



Therapie pankreatischer NET mit Fokus auf zielgerichtete Therapien – Update 2018

Autoren:
Dr. med. Harald Lahner

Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Essen

Nach Lektüre dieses Beitrags

- sind Ihnen die verschiedenen Subtypen von PanNET bekannt,
- kennen Sie das aktuelle proliferationsbasierte Grading von PanNET als Grundlage für die Therapieplanung,
- wissen Sie, welche Therapieoptionen für PanNET, insbesondere in der metastasierten Situation, zur Verfügung stehen,
- kennen Sie die Evidenzbasis und den aktuellen Stellenwert der zielgerichteten Therapien mit Sunitinib und Everolimus bei PanNET und
- sind Ihnen die wichtigsten Empfehlungen der aktuellen ENETS-Leitlinien zur Therapie von PanNET bekannt.

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas (PanNET) sind zwar seltene Tumoren, dennoch kommt dieser Tumorentität eine große klinische Bedeutung zu. Patienten mit PanNET können heute besser und spezifischer behandelt werden als noch vor wenigen Jahren, die statistische Prognose hat sich dadurch deutlich verbessert. Dies ist u.a. auf Therapieoptionen mit hoher Evidenz wie die zielgerichteten Therapien mit Sunitinib oder Everolimus zurückzuführen. Insgesamt steht zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen PanNET eine ganze Reihe von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Jedoch fehlen Studien zum Wirksamkeitsvergleich und zum optimalen sequenziellen Einsatz. Die Therapieplanung muss daher auf individueller Basis erfolgen und orientiert sich an den 2016 aktualisierten ENETS-Leitlinien.¹

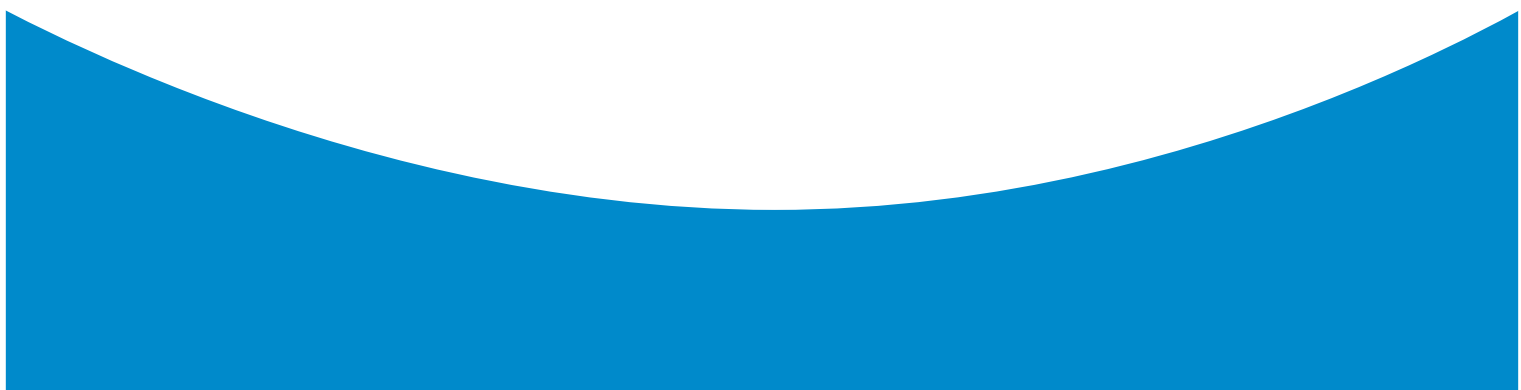
Definition von PanNET

Die differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (PanNET) bilden gemeinsam mit den niedrig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas (PanNEC) die Gruppe der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (PanNEN).² Sie entwickeln sich aus den endokrinen, hormonproduzierenden Inselzellen und stellen eine klinisch und prognostisch heterogene Tumorgruppe dar.

Inzidenz und Epidemiologie

PanNET werden der Gruppe der gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zugerechnet. Es handelt sich um insgesamt seltene Tumoren, ihre berichtete Inzidenz ist aber in den letzten Jahrzehnten weltweit kontinuierlich angestiegen.³ Die Ursache liegt am ehesten in der verbesserten Diagnostik sowie einer weltweit standardisierten Klassifikation.³ Auch in Deutschland war im Zeitraum von 1976 bis 2006 ein Inzidenzanstieg zu beobachten, bei den GEP-NET von 0,45 auf 2,53 und in der Subgruppe der

PanNET von 0,03 auf 0,25 pro 100 000 Einwohner und Jahr – einer mehrfachen Zunahme entsprechend.⁴ Das Auftreten ist meist sporadisch, mit einem mittleren Patientenalter bei Erstdiagnose von 56 Jahren und einer ausgewogenen Geschlechterverteilung.⁴ Bei etwa 10% der Patienten sind die Tumoren im Rahmen eines genetisch determinierten Syndroms zu finden, meist einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) oder einer Von-Hippel-Lindau-Erkrankung.



Klassifikation

Nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2017² werden im Pankreas die differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) von den niedrig differenzierten, klein- oder großzelligen neuroendokrinen Karzinomen (NEC) unterschieden. Die Graduierung erfolgt über die Morphologie und den Proliferations-

marker Ki-67 bzw. die Mitoserate (Tab. 1). Klinisch handelt es sich bei den meisten PanNET um differenzierte Tumoren G1 oder G2. Grundsätzlich haben alle PanNET ein malignes Potenzial, d. h. die Fähigkeit zu metastasieren.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien (NEN) 2017, mod. nach Lloyd et al. 2017.²

Ansprechen	Definition
PanNET G1	Gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumor, Ki-67-Index < 3% oder Mitoserate < 2/10 HPF
PanNET G2	Gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumor, Ki-67-Index 3–20% oder Mitoserate 2–20/10 HPF
PanNET G2	Gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumor, Ki-67-Index 20% oder Mitoserate > 20/10 HPF
PanNE G3	Gering differenziertes pankreatisches neuroendokrines Karzinom (klein- oder großzellig), Ki-67-Index 20% oder Mitoserate > 20/10 HPF

