

Zertifizierte  
Onlinefortbildung  
**Symptomatik  
und Diagnostik  
neuroendokriner  
Tumoren**

 NOVARTIS

**Sichern Sie  
sich 4-CME-  
Punkte!**



[https://cme.medlearning.de/novartisoncology/  
neuroendokrine\\_tumoren\\_api\\_rez/index.htm](https://cme.medlearning.de/novartisoncology/neuroendokrine_tumoren_api_rez/index.htm)

# Symptomatik und Diagnostik neuroendokriner Tumoren

---

Dr. med. Jörg-Dietrich Neumann,  
Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen, Medizinische Klinik – Onkologische Tagesklinik

VNR: 2760909008467080018 | Gültigkeitsdauer: 04.03.2019 bis 04.03.2020

## 1. Einführung

Neuroendokrine Tumoren (NET), auch neuroendokrine Neoplasien (NEN) genannt, sind seltene und heterogene Tumoren, die häufig erst diagnostiziert werden, wenn eine Metastasierung bereits erfolgt ist. NET entstehen aus Stammzellen des diffusen neuroendokrinen Systems und besitzen die Fähigkeit, Hormone zu produzieren und auszuschütten. Die meisten NET entwickeln sich sporadisch, sie können aber auch erblich bedingt auftreten. Während der Großteil der NET hormoninaktiv ist und als Zufallsbefund oder aufgrund einer vorliegenden Schmerzsymptomatik diagnostiziert wird, lösen funktionell aktive

Tumoren charakteristische Hormonsyndrome wie z. B. das Karzinoid-, Zollinger-Ellison- oder Insulinom-Syndrom aus, die von unspezifischen Beschwerden begleitet werden. Durch die klinische Heterogenität der Tumoren und das seltene Vorkommen stellt die Diagnose von NET eine große Herausforderung dar.

Schwerpunkt dieses CME-Moduls ist die Diagnostik einschließlich der Klassifikation und Symptomatik von NET, um eine frühzeitige Diagnose und adäquate Behandlung der Patienten zu ermöglichen.

## 2. Ätiologie und Epidemiologie

NET liegen keine klassischen Treibermutationen wie z. B. BRCA (*Breast Cancer Gene*), c-myc, BRAF (*Rapidly Growing Fibrosarcoma Type B*) etc. zugrunde. Bislang ist die Ursache für die Entstehung weitestgehend unbekannt und der Großteil der NET entwickelt sich sporadisch. Im Rahmen von hereditären Syndromen, insbesondere der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1), aber auch der tuberösen Sklerose, dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder der Neurofibromatose, können NET jedoch auch erblich bedingt auftreten [Oberg 2013].

In den letzten Jahrzehnten wurde für NET eine steigende Inzidenz beobachtet, was möglicherweise hauptsächlich auf eine bessere Diagnostik und Früherkennung zurückzuführen ist. Während 1973 in den USA die Inzidenz noch auf 1,09/100.000 geschätzt wurde, lag diese 2004 bereits bei 5,25/100.000 [Yao et al. 2008]. NET können in jedem Alter auftreten, meist erfolgt die Diagnosestellung jedoch im höheren Alter. In Deutschland sind NET-Patienten bei Erstdiagnose im Median 59 Jahre alt und es wird geschätzt, dass pro Jahr etwa 1.600–3.200 Neuerkrankungen auftreten [Begum et al. 2017].

### 3. Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren

NET bilden eine sehr heterogene Tumorgruppe und können in jedem Organ auftreten. Vorzugsweise entwickeln sie sich jedoch im gastroenteropankreatischen System und in der Lunge. Laut den Daten des deutschen NET-Registers ist der Primärtumor von NET-Patienten am häufigsten im Pankreas (34,2 %) oder im Dünndarm (25,8 %) lokalisiert, während 12,6 % der NET-Patienten einen Tumor mit unklarem Primarius aufweisen. In 12 % der Fälle liegt die Primärtumorlokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen [6,5 %], Duodenum [4,8 %], Ösophagus [0,7 %]), bei 6,9 % im Dickdarm und bei 3,7 % im Appendix [Begum et al. 2014]. Der Anteil der Lungen-NET ist im deutschen NET-Register mit 3,5 % deutlich unterrepräsentiert und entspricht nicht dem realen Vorkommen (Abbildung 1) [Begum et al. 2014]. Tatsächlich liegt der Anteil der in der Lunge lokalisierten NET bei etwa 25–30 % [Modlin und Sandor 1997, Taal und Visser 2004, Yao et al. 2008].

Das biologische Verhalten von NET ist nicht homogen und reicht von (gut differenzierten) NET mit geringem Malignitätspotenzial bis zu (gering differenzierten) neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit aggressivem Verlauf und sehr ungünstiger Prognose. Das maligne Potenzial von NET

nimmt meist mit zunehmender Primärtumorgröße und funktioneller Aktivität zu. Dementsprechend ist der Großteil der Tumoren <2 cm weniger maligne, mit Ausnahme duodenaler Gastrinome und NET des distalen Jejunum und Ileum, die bereits bei einer Größe von wenigen Millimetern Lymphknotenmetastasen aufweisen können [Rinke und Arnold 2014].

Das klinische Bild wird von der Primärtumorlokalisation, dem Tumorstadium bei Erstdiagnose, der Wachstumsgeschwindigkeit (proliferative Aktivität) und der endokrinen Symptomatik bestimmt.

#### 3.1 Klassifikationen und Symptomatik

Durch die Heterogenität der Tumorgruppe hat sich die Nomenklatur und Klassifikation für NET im Laufe der letzten Jahrzehnte stark gewandelt. Nachdem die WHO im Jahr 2000 eine an die klinischen Bedürfnisse angepasste Klassifikation veröffentlicht hat [Klöpffel et al. 2004, Solcia et al. 2000], schlug die *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) für NET des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas ein proliferationsbasiertes Grading sowie eine TNM-Klassifikation (Staging) vor [Klöpffel et al. 2009, Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007]. Dadurch war nachfolgend eine einheitliche und vereinfachte histopathologische Diagnostik und prognostische Stratifizierung von NET möglich [Pape et al. 2008].

##### 3.1.1 Proliferationsbasiertes Grading und TNM-Klassifikation

Die derzeitige WHO-Klassifikation berücksichtigt die variable Biologie der NET und NEC und unterteilt diese nach Proliferationsverhalten (Abbildung 2) [Bosman et al. 2010]. Als Proliferationsmarker wird dabei das Protein Ki-67 genutzt, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus gebildet wird und sich während der Mitose an den Chromosomen anlagert [Scholzen und Gerdes 2000]. Zur Bestimmung des Ki-67-Index sollten optimalerweise 2.000 Zellen im „Hot Spot“ des Ki-67-positiven Tumors ausgewertet werden [Rindi et al. 2006]. Während G1-Tumoren mit einem Ki-67-Index von  $\leq 2$  % sehr niedrig

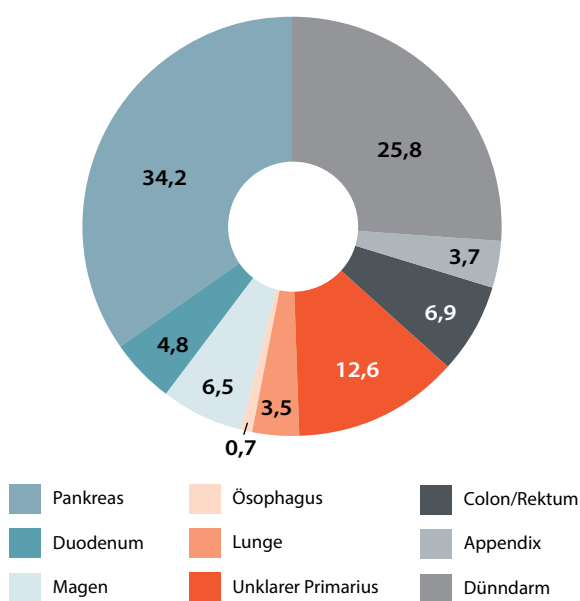
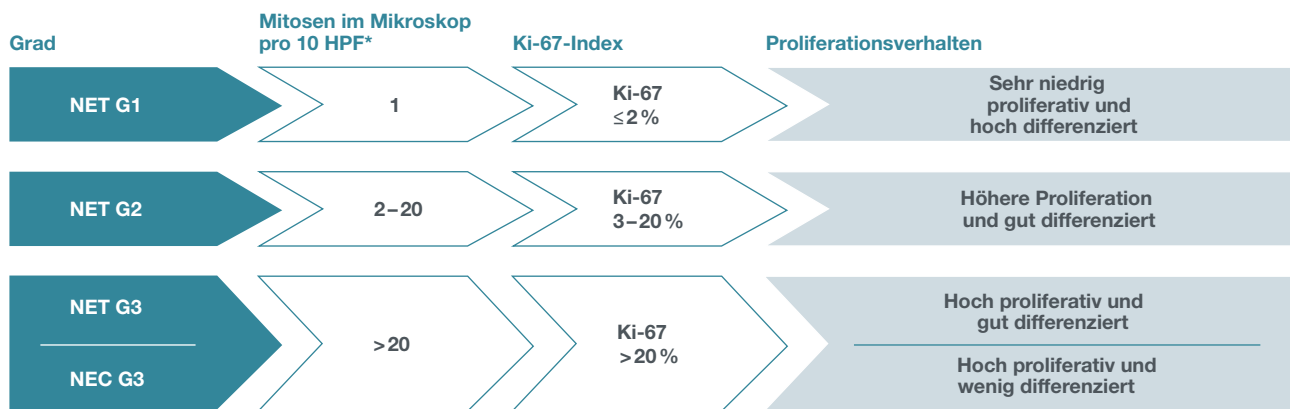


Abbildung 1: Lokalisation von Primärtumoren laut dem NET-Register; modifiziert nach [Begum et al. 2014].



\* HPF (High-Power Field) = Hauptgesichtsfeld, der durch ein Mikroskop sichtbare Ausschnitt eines Präparats bei insgesamt 400-facher Vergrößerung

Abbildung 2: Klassifikation von NET nach Proliferationsverhalten; modifiziert nach [Bosman et al. 2010, Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007].

proliferativ und immer gut differenziert sind, weisen G2-Tumoren eine gute Differenzierung und eine höhere Proliferation auf (Ki-67-Index von 3–20 %). G3-NET sind hoch proliferativ (Ki-67-Index von >20 %) und teilweise gut differenziert. Liegt jedoch eine schlechte Differenzierung vor und sind die Tumoren klein- oder großzellig, spricht man von einem G3-NEC.

Das proliferationsbasierte Grading korreliert dabei mit der Prognose. Patienten mit G1-Tumoren zeigen ein besseres Überleben als Patienten mit G2- oder G3-Tumoren. Für NEC liegt zu meist eine sehr schlechte Prognose vor. Auch bezüglich der Therapiewahl spielt das Grading des Tumors eine Rolle [Pape et al. 2008].

Die von der ENETS vorgeschlagene TNM-Klassifikation (Staging) beruht auf bildgebenden Verfahren (Ultraschall, Computertomographie

[CT], Magnetresonanztomographie [MRT], 68Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-PET [PET: Positronen-Emissions-Tomographie], Endoskopie, endoskopischem Ultraschall) oder dem operativen Befund mit Bestimmung von Biomarkern (z. B. Chromogranin A). Die T-Stadien unterscheiden sich dabei abhängig von der Tumorlokalisierung [Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007]. Wie das Tumor-Grading ist auch das Staging von erheblicher prognostischer Bedeutung und beeinflusst die Therapiewahl [Pape et al. 2008].

### 3.1.2 Symptomatik von NET

Die Symptome funktionell aktiver Tumoren sind Folge der unkontrollierten Ausschüttung der im Primärtumor oder den Metastasen produzierten Hormone (Tabelle 1). Das deutsche NET-Register beziffert die Patienten mit funktionell aktiven Tumoren auf 46,7 % mit den folgenden

Tabelle 1: Leitsymptome ausgewählter neuroendokriner Syndrome/Tumoren; modifiziert nach [Jann et al. 2017, Rinke und Gress 2010].

Syndrom/Tumor	Sezernierte(s) Hormon(e)	Primärtumorlokalisierung	Leitsymptome
(Klassisches) Karzinoid-Syndrom	Serotonin	Dünndarm (v. a. Ileum), Bronchialsystem, Pankreas (selten), Rektum (selten)	Flush, Diarrhö, rezidivierende, krampfartige Bauchschmerzen, Karzinoid-Herzerkrankung
Insulinom	Insulin	Pankreas	Whipple-Trias: Symptome der Neurohypoglykämie, niedriger Blutzucker, Rückbildung nach Glukosezufuhr
Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Duodenum, Pankreas	Abdominalschmerzen bei peptischen Ulzerationen, Refluxbeschwerden und Diarrhö
Verner-Morrison-Syndrom	VIP	Pankreas	Exzessive Diarrhöen, Hypokaliämie, Achlorhydrie, gelegentlich Flush
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Gewichtsverlust, Hautausschlag (nekrolytisches migratorisches Erythem), Diabetes mellitus
GHRHom	GHRH	Pankreas, Bronchialsystem	Ektopes Akromegalie-Syndrom
ACTHom	ACTH	Bronchialsystem, Thymus, Pankreas (selten)	Ektopes Cushing-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Duodenum	Hyperglykämie, Gallensteine, Steatorrhö, Diarrhö, Diabetes mellitus und Gewichtsverlust

**Tabelle 2:** Inzidenzen ausgewählter neuroendokriner Syndrome/Tumoren; modifiziert nach [Halfdanarson et al. 2008, Ito et al. 2012, Spitzweg und Goke 2002].

Syndrom/Tumor	Inzidenz
Karzinoid-Syndrom	0,5–2/100.000
Insulinom	0,1–3/100.000
Gastrinom/Zollinger-Ellison-Syndrom	0,5–1,5/1.000.000
Glukagonom	0,01–0,1/100.000
Verner-Morrison-Syndrom	0,05–0,2/100.000

Syndromen: Karzinoid-Syndrom (40,7 %), Insulinom (37,8 %), Zollinger-Ellison-Syndrom (15,2 %), Glukagonom-Syndrom (3,7 %), Verner-Morrison-Syndrom (1,9 %) und Somatostatinom-Syndrom (0,5 %) [Begum et al. 2017]. Die Inzidenzen für ausgewählte neuroendokrine Syndrome/Tumoren sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Häufige Symptome bei Vorliegen von NET sind unspezifische Beschwerden wie Diarrhö, anfallsartige Hautrötungen (Flushs, vor allem im Gesicht), Atembeschwerden, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Blähungen, während manche Betroffene auch symptomlos sind. Da viele der Symptome auch bei anderen Erkrankungen wie Reizdarm-Syndrom, Morbus Crohn, peptische Ulzera, Gastritis, Asthma, Blutzucker-, Blutdruckproblemen oder während der Menopause auftreten können, sollte zunächst eine gründliche, differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen.

### Karzinoid-Syndrom

Beim Karzinoid-Syndrom produzieren NET, insbesondere die des Dünndarms, Serotonin, aber auch Tachykinine, Bradykinine und Histamine und setzen diese in großen Mengen frei. Das ausgeschüttete Serotonin wird nachfolgend in der Leber zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) metabolisiert, die in der Diagnostik als Biomarker genutzt wird. Zu den Leitsymptomen des Karzinoid-Syndroms zählen Diarrhö, krampfartige Bauchschmerzen und Flushs.

Etwa 40–50 % der NET-Patienten, die ein Karzinoid-Syndrom aufweisen, entwickeln eine Karzinoid-Herzerkrankung [de Herder 2005, Plöckinger et al. 2009]. Die Höhe des Serotoninspiegels korreliert dabei mit dem Risiko für das Auftreten einer Karzinoid-Herzerkrankung. Häufig manifestiert sich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz gefolgt von der Pulmonalklappenstenose und

klinisch liegen Zeichen für Rechtsherzinsuffizienz vor [Moller et al. 2003]. Das Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung hat einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und die Mortalität der Patienten, jedoch sind derzeit keine aktuellen Daten verfügbar. Eine Studie aus dem Jahr 1993 bezifferte das mittlere Überleben der Patienten mit Karzinoid-Syndrom auf 4,6 Jahre, während es bei Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung bei lediglich 1,6 Jahren lag [Pellikka et al. 1993]. Nachfolgend scheint sich das Überleben der Patienten mit einer Karzinoid-Herzerkrankung jedoch u. a. durch den Einsatz von Klappenersatzoperationen verbessert zu haben [Moller et al. 2005].

Ein Großteil der Patienten mit Karzinoid-Syndrom stellt sich beim Allgemeinmediziner mit unspezifisch erscheinenden rezidivierenden, krampfartigen Bauchschmerzen vor. Diese werden nicht durch eine tumorbedingte Darmobstruktion verursacht, sondern treten infolge einer auch im CT oder MRT sichtbaren Raffung des Mesenteriums („desmoplastische Reaktion“) durch die autokrine Freisetzung von Tumorprodukten auf. Durch die Raffung kann es zu einer Darmwandischämie und zu Schmerzen, insbesondere nach Nahrungsaufnahme, kommen [Arnold et al. 2004].

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik des Karzinoid-Syndroms mit gelegentlich auftretenden Abdominalschmerzen, Flushs und Veränderungen im Stuhlverhalten wird der Hormonexzess häufig erst diagnostiziert, wenn eine Metastasierung bereits erfolgt ist und/oder wenn die Patienten bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz entwickelt haben [Arnold et al. 2004, Vinik et al. 1989].

### Insulinom

Die häufigsten funktionell aktiven Tumoren des Pankreas sind Insulinome. Diese sind in etwa 95 % der Fälle benigne und weisen eine kleine Primärtumorgroße auf. Durch eine unkontrollierte und übermäßige Ausschüttung von Insulin treten als Leitsymptome Hypoglykämiesymptome auf. Durch das Auftreten einer Neuroglykopenie können dabei Kopfschmerzen, Diplopie, Sehstörungen, Verwirrtheit, Schwindel, Lethargie und in seltenen Fällen auch Krampfanfälle oder

Koma auftreten. Zugleich können auch Schweißausbrüche, Schwäche, Tremor, Hungergefühl, Hitzegefühl, Übelkeit oder Palpitationen vorliegen [Rinke und Gress 2010].

### Hypergastrinämie/Zollinger-Ellison-Syndrom

Bei der Hypergastrinämie tritt eine übermäßige Sekretion von Magensäure auf. Dadurch bedingt sind klinische Leitsymptome Abdominalschmerzen bei peptischen Ulzerationen, Refluxbeschwerden und Diarrhö. Des Weiteren kann es zu Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, Übelkeit/Erbrechen und Gewichtsverlust kommen [Rinke und Gress 2010]. Wird ein *Ulcus duodeni* ohne Nachweis einer *Helicobacter*-Infektion festgestellt und liegt eine Kombination aus Ulcusleiden oder Refluxkrankheit mit Diarrhö, die nach Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren sistiert, vor, so sollte stets an ein Zollinger-Ellison-Syndrom gedacht werden. Etwa 22 % der Gastrinome treten im Rahmen des erblich bedingten MEN-1-Syndroms auf [Roy et al. 2000].

### Seltene Hormonsyndrome

Das Verner-Morrison-Syndrom, das auch VIPom (VIP: Vasoaktives intestinales Peptid) oder pankreatische Cholera genannt wird, das Glukagonom-Syndrom, das GHRHom (GHRH: *Growth Hormone-Releasing Hormone*) und das ACTHom (ACTH: Adrenocorticotopes Hormon) zeichnen sich ebenfalls durch eine sehr variable Symptomatik aus (Tabelle 1) und treten im Vergleich zu den bereits genannten Syndromen nur sehr selten auf [Rinke und Gress 2010]. Die Existenz eines Somatostatinom-Syndroms durch einen Tumor im Pankreas oder dem Duodenum wird von Experten diskutiert [Garbrecht et al. 2008].

Liegt ein klinisches Bild durch einen funktionell aktiven Tumor vor, so ist eine diagnostische Abklärung notwendig. Diese sollte die biochemische Diagnostik, die Tumorklassifizierung durch bildgebende Verfahren sowie die histologische Sicherung der Diagnose umfassen.

### 3.2. Biochemische Diagnostik

Verschiedene biochemische Tests stehen zur Diagnose der heterogenen NET zur Verfügung. Der allgemeine Tumormarker Chromogranin A ist bei fast allen NET im Serum erhöht und eignet sich dadurch zur **Verlaufskontrolle**. Um falsch positiven Werten vorzubeugen, sollten die Patienten Protonenpumpeninhibitoren wie Pantoprazol oder Omeprazol zwei Wochen vor der Chromogranin-A-Bestimmung absetzen. Auch die neuronenspezifische Enolase, das pankreatische Polypeptid und die Alpha- und Beta-Untereinheit von hCG (hCG: humanes Choriongonadotropin) werden zur allgemeinen biochemischen Diagnostik für bestimmte NET genutzt (Tabelle 3) [Oberg et al. 2017]. Bei allen Patienten mit gastroenteropankreatischen oder bronchopulmonalen G1/G2-NET, die einen erhöhten 5-HIES-Wert im

**Tabelle 3:** Allgemeine und spezifische Labordiagnostik, die beim Management von NET-Patienten genutzt wird; modifiziert nach [Oberg et al. 2017, Rinke und Arnold 2014].

	Syndrom/Tumor	Labordiagnostik
Allgemeine Diagnostik	Alle NET (Follow-up, Limitation bei Diagnose)	> Chromogranin A im Serum
	Atypische Karzinoide, NEC der Lunge, Mikrozytome	> Neuronenspezifische Enolase
	Pankreatische NET	> Pankreatisches Polypeptid
	Pankreatische NET, NET der Lunge	> Alpha- und Beta-Untereinheit von hCG
Spezifische Diagnostik	Karzinoid-Syndrom	> 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin, NT-proBNP im Serum
	Insulinom	> Glukose im Serum, Insulin im Serum, 72-Stunden-Fastentest
	Zollinger-Ellison-Syndrom	> Gastrin im Serum, Sekretintest, gastrale 24-Stunden-ph-Metrie
	Verner-Morrison-Syndrom	> VIP im Serum, venöse Blutgasanalyse
	Glukagonom	> Glukose im Serum, Glukagon im Serum
	Ektopes ACTHom	> Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin, ACTH im Serum, Dexamethasonhemmttest, Mitternachtsspeichelkortisol
	Ektopes GHRHom	> STH (Somatotropes Hormon) und IGF-1 (Insulin-like-growth-factor-1) im Serum, STH-Suppressionstest (Serum-STH nach Glukosebelastung)
Somatostatinom	> Somatostatin im Serum	

24-Stunden-Sammelurin aufweisen, sollte bei der Diagnosestellung zusätzlich der NT-proBNP (N-Terminales *pro Brain Natriuretic Peptide*)-Wert im Serum bestimmt werden, um das Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung auszuschließen oder bei bereits bestehender Erkrankung darauf zu reagieren [Knigge et al. 2017].

Liegt der Verdacht auf ein **Karzinoid-Syndrom** vor, wird vorzugsweise der 5-HIES-Wert im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Um einem falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnis vorzubeugen, sollte der Patient bestimmte Lebensmittel und Wirkstoffe (z. B. Kaffee, Tee, Schokolade sowie viele Früchte wie z. B. Pflaumen, Bananen oder Acetaminophen, Heparin) bis zu drei Tage vor der Urinprobe nicht zu sich nehmen (Abbildung 3). Zusätzlich sollte der NT-proBNP-Wert im Serum bestimmt werden [Oberg et al. 2017].

Wird das Vorliegen eines **Insulinoms** vermutet, so wird über 72 Stunden oder bis zum Nachweis einer Hypoglykämie ein Fastentest unter stationären Bedingungen durchgeführt. Durch die Hypoglykämie (Blutzuckerwerte unter 45 mg/dl bei gleichzeitig inadäquat hohen Insulinspiegeln) kommt es teilweise zu einer Neuroglukopenie, deren Symptome sich nach Zufuhr von Glukose wieder zurückbilden (Whipple-Trias). Dadurch kann der Befund eines Insulinoms abgesichert werden [Oberg et al. 2017].

Liegt ein klinischer Verdacht auf ein **Zollinger-Ellison-Syndrom** vor, so ist die Bestimmung von Gastrin im Serum sinnvoll. Die Blutabnahme muss dabei im nüchternen Zustand erfolgen. Da Gastrin im Serum auch durch Protonenpumpeninhibitoren erhöht sein kann, muss die

Einnahme vor der geplanten Blutentnahme nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt unterbrochen werden. Auch durch das Vorliegen einer atrophischen Gastritis können die Gastrinwerte erhöht sein. Bei unklarem Status sollte daher ein Sekretinstimulationstest mit Bestimmung von Gastrin basal und Gastrin nach Sekretinstimulation durchgeführt werden [Oberg et al. 2017].

Bei den **übrigen NET** wird die Erhöhung des für die Symptomatik verantwortlichen Hormons nachgewiesen (z. B. VIP beim Verner-Morrison-Syndrom; Glukagon beim Glukagonom-Syndrom) [Oberg et al. 2017].

### 3.3. Bildgebende Verfahren

Zur Tumorlokalisation stehen verschiedene bildgebende Verfahren wie Ultraschall, endoskopische Untersuchungen, Szintigrafie und kontrastmittelverstärktes CT zur Verfügung. Mittlerweile werden häufig Verfahren genutzt, die eine erhöhte Sensitivität und Spezifität bieten (z. B. kontrastmittelverstärkter Ultraschall, Endosonographie und Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit der Computertomographie [PET/CT]) [Rinke und Arnold 2014]. Letztere werden unter Verwendung von <sup>68</sup>Gallium durchgeführt und ersetzen zunehmend die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie, die auch Octreotid-Scan genannt wird [Maxwell und Howe 2015, Yu und Wachsman 2017]. Bei der Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie und der <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-PET werden die auf der Oberfläche der Tumoren vorliegenden Somatostatin-Rezeptoren nachgewiesen, die etwa 90 % der Tumoren aufweisen. Bei NET des Pankreas, Magens und Rektums muss zusätzlich ein endoskopischer Ultraschall durchgeführt werden, um die Eindringtiefe des

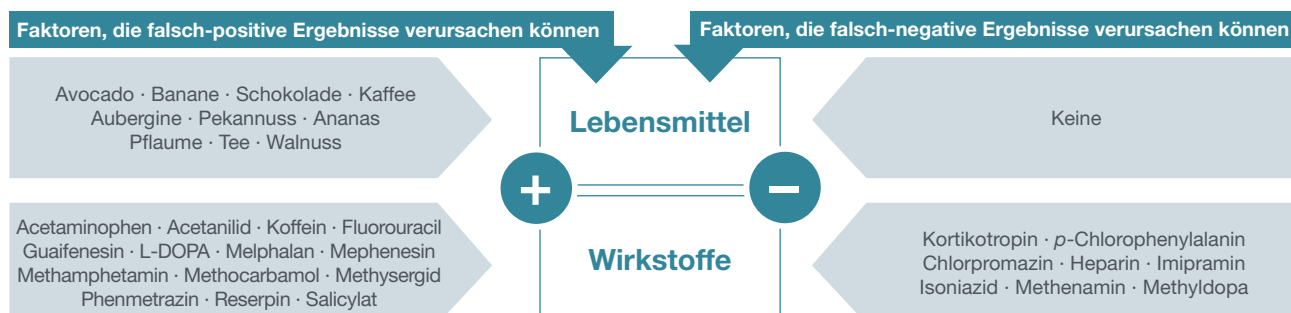


Abbildung 3: Lebensmittel und Wirkstoffe, die den 5-HIES-Wert beeinflussen können; modifiziert nach [Oberg et al. 2017].

Tumors in die tieferen Wandschichten zu bestimmen. Ebenso empfiehlt es sich, bei allen Patienten mit gastroenteropankreatischen oder bronchopulmonalen G1/G2-NET und beim Karzinoïdsyndrom zusätzlich eine Echokardiographie durchzuführen, um das Vorliegen einer Herzerkrankung auszuschließen [Knigge et al. 2017].

Jedes bildgebende Verfahren weist Vorteile und Limitationen auf und kann dadurch falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse anzeigen. Dementsprechend sollten Kliniker und Radiologen mit den Indikationen und der Interpretation von Bildgebungsmodalitäten vertraut sein [Yu und Wachsmann 2017].

### 3.4. Pathologische Basisdiagnostik

Zur histologischen Sicherung der Diagnose werden Gewebeproben aus dem Tumor oder den Metastasen während eines operativen

Eingriffs oder durch eine sonographisch oder CT-gesteuerte Punktion entnommen. Mittels immunhistochemischem Nachweis der neuroendokrinen Biomarker Chromogranin A, Synaptophysin und der neuronenspezifischen Enolase kann dann das Vorliegen eines NET nachgewiesen werden. Zur Bestimmung der Proliferationsaktivität des Tumors wird zudem der Marker Ki-67 genutzt. Weitere histologische Färbungen können bei Verdacht auf Insulinom, Gastrinom oder Serotoninproduktion durchgeführt werden, um die klinische Diagnose zu erhärten [Obergr 2012].

Funktionell nicht aktive Tumoren können histopathologisch nicht von funktionell aktiven NET unterschieden werden. Zum Teil produzieren diese ebenfalls Hormone, die jedoch nicht freigesetzt werden, oder aber die ausgeschütteten Hormone verursachen kein klinisches Bild.

## 4. Therapeutische Maßnahmen bei NET-Patienten

Grundsätzlich ist das Ziel einer NET-Behandlung die Kontrolle der durch den Hormonexzess verursachten Symptome und die Kontrolle des Tumorwachstums. Mögliche therapeutische Maßnahmen umfassen den chirurgischen Eingriff, die Biotherapie, den Einsatz molekular zielgerichteter Therapien, die Chemotherapie sowie die Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT). Da die chirurgische Entfernung des Tumors dabei das einzige kurative Verfahren darstellt, sollte grundsätzlich zunächst geprüft werden, ob eine Resektion in Betracht gezogen werden kann. Doch auch in der palliativen Situation wird die Chirurgie zum Tumordebulking zur Vermeidung von Komplikationen (z. B. Ileusprophylaxe) eingesetzt. Durch eine Debulking-Operation eines nicht mehr resektablen Tumors kann eine verbesserte Kontrolle des Hormonexzesses und eine gesteigerte Lebensqualität erreicht werden. Zugleich kann durch die Reduktion der Tumormasse das Ansprechen auf nachfolgend verabreichte systemische Therapien verbessert werden.

Zur Symptomkontrolle und antiproliferativen Therapie stehen als Biotherapie Hormonana-

loga wie Somatostatinanaloga (SSA; Octreotid, Lanreotid) oder Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) zur Verfügung. Bei G1- und G2-Tumoren werden insbesondere SSA eingesetzt, mit denen die hormonbedingten Beschwerden zuverlässig kontrolliert werden können [Caplin et al. 2014, Fisher et al. 2017, Rinke et al. 2009]. IFN- $\alpha$  ist zur Behandlung des Karzinoïd-Syndroms zugelassen, weist aber im Vergleich zu SSA ein ungünstigeres Nebenwirkungsspektrum auf [Mirvis et al. 2014]. Eine molekular zielgerichtete Therapie mit dem Multityrosinkinase-Inhibitor Sunitinib oder dem mTOR-Inhibitor Everolimus zeigte in den Zulassungsstudien für die Behandlung von pankreatischen NET eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums und stellt somit eine wertvolle zusätzliche Therapieoption dar [Raymond et al. 2011, Yao et al. 2010, Yao et al. 2011].

