

## **Chirurgische Therapie**

Im Falle der lokalisierten Erkrankung stellt die operative Therapie die wichtigste und einzige potentiell kurative Therapieoption dar. Das Ausmaß der Operation wird maßgebend durch Tumorlokalisation, -größe und -entität bestimmt. Die Rolle der Chirurgie im metastasierten Stadium wird kontrovers diskutiert. Im Falle von Darmtumoren erscheint die Resektion des Primärtumors auch bei Vorliegen einer Metastasierung zur Verhinderung eines Ileus sinnvoll und hat möglicherweise auch einen günstigen Einfluss auf die Prognose. Auch im Sinne eines "Tumordebulking" insbesondere bei funktionell aktiven Tumoren spielt die operative Therapie eine Rolle.

## **Symptomatische Therapie**

In der symptomatischen Therapie von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren stellen die teilweise sehr beeinträchtigenden hormonassoziierten klinischen Syndrome eine therapeutische Herausforderung dar. Dabei haben die langwirksamen Somatostatinanaloga (Octreotid, Lanreotide) einen herausragenden Stellenwert. Hauptwirkungsweise ist hierbei eine über Somatostatinrezeptoren auf der Tumorzelle vermittelte Hemmung der unkontrollierten Hormonfreisetzung. Die symptomatische Therapie kann einerseits eine überbrückende Therapie sein bis zur kurativen chirurgischen Resektion, andererseits eine langfristige Therapie in der palliativen Situation darstellen.

## **Symptomatische Therapie des Karzinoid-Syndroms**

Verschiedene Studien haben belegt, dass sich die meisten Symptome mit langwirksamen Somatostatinanaloga – Sandostatin LAR und Lanreotide-Autogel – gut beherrschen lassen. Bei der Behandlung der Diarrhoe kann bei ungenügender Wirksamkeit der Somatostatinanaloga der Einsatz von Serotoninantagonisten sowie Loperamid oder Tinctura opii hilfreich sein. Nach Resektion des terminalen Ileums muss bei Diarrhoe auch an die Möglichkeit des Vorliegens einer chologen Diarrhoe im Rahmen eines Gallensäureverlustsyndromes gedacht werden, die spezifisch therapiert werden muss. Hier kann dann z.B. Cholestyramin erfolgreich eingesetzt werden. Derzeit in klinischer Erprobung finden sich neue Somatostatin-Analoga, die eine höhere Affinität zu mehreren Somatostatin-Rezeptorsubtypen aufweisen. Die symptomatische Therapie der Karzinoidherzerkrankung entspricht der üblichen Herzinsuffizienztherapie mit Einsatz von ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis. Eine Valvuloplastie oder in Einzelfällen ein Herzklappenersatz ist von der Schwere der Herzerkrankung abhängig zu machen.

## **Symptomatische Therapie des Insulinoms**

Die symptomatische Therapie betrifft die prae- und perioperative Phase bzw. die Patienten mit dem seltenen metastasierten Insulinom. Neben der regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr - unter Bevorzugung schwer resorbierbarer Kohlenhydrate - insbesondere vor körperlicher Belastung und vor dem Schlafen zur Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien sollte der Patient stets mit Traubenzucker und einem Glukagon-Notfallset ausgerüstet sein. Als medikamentöse Therapie kann Diazoxid eingesetzt werden. Dabei sind als Nebenwirkungen besonders die Wasser- und Natriumchloridretention, die zur Ödembildung führen kann, und eine Reflertachykardie zu berücksichtigen. Bei Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren ist die Gabe von Somatostatinanaloga indiziert. Allerdings dadurch auch die Freisetzung des gegenregulatorischen Hormons Glukagon gehemmt, so dass eine Verstärkung der Hypoglykämien auftreten kann. Aus diesem

Grund sollte die Wirksamkeit unter klinischen Bedingungen mittels engmaschiger Blutzuckerkontrollen überprüft werden.

### **Symptomatische Therapie des Zollinger-Ellison-Syndroms**

In der Therapie des Zollinger-Ellison-Syndrom spielen Protonenpumpeninhibitoren durch Kontrolle der Magensäureüberproduktion die zentrale Rolle. Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol oder Esomeprazol werden in doppelter bis sechsfacher Tagesdosis oral verabreicht. Um eine optimale Dosierung zu gewährleisten, sollten Säuresekreptionsanalysen unter Therapie durchgeführt werden.

