

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren

Therapieoptionen bei Metastasierung

Primärtumoren des Pankreas und Lebermetastasen (GEP-NET) sind eine heterogene endokrine Tumorentität und durch einen langen, asymptomatischen Verlauf gekennzeichnet. Oft erfolgt die Diagnosestellung erst im fortgeschrittenen Tumorstadium. Die geringe Effektivität der kurativen Therapiekonzepte stellt ein Problem dar und erfordert daher eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zur optimalen Versorgung der Patienten.

ALEXANDRA OZIMEK¹, OLIVER GÖTZE², PANAGIOTIS SAMARAS³, MARC SCHIESSER¹



Alexandra Ozimek



Oliver Götz



Panagiotis Samaras



Marc Schiesser

Die GEP-NET sind eine heterogene endokrine Tumorentität, die in vielen Fällen durch einen langen asymptomatischen Verlauf charakterisiert ist. Neben der damit verspäteten Diagnosestellung, die oft erst in fortgeschrittenen Tumorstadien mit lokaler Infiltration und beginnender Metastasierung erfolgt, stellt vor allem die geringe Effektivität der aktuellen kurativen Therapiekonzepte ein Problem in der klinischen Betreuung dieser Patientengruppe dar. Aufgrund der Seltenheit der Tumoren stehen nur wenige standardisierte oder prospektiv-randomisierte wissenschaftliche Daten zur Diagnostik und Therapie zur Verfügung. Dadurch beruht die derzeitige Evidenzlage von bisher publizierten Therapieergebnissen und -empfehlungen grösstenteils auf Expertenmeinung. Aus diesem Grund ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von *Spezialisten aus der Pathologie, Onkologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Viszeralchirurgie, Radiologie und Nuklearmedizin* zur optimalen Versorgung dieser Patienten besonders wichtig.

In den letzten Jahren wurden neben der chirurgischen Therapie zunehmend vielversprechende Daten zur medikamentösen Therapie von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren veröffentlicht, die wir im Rahmen dieses Artikels erläutern möchten.

Epidemiologie

Die aktuelle Inzidenz der GEP-NET liegt bei 0,3 bis 5/100 000 Einwohner (1–3). Epidemiologische Daten aus Europa, Asien und den USA (National Cancer Institut) zeigen einen deutlichen Anstieg in der detektierten Inzidenz in den letzten 50 Jahren, der sicherlich grösstenteils durch verbesserte diagnostische Verfahren, aber auch durch ein erhöhtes Krankheits-

bewusstsein bedingt ist. Tatsächlich sind in den USA die GEP-NET nach dem kolorektalen Karzinom die zweithäufigste maligne Tumorentität unter den gastrointestinalen Tumoren (1, 2).

Definition und Einteilung

Der Begriff «neuroendokrine Neoplasien» umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, deren gemeinsames Merkmal die Entstehung aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems ist. Diese besitzen die Fähigkeit, endokrin aktive Substanzen zu produzieren und maligne zu entarten. Unterschiede zwischen den Tumoren bestehen nicht nur hinsichtlich Lokalisation und Funktionalität, sondern vor allem auch hinsichtlich Dignität und der daraus resultierenden Prognose für den Patienten (4, 5).

Fortwährend neue wissenschaftliche Erkenntnisse über funktionelle Aspekte und biologische Faktoren der Erkrankungen spiegeln sich in einer heterogenen Terminologie wider, die in kurzen zeitlichen Abständen einem stetigen Wandel unterlag.

Die initiale Einteilung, welche die geno- und phänotypische Heterogenität mit der embryogenetischen Herkunft der Tumoren korreliert, ist die *Klassifikation der NET nach Williams und Sandler von 1963*. Hierbei werden nach der Lokalisation «Foregut»-Karzinoide (= Lunge, Bronchien, Thymus, Pankreas, proximales Duodenum, Abdomen), «Midgut»-Karzinoide (= distales Duodenum bis Colon ascendens) und «Hindgut»-Karzinoide (Colon transversum bis Rektum) unterschieden (6).

Bei der mehr klinisch orientierten *Klassifikation nach Funktionalität* wurden die Tumoren nach dem Ausmass der Produktion von Peptidhormonen und biogenen Aminen differenziert. Hormonsezernierende,

Tabelle 1:

WHO-Klassifikation und ENETS-Klassifikation für gastrointestinale neuroendokrine Tumoren (2010) inklusive der Klassifikation für Pankreas-NET sowie des Grading System nach ENETS (2006/07) (9)

Grading	GEP-NET (ENETS)*	GEP-NET (WHO 2010)**	Pankreas***
Low Grading	Neuroendokriner Tumor Grad 1 (G1)	Neuroendokrine Neoplasie Grad 1	Gut differenzierte endokrine Neoplasie des Pankreas
Intermediate Grade	Neuroendokriner Tumor Grad 2 (G2)	Neuroendokrine Neoplasie Grad 2	Gut differenzierte endokrine Neoplasie des Pankreas
High Grade	Neuroendokrines Karzinom Grad 3 (G3) (Kleinzelliges Karzinom)	Neuroendokrines Karzinom Grad 3 (G3) (Kleinzelliges Karzinom)	Gering differenzierte endokrine Neoplasie des Pankreas (Kleinzelliges Karzinom)
	Neuroendokrines Karzinom Grad 3 (G3) (Grosszelliges Karzinom)	Neuroendokrines Karzinom Grad 3 (G3) (Grosszelliges Karzinom)	Gering differenzierte endokrine Neoplasie des Pankreas (Grosszelliges Karzinom)

Grading	GEP-NET (ENETS)* (WHO 2010)**	Pankreas***
Low Grade	< 2 Mitosen/10 HPF UND Ki-67-Index < 3%	< 2 Mitosen/50 HPF UND keine Nekrosen
Intermediate Grade	2-20 Mitosen/10 HPF ODER Ki-67-Index 3-20%	2-50 Mitosen/50 HPF ODER Nekrosen
High Grade	> 20 Mitosen/ 10 HPF ODER Ki-67-Index > 20%	> 50 Mitosen/50 HPF

* Klöppel et al. 2010 (8)
** Bosman et al. 2010 (10)
*** Hochwald et al. 2002 (11)

somit funktionell aktive Tumoren finden sich dabei in nur zirka 20% der Fälle. Tatsächlich sind mehr als 80% aller GEP-NET funktionell inaktive Tumoren ohne Hormonsekretion. Die Fähigkeit zur Induktion einer klinisch messbaren Funktion bestimmt auch die klinische Symptomatik des Patienten. Eine hormonelle Aktivität ist jedoch nicht in jedem Fall gleichbedeutend mit einem klinischen hormonellen Syndrom, da viele Hormone und sezernierte bioaktive Substanzen grösstenteils hepatisch abgebaut werden können und somit keine klinische Symptomatik hervorrufen können (3, 5). Eine Aussage bezüglich der prognostischen Relevanz für den Patienten war anhand dieser Einteilungen bisher jedoch nicht möglich. Es folgte die WHO-Klassifikation für GEP-NET, welche sowohl Staging als auch Grading Informationen in einer einzigen Hybridklassifikation pro Organ berücksichtigte. Dieses System hatte insbesondere seine Schwächen bei Tumoren in fortgeschrittenem Stadium mit Metastasen. Aus diesem Grund wurde in der neuen WHO-Klassifikation von 2010

das Grading und Staging der Tumore separat aufgeführt. Sie unterscheidet neuroendokrine Tumoren G1, neuroendokrine Tumoren G2 und neuroendokrine Karzinome G3. Die Kriterien zum Staging (9) variieren hierbei je nach Ursprungsorgan.

Klinischer Verlauf

Trotz der geno- und phänotypischen Heterogenität weisen die meisten GEP-NET einen langen asymptomatischen Verlauf auf. Da durchschnittlich bis zur Diagnosestellung 5 bis 7 Jahre vergehen, zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 50% der GEP-NET ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit lokaler Infiltration und beginnender Metastasierung (4, 5, 12). Die Diagnose wird oft als Zufallsbefund gestellt (z.B. im Rahmen einer Bildgebung oder Laborkontrolle). Prinzipiell wird die Symptomatik der hormonell aktiven GEP-NET von der Art des sezernierten Hormons bestimmt (Tabelle 2). Problematisch ist jedoch, dass die Symptomatik oft unspezifisch bleibt und dass aufgrund der hepatischen Metabolisierung der Peptidhormone und biogenen

Amine das Ausmass der hormonellen Aktivität nicht mit dem Auftreten hormoneller Symptome korreliert. So tritt das häufig in Lehrbüchern beschriebene, hauptsächlich durch Serotonin induzierte Karzinoidsyndrom in nur 5 bis 10% aller GEP-NET auf. Bei Vorliegen einer Flush-Symptomatik besteht in der Regel eine Lebermetastasierung. Alternativ besteht – viel seltener – eine retroperitoneale Metastasierung oder ein Primärtumor mit Anschluss an das Vena-Cava-System. Hormoninaktive GEP-NET hingegen werden häufig erst durch mechanische Probleme (Volumen/Verdrängungseffekt) bei progredienter Tumorgrosse oder durch gastrointestinale Blutungen symptomatisch (4, 5, 12).

Diagnostik

Zur Diagnostik steht für GEP-NET eine Auswahl an laborchemischen und bildgebenden Verfahren zur Verfügung, deren Aussagewert mit der Funktionalität und Grösse des Tumors variiert. Die *routinemässige Bestimmung des Glykoproteins Chromogranin A (CgA) im Serum* als dem derzeit besten Tumormarker wird für alle GEP-NET empfohlen. Dabei korreliert die Höhe des CgA-Spiegels mit der Tumormasse und der Prognose (13, 17). Im Fall von Midgut-GEP-NET mit Karzinoidsyndrom bei starker Serotoninsekretion gehört die Bestimmung von *5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Urin* als Abbauprodukt von Serotonin aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität zur Routinediagnostik und eig-

net sich ebenfalls für den Follow-up (5, 14, 17). Die *Bestimmung von Serotonin (5-HT) im Serum oder im 24-Stunden-Urin* ermöglicht bereits den Nachweis einer gering erhöhten Serotoninproduktion bei allen GEP-NET und ist in diesen Fällen der Bestimmung von 5-HIES im 24-Stunden-Urin überlegen (5, 14, 17).

Die *abdominale Ultraschalluntersuchung* bleibt als initiale Bildgebung ein sinnvolles diagnostisches Verfahren; die Aussagekraft ist jedoch stark untersucherabhängig. Durch Kontrastmittelzugabe oder Dopplersonografie kann die Sensitivität insbesondere hinsichtlich der Detektion von hepatischen Metastasen gesteigert werden. Zur Darstellung von GEP-NET des Pankreas hat die Endosonografie einen hohen Stellenwert (12, 14–19).

Durch die technischen Weiterentwicklungen wurde der Stellenwert der Computer- und *Magnetresonanztomografie für das Staging* von GEP-NET deutlich verbessert und ist heute unabdingbar. Bedingt durch die Hypervaskularisation von primären GEP-NET und deren hepatischen Metastasen ist der Einsatz von Kontrastmittel unerlässlich und erlaubt eine bessere Detektion von Metastasen und deren topografische Zuordnung hinsichtlich der Beurteilung der chirurgischen Resektabilität (12, 14–19).

Aufgrund spezieller biochemischer Eigenschaften der GEP-NET und der hohen Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR, > 90% der GEP-NET) wird den nuklearmedizinischen Verfahren in der Diagnostik ein besonderer Stellenwert zugeschrieben. Die Detektion radioaktiv markierter *Somatostatinanaloga im Rahmen einer Somatostatinrezeptorzintigrafie* ermöglicht neben dem gezielten Nachweis auch kleiner Primärtumoren oder Metastasen zudem eine Aussage zu den molekularen Merkmalen des Tumorgewebes und somit gegebenenfalls auch zur Effektivität unterschiedlicher Therapieansätze (12, 14–19).

Die hierbei früher verwendete Markierung der Somatostatinanaloga (Octreotid) mit ¹¹¹Indium wurde durch die Peptidmarkierung mit ^{99m}Technetium abgelöst. Wesentlicher Vorteil der ^{99m}Tc-Markierung ist neben verbesserten physikalischen Eigenschaften die höhere Auflösung und signifikant höhere Sensi-

vität auch in der Detektion kleinerer Läsionen (5, 12, 14–19). Die neu eingeführte Bildgebung mittels PET-Technologie und ⁶⁸Gallium-markierten Liganden zeichnet sich durch eine hohe Empfindlichkeit und einen hohen Tumorkontrast aus und zeigt mit einer kombinierten anatomometabolischen PET/CT-Untersuchung (als ⁶⁸Gallium-DOTA-TATE PET-CT) eine deutlich verbesserte Sensitivität im Vergleich zur [111In]-Octreotide-Szintigrafie. Dieses Verfahren hat in spezialisierten Zentren bereits einen festen Stellenwert in der Diagnostik (5, 12, 14–19). Der Stellenwert der Positronenemissionstomografie mit [¹⁸F]-Fluorodeoxyglukose (FDG-PET) und Dopamin (DOPA-PET) wird zurzeit kontrovers diskutiert. Das FDG-PET kann in Einzelfällen, insbesondere bei gering differenzierten NET mit hoher Proliferationsaktivität, hilfreich sein (5, 12, 14–19).

Therapie

Therapiekonzepte für Patienten mit GEP-NET basieren primär auf einer kompletten Tumorsektion sowie dem Einsatz von Bio- und Chemotherapeutika (20, 21). Die Therapie orientiert sich hierbei an Tumorgrosse, Lokalisation, Ausbreitung, Proliferationsindex und Gesamtsituation des Patienten. Singuläre Herde im Pankreas sollten wenn möglich primär reseziert werden. Trotz der klinischen und therapeutischen Fortschritte innerhalb der letzten Jahre ist unter Berücksichtigung der mittleren Überlebenszeit der Patienten (Fünf-Jahres-Überlebensrate 50%) sowie der hohen Rezidivrate die Effektivität der aktuell bestehenden Therapiekonzepte momentan nicht befriedigend (20, 21). Gründe hierfür sind – neben der geringen Inzidenz der Tumoren und der späten Diagnosestellung – vor allem auch die individuelle geno- und phänotypische Heterogenität der systemischen Tumorerkrankung. Häufig kann aufgrund einer verspäteten Diagnosestellung und somit einer hohen Inzidenz lokal fortgeschrittener Erkrankungen mit erfolgter Metastasierung das primäre Ziel einer vollständigen kurativen Tumorsektion nicht erreicht werden. In dieser Situation kann eine Therapie mit Radionukleidanaloga bei somatostatinrezeptorpositiven Tumoren sinnvoll sein. Zur Vefügung stehen

hier zum Beispiel die Therapie mit Y(90) DOTATOC. (Kwekkeboom et al.: J Clin Oncol 2008; 26: 2124–30.)

Stellenwert der Bio- und Chemotherapie

Aus medikamentös-therapeutischer Sicht lassen sich GEP-NET der Einfachheit halber einteilen in:

- ▲ Karzinoidtumoren,
- ▲ pankreatische NET sowie
- ▲ schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome.

Der Anteil an hormonproduzierenden malignen Zellen ist bei Karzinoiden am höchsten im Vergleich zu anderen NET. Endokrine Symptome wie Flush und Durchfälle können effektiv mittels Somatostatinanaloga (z.B. Octreotid LAR) behandelt werden.

Karzinoidtumoren

In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Phase-III-Studie konnte bei Patienten mit nicht resektablen oder metastasierten, gut differenzierten «midgut»-Karzinoiden durch die Gabe von *Octreotid LAR (Sandostatin®)* das progressionsfreie Überleben von 6 auf über 14 Monate und damit mehr als verdoppelt werden im Vergleich zu Placebo! Dabei war es unerheblich, ob es sich um funktionell aktive oder inaktive Tumoren handelte (22). Basierend auf diesen Daten wäre somit die Gabe von Octreotid LAR für diese Patientengruppe, unabhängig vom Vorliegen funktioneller Symptome, eine mögliche Therapieoption.

Bei Grössenprogression mit zunehmenden klinischen Beschwerden kann im weiteren Verlauf auch eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Hierzu hat es in den vergangenen 20 Jahren wenig neue Entwicklungen gegeben, insbesondere weil Karzinoidtumoren kaum chemosensibel sind. Die besten Daten hierfür gibt es aus zwei mittelgrossen randomisierten Studien für eine Kombinationstherapie von 5-Fluorouracil mit Streptozotocin, welche mit Doxorubicin allein oder kombiniert mit 5-Fluorouracil verglichen wurde. Ansprechraten für 5-Fluorouracil/Streptozotocin von 16% respektive 22% und ein medianes Überleben von 16 respektive 24 Monaten zeugen von der moderaten Effektivität klassischer Zytostatikakombinationen (23, 24).

Pankreatische NET

Im Vergleich zu Karzinoiden sprechen pankreatische NET etwas besser auf Zytostatika an. Eine randomisierte Studie der Mayo-Klinik zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) mit der klassischen NET-Kombination *5-Fluorouracil und Streptozotocin im Vergleich zu Streptozotocin allein* auf (OS 26 vs. 16,5 Monate), allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (25). In einer Nachfolgestudie derselben Gruppe konnte dann aber für die Kombination von *Streptozotocin mit Doxorubicin* ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Streptozotocin mit 5-Fluorouracil gezeigt werden (26 vs. 17 Monate) (26). Basierend auf diesen Daten wäre Streptozotocin, kombiniert mit Doxorubicin oder 5-Fluorouracil, eine Option für Patienten mit metastasierten, gut differenzierten pankreatischen NET, bei welchen infolge der Tumorprogression klinische Symptome auftreten oder zu erwarten sind.

Da pankreatische NET stark vaskularisierte Tumoren sind, waren in den vergangenen Jahren zielgerichtete Therapien mit antiangiogenem Wirkungsprofil von besonderem Interesse für die klinische Forschung. Zuletzt wurden zwei grosse randomisierte Studien publiziert, die das Behandlungsspektrum für diese Tumoren erweitert haben. In der ersten Studie wurden 171 Patienten mit gut differenzierten pankreatischen NET entweder mit dem *Multikinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®)* oder *Plazebo* behandelt. Zirka 70% der Patienten waren bereits systemisch mit Streptozotocin, Anthrazyklinen oder Fluoropyrimidinen vorbehandelt. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da Patienten in der Sunitinibgruppe ein mehr als doppelt so langes progressionsfreies sowie ein verlängertes Gesamtüberleben hatten (27). In der zweiten Studie wurden 410 Patienten mit niedrig- oder intermediär-gradigen pankreatischen NET mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) oder Plazebo behandelt. 50% der Patienten waren vorbehandelt mit Chemotherapie, und 50% der Patienten hatten zuvor auch Somatostatinanaloga erhalten. Das progressionsfreie Überleben konnte auch hier mit Everolimus von 4,6 auf 11 Monate Dauer mehr als verdoppelt wer-

Tabelle 2:
Klinische Symptomatik gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren

GEP-NET	Klinik	Tumorklokalisation	Hormon
Karzinoidsyndrom	Flush Chronische wässrige Diarrhö Endokardfibrose Bronchospasmen	Dünndarm Appendix	Serotonin
Insulinom	Vigilanzstörung Nüchternhypoglykämie Sehstörung	Pankreas	Insulin
Glukagonom	Dermatitis Glukoseintoleranz/DM Gewichtsverlust	Pankreas	Glukagon
Gastrinom	Peptische Ulzera	Magen	Gastrin
Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES)	Sekretorische Diarrhö Maldigestion	Duodenum Pankreas	
VIPom	Wässrige Diarrhö	Pankreas	Vasoaktives intestinales Peptid
WDHA-Syndrom	Hypokaliämie Achlorhydrie		

Tabelle 3:
Randomisierte Therapiestudien für die Behandlung von GEP-NET

Autor	Therapie	n	Ansprech- raten (%)	Überleben (Monate)	p-Wert
Regime für pankreatische NET					
Moertel et al. (25)	STZ + 5-FU	42	63	26	
	STZ	42	36	16,5	n.s.
Moertel et al. (26)	STZ + DOX	36	69	26,4	
	STZ + 5-FU	33	45	16,8	0,004
Raymond et al. (27)	Sunitinib	86	9		
	Plazebo	85	0	0,41*	0,02
Yao et al. (28)	Everolimus	207	5	11**	
	Plazebo	203	2	4,6**	< 0,001
Regime für Karzinoide					
Engstrom et al. (23)	STZ + 5-FU	86	22	16	
	DOX	86	21	12	n.s.
Sun et al. (24)	STZ + 5-FU	78	16	24,3	
	DOX + 5-FU	85	16	15,7	0,027
Rinke et al. (22)	Octreotid LAR	42	2	14,3**	
	Plazebo	43	2	6**	< 0,001

(STZ = Streptozotocin; 5-FU = 5-Fluorouracil; DOX = Doxorubicin; LAR = long acting release)
* angegeben als Hazard Ratio
** progressionsfreies Überleben

den. Dabei haben sämtliche Patientensubgruppen von der aktiven Therapie profitiert. Aussagen zum Gesamtüberleben sind derzeit aber noch nicht verfügbar (28). *Darauf basierend stehen nun mit Sunitinib und Everolimus zwei zusätzliche Behandlungsoptionen auch für vorbehandelte Patienten zur Verfügung, für welche es bisher keine medikamentösen Alternativen gab.* Auf jeden Fall werfen diese neuen Daten auch Fragen auf, die in zukünftigen Stu-

dien beantwortet werden müssen, beispielsweise nach der idealen Therapiesequenz, dem besten Zeitpunkt für einen Therapiestart oder -wechsel sowie nach der optimalen Therapiedauer, insbesondere im Falle eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung unter der aktiven Therapie. Eine Übersicht über die derzeit zur Verfügung stehenden randomisierten Studien für Karzinoide und pankreatische NET ist der *Tabelle 3* zu entnehmen.

Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome

Von den bisher besprochenen GEP-NET müssen die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome unterschieden werden. Sie haben ein biologisches Verhalten, welches mit dem der kleinzelligen Lungenkarzinome vergleichbar ist, und nehmen daher einen aggressiveren Verlauf. Dementsprechend werden sie in der Regel mit einer Kombination aus Cisplatin und Etoposid behandelt. In zwei Studien wurden hiermit Ansprechraten von 67% und 42% berichtet (29, 30).

Stellenwert der chirurgischen Therapie von Lebermetastasen bei GEP-NET

Das Vorhandensein von Lebermetastasen ist neben der Grösse und Lokalisation des Primärtumors einer der wichtigsten Faktoren für die Langzeitprognose von GEP-NET. Zudem bewirkt der erniedrigte hepatische Abbau der Peptidhormone und biogenen Amine eine progrediente klinische Symptomatik mit allfälliger Einschränkung der Lebensqualität im Fall einer Lebermetastasierung. Da für alle GEP-NET die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapiemassnahme darstellt, ist bei resektablen Metastasen somit die Indikation zur operativen Entfernung gegeben. Hierbei sind die Voraussetzungen für eine kurative Resektion: gut differenzierte, technisch resektable Lebermetastasen ohne Anhalt für weitere intraabdominale Metastasen oder eine diffuse Peritonealkarzinose. Leider sind aufgrund der oft vorliegenden diffusen Metastasierung nur bei zirka 60% der Patienten die Tumoren resektabel (31, 34).

