

NEUROENDOKRINE NEOPLASMIEN – GRUNDLAGEN UND THERAPIEOPTIONEN

Dr. Jörg-Dietrich Neumann

Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen, Medizinische Klinik – Onkologische Tagesklinik

1. EINLEITUNG

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine sehr heterogene Gruppe von seltenen Tumoren neuroektodermalen Ursprungs, deren Zellen Ähnlichkeit mit Neuronen haben und die über die morphologischen und funktionellen Eigenschaften von endokrinem Gewebe und die Expression neuroendokriner Marker, wie z. B. Synaptophysin oder Chromogranin A verfügen [1].

Der Pathologe Siegfried Oberndorfer beschrieb die hormonproduzierenden Tumore erstmals im Jahre 1907 als „Geschwülstchen“ des Dünndarms und prägte den Begriff „Karzinoid“ (karzinomähnlich), da sie eine gewisse Größe nicht zu überschreiten und keine Metastasen zu bilden schienen [2]. Erst später stellte sich heraus, dass es sich um echte Karzinome handelt, die unbehandelt zum Tod führen können.

Neuroendokrin differenzierte Zellen finden sich in verschiedenen Organen. Entsprechend treten NEN sporadisch im gesamten Körper auf, in etwa 70 % können sie im gastroenteropankreatischