

NEUROENDOKRINE TUMORE

Die neuroendokrinen Tumore des Pankreas werden zusammen mit den hormonbildenden Tumoren des Magens und des Darmes auch als sogenannte GEP-NET Tumore zusammengefasst (gastro-entero-pankreatische neuroendokrine Tumore). Diese Tumore sind wesentlich seltener als die sogenannten exokrinen Pankreaskarzinome. Sie entwickeln sich nicht aus dem Drüsengewebe oder dem Gangsystem, sondern aus den hormonproduzierenden, endokrinen Zellen. Von ihrer Herkunft her gehören diese Zellen zum Nervensystem und von ihrer Ausscheidungsfunktion zu den inneren Drüsen. Daher werden sie auch neuroendokrine Zellen genannt (NET).

Ein Teil dieser Tumore ist funktionell inaktiv, d. h. sie schütten keine Hormone in die Blutbahn aus, obwohl sie diese oder Vorläufersubstanzen enthalten. Im allgemeinen wachsen diese Tumore eher langsam. Erst wenn sie größer werden, führen sie durch Verdrängung benachbarter Organe zu Beschwerden. Sie werden daher oft erst lange Zeit, oft Jahre nach ihrer Entstehung diagnostiziert. Etwa 1/3 der GEP-Tumoren produziert Hormone und gibt diese ab. Je nachdem, welches Hormon produziert wird, können unterschiedliche Beschwerden und Symptome folgen.

Chromogranin A (CgA) ist im Serum eine Art Breit-spektrummarker für GEP-NET Tumore: CgA findet sich bei fast allen metastatischen NET erhöht. Wie das CA 19-9 für das Pankreaskarzinom ist das CgA kein Marker für die Frühdiagnose dieser GEP NET Tumore, aber ein wichtiger Verlaufsparameter.

Einige dieser Tumoren treten auch im Rahmen einer sogenannten multiplen endokrinen Neoplasie (funktionell aktiv oder inaktiv) auf.

Die **Diagnose** basiert auf den von den Patienten geschilderten Symptomen und auf dem Nachweis der Hormone im Blut oder im Gewebe.

Tumor(syndrom-)bezeichnung	Hormonprodukt	Klinische Leitsymptome	Labortests
a) Insulinom	Insulin	Nüchternhypoglykämie Bewusstseinsstörungen Sehstörungen	Proinsulin Glucose i. S. Insulin i. S. Fastentest
b) Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)	Gastrin	Rezidivierende Gastroduodenalulzera, Steatodiarrhoe	Gastrin i. S. Sekretin-Stimulationstest
c) Verner-Morrison-Syndrom	vasoaktives intestin. Peptid, Pankreat. Polypeptid, Prostaglandin E	wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie Hypo- bzw. Achlorhydrie	VIP i. S.
d) Glukagonom	Glukagon	Nekrolytisches Erythem, Diabetes mellitus	Glucagon i. P. Glucose i. s.
e) Karzinoid	Serotonin, Kallikrein, Substanz P	Diarrhoe, "Flush", Kardiopathie, Asthma bronchiale	5-Hies im Urin
f) Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Steatorrhoe, Gastrale Hypochlorhydrie	Somatostatin i. S
g) GRFom	Akromegalie	GRH	GRH i. S.
h) Multiple endokrine Adenomatose (MEA) Typ I Wermer-Syndrom Typ II Sipple-Syndrom	wie unter a), b) bzw. d), Nebenschilddrüsenhormone, Schilddrüsen- und Nebennierenhormone, markshormone, gel. wie unter a) bzw. b)	unterschiedlich, je nach Überwiegen einer Tumorkomponente	siehe oben, Hypophysenhormone (Wachstumshormon, Prolaktin, ACTH)

Bei Verdacht auf diese Tumoren werden sie über die bildgebenden Verfahren, wie im Abschnitt Pankreaskarzinom be-

geschrieben, lokalisiert. Hier stehen Ultraschall, Computertomographie, Oktreotid-Szintigraphie und PET im Vordergrund. Auch die Angiographie hat hier eine größere Bedeutung als für die exokrinen Pankreaskarzinome. Diese Tumore sind in der Regel infolge ihrer Stoffwechselaktivität sehr gut durchblutet und daher auch früh mit einer Angiographie erfassbar.

