



Pankreastumore und die Endokrinologie

Zwischen angepasster Insulintherapie und seltenen Tumoren

Patienten mit pankreatoprivem Diabetes mellitus nach Pankreasresektion brauchen eine aggressive Insulin-Therapie. Da die Regulation über das Glukagon fehlt, eine Restfunktion der Beta-Zellen für den basalen Insulinbedarf aber häufig besteht, ist das kurzwirksame Essens-Insulin anstelle einer Langzeit-Insulin-Therapie zu bevorzugen. Neuroendokrine Tumore sind nur durch die Chirurgie kurativ behandelbar. Andere Therapiemodalitäten können zu einer Stabilisierung führen, sind aber in jedem Fall interdisziplinär abzusprechen.

Als Subspezialisten sind die Diabetologen/Endokrinologen bei Patienten mit Pankreastumoren oft auf zwei Gebieten gefordert:

1. Durch die Resektion des Pankreas verliert der Patient häufig einen signifikanten Anteil seiner Inselzellmasse mit konsekutivem Auftreten eines pankreatopriven Diabetes mellitus.
2. Auf der anderen Seite gibt es seltene Tumoren des endokrinen Pankreas, sog. Neuroendokrine Tumoren (NET). Diese sind vereinzelt funktionell aktiv und sezernieren mit entsprechenden klinischen Symptomen unreguliert Hormone, häufiger aber funktionell inaktiv, maligne oder benigne.

Pankreatopriver Diabetes mellitus

Das Auftreten eines pankreatopriven Diabetes mellitus hängt im Wesentlichen vom Ausmass der Resektion ab. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass ein pankreatopriver Diabetes mellitus bei einem ca. 70–80%igen Verlust an Beta-Zellen manifest wird. Bei einer gleichzeitig bestehenden Insulin-Resistenz mit entsprechender Beta-Zell-Dysfunktion – was nicht selten vorkommt – kann eine diabetische Stoffwechsellaage auch schon früher auftreten. Zwei Aspekte scheinen mir bei der Therapie wichtig:

1. Patienten mit Pankreastumoren sind vor und nach der Operation häufig extrem katabol, was sich klinisch durch eine signifikante Körpergewichtsabnahme bemerkbar macht. Insulin ist das wahrscheinlich wichtigste anabole Hormon und wird deshalb auch auf der Dopingliste der World Anti-Doping Agency (WADA) aufgeführt. Insulin reguliert nicht nur den Kohlenhydratstoffwechsel, sondern hemmt auch den Abbau der Muskel- und Fettmasse. Die Messung der Glucosekonzentration im Blut spiegelt dabei die Insulin-Wirkung am Zielgewebe (i.e.

Muskel, Fett, Leber) wider. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei normalem Blutzucker Eiweiss- und Fettstoffwechsel ebenfalls im Gleichgewicht sind. Aus vorwiegend anti-katabolem Grund drängt sich eine aggressive Insulin-Therapie im postoperativen Verlauf auf.

2. In Bezug auf die therapeutischen Modalitäten ist der pankreatoprive Diabetes mellitus dadurch charakterisiert, dass ein wichtiges Gegenregulationshormon, das Glukagon, ebenfalls fehlt. Dies muss im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden. Gleichzeitig besteht häufig noch eine Restfunktion der Beta-Zellen, welche für den basalen Insulinbedarf ausreicht (Insulinbedarf im nüchternen Zustand, z.B. während der Nacht). Im Allgemeinen sind wir deshalb bei diesen Patienten zurückhaltend mit Langzeit-Insulin und bevorzugen kurzwirksames Essens-Insulin. Dieses Schema hat den Vorteil, dass es sehr flexibel angewendet werden kann (Insulin nur bei Einnahme von Nahrung), bedingt aber eine entsprechende Schulung des Patienten (Ernährungskennntnisse und Blutzucker-Selbstmessung).

Neuroendokrine Tumoren

Häufigster Tumor der Inselzelle ist der gut differenzierte, nicht funktionelle Neuroendokrine Tumor (NET, siehe Abbildung). Oft werden diese Tumoren erst durch die Tumormasse symptomatisch und werden dementsprechend in bereits fortgeschrittenem Stadium, nicht selten mit Lebermetastasen diagnostiziert. Ein Charakteristikum dieser Tumoren – wie im Übrigen vieler NET des gastrointestinalen Trakts – ist, dass sie viele und homogen verteilte Somatostatin-Rezeptoren aufweisen. Ihre spezielle Eigenschaft wird diagnostisch ausgenutzt durch den sog. Octreoscan. Dabei wird Octreotid (ein Somatostatin-Analogon) mit dem Radioisotopen Indium111 liiert. Diese nuklearmedizinische

Abklärung kann die Ausdehnung des Tumors erfassen und gleichzeitig in vivo das Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptoren dokumentieren. Therapeutisch kann die Eigenschaft durch die Applikation eines langwirksamen Somatostatin-Analogs (Sandostatin LAR®, i.m. Injektion alle 3–4 Wochen) ausgenutzt werden. Diese Therapie ist insbesondere bei funktionellen NET des Pankreas zugelassen (z.B. VIPom oder malignem Insulinom) und sehr wirksam. Eine etwas spärlich dokumentierte, aber im Allgemeinen sehr gut verträgliche Therapie stellt das sog. Yttrium90-DOTATOC dar. Sie wird nur an wenigen Orten durchgeführt (in der Schweiz am Universitätsspital Basel). Dabei wird wiederum Octreotid mit dem Radioisotop Yttrium90 oder Lutetium177 mittels eines Chelators (DOTA) verbunden. Die Verabreichung des Moleküls führt zu einer Bindung am Somatostatin-Rezeptor und so zu einer lokalisierten Strahlen-Therapie. Im Unterschied zu NET des Dün- und Dickdarms sprechen NET des Pankreas in ca. 20–40% auf eine systemische Chemotherapie an. Ebenso haben lokal interventionelle Methoden (Chemoembolisation von Lebermetastasen) ihren festen Platz im Therapiekonzept dieser Tumoren. Neuere Moleküle (Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Antagonisten) werden aktuell in klinischen Studien evaluiert. All diese Massnahmen führen in den seltensten Fällen zu einer vollständigen Remission, aber doch in ca. 60–75% der Fälle zu einer vorübergehenden Stabilisierung. Sie kann Monate, teilweise über Jahre andauern,

was die relativ gute Prognose von ca 60–70% 5-Jahres-Überleben dieser Patienten bestätigt.

Wichtig zu wissen ist, dass eine Heilung der Tumorkrankheit zum aktuellen Zeitpunkt nur durch eine vollständige chirurgische Resektion erfolgen kann. Diese muss zu Beginn, aber auch im Verlauf der Krankheit wenn immer möglich angestrebt werden. Deshalb sollten diese Patienten an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, damit die optimale Therapiemodalität empfohlen werden kann.

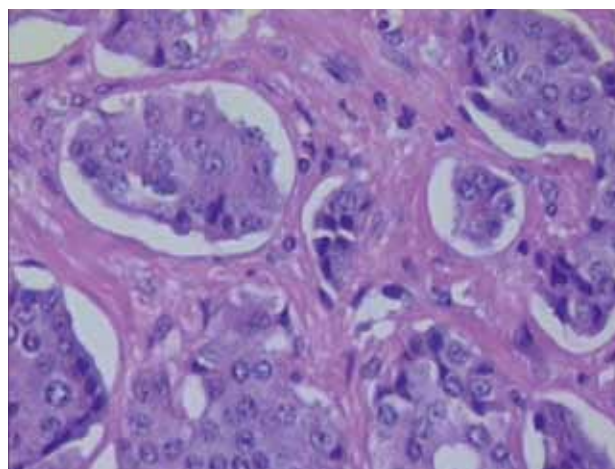


Abb.: Histologie eines gut differenzierten neuroendokrinen Tumors (NET) des Pankreas

Fallbeschreibung zum Titelbild:

Das MRI stammt von einer 66jährigen Patientin, die aufgrund von seit mehreren Jahren bestehenden rezidivierenden Schmerzen im Bereich des gesamten Abdomens in unserer Universitätsklinik vorgestellt wurde. Bereits zuvor waren in Regional- und Privatspitälern diverse bildgebende Untersuchungen durchgeführt worden. Alle hatten multiple zystische Raumforderungen im Bereich des Pankreas gezeigt. Wiederholt waren Zystenpunktionen erfolgt, anschliessend kam es jeweils zu einer kurzfristigen Besserung der Symptomatik. Zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Sprechstunde klagte die Patientin zudem über eine zunehmende Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Steatorrhoe. Laborchemisch fanden sich keinerlei Auffälligkeiten. In der Feinnadelpunktion konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden. (Auflösung auf Seite 11)



Endosonographie-Befund der Patientin