

4.11.4 neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Einführung:

- maligner Tumor von endokrinen Zellen des Pankreas
- Inzidenz 0,8/100000/Jahr
- Unterscheide funktionell aktive Tumore (Insulinom-, Gastrinom-, VIPom-, Glukagonom-Syndrom) von funktionell nicht aktiven Tumoren
- Mehrzahl der pNET exprimiert Somatostatinrezeptoren (SSR) auf Zelloberfläche (=> Diagnostik + Therapie)
- Metastasierung: lymphogen; hämatogen: v.a. Leber

Stadieneinteilung nach European Neuroendokrine Tumor Society (ENETS) und Union for International Cancer Control (UICC)

	ENETS	UICC
T1	auf Pankreas begrenzt, < 2 cm	auf Pankreas begrenzt, ≤ 2 cm
T2	auf Pankreas begrenzt, 2-4 cm	auf Pankreas begrenzt, > 2 cm
T3	auf Pankreas begrenzt, > 4 cm oder Invasion von Duodenum/Ductus hepatocholedochus	Pankreas überschreitend ohne Infiltration Art. mesenterica superior
T4	Invasion in umlieg. Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder Gefäßinfiltration Trunc. coeliacus/A. mes. sup.	Gefäßinfiltration Truncus coeliacus/Art. mesenterica superior
N0	keine regionären LK-Metastasen	keine regionären LK-Metastasen
N1	Befall regionärer Lymphknoten	Befall regionärer Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen
Stad. I	T1,N0,M0	T1/2,N0,M0
Stad. II	T2/T3,N0,M0	T3,N0,M0; T1-3, N1, M0
Stad. III	T4, N0,M0; T1-4, N1, M0	T4, N0-1,M0
Stad. IV	T1-4, N0-1, M1	T1-4, N0-1, M1

Klassifikation pankreatische NET (WHO 2017):

Entität	Ki-67 basiertes Grading
1. gut differenzierter neuroendokriner Tumor (NET)	
NET G1	Ki-67 < 3 %
NET G2	Ki-67 3-20%
NET G3	Ki-67 >20%
2. neuroendokrines Karzinom (NEC)	
Großzelliges NEC	Ki-67 >20%
Kleinzelliges NEC	Ki-67 >20%
3. Mischtumoren (mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm)	
4. Vorläuferläsionen: hyperplastisch, präneoplastisch	

Abb. 1

Diagnostik:

- Bildgebung: SSR-basiertes PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie) hat SSR-Szintigraphie ersetzt. „Ganzkörperstaging“ für Ausbreitungsdiagnostik und Beurteilung, ob SSR-adressierte Therapie wie Somatostatinanaloge oder Peptidrezeptorradiotherapie sinnvoll sind.
- Hormonbestimmung: Insulin und C-Peptid bei Insulinom, Gastrin bei Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom), Glukagon bei Glukagonomsyndrom, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) bei VIPom (Verner-Morrison-Syndrom)
- Funktionstests: Hungerversuch bei V.a. Insulinom, Sekretintest bei V.a. Gastrinom
- Tumormarker: Chromogranin A

Therapie:

Grundlagen:

- in lokalisiertem Stadium ist die OP die Therapie der Wahl und erfolgt in kurativer Absicht. Insulinome und kleine asymptomatische NET (< 2 cm) werden enukleiert, bei NET > 2 cm üblicherweise systematische Lymphknotendissektion. Bei kleinen asymptomatischen NET (< 2 cm) G1 oder niedrig G2 ist alternativ die abwartend-kontrollierende Strategie möglich. Bei lokalisierten, aber irresektablen NET besteht Strategie wie bei Fernmetastasierung.
- in metastasiertem Stadium: (a) antiproliferative Strategie (OP mit Resektion v.a. bei funktionell aktiven Tumoren. Bei nicht-resektablen Lebermetastasen lokal-ablative Therapie wie transarterielle (Chemo)Embolisation (TACE) oder Radioembolisation oder Radiofrequenzablation. Chemotherapie bei diffuser Metastasierung) (b) Symptomkontrolle des Hormonsystems bei funktionell aktiven Tumoren mittels Somatostatinanaloge. Bei Zollinger-Ellison-Syndrom sind Protonenpumpeninhibitoren zur Symptomkontrolle effektiver, bei Insulinom neben Glukose ggfs Diazoxid zur Hypoglykämie-Kontrolle.