Merkpunkte:

- ▲ **Stark steigende Inzidenz** in den letzten 50 Jahren.
- ▲ **Neue WHO-Klassifikation 2010.**
- ▲ **Individualisiertes Therapiemanagement** erfordert zentrumsgebundenes interdisziplinäres Vorgehen.
- ▲ **Chirurgische Resektion** ist die einzige kurative Therapie.
- ▲ **Bei resektablen** hepatischen Metastasen ist eine Operation indiziert.
- ▲ **Erste randomisiert kontrollierte Studien** zeigen die Wirksamkeit biologischer Therapien.

Palliative Debulking-Operation

Die Indikation zur operativen Therapie sollte immer interdisziplinär im Rahmen eines individualisierten Behandlungskonzeptes gestellt werden und kann auch eine palliative Resektion zur Tumormassenreduktion umfassen. Sinnvoll ist die Indikation einer palliativen Debulking-Operation in Fällen, in denen mehr als 90% der Tumormasse sicher exzidiert werden kann und mit einer konservativen Behandlung nur eine unzureichende Palliation erzielt werden kann. Die Bandbreite der operativen Therapie reicht von Keilresektionen bis hin zur erweiterten Hemihepatektomie. Zweizeitige Strategien inklusive Portalvenenembolisation zum Erreichen einer Hypertrophie der verbleibenden Lebersegmente sollten in die operative Strategieplanung einbezogen werden. Der chirurgische Eingriff kann zusätzlich mit lokal ablativen Massnahmen kombiniert werden. Invasive Massnahmen zur Palliation sind die Radiothermoablation (RITA), die Radiofrequenzablation (RFA) und die Ablation mit dem CO₂-Laser (LITT), wobei Letztere nur selten angewandt wird.

Trotz der zunehmenden Anzahl veröffentlichter Daten fehlen, wie für die meisten Therapiekonzepte beim GEP-NET, auch für die Beurteilung der Therapieeffektivität von kurativen oder palliativen Resektionen von Lebermetastasen prospektive randomisierte Studien. Retrospektive Daten zeigen jedoch, dass in selektionierten Patientengruppen durch radikale chirurgische Resektion eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von bis zu 65% und Zehn-Jahres-Überlebensraten von 35% erreicht werden können. Die Rezidivrate beträgt nach 5 Jahren im Durchschnitt 59% (31, 34). Zusammenfassend kann die Resektion der Metastasen zwar langfristig ein Tumorzidiv nicht verhindern, die verbesserte Prognose sowie die Palliation klinischer Symptome rechtfertigen jedoch – unter Berücksichtigung einer relativ niedrigen perioperativen Morbidität – die operative Resektion von hepatischen Metastasen (21, 31, 34).

Indikation zur Lebertransplantation

Im Fall nicht resektabler Lebermetastasen ist die Lebertransplantation bei selektionierten Patienten mit sicherem

Ausschluss einer extrahepatischen Tumormanifestation eine allfällige therapeutische Option. Die Indikation zur Lebertransplantation muss jedoch restriktiv gehandhabt werden. Bis heute sind zirka 150 Fälle einer Lebertransplantation bei NET-Patienten publiziert (32,33,35). Die mit 19 Fällen grösste veröffentlichte Single-Center-Studie beschreibt hierbei eine Ein-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensrate von 89%, 80% und 50%. Problematisch bleibt auch hier eine Rezidivrate von 63% mit Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre nach Transplantation. Somit sollte die Lebertransplantation nur bei einzelnen NET-Patienten mit nicht-resektablen hepatischen Filiae und hoher Morbidität durch hormonellen Exzess, im interdisziplinären Konsensus vorwiegend bei unter 50-jährigen Patienten mit niedriger Ki-67-Expression (Ki-67 < 2%), erwogen werden (32, 33, 35). ▲

