

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bei der Behandlung metastasierter neuroendokriner Tumoren

Für Ärzte und Fachpresse

Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) stellen eine klinisch und prognostisch heterogene Gruppe von Neoplasien dar. Sie entstammen neuralen oder endokrinen Zellen und können in fast allen Organen auftreten. Am häufigsten kommen sie als GEP-NET im Gastrointestinaltrakt vor. Aufgrund ihrer initialen Asymptomatik weisen Betroffene bei der Erstdiagnose häufig bereits Metastasen auf – im Fall von abdominalen Primärtumoren meist hepatisch.

NET werden durch das Grading- und Stagingssystem der WHO aus dem Jahr 2010¹ hinsichtlich ihres Differenzierungsgrades und ihres Proliferationsverhaltens in Grad 1 bis 3 klassifiziert.

Häufigkeit der Metastasierung in die Leber

Bei Erstdiagnose von NET weisen etwa 70 % der Betroffenen Metastasen in Lymphknoten oder Organen auf. Im Verlauf steigt der Anteil metastasierter NET auf 80 %. Bei den beiden häufigsten NET-Loki Pankreas und Ileum sind die Metastasierungsraten mit 84 % bzw. 96 % noch höher.

In über 60 % der Fälle metastasieren neuroendokrine Tumoren in die Leber, gleichzeitig sind Lymphknoten in über 75 % der Fälle befallen.²

Prognose bei mNET

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei nicht metastasierter Erkrankung ist mit 78 % und einer mittleren Überlebenszeit von 169 Monaten sehr gut. Patienten mit metastasierter Erkrankung haben eine wesentlich schlechtere, im Wesentlichen durch die Progression der Metastasen definierte Prognose.

¹ Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2010: 13-14.

² Wiedenmann, Bertram: Vortrag beim 10. Berliner Informationstag für Patienten zum Thema Neuroendokrine Tumorerkrankung, 19. November 2016. http://www.net-shg.de/pt_10_wiedenmann_neuroendokrine_tumoren.pdf

Zahlen zu neuroendokrinen Tumoren

Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland	ca. 2.000
standardisierte Erkrankungsrate ³	2,4 (Frauen), 2,5 (Männer)
Sterbefälle	keine validen Daten verfügbar
29-Jahres-Prävalenz	ca. 20.000
relative 5-Jahres-Überlebensrate	60-80 %
TxNxM1, davon Leberfiliae	46-93 %

Quelle: Niederle et al. 2010

Therapie von metastasierten neuroendokrinen Tumoren

Therapiestandards zur Bekämpfung des Primärtumors

Die chirurgische Resektion ist bei der Behandlung von neuroendokrinen G1- und G2-Tumoren die einzige kurative Option. Sie kommt jedoch primär nur bei 5–15 % der Patienten in Frage. Empfohlen wird die Entfernung eines R0-resektablen Primarius, wenn keine Fernmetastasen vorliegen.

Im Falle von fernmetastasierten NET gibt es keine Evidenz für einen Überlebens- oder Lebensqualitätsvorteil der Resektion eines asymptomatischen Primärtumors.

Therapie neuroendokriner Leberfiliae

In fortgeschrittenen, überwiegend hepatisch metastasierten Stadien finden zunehmend palliative, lokal-ablative Behandlungsverfahren wie die Transarterielle Embolisation (TAE), die konventionelle Transarterielle Chemoembolisation (cTACE), die Applikation von Drug Eluting Beads (DEB-TACE) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) Anwendung. Eine SIRT kommt dabei insbesondere bei auf die Leber beschränkten Erkrankungen oder prädominanter Lebermetastasierung in Frage.

Es gibt aktuell keine Evidenz für eine Überlegenheit eines bestimmten lokal-ablativen Verfahrens über ein anderes. Auch die Überlegenheit der Metastasenchirurgie von neuroendokrinen Leberfiliae gegenüber den lokal-ablativen Verfahren ist nicht belegt.⁴

³ Daten für das Jahr 2005, je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard.
Quelle: Niederle et al. *Endocrine Rev Cancer*. 2010; 17:909-18 (für Österreich).

⁴ Lesurtel M et al., *HPB*. 2015; 17:17–22.

Aufgrund des hohen Komplexitätsgrades der Tumorentitäten ist die bestmögliche Behandlungsstrategie für jeden Patienten individuell im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards festzulegen.

Rolle der SIRT bei der Behandlung von NET laut aktueller Studienlage

Die SIRT kann die Prognose und die Lebensqualität für Patienten mit in die Leber metastasierten NET verbessern. Klinische Phase-II-Studien belegen die Effektivität der SIRT in Bezug auf Tumorremission oder Stabilisierung der Erkrankung. So untersuchte eine prospektive Studie 34 Patienten mit progredienten, nicht resektablen Lebermetastasen auf die Wirksamkeit der SIRT als Firstline-Therapie in Kombination mit einer systemischen Infusion von 5FU.⁵ Neben einer Verbesserung der tumorassoziierten Symptome bei der Hälfte der Patienten konnte bei 18 % ein vollständiges und bei 32 % ein partielles Therapieansprechen erzielt werden. Bei 15 % der Patienten führte die SIRT zu einer Stabilisierung der Erkrankung. Das mediane Überleben nach 35 Monaten betrug fast 60 %.