### **Symptomatische Therapie des Verner-Morrison-Syndroms**

Zur Behandlung der z.T. exzessiven Diarrhoen beim VIPom sind Somatostatinanaloga in wirkungsadaptierter Dosierung sehr effektiv.

### **Antiproliferative Therapie**

Die an dieser Stelle vorgestellten Therapieoptionen sind allesamt als palliativ einzustufen. Einzig kurative Therapie einer neuroendokrinen Tumorerkrankung ist die komplette chirurgische Tumorentfernung.

Die antiproliferative Therapie metastasierter neuroendokriner Tumore hat zum Ziel, das weitere Wachstum zu hemmen, im günstigsten Fall für einen gewissen Zeitraum auch eine Verkleinerung der Tumormasse herbeizuführen. Bei der Entwicklung der therapeutischen Strategie ist einerseits der individuell sehr unterschiedliche Verlauf der Erkrankung zu berücksichtigen. Andererseits spielen auch Faktoren wie die Lokalisation des Primärtumors, die Lokalisation von Metastasen und biologische Tumoreigenschaften bei der Wahl des Therapieregimes eine Rolle. Neben systemischen Therapieansätzen mit Hormonen, Immunmodulatoren oder Zytostatika können in bestimmten Fällen eine operative Tumerverkleinerung (Debulking) oder auch eine lokoregionale Behandlung von Metastasen sinnvoll sein.

### **Somatostatin-Analoga**

Bei in-vitro Untersuchungen konnte bereits eine antiproliferative Wirksamkeit von Somatostatin-Analoga (Sandostatin, Lanreotide) nachgewiesen werden. Im Rahmen einer multizentrischen, doppelblind randomisierten Studie (PROMID-Studie) konnten wir erstmals prospektiv eine durch Sandostatin-LAR vermittelte Wachstumsinhibition an einem großen Patientenkollektiv mit GEP-NET des Dünndarms zeigen. In dieser Placebo-kontrollierten Studie führt Sandostatin-LAR zu einer Verdreifachung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Placebo-Gabe.

In der Regel sind Somatostatinanaloga sehr gut verträglich, bei längerer Anwendung muss allerdings mit dem Auftreten von Gallensteinen gerechnet werden, da Somatostatin die Gallenblasenentleerung hemmt. Gelegentlich kommt es zu Diarrhö und Steatorrhö oder zu Veränderungen des Glukosespiegels.

### **Alpha-Interferon**

In verschiedenen Studien konnte eine Wachstumshemmung neuroendokriner Tumoren durch alpha-Interferon bei bis zu 50% der Patienten beobachtet werden. Dabei zeigt jedoch eine initiale Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Somatostatinanaloga keine Überlegenheit. Aufgrund des deutlich größeren Nebenwirkungsprofils von Interferon (grippeähnliche Symptome, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Blutbildveränderungen, ...) ist in der Initialtherapie den Somatostatin-Analoga in der Regel der Vorzug zu geben.

## **Chemotherapie**

Eine primäre Chemotherapie ist bei vielen neuroendokrinen Tumoren und insbesondere bei gut-differenzierten Dünndarmkarzinoiden in der Regel nicht sehr erfolgversprechend. Allerdings kann bei Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren durch Einsatz von Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluoruracil oder mit Doxorubicin in gut der Hälfte der Fälle ein Ansprechen erzielt werden. Dabei kann die Chemotherapie bei endokrinen Pankreastumoren nach Versagen einer Somatostatin-Analogatherapie eingesetzt werden. Als alternatives Therapieschema kann bei Versagen anderer Therapieoptionen auch eine Monotherapie mit Dacarbacin in Erwägung gezogen werden. Unter dieser meist gut verträgliche Chemotherapie (häufigste Nebenwirkung Übelkeit/Erbrechen, seltener relevante Blutbildveränderungen) können Tumorstabilisierungen oder partielle Remissionen beobachtet werden. Erste positive Ergebnisse liegen auch für das verwandte, orale Chemotherapeutikum Temozolomid vor.