Dr. med. Alexandra Ozimek¹
und
PD Dr. med. Marc Schiesser¹
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: marc.schiesser@usz.ch

¹Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
sowie

Dr. med. Oliver Götze²,
Dr. med. Panagiotis Samaras³
²Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
³Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Quellen:

1. Lawrence B, Gustafsson B, et al.: The epidemiology of gastropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1): 1–18.
2. Yao J, Hassan M, 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: 3063–72.
3. Öberg K, Akerström G, et al.: Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl5) 223–27.
4. Auernhammer C, Vogelsang H: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München. München 2008.*
5. Arnold R, Kegel T: Aktuelle Therapiestrategien gegen neuroendokrine Tumore. *InfFolOnkologie* 2010; 40: 1–8.
6. Williams E, Sandler M.: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; I: 238.
7. Perren A, Assmann G, Becker K (2008) *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München. München 2008.*

8. Klöppel G, Rindi P, et al.: (2010) The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456: 595–97.
9. Klimstra D, Modlin I, Coppola D.: The pathologic classification of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2010; 39: 707–12.
10. Bosman F, Carneiro F, et al.: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010; 20.
11. Hochwald S, Zee S, et al.: Prognostic factors in pancreatic neuroendocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate grade groups. *J Clin Oncol* 2004; 20: 2633–42.
12. Turaga K, Kvols K.: Recent Progress in the Understanding, Diagnosis, and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 113–32.
13. Lawrence B, Gustafsson B, et al.: The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(1): 111–34.
14. Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LI: An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract: the diagnostic approach. *Neth J Med* 2011; 69(1): 14–20.
15. Plockinger U, Rindi G et al.: European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Review. *Neuroendocrinology* 2004; 80(6): 394–424.
16. Rockal A, Reznik R: Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21: 43–68.
17. Göke B, Auernhammer C: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München.* München 2008.
18. Pöppel G, Bartenstein P, Scheidhauer K: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München.* München 2008.
19. Herrmann K: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Manual Endokrine Tumoren, Tumorzentrum München.* München 2008.
20. Modlin I, Latich I, et al.: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5): 526–47.
21. Ramage J, Watkinson A, et al.: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: iv1–16.
22. Rinke A, Müller H, 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 Surg Oncol* 2009; 27(28): 4656–63.
23. Engstrom P, Lavin P, et al.: Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1255–59.
24. Sun W, Lipsitz S, et al.: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897(904).
25. Moertel C, Hanley J, et al.: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189–94.
26. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S.: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–23.
27. Raymond E, Dahan L, et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 501–13.
28. Yao J, Shah M, Tetsuhide I: Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.
29. Moertel C, Kvols L, O'Connell M: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–32.
30. Miry E, Baudin E, et al.: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81(8): 1351–55.
31. Fendrich V, Bartsch D: Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 299–311.
32. Castaldo E, Pinson C: Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma. *HPB Oxford* 2007; 9: 98–103.
33. Cahlin C, Friman S et al.: Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors: Progress and Uncertainty. *Transplant Proc* 2003; 35: 809–10.
34. Kahasraw M, Gill A et al.: Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(9): 838–47.
35. Liver Transplantation for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cancers: Defining Selection Criteria to Improve Survival. Frederike G.I. van Vilsteren, 1, 2 Edwina S. Baskin-Bey, 1 David M. Nagorney, 1 Schuyler O. Sanderson, 1 Walter K. Kremers, 1 Charles B. Rosen, 1 Gregory J. Gores, 1 and Timothy J. Hobday, 1. *LIVER TRANSPLANTATION* 12: 448–456, 2006