Somatostatinanaloga (SSA): Lanreotid (Somatuline Autogel®), Octreotid (Generika)

- in der Therapie funktionell aktiver Tumoren seit Jahren etabliert: antiproliferativer Effekt (Progressionsverzögerung, aber keine Remission; progressionsfreies Überleben verlängert); Lanreotid zugelassen für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore ≈ NET (außer Rektum), Octreotid zugelassen u.a. für metastasierende Karzinoide mit Flush und Durchfällen

Chemotherapie:

- palliative Chemotherapie: als Erstlinientherapie europäische Empfehlung für Cis- oder Carboplatin plus Etoposid, deutsche Empfehlung für Streptozotocin (alkylierende Substanz) + 5-Fluorouracil/Folinsäure. Optionen für Zweitlinientherapie sind (a) Irinotecan + 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), (b) Temozolomid + Capecitabin oder (c) Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure (FOLFOX). Chemotherapie als Erstlinientherapie v.a. bei hoher Tumormasse u/o schnellem Tumorwachstum.

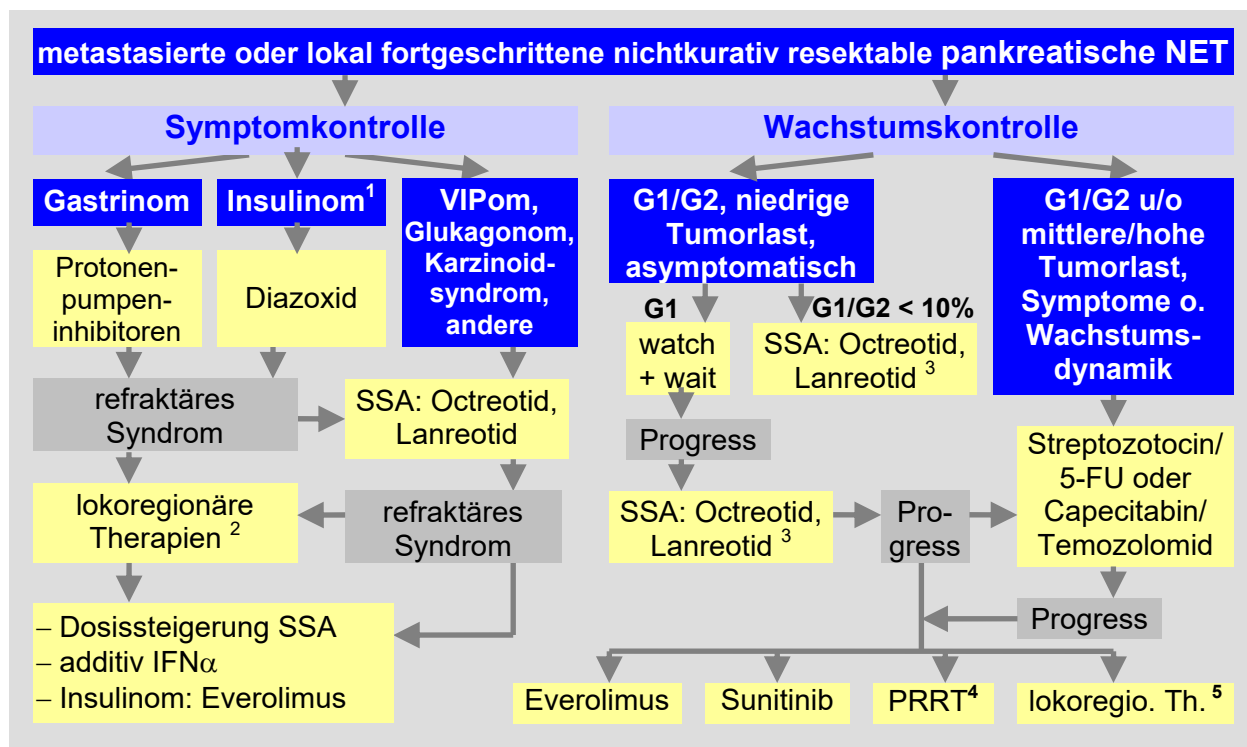


Abb. 2: Therapiealgorithmus bei pankreatischen NET (neuroendokrinen Tumoren): metastasierte oder lokal fortgeschrittene bzw nicht-resektable gut differenzierte NET des Pankreas (modifiziert nach DGVS 2018).

- (1) Aggravierung Hypoglykämie unter SSA (Überwachung)
- (2) bei prädominanter Lebererkrankung, beachte Kontraindikationen
- (3) vorausgesetzt ausreichender Somatostatinrezeptorbesatz
- (4) Peptidrezeptorradiotherapie: ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE weniger nephrotoxisch als ⁹⁰Yttrium-DOTATOC
- (5) lokoregionäre Therapie bei rein hepatischer Erkrankung unter bestimmten Voraussetzungen