Die seltene Untergruppe der kleinzelligen, undifferenzierten (anaplastischen) neuroendokrinen Karzinome können mit einer Kombinationstherapie aus Etoposid und Cisplatin (ggf. Carboplatin) analog einem kleinzelligen Bronchialkarzinom behandelt werden. Hierunter sind Ansprechraten von bis zu 70% beschrieben, die aber meist von relativ kurzer Dauer (6-9 Monate) sind. Die Nebenwirkungen der Therapie (Übelkeit, Erbrechen, sensorische Neuropathie, Alopezie, Leukopenie, Thrombozytopenie, ...) können zur Dosisreduktion zwingen.

## **Lokale Therapieverfahren**

Ist der überwiegende Teil der Tumorlast in der Leber lokalisiert, so können bei gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren mit medikamentös unzureichend beherrschbaren klinischen Symptomen oder bei Progress der Lebermetastasen lokal ablativ Verfahren zum Einsatz kommen. Hierzu stehen verschiedene Verfahren der lokoregionalen Metastasenbehandlung zur Verfügung.

Bei der transarteriellen Embolisation mit oder ohne Chemoperfusion (TACE) werden die tumorversorgenden Äste der Arteria hepatica selektiv katheterisiert und durch Injektion von Mikropartikeln okkludiert. Dieses Verfahren kann mit einer lokoregionalen Zytostatikagabe kombiniert werden, indem vor Okklusion der Gefäße Doxorubicin appliziert wird. Die Embolisation der meist gut vaskularisierten Lebermetastasen kann zu einer langanhaltenden Größenreduktion und auch Symptomverbesserung führen. Als Nebenwirkung wird in unterschiedlicher Ausprägung ein sogenanntes Postembolisations-Syndrom beobachtet mit Leberkapselschmerz, Übelkeit, Fieber und passagerer Verschlechterung der Leberfunktion. Für andere lokal abladierende Therapieverfahren Verfahren existieren bei Patienten mit GEP-NET bisher nur begrenzte Erfahrungen.

Ein neues lokal ablatives Verfahren stellt die SIRT (selektive internale Radiotherapie) dar. Bei Patienten mit fortgeschrittener hepatischer Metastasierung kann hierbei eine Größenreduktion und Symptomkontrolle der Lebermetastasen erreicht werden, wenn eine TACE bei stark fortgeschrittener intrahepatischer Tumorlast nicht sinnvoll erscheint.

## **Radionuklidtherapie**

Die gezielt gegen den Tumor gerichtete Radiotherapie stellt einen neueren Therapieansatz in der systemischen Therapie neuroendokriner Tumoren dar. Möglich wird eine solche Therapie durch die Kopplung von strahlenemittierenden Radionukliden an Somatostatin-Analoga wie z.B. 90-Yttrium-DOTATOC oder auch

117-Lutetium-markierte Somatostatin-Analoga. Voraussetzung der Therapie ist ein guter Besatz der Tumorzellen mit Somatostatinrezeptoren. Nach intravenöser Gabe des Radionuklids erfolgt die Rezeptor- vermittelte Aufnahme in die Tumorzelle, die dadurch direkt geschädigt wird. Dadurch kann eine lokale Tumorverkleinerung oder eine Kontrolle der klinischen Symptome bei funktionell aktiven Tumoren erreicht werden.

### **Neue medikamentöse Therapieansätze**

Antiangiogenetische Therapieansätze erscheinen bei den meist gut vaskularisierten neuroendokrinen Tumoren erfolgversprechend. Erste Daten liegen zu Bevacizumab, einem neutralisierenden Antikörper des Wachstumsfaktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) vor, der einer Gabe von niedrig dosiertem pegyliertem Interferon bezüglich des progressionsfreien Überlebens überlegen war.

Auch der mTor Inhibitor Rad001, weist ebenso wie Thalidomid unter anderem einen antiangiogenetischen Effekt auf und wird derzeit in Studien bezüglich seiner Wirksamkeit bei neuroendokrinen Pankreastumoren überprüft.

Erste positive Daten liegen auch für den ebenfalls antiangiogenetisch wirksamen Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib vor.

Der Stellenwert dieser neuen Medikamente als Monotherapie oder in Kombinationstherapien wird derzeit in größeren Therapiestudien evaluiert. Außerhalb von Studien kann die Anwendung bislang nicht empfohlen werden.