HPF: High Power Fields

Klinik und Diagnose

Etwa ein Viertel der PanNET sind funktionelle (hormonaktive) Tumoren und werden aufgrund ihrer charakteristischen Klinik häufig in einem frühen Stadium diagnostiziert. Meist sind es Insulinome oder Gastrinome, seltener Glukagonome, VIPome oder weitere Raritäten.⁵ Die Mehrzahl der PanNET sind nichtfunktionelle (hormoninaktive) Tumoren und werden aufgrund fehlender Frühsymptome meist zufällig und bereits im metastasierten Stadium diagnostiziert.⁵ Klinisch auffällig werden sie durch unspezifische Oberbauchbeschwerden oder lokale Kompressionszeichen. Bei etwa 50% der PanNET-Patienten liegen bereits bei Diagnose Fernmetastasen, meist in der Leber, vor.⁶

Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch, durch den Nachweis der neuroendokrinen Natur des Tumors, der Unterscheidung zwischen hoher oder niedriger Differenzierung, dem proliferationsbasierten Grading und ggf. der TNM-Stadieneinteilung, einschließlich Angaben zur Angioinvasion und zum Resektionsrandstatus. Klinische Hormonexzesssyndrome müssen biochemisch gesichert werden.⁵ Bildgebend werden Ultraschall, Endosonografie, CT, MRT und PET eingesetzt.⁵ 90% der PanNET exprimieren Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), die sowohl diagnostisch (SSTR-Bildgebung mittels Octreoscan® oder 68-Gallium-DOTATOC-PET/CT) als auch therapeutisch (Somatostatin-Analoga, Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie) genutzt werden können.⁵

Prognose

Eine aktuelle Analyse des amerikanischen SEER-Registers mit fast 65 000 NET-Patienten (Zeitraum 1973–2004) zeigte ein medianes Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte von 9,3 Jahren und in der Gruppe mit PanNET von 3,6 Jahren.³ Bei Patienten mit metastasierten PanNET (G1/G2), die im Zeitraum 2000–2012 diagnostiziert wurden, lag das mediane OS bei 5 Jahren mit 3- und 5-Jahres-Raten von 62 % bzw. 50 %.³ Insgesamt hat sich bei NET das Überleben seit 2000 deutlich verbessert, am meisten profitierten Patienten mit metastasierten PanNET. Gegenüber Patienten, die 2000–2004 diagnostiziert wurden, war das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten im Diagnosezeitraum 2005–2008 und 2009–2012 um 24 % (HR: 0,76; $p < 0,001$) bzw. 44 % (HR: 0,56) niedriger ($p < 0,001$ für beide Vergleiche).³ Auch die Daten aus dem deutschen NET-Register zeigen eine signifikante Überlebensverbesserung mit 1-, 5- und 10-Jahres-Raten bei PanNET von 74 %, 52 % bzw.

35 % im Zeitraum 1998–2006 gegenüber 26 %, 11 % bzw. 8 % im Zeitraum 1976–1988.⁴ Ein Einfluss der verbesserten Therapiemöglichkeiten ist anzunehmen, daneben sind aber auch statistische Effekte wie eine frühere Tumorerkennung oder die vereinheitlichte Klassifikation wahrscheinlich. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren zählen neben dem Grading und dem TNM-Stadium die hormonelle Aktivität und das Vorhandensein von Lebermetastasen.³ Die beste Prognose haben Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung nach kompletter Resektion, aber auch Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung können von einer Entfernung des Primärtumors profitieren.^{7,8} Insulinome sind die häufigsten funktionellen PanNET und stellen insofern eine Ausnahme dar, als dass sie aufgrund ihrer typischen Klinik meist frühzeitig detektiert werden und in weniger als 10 % der Fälle Metastasen bilden.⁵

Therapie pankreatischer NET

Chirurgische Therapie

Die einzige kurative Therapieoption ist die vollständige Resektion des Tumors.¹ Limitierend ist jedoch die häufig bei Diagnosestellung bestehende synchrone Metastasierung. Bei PanNET über 2 cm Durchmesser und kurativem Ansatz wird ein chirurgisches Vorgehen nach onkologischen Kriterien empfohlen. Eine limitierte Resektion sollte nur im Ausnahmefall erfolgen, wenn der Erhalt der Organfunktion im Vordergrund steht.^{5,9} Bei Tumoren < 2 cm kann ein beobachtendes Abwarten gerechtfertigt sein, insbesondere bei asymptomatischen Patienten und niedrigem Ki-67-Index, wenn radiologische Zeichen eines invasiven Wachstums fehlen.^{5,9} Bildgebende Verlaufskontrollen sollten dann alle 6–12 Monate erfolgen.⁵



Systemische Therapie bei fortgeschrittenen PanNET (G1/G2)

Somatostatin (SST)-Analoge

Zur antisekretorischen Therapie bei funktionell aktiven PanNET, wie z. B. Insulinom, Gastrinom, Glukagonom oder VIPom, stellen die SST-Analoga Lanreotid oder Octreotid als Monatsdepot s. c. oder i. m. eine prinzipielle Möglichkeit dar.^{1,10,11} Bei Insulinomen lässt sich der Hormonexzess auch spezifisch durch Diazoxid, bei Gastrinomen durch Protonenpumpenhemmer (PPI) kontrollieren. Der Stellenwert der SST-Analoga liegt in ihrer zusätzlichen antiproliferativen Wirkung. Basierend auf den Daten der CLARINET-Studie können PanNET mit Lanreotid Autogel als Erstlinientherapie

behandelt werden, wenn der Ki-67-Index unter 10 % liegt.^{1,12} Alternativ können nichtfunktionelle PanNET mit niedrigem Ki-67-Index, geringer Tumormasse, fehlender Dynamik und Symptombefreiheit zunächst im Rahmen einer Watch-and-wait-Strategie beobachtet werden.¹ Bei relevanter hepatischer Tumormasse ist ein Beginn mit Lanreotid in jedem Fall angezeigt.¹ Zusammenfassend sind SST-Analoga zur Kontrolle des Hormonexzesses und des Tumorwachstums bei funktionell aktiven und inaktiven PanNET G1 und G2 (Ki-67 < 10 %) einsetzbar.¹

Interferon alpha (IFN- α)

IFN- α besitzt ebenfalls eine antisekretorische und antiproliferative Wirkung und wird vorwiegend in der Behandlung des Karzinoidsyndroms und von funktionellen PanNET eingesetzt. IFN- α ist im Vergleich zu SST-Analoga deutlich nebenwirkungsreicher und wird daher nur als Therapieoption der

zweiten Wahl bzw. als Add-on bei ungenügender Symptomkontrolle empfohlen.¹ Dabei wird das wöchentlich applizierte pegylierte IFN- α besser vertragen als das 3-mal wöchentlich verabreichte klassische IFN- α ;¹³ pegyliertes IFN- α ist aber nicht in dieser Indikation zugelassen.

Chemotherapie

PanNET sind Chemotherapie-sensibel, sodass bei den differenzierten Tumoren G1, G2 und G3 mit hoher Tumormasse, raschem Wachstum und/oder klinischer Symptomatik die Standardchemotherapie mit Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil (STZ/5-FU) zum Einsatz kommen kann.¹ Alternativ und bei in Deutschland eingeschränkt verfügbarem Streptozotocin kann die Kombination aus Temozolomid und Capecitabin (TEM/CAP) verabreicht werden.¹ In einer retrospektiven Untersuchung an 30 Patienten mit metastasierten PanNET zeigte TEM/CAP in der Erstlinie eine

objektive Ansprechrate von 70 %, ein medianes PFS von 18 Monaten und ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 92 %.¹⁴ Kontrollierte randomisierte Studien fehlen aber noch, die Therapie besitzt keine Zulassung.

Bei allen undifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC G3) ist eine Platin-basierte Chemotherapie (Cisplatin, alternativ Carboplatin in Kombination mit Etoposid) die Therapie der Wahl.¹

Zielgerichtete Therapie mit Sunitinib und Everolimus

NET des Pankreas sind hoch angiogen und von der Aktivierung der an Angiogenese und Proliferation beteiligten Rezeptoren VEGFR und PDGFR abhängig.¹⁵ Der Multikinase-Inhibitor Sunitinib hemmt mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen, die für Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung eine wesentliche Rolle spielen. Zwei bedeutende Ziele sind VEGFR und PDGFR. Sunitinib inhibiert auch weitere

Rezeptorkinasen wie KIT, FLT-3 und RET, die ebenfalls für das Tumorwachstum wichtig sind.¹⁵ Everolimus inhibiert den PI3K-/AKT-/mTOR-Signalweg, dessen verstärkte Aktivierung bei PanNET nachgewiesen werden konnte. Er nimmt Einfluss auf Proliferation, Wachstum und Metabolismus der Tumorzellen.¹⁶



Sunitinib

In der Phase-III-Zulassungsstudie SUN-1111 wurden 171 Patienten mit einem fortgeschrittenen, progredienten und gut differenzierten PanNET mit Sunitinib 37,5 mg täglich oder mit Placebo behandelt.¹⁷ Die gleichzeitige Therapie mit SST-Analoga war erlaubt. Die Studie war ursprünglich für 340 Patienten geplant. Aufgrund einer erhöhten Mortalität und eines verkürzten PFS in der Placebo-Gruppe wurde die Studie auf Empfehlung des Data and Safety Monitoring Committee nach Randomisierung von 171 Patienten vorzeitig beendet. Das mediane PFS wurde von 5,5 Monaten unter Placebo auf 11,4 Monate unter Sunitinib mehr als verdoppelt und damit das Progressionsrisiko um 58 % gesenkt (HR: 0,42; $p < 0,001$) (Abb. 1). Nach 6 Monaten waren mit Sunitinib noch 71,3 % der Patienten ohne Progress (vs. 43,2 %). Das verbesserte PFS unter Sunitinib zeigte sich in Subgruppenanalysen unabhängig vom Alter, von Anzahl und Lokalisation der Metastasen, von Anzahl und Art der Vortherapien oder einer begleitenden Therapie mit SST-Analoga. Die objektive Remissionsrate nach RECIST betrug unter Sunitinib 9,3 %, während in der Placebo-Gruppe kein komplettes oder partielles Ansprechen verzeichnet wurde ($p = 0,007$). Das Gesamtüberleben (OS) war unter Sunitinib länger (HR: 0,41; $p = 0,02$), wobei das mediane OS zum Zeitpunkt der Primäranalyse in beiden Armen noch nicht erreicht war. Im Follow-up 2 Jahre nach Studienende betrug der Unterschied im medianen OS 6,3 Monate (ITT-Analyse: 33,0 vs. 26,7 Monate; HR: 0,71;

$p = 0,11$)¹⁸ und in der finalen OS-Analyse 5 Jahre nach Studienende 9,5 Monate (ITT-Analyse: 38,6 vs. 29,1 Monate; HR: 0,73; $p = 0,094$).¹⁹ Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ließ sich nicht nachweisen, mutmaßlich aufgrund des Cross-over-Designs. Insgesamt 69 % der Patienten im Placebo-Arm erhielten Sunitinib, nachdem sie progredient geworden waren. Nach statistischer Korrektur des Cross-over-Effekts (RPSFT-Analyse, „rank-preserving structural failure time“) betrug das mediane OS unter Placebo 13,2 Monate (HR: 0,34) und bestätigte damit den Vorteil der Therapie.¹⁹

Die Resultate der Sunitinib-Zulassungsstudie wurden durch Phase-IV-Daten bestätigt und ergänzt.²⁰ Insgesamt wurden 106 Patienten eingeschlossen, davon 61 therapienaive und 45 vorbehandelte Patienten (ausgenommen TKI- oder antiangiogene Vortherapien). Das mediane PFS lag im Gesamtkollektiv bei 13,2 Monaten, wobei therapienaive und vorbehandelte Patienten gleichermaßen profitierten (13,2 bzw. 13,0 Monate). Die mediane Zeit bis zum Progress betrug 14,5 Monate und war ebenfalls zwischen beiden Gruppen vergleichbar (14,8 bzw. 14,5 Monate). 24,5 % der Patienten zeigten ein objektives Ansprechen nach RECIST, darunter 2,8 % Komplettremissionen. 65,1 % der Patienten hatten eine Krankheitsstabilisierung. Das vorläufige mediane OS lag bei 37,8 Monaten.²⁰

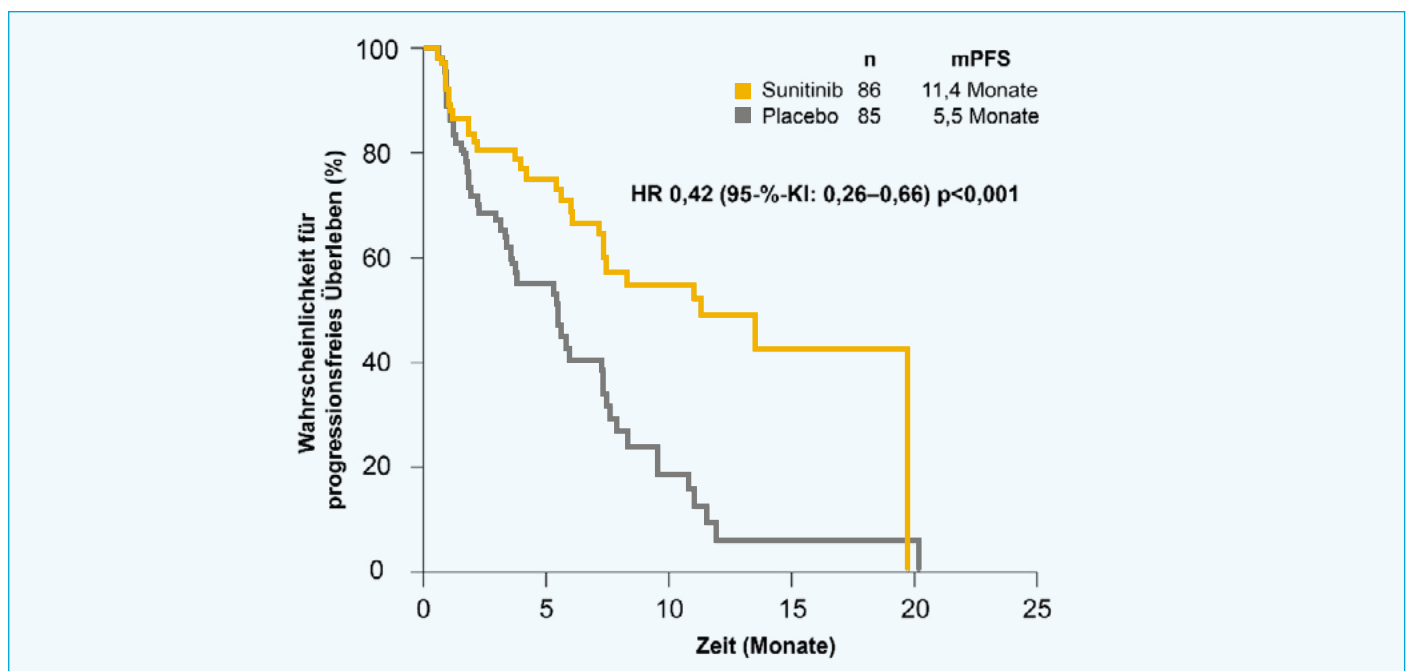


Abbildung 1: Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Sunitinib in der SUN-1111-Studie, mod. nach Raymond et al. 2011.¹⁷

Everolimus

In die Phase-III-Zulassungsstudie wurden 410 Patienten mit einem progredienten, fortgeschrittenen, gut oder mäßig differenzierten PanNET eingeschlossen.¹⁶ 207 Patienten wurden mit 10 mg p. o. Everolimus täglich, 203 Patienten mit Placebo behandelt. Jeweils ca. 40 % der Patienten beider Gruppen erhielten zusätzlich zur Studienmedikation SST-Analoga. Bei Krankheitsprogress war ein Cross-over aus dem Placebo-Arm möglich. Das mediane PFS wurde durch Everolimus signifikant auf 11,0 Monate gegenüber 4,6 Monaten unter Placebo verlängert (HR: 0,35; $p < 0,001$) (Abb. 2). Nach 18 Monaten waren noch 34 % der Patienten unter Everolimus versus 9 % der Patienten unter Placebo progressionsfrei. Die Subgruppenanalyse zeigte einen konsistenten PFS-Vorteil für Alter, WHO-PS, vorangegangene Chemo-, SST-Analoga-Therapie und Grading. Die objektive Ansprechrates nach RECIST lag im Everolimus-Arm bei 5 % gegenüber 2 % im Placebo-Arm; die Mehrzahl der Patienten profitierte von einer Krankheitsstabilisierung (73 % vs. 51 %). Das mediane OS war in der Primäranalyse für keine der beiden Gruppen erreicht worden. In der finalen Überlebensanalyse 7 Jahre nach

Studienbeginn betrug es 44 Monate für Everolimus und 37,7 Monate für Placebo.²¹ Auch in dieser Studie ließ sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nicht nachweisen, von der Möglichkeit des Cross-overs war bei 85 % der Patienten der Placebo-Gruppe Gebrauch gemacht worden.²¹ Die RPSFT-Analyse (s. o.) unterstützte den OS-Vorteil mit 67,7 % gegenüber 55,6 % nach 2 Jahren.²¹