Auf eine Chemotherapie sprechen gut differenzierte G1- und G2-Tumoren aufgrund des relativ geringen Anteils an proliferierenden Zellen nicht an. Lediglich bei gut differenzierten Tumoren (G1/G2) mit pankreatischem Primarius und G3-NEC



kann eine Chemotherapie zum Teil erfolgreich eingesetzt werden.

Eine PRRT wird als nuklearmedizinisches Therapieverfahren bei Patienten mit inoperablen, meist metastasierten, gut differenzierten (G1 und G2), Somatostatinrezeptor-positiven, gastroenteropankreatischen, neuroendokrinen Tumoren (GEP-NETs) eingesetzt, die unter einer operativen und/oder medikamentösen Behandlung eine Progression entwickeln und durch das Vorliegen eines langsam wachsenden Tumors nicht auf eine Chemotherapie ansprechen. Bei dem Verfahren werden Radionuklide an synthetische SSA gebunden und in die Armvene infundiert. Das radioaktiv markierte SSA bindet an die Rezeptoren der Tumorzelle und der Komplex wird durch die Tumorzelle internalisiert, sodass die Zelle daraufhin zerstört wird.

Je nach Biologie des NET existieren gesonderte Therapieempfehlungen z. B. der ENETS, NANETS (*North American Neuroendocrine Tumor Society*) oder NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), die auf dem Grading und Staging des jeweiligen Tumors beruhen [Kulke et al. 2015, Kunz et al. 2013, Strosberg et al. 2017].

Die aktuellen Leitlinien der ENETS können unter dem folgenden Link abgerufen werden: [https://www.enets.org/current\\_guidelines.html](https://www.enets.org/current_guidelines.html) [ENETS 2017a]. Die Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) zu gastrointestinalen NET befindet sich derzeit noch in der Erstellung.

Zwischen 1999–2010 wurden in Deutschland 73 % der NET-Patienten in der Erstlinie operiert und zu 78 % in nachfolgenden Linien. Eine Biotherapie mit SSA erhielten 11,2 % der NET-Patienten als Erstlinientherapie und 28 % der Pa-

tienten insgesamt. Eine Chemotherapie, PRRT und IFN- $\alpha$ -Behandlung wurde bei 6 %, 3,4 % und 0,6 % der Patienten als Erstlinientherapie und bei 18 %, 19 % und 6,5 % der Patienten in nachfolgenden Linien durchgeführt (Abbildung 4) [Begum et al. 2014].

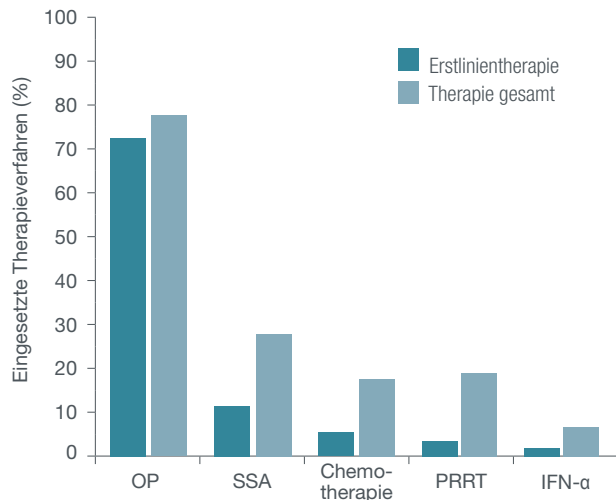


Abbildung 4: Eingesetzte Therapieverfahren bei NET-Patienten insgesamt und als Erstlinientherapie; modifiziert nach [Begum et al. 2014].

Aufgrund der Heterogenität der Tumorgruppe und des breit gefächerten Spektrums an therapeutischen Maßnahmen müssen NET-Patienten interdisziplinär u. a. von Chirurgen, Nuklearmedizinern, Gastroenterologen, Endokrinologen und Onkologen behandelt werden und dies optimalerweise zunächst in einem darauf spezialisierten, zertifizierten Zentrum [ENETS 2017b, Rinke und Arnold 2014]. Nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung in einem Zentrum können Allgemeinmediziner den Patienten z. B. mit SSA weiterbehandeln (nach Schulung zur SSA-Applikation) inklusive Beratung (z. B. zur Ernährung). Eine gute Absprache und Kooperation zwischen Allgemeinmediziner und Zentrum ist essenziell, da NET-Patienten häufig älter sind und ein Großteil Komorbiditäten aufweist [Begum et al. 2017, van der Zwan et al. 2013].

## 5. Nachsorge und Verlaufskontrollen

Nach einer operativen Entfernung von NET ist eine regelmäßige Nachsorge sehr wichtig, um mögliche Tumorrezidive oder Metastasen im Verlauf frühzeitig zu entdecken. Obgleich evidenzbasierte Follow-up-Studien weitgehend fehlen, empfiehlt die ENETS für die meisten NET-Patienten eine symptomatische Nachsorge. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten in spezialisierten Zentren erfolgen, um eine genaue biochemische Analyse und eine hochqualitative Bildgebung zu ermöglichen [Knigge et al. 2017].

Besonders Patienten mit erhöhtem Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko sollte eine strukturierte Nachsorge angeboten werden. Bei Patienten mit schlecht differenzierten NEC wird eine Nachsorge in dreimonatigen Intervallen empfohlen. Patienten mit gut differenzierten Tumoren sollten eine Nachsorge in einem Intervall von sechs (bis zwölf) Monaten erhalten. Je nach Biologie des NET und Status nach der Operation werden unterschiedliche Methoden zur Nachsorge empfohlen [Knigge et al. 2017]. Für die Nachsorgeuntersuchungen werden zum Teil die gleichen Methoden (biochemische Diagnostik, bildgebende Verfahren, pathologische Diagnostik) genutzt, die auch zur Erstdiagnose verwendet werden (z. B. Chromogranin-A- oder 5-HIES-Bestimmung) [Knigge et al. 2017]. Die Bestimmung von Serotonin wird nicht zur Ver-

laufskontrolle empfohlen [Bhattacharyya et al. 2013].