Ziel der **Therapie** ist die **Entfernung des Tumors** durch den Chirurgen. Im Falle noch "gutartiger" Tumoren, die auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt sind, ist dies in der Regel möglich, da diese Tumoren in der Regel nicht so sehr invasiv (wie die exokrinen Pankreaskarzinome) wachsen, sondern mehr expansiv, d.h. verdrängend.

Ist bei metastasierten Tumoren eine chirurgische Heilung nicht möglich, sind **medikamentöse Maßnahmen** einzusetzen, die die Beschwerden lindern und damit die Lebensqualität des Patienten verbessern sollen, wenn möglich aber gleichzeitig auch das Tumorwachstum stoppen bzw. zurückdrängen sollen.

Es gibt nur wenige Medikamente, die für einen universellen Einsatz bei den unterschiedlichen Typen von GEP-Tumoren geeignet sind. Hierzu gehören **Somatostatin-Analoga**, die mittels entsprechender Injektionshilfen täglich oder besser als Monatsdepot verabreicht werden.

Das gleiche gilt für **Interferone** (tägliche oder zweitägliche Applikation), die Abwehrmechanismen gegen Viren und Tumorzellen in Gang setzen können. Auch wenn der Wirkungsmechanismus noch nicht genau bekannt ist, können Interferone die Vermehrung von Tumorzellen über die Zellteilung blockieren oder die Oberfläche der Tumorzellen so verändern, dass das Abwehrsystem der weißen Blutkörperchen sie als feindliches Ziel erkennen und angreifen kann. In der Regel wird bei GEP-Tumoren das Alpha-Interferon angesetzt.

Im Gegensatz zu den anfänglichen Erwartung haben das Somatostatin und Interferon ganz überwiegend nur eine stabilisierende Wirkung auf die Tumorgöße, unabhängig von ihrer vielfach guten Wirkung auf die klinischen Symptome bei funktionell aktiven GEP-NET Tumoren. Auch die zusätzliche Gabe des Interferons ist nicht unumstritten.

Daher hat die Chemotherapie dieser Tumore wieder an Boden gewonnen. Grundsätzlich sollte sie versucht werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten fehlgeschlagen sind. Grundsätzlich können gute, auch längerfristige Ergebnisse erreicht werden. Bevorzugt wird eine Chemotherapie mit Streptozotocin + 5FU oder von Streptozotocin + Doxorubicin.

Insbesondere bei Lebermetastasen ist auch die transarterielle **Chemoembolisation (TACE)** zu erwähnen, durch die das Gefäß, das den Tumor oder seine Tochterabsiedlungen mit Blut versorgt, zumindest temporär verschlossen wird und durch die die gleichzeitig gegebenen Zytostatika durch lokal sehr hohe Konzentrationen die Tumorzellen vor Ort zerstören sollen.

Im Falle noch relativ kleiner Lebermetastasen kann auch eine lokale Therapie indiziert sein, als perkutane **Alkohol-Injektion (PEI=perkutane Äthanol-Injektion)** oder als **Radiofrequenzablation (RF), Laser-induzierte Thermotherapie oder Kryoresektion** (siehe unter „Lokale Therapie von Lebermetastasen“).

Ein wirksames Behandlungsverfahren für Patienten mit Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren könnte in Zukunft auch eine **Radioligandentherapie (Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie, PRRT)** mit ⁹⁰Yttrium-Somatostatin-Analoga (z.B. DOTA-TOC oder DOTA-TATE) sein. Bei ausreichend hohem Somatostatinrezeptorbesatz der Tumorzellen wird im Tumor ausreichend z.B. ⁹⁰Yttrium markiertes Somatostatin-Analogon gebunden, um diesen über eine lokale Strahlentherapie zu schädigen. Die Behandlung muß aber in mehrmonatigen Abständen mehrmals, solange es die Nierenfunktion zuläßt, wiederholt werden. Klinisch-experimentelle und klinische

Daten an mehreren europäischen onkologischen Zentren der letzte 5 Jahre scheinen dafür zu sprechen.

Der Einsatz der genannten Therapieverfahren ist sorgfältig abzuwägen in Relation zum Tumor, seiner Lokalisation und Ausbreitung und in Relation zu potentiellen Nebenwirkungen der einzelnen Therapieverfahren.