Die prospektiven Daten der deutschen Phase-IV-Studie (LEONIS) zeigten für Everolimus eine mit der Zulassungsstudie übereinstimmende Wirksamkeit.²² Eingeschlossen wurden 62 Patienten mit einem progredienten, fortgeschrittenen gut oder mäßig differenzierten PanNET, davon 20 Everolimus-naive und 42 Everolimus-vorbehandelte Patienten. Das mediane PFS betrug in der Gesamtkohorte 8,6 Monate, wobei die Everolimus-naiven Patienten mehr profitierten als die Everolimus-vorbehandelten (11,3 Monate vs. 7,2 Monate). Die objektive Ansprechrates betrug 12 % und die Krankheitskontrollrate 57 %.²²

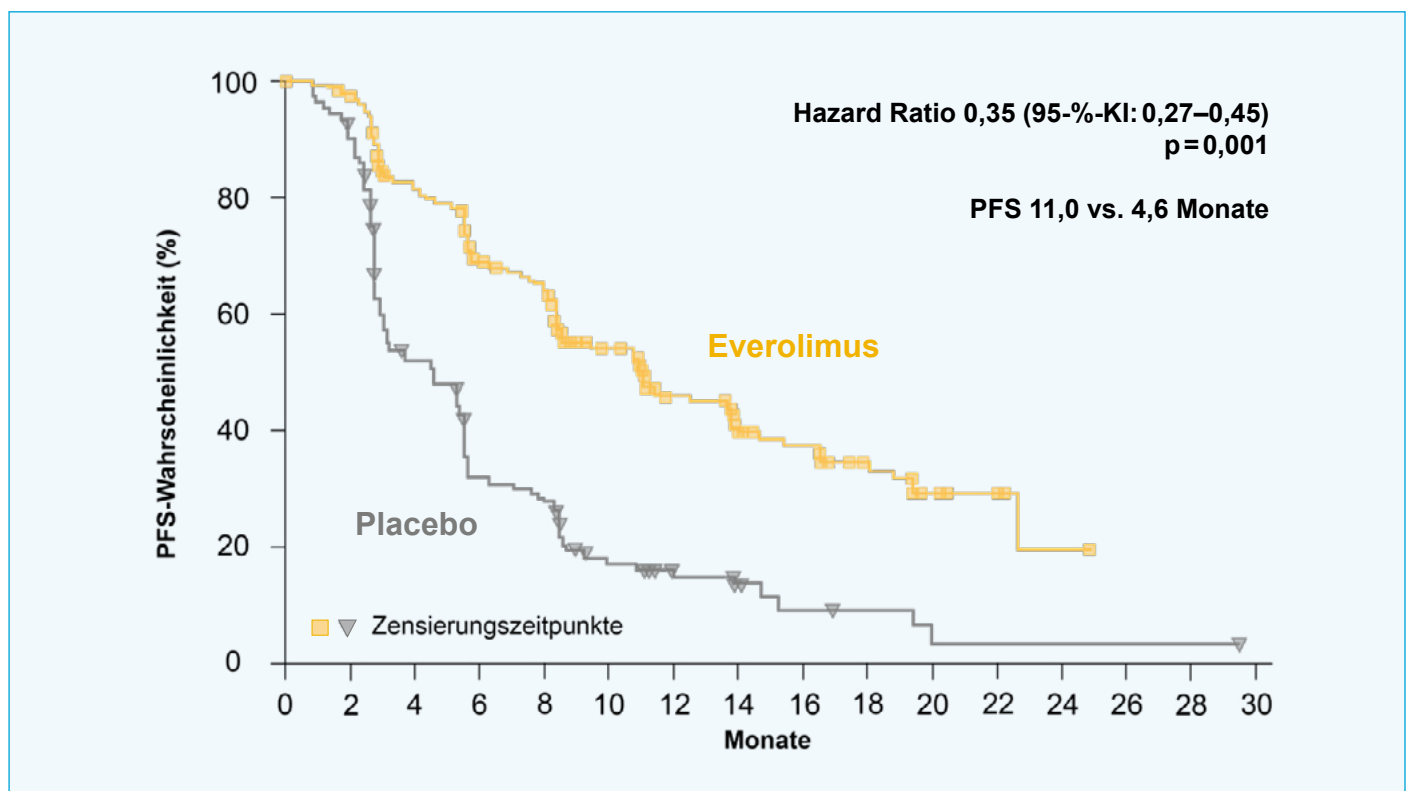


Abbildung 2: Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Everolimus in der RADIANT-3-Studie, mod. nach Yao et al. 2011.¹⁶

Lebensqualität unter Sunitinib und Everolimus

Bei der Auswahl der zielgerichteten Therapie muss neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit berücksichtigt werden, um den Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten. In historischen Kollektiven waren kaum Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PanNET-Patienten erhoben worden.

Im Rahmen der Sunitinib-Zulassungsstudie erfolgte erstmals bei PanNET-Patienten eine prospektive Evaluation der Lebensqualität mithilfe eines validierten Fragebogens (EORTC QLQ-C30 v.3.0).²³ Dabei zeigte sich über den gesamten Studienzeitraum ein mit Placebo vergleichbarer und konsistenter Erhalt der Lebensqualität – sowohl bei der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch bei den untersuchten funktionalen Bereichen (kognitive, emotionale, physische und soziale Komponente). Auch in Hinsicht auf Symptome wie Appetitlosigkeit, Obstipation, Dyspnoe, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Sunitinib und Placebo. Einzig Durchfälle als bekannte und in der Regel beherrschbare Nebenwirkung von Sunitinib waren signifikant

häufiger. Schlafstörungen wurden im Sunitinib-Arm ebenfalls etwas häufiger beobachtet. Unter Sunitinib dauerte es im Vergleich zu Placebo deutlich länger bis zur Verschlechterung der allgemeinen Lebensqualität (5,5 vs. 3,5 Monate) sowie des emotionalen (7,5 vs. 4,7 Monate) und körperlichen Befindens (5,5 vs. 3,5 Monate). Insgesamt beurteilten die Patienten ihre Lebensqualität während der Einnahme von Sunitinib als konsistent gleichbleibend (Abb. 3).

In der Zulassungsstudie von Everolimus wurde die Lebensqualität nicht untersucht. Entsprechende Daten gibt es aus der genannten deutschen nichtinterventionellen Studie²² und aus einem Expanded Access Programm (Phase-IIIb-Studie) mit 246 NET-Patienten, darunter 126 PanNET-Patienten.²⁴ In beiden Untersuchungen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe mehrerer Fragebögen erhoben (EORTC QLQ-C30 v.3.0, EORTC QLQ-G.I.NET21 und EQ-5D). Dabei zeigte sich das Nebenwirkungsprofil von Everolimus konsistent mit den vorangegangenen Untersuchungen, ohne die krankheitsbezogene Lebensqualität bei PanNET nachteilig zu beeinflussen.

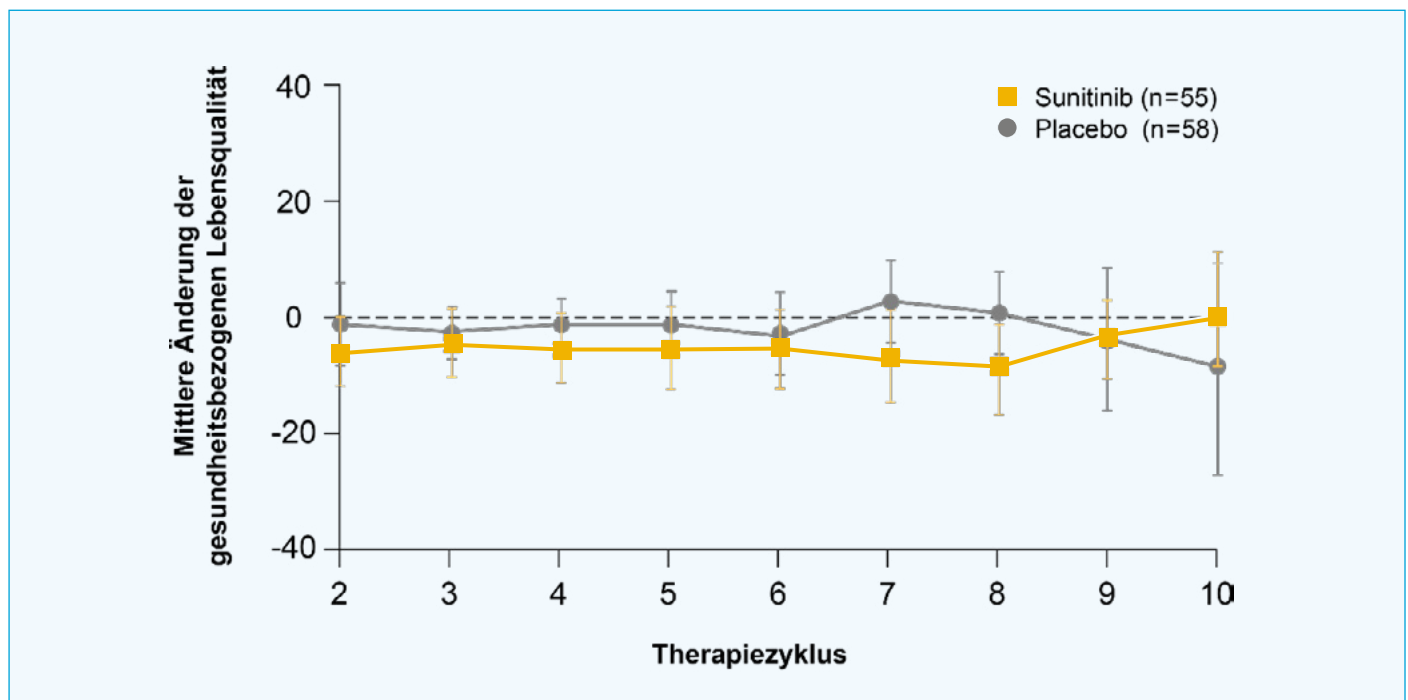


Abbildung 3: Sunitinib zeigte in der Zulassungsstudie eine konsistent stabile Lebensqualität über einen Behandlungszeitraum von 10 Zyklen (jeweils 4 Wochen), mod. nach Vinik et al. 2016.²³

Therapiemanagement unter Sunitinib und Everolimus

Im Rahmen der Therapiewahl und des klinischen Managements sind Unterschiede zwischen den beiden Substanzen in Bezug auf das Verträglichkeitsprofil zu beachten. In Tabelle 2 sind die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Sunitinib und Everolimus aus den PanNET-Zulassungsstudien gegenübergestellt.

Für die erfolgreiche Behandlung von PanNET mit zielgerichteten Therapien sind eine adäquate Dosis und eine möglichst lange, individuell sinnvolle Behandlungsdauer wichtige Faktoren. Dafür ist ein kontinuierliches Nebenwirkungsmanagement notwendig. An erster Stelle sollte die adäquate Behandlung einer Nebenwirkung unter Beibehaltung der aktuellen Therapie stehen. Ist die Supportivtherapie nicht

ausreichend, oder treten höhergradige Nebenwirkungen auf, können zusätzlich Dosisreduktionen oder Therapiepausen notwendig werden. Bei Sunitinib kann die Standarddosis bei PanNET von 37,5 mg täglich in 12,5-mg-Schritten angepasst werden, wobei die Tagesdosis von 50 mg nicht überschritten und von 25 mg nicht unterschritten werden darf.²⁵ Bei Everolimus kann die Standarddosis von 10 mg/Tag auf 5 mg/Tag reduziert werden.²⁶ Zusätzlich waren Therapiepausen in beiden Zulassungsstudien erlaubt. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Patientenaufklärung zur aktiven Förderung der Adhärenz zukommen. Dazu gehören klare Anweisungen zur Medikamenteneinnahme und Informationen über supportive Maßnahmen zur Prävention und Behandlung möglicher Nebenwirkungen.

Tabelle 2: Die häufigsten Nebenwirkungen von Sunitinib und Everolimus in den Phase-III-Studien bei PanNET, mod. nach Yao et al. 2011 und Raymond et al. 2011.^{16,17}

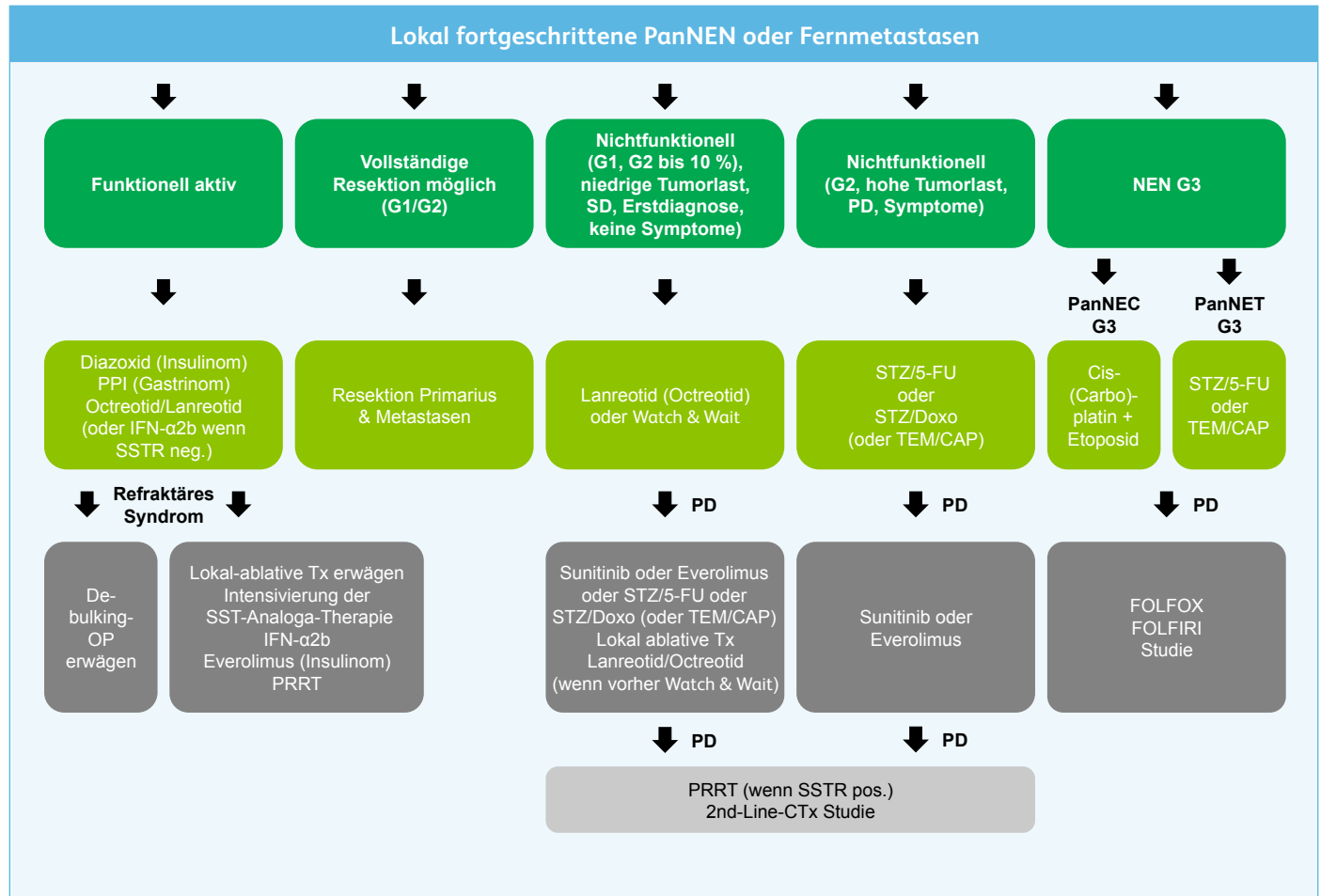
Therapieassoziierte Nebenwirkung	Sunitinib	Everolimus
Grad 3–4 (%)	Neutropenie (12)	Stomatitis (7)
	Hypertonie (10)	Anämie (6)
	Hand-Fuß-Syndrom (6)	Hyperglykämie (5)
	Bauchschmerzen (5)	Thrombozytopenie (4)
	Diarrhö (5)	Diarrhö (3)
Alle Grade (%)	Diarrhö (59)	Stomatitis (64)
	Übelkeit (45)	Rash (49)
	Asthenie (34)	Diarrhö (34)
	Erbrechen (34)	Fatigue (31)
	Fatigue (32)	Infektionen (23)
Patienten mit Dosisreduktionen	31 %	59 %
Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen	17 %	17 %

Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Für Patienten mit progredienten, metastasierten Somatostatin-rezeptor-positiven PanNET, die nicht auf eine Standardtherapie ansprechen, könnte die PRRT eine wirksame Option sein.⁵ Dabei erfolgt eine lokale Strahlentherapie direkt am Tumor über ein verabreichtes radioaktiv markiertes Somato-

statin-Analogon. Die Daten der NETTER-1-Studie zeigten bei Dünndarm-NET ein signifikant verlängertes PFS und OS im Vergleich zur Therapie mit hochdosierten SST-Analoga allein.²⁷ Patienten mit PanNET wurden jedoch nicht in dieser Studie untersucht.

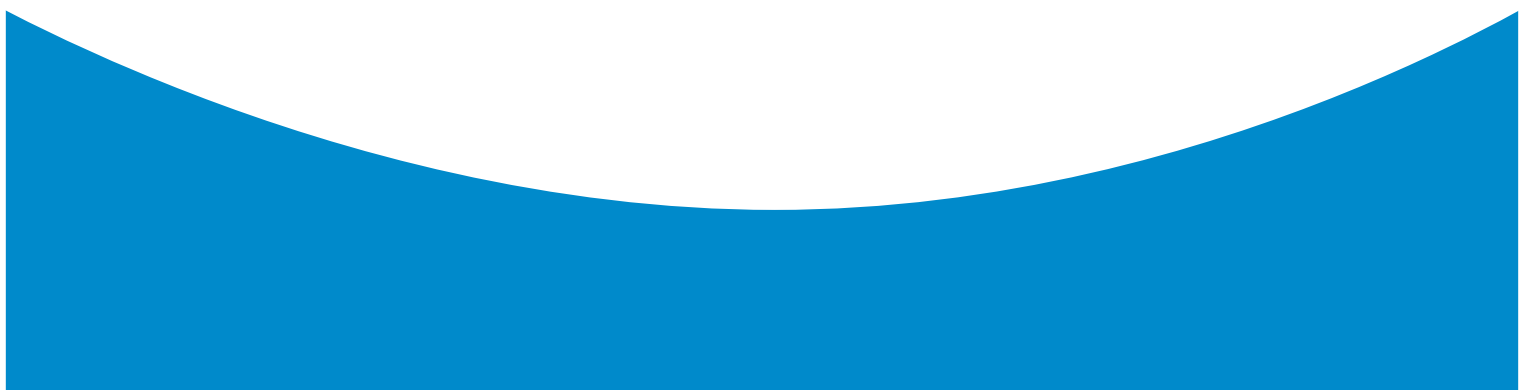
ENETS-Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenen PanNEN, mod. nach Pavel et al. 2016¹



Pan = Pankreas, **NEN** = neuroendokrine Neoplasien, **NEC** = neuroendokrine Karzinome, **NET** = neuroendokrine Tumoren, **SD** = stabile Erkrankung, **PD** = progressive Erkrankung, **PPI** = Protonenpumpenhemmer, **SSTR** = Somatostatin-Rezeptor, **STZ** = Streptozotocin, **5-FU** = 5-Fluorouracil, **Doxo** = Doxorubicin, **TEM** = Temozolomid, **CAP** = Capecitabin, **CTx** = Chemotherapie, **Tx** = Therapie, **SST** = Somatostatin, **PRRT** = Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

Fazit für die Praxis

In den letzten Jahren hat sich die Prognose für Patienten mit inoperablen metastasierten PanNET durch neu etablierte Strategien wie die zielgerichteten Therapien mit Sunitinib und Everolimus deutlich verbessert, sodass trotz fortgeschrittener Erkrankung in der Regel längere Überlebenszeiten bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität möglich sind. Voraussetzung dafür ist eine individuell für jeden Patienten zugeschnittene Therapieplanung in einem spezialisierten Tumorboard, bei dem alle relevanten Fachdisziplinen vertreten sind. Dabei müssen Begleiterkrankungen ebenso berücksichtigt werden wie die Verträglichkeit der Therapien. In diesem Zusammenhang spielt auch die Patientenaufklärung und ein aktives Nebenwirkungsmanagement eine entscheidende Rolle. Der Wirksamkeitsnachweis für Sunitinib und Everolimus erfolgte in randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien, sodass die zielgerichtete Therapie in dieser Indikation die Therapieform mit der höchsten Evidenz darstellt. Studien zum Wirksamkeitsvergleich mit anderen Therapieformen gibt es noch nicht. Sowohl Sunitinib als auch Everolimus verlängerten das PFS signifikant um jeweils mehr als das Doppelte und können allein oder in Kombination mit SST-Analoga eingesetzt werden.^{16,17} Für Sunitinib wurde außerdem in der Zulassungsstudie eine mit Placebo vergleichbar gute und stabile Lebensqualität gezeigt.²³



Literatur

1. Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):172–185
2. Lloyd RV et al. WHO classification of tumours of endocrine organs. 2014th ed. Lyon: IARC, 2017
3. Dasari A et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335–1342
4. Scherübl H et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol* 2013;19(47):9012–9019
5. Falconi M et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153–171
6. Begum N et al. [Neuroendocrine tumours of the GI tract – data from the German NET Registry]. *Zentralbl Chir* 2014;139(3):276–283
7. Keutgen XM et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016;159(1):311–318
8. Finkelstein P et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg* 2017;21(5):855–866
9. Bettini R et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150(1):75–82
10. Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):266–280
11. Modlin IM et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169–188
12. Caplin ME et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224–233
13. Pavel ME et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26(1):8–13
14. Strosberg JR et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268–275
15. Raymond E et al. Sunitinib paves the way for targeted therapies in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2009;4(4):253–254
16. Yao JC et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–523
17. Raymond E et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–513
18. Vinik A et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 2012;(Suppl 30):abstr 4118
19. Faivre S et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28(2):339–343
20. Raymond E et al. The efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. NANETS-Symposium 2016, Poster 151
21. Yao JC et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol* 2016;pii:JCO680702
22. Wiedenmann B et al. LEONIS: Long term everolimus observation non-interventional study in pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). ECC 2015, Abstr. 2347 und Poster P309
23. Vinik A et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results From an International Phase III Trial. *Target Oncol* 2016;11(6):815–824
24. Pavel M et al. Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus. *Target Oncol* 2016;11(5):667–675
25. Sutent® Fachinformation
26. Afinitor® Fachinformation
27. Strosberg J et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125–135