Die größte, allerdings retrospektive, multizentrische Studie zur SIRT bei mNET schloss 148 stark vorbehandelte Patienten ein, die nicht resezierbare NET-Lebermetastasen aufwiesen.⁶ Sie zeigte, dass SIRT bei 2,7 % der Patienten zu einem vollständigem, bei 60,5 % zu einem partiellen Ansprechen und bei 22,7 % zu einer Stabilisierung der Erkrankung führen konnte. Die mediane Überlebenszeit betrug 70 Monate. Die Datenlage zum Langzeitüberleben nach SIRT ist relativ dünn (meist kleine Patientengruppen, nur wenige prospektive Daten). Die verfügbaren Studien zeigen Dreijahres-Überlebensraten zwischen 45 und 57 %.^{7 8} Eine weitere Studie konnte ein Fünfjahres-Gesamtüberleben nach SIRT von 46 % erreichen.⁹

Erste retrospektive, nicht-randomisierte Untersuchungen an kleineren Patientenkollektiven zeigen darüber hinaus, dass die SIRT alternativ zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) in der First- und Secondline-Therapie inoperabler mNET (G1/G2) eingesetzt werden und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur TACE verdoppeln kann.¹⁰ Auch nach bereits durchgeführter peptidrezeptorvermittelter Radionuklidtherapie (PRRT) in der Vorgeschichte erscheint ein sicherer und erfolgreicher

⁵ King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, Morris DL: Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113:921.

⁶ Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271–9

⁷ King J et al. *Cancer*. 2008; 113:921-929.

⁸ Kennedy AS, Dezarn W, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31:271–279

⁹ Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghmai V, Gates VL, Atassi B, Newman S, Omary RA, Benson AB 3rd, Salem R. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1; 83(3):887-94.

¹⁰ Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Höffken H, Gress TM, Arnold R, Klose KJ, Wagner HJ. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009; 79(3):137-142.

Einsatz der SIRT möglich, wie in einer weiteren retrospektiven Untersuchung gezeigt werden konnte.¹¹ Entscheidend ist, dass die SIRT auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden kann.

Die Radioembolisation weist eine hohe Rate an Tumor- und Symptomkontrolle^{12 13} auf und kann auch bei stark befallener Leber noch eingesetzt werden. In speziellen Situationen ist ihr Einsatz als Upfront-Verfahren möglich, meist werden progrediente Patienten jedoch nach multiplen Vortherapien mit einer SIRT behandelt. In weiteren Studien muss ihr Einsatz als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieoptionen überprüft werden.

Rolle der SIRT bei der Behandlung von mNET laut aktuellen Leitlinien

Die Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge gastroenteropankreatischer Neoplasien (GEP-NET) werden regelmäßig durch die europäische Fachgesellschaft für Neuroendokrine Tumoren (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) publiziert.

Sie geben vor, dass lokal-ablative Verfahren wie die SIRT im Falle einer leberdominanten oder liver-only-Metastasierung und bei Versagen der systemischen Therapie angewandt werden können.

Im Falle von somatostatinrezeptorpositiven Metastasen soll der Peptidrezeptorradiotherapie (PRRT) der Vorzug gegeben werden.¹⁴ Der Stellenwert der SIRT als Zweit- oder Drittlinientherapie hängt von der Prognose und Leberfunktion des individuellen NET-Patienten ab. Die SIRT soll nicht mit PRRT oder TAE/TACE kombiniert werden.

Die folgenden Richtlinien behandeln neue, europaweit zugelassene molekular-zielgerichtete Therapien für das Management von Metastasen. Zudem definieren sie die Rollen von Chirurgie, lokal-ablativen Verfahren, sowie Bildgebung und Pathologie.

- Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. (Kennedy et al. *HPB (Oxford)*. 2015; 17:29-37)
- Canadian evidence-based consensus on NET. (S. Singh et al. *Cancer Treatment Reviews*. 2016; 47: 32–45)
- Recommendations of the working group on neuroendocrine liver metastases. (Frilling et al. *Lancet Oncol*. 2014 Jan; 15(1):e8-21.)
- Deutsche S2k-Leitlinie, in Vorbereitung.

¹¹ Saxena A et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg*. 2010 May; 251(5):910-6.

¹² Yuhsin V. Wu et al. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (suppl 4; abstr 300).

¹³ Ezziddin et al., *J Nucl Med*. 2012; 53:1663-9.

¹⁴ NETTER-1 trial: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076709>

Literatur zur Studienlage der SIRT bei mNET

Kennedy AS, Dezarn W, McNeillie P et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90y-microspheres: Early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31:271–279.

Cao CQ, Yan TD, Bester L et al. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg*. 2010; 97:537–543.

Fan K et al. Neuroendocrine tumor liver metastases treated with yttrium-90 radioembolization. *Contemporary Clinical Trials*. 2016; 50:143-49.

King J, Quinn R, Glenn D et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008; 113:921–929.

Loree J et al. Case Report of Cirrhosis following Yttrium-90 Radioembolization for Pancreatic Neuroendocrine Liver Metastases. *Case Rep Oncol*. 2016; 9:76-82.

Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012 April; 35(2):334-42.

Saxena A et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg*. 2010 May; 251(5):910-6.