Bei Karzinoid-Syndrom-Patienten und allen Patienten mit gastroenteropankreatischen oder bronchopulmonalen G1/G2-NET, die einen erhöhten 5-HIES-Wert im 24-Stunden-Sammelurin aufweisen, sollte mindestens einmal pro Jahr NT-proBNP bestimmt und zugleich eine Echokardiographie mit gleichzeitiger 5-HIES-Verlaufskontrolle durchgeführt werden [Knigge et al. 2017], um die Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung frühzeitig zu erkennen oder bei bereits vorliegender Erkrankung diese zu kontrollieren [Bhattacharyya et al. 2011, Dero et al. 2009, Dobson et al. 2013, Plöckinger et al. 2009].

Da der Großteil der gut differenzierten NET Somatostatinrezeptoren aufweist, sollte bei diesen Patienten alle ein bis zwei Jahre als ergänzende Ganzkörper-Untersuchung ein Octreotid-Scan oder die sensitivere <sup>68</sup>Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-PET durchgeführt werden [Knigge et al. 2017].

Es ist nicht auszuschließen, dass NET-Patienten ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko aufweisen, sodass allgemein die Wahrnehmung von Früherkennungsmaßnahmen wie die gynäkologische bzw. urologische Früherkennungsuntersuchung und die Vorsorgekoloskopie angeraten werden sollte.

## 6. Fazit

NET werden häufig erst spät diagnostiziert, da sie selten auftreten, eine heterogene Tumorgruppe darstellen und Patienten eine variable und unspezifische Symptomatik aufweisen können. Nach einer differenzialdiagnostischen Abklärung stehen verschiedene diagnostische Maßnahmen wie die biochemische Diagnostik, bildgebende Verfahren oder pathologische Basisdiagnostik zur Verfügung, um die Diagnose eines NET zu erhärten. NET-Patienten sollten zunächst in einem darauf spezialisierten Zentrum interdisziplinär behandelt werden, können nachfolgend jedoch vom Allgemeinarzt weiterbetreut werden. Die Wahl der

Therapie richtet sich individuell nach der Situation des NET-Patienten. Eine Resektion stellt dabei die einzige kurative Option dar und dementsprechend werden NET-Patienten als Erstlinientherapie zu meist einem chirurgischen Eingriff unterzogen. Als zweithäufigste Therapie wird eine Biotherapie mit SSA verschrieben und auch eine Biotherapie mit IFN- $\alpha$ , eine molekular zielgerichtete Therapie, eine Chemotherapie oder PRRT stehen zur Behandlung von NET-Patienten zur Verfügung. Eine individuelle und regelmäßige Nachsorge ist bei dem Großteil der NET-Patienten indiziert und sollte in darauf spezialisierten Zentren erfolgen.

## 7. Literatur

- Arnold R, Badihian T, Krusche S, et al. Neuroendokrine Tumoren – Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologie* 2004;10:560–9
- Begum N, Maasberg S, Plockinger U, et al. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralbl Chir* 2014;139(3):276–83
- Begum N, Maasberg S und Pape UF. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *Tumor Diagn u Ther* 2017;38(01):30–4
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107(8):1221–6
- Bhattacharyya S, Jagroop A, Gujral DM, et al. Circulating plasma and platelet 5-hydroxytryptamine in carcinoid heart disease: a pilot study. *J Heart Valve Dis* 2013;22(3):400–7
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, 2010
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224–33
- de Herder WW. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(5):705–15
- Dero I, De Pauw M, Borbath I, et al. Carcinoid heart disease – a hidden complication of neuroendocrine tumours. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72(1):34–8
- Dobson R, Burgess MI, Banks M, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2013;8(9):e73679
- ENETS. Aktuelle ENETS-Leitlinien. 2017a. [https://www.enets.org/current\\_guidelines.html](https://www.enets.org/current_guidelines.html), abgerufen am: 01.12.2017
- ENETS. ENETS Centers of Excellence. 2017b. <https://www.enets.org/coe.html>, abgerufen am: 07.11.2017
- Fisher GA, Jr., Wolin EM, Liyanage N, et al. Patient-reported symptom control of diarrhea and flushing in patients with neuroendocrine tumors treated with lanreotide depot/autogel: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind and 32-week open-label study. *Oncologist* 2017; 10.1634/theoncologist.2017–0284
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):229–41
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr-Relat Cancer* 2008;15(2):409–27
- Ito T, Igarashi H und Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):737–53
- Jann H, Pape U-F und Pavel M. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Gastroenterologie up2date* 2017;13(02):139–53
- Klöppel G, Perren A und Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13–27
- Klöppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):162–6
- Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. ENETS consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):310–9
- Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(1):78–108
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42(4):557–77
- Maxwell JE und Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015;2(2):159–68
- Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, et al. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014;34(11):6601–7
- Modlin IM und Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79(4):813–29
- Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003;348(11):1005–15
- Moller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112(21):3320–7
- Oberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics* 2012;67(Suppl 1):109–12
- Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013;40(1):37–44
- Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):201–11
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(2):256–65
- Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87(4):1188–96
- Plöckinger U, Gustafsson B, Ivan D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: echocardiography. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):190–3
- Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2011;364(6):501–13
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401

- Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757–62
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656–63
- Rinke A und Gress TM. Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie. *Viszeralmedizin* 2010(26):226–32
- Rinke A und Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:2–13
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(6):379–411
- Scholzen T und Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–22
- Solcia E, Klöppel G und Sobin LH. WHO-International histological classification of tumours: histological typing of endocrine tumours. Springer, Berlin, 2000
- Spitzweg C und Göke B. Therapie endokriner gastrointestinaler Tumoren. *Der Internist* 2002;43(2):219–29
- Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The north american neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46(6):707–14
- Taal BG und Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80 Suppl 1:3–7
- van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in europe project. *Eur J Cancer* 2013;49(11):2565–78
- Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18(4):865–96
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–72
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(1):69–76
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2011;364(6):514–23
- Yu R und Wachsman A. Imaging of neuroendocrine tumors: indications, interpretations, limits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(3):795–814

## Impressum

### Autor:

Dr. med. Jörg-Dietrich Neumann  
 Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen  
 Medizinische Klinik – Onkologische Tagesklinik  
 28209 Bremen

### Redaktion:

Dr. Martina Reitz  
 KW medipoint, Bonn

### Layout:

Stefanie Jungbluth  
 KW medipoint, Bonn

### Veranstalter:

MedLearning AG  
<http://cme.medlearning.de>

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.  
 Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.

## Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie nur jeweils **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zur Ätiologie und Epidemiologie ist falsch?

- a) Die Ursache für die Entstehung von NET ist weitestgehend unbekannt und der Großteil entwickelt sich sporadisch.
- b) NET können im Rahmen von hereditären Syndromen auch erblich bedingt auftreten.
- c) In den letzten Jahrzehnten wurde für NET eine steigende Inzidenz beobachtet, was vermutlich auf eine bessere Diagnostik und Früherkennung zurückzuführen ist.
- d) In Deutschland treten schätzungsweise pro Jahr etwa 1.600–3.200 Neuerkrankungen auf.
- e) Die Erstdiagnose für NET wird meist bereits im Jugendalter gestellt.

### 2. Welche Aussage zur Klassifikation von NET ist falsch?

- a) Das klinische Bild wird von der Primärtumorlokalisation, dem Tumorstadium bei Erstdiagnose, der Wachstumsgeschwindigkeit (proliferative Aktivität) und der endokrinen Symptomatik bestimmt.
- b) Bezüglich der Therapiewahl spielt das Grading des Tumors keine Rolle.
- c) Die derzeitige WHO-Klassifikation berücksichtigt die variable Biologie der NET und unterteilt diese nach Proliferationsverhalten.
- d) Als Proliferationsmarker wird das Protein Ki-67 genutzt, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus gebildet wird.
- e) Das proliferationsbasierte Grading korreliert mit der Prognose.

### 3. Worauf beruht die von der ENETS vorgeschlagene TNM-Klassifikation (Staging) nicht?

- a) Hormonsekretion
- b) Bildgebende Verfahren
- c) Operativer Befund
- d) Bestimmung von Biomarkern
- e) Tumorlokalisation

### 4. Welche Aussage zu einem Karzinoid-Syndrom ist falsch?

- a) Etwa 20 % der NET-Patienten entwickeln ein Karzinoid-Syndrom.
- b) Bei einem Karzinoid-Syndrom werden Serotonin, Tachykinine, Bradykinine und Histamine in großen Mengen ausgeschüttet.
- c) Das ausgeschüttete Serotonin wird in der Diagnostik als Biomarker genutzt.
- d) Zu den Leitsymptomen des Karzinoid-Syndroms zählen unspezifische Symptome wie z. B. Diarrhö, krampfartige Bauchschmerzen und anfallsartige Gesichtsrötungen (Flushs).
- e) Das Vorliegen einer Karzinoid-Herzerkrankung hat einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität.

### 5. Welcher spezifische Tumormarker wird nicht zur allgemeinen biochemischen Diagnostik genutzt?

- a) Chromogranin A
- b) Neuronenspezifische Enolase
- c) Pankreatisches Polypeptid
- d) Glukose
- e) Alpha- und Beta-Untereinheit von hCG

6. Welche Aussage zum diagnostischen Vorgehen bei Hormonsyndromen ist **falsch**?

- a) Bei Verdacht auf ein Karzinoid-Syndrom wird vorzugsweise der 5-HIES-Wert im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt.
- b) Bestimmte Lebensmittel (z. B. Kaffee, Schwarztee, Nüsse, viele Früchte) und Wirkstoffe (z. B. Metamphetamin, Salicylat, Heparin) können die Aussagekraft des 5-HIES-Wertes verfälschen.
- c) Liegt ein klinisches Bild durch einen funktionell aktiven Tumor vor, so ist eine alleinige biochemische Diagnostik zur Abklärung ausreichend.
- d) Das Vorliegen eines Insulinoms wird über einen Fastentest über 72 Stunden oder bis zum Nachweis einer Hypoglykämie bestätigt.
- e) Chromogranin A ist bei fast allen NET im Serum erhöht und eignet sich dadurch zur Verlaufskontrolle.

7. Welche **therapeutische Maßnahme** wird bei G1/G2-Tumoren zur Symptomkontrolle am häufigsten eingesetzt?

- a) Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )
- b) Biotherapie mit Somatostatinanaloga (z. B. Octreotid oder Lanreotid)
- c) Zielgerichtete Therapien (z. B. Sunitinib oder Everolimus)
- d) Chemotherapie
- e) Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT)

8. Welche Vorteile kann ein Tumordebulking **nicht** bieten?

- a) Verbesserte Kontrolle des Hormonexzesses
- b) Gesteigerte Lebensqualität
- c) Reduktion der Tumormasse
- d) Kurativen Ansatz
- e) Verbessertes Ansprechen auf nachfolgend verabreichte systemische Therapien

9. Welche Aussage zu den therapeutischen Maßnahmen für NET-Patienten ist **richtig**?

- a) Durch den Einsatz von Somatostatinanaloga können bei Patienten mit G1- und G2-Tumoren die hormonbedingten Beschwerden zuverlässig kontrolliert werden.
- b) IFN- $\alpha$  zeigt im Vergleich zu Somatostatinanaloga ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum.
- c) Everolimus ist ein Multityrosinkinase-Inhibitor, der das Tumorwachstum hemmt.
- d) Eine Chemotherapie sollte insbesondere bei gut differenzierten Tumoren jeglichen Primarius Anwendung finden.
- e) Eine PRRT wird bei Patienten mit Somatostatinrezeptor-negativen NET eingesetzt.

10. Welche Aussage zur Behandlung und Nachsorge von NET-Patienten ist **falsch**?

- a) Je nach Biologie des NET existieren gesonderte Therapieempfehlungen verschiedener Gesellschaften.
- b) NET-Patienten sollten zunächst interdisziplinär in einem darauf spezialisierten Zentrum behandelt werden.
- c) Nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung können Allgemeinmediziner mit entsprechender Schulung NET-Patienten weiterbehandeln.
- d) Nach einer operativen Entfernung von NET ist eine regelmäßige Nachsorge sehr wichtig, um mögliche Tumorrezidive oder Metastasen im Verlauf frühzeitig zu entdecken.
- e) Die Nachsorgeuntersuchungen können unabhängig von der technischen Praxisausstattung vom Allgemeinmediziner durchgeführt werden.