolisationssyndrom mit Schmerzen, Übelkeit, Fieber und längerdauernder Abgeschlagenheit auftritt und die Aufenthaltsdauer um 2 Tage kürzer war als bei der klassischen Methode. Nach Anlage einer Galleableitung in den Darm (biliodigestive Anastomose) ist eine TACE mit einem höheren Risiko für die Ausbildung von Abszessen in den verödeten Bereich der Leber vergesellschaftet.

Klinischer Nutzen

Neben einer lokalen Tumorkontrolle mit einem Gewinn an Überlebenszeit ist bei einem Teil der Patienten auch eine Besserung der Beschwerden durch die Tumore zu verzeichnen. Insbesondere kommt es zu einer Stabilisierung des Körpergewichtes und der Belastbarkeit. Darüber hinaus bietet die lokal-ablative Therapie einen guten Ansatz in der Therapie von Patienten mit sonst schwer therapierbaren Kapseldehnungsschmerzen bei randständigen Lebermetastasen.

Schlussfolgerungen

Mit der lokalen ablativen Therapie stehen hocheffektive Verfahren zur Tumorkontrolle und Tumormassenreduktion zur Verfügung, die aufgrund ihrer vergleichsweise geringeren Invasivität und geringeren Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens gut für die palliative Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren geeignet sind. Darüber hinaus sind sie ein wertvoller Bestandteil multimodaler, kurativer Therapieansätze in Kombination mit anderen systemischen und chirurgischen Therapien.

Die Entscheidung über ihren Einsatz sollte gerade auch aufgrund ihrer Einbindung in multimodale Therapiekonzepte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zwischen Radiologen, Chirurgen, Onkologen, Gastroenterologen und Nuklearmedizinern getroffen werden.

Dr. med. A. Petrovitch
Interventionelle Radiologie & Neuroradiologie
Zentralklinik Bad Berka GmbH; 99437 Bad Berka

Impressum & Kontakt

PD Dr. Dieter Hörsch
Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka
Robert-Koch Allee 9
99437 Bad Berka
Tel. 036548-52600 ; Fax. 036548-53535
gast@zentralklinik-bad-berka.de
Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine herzlich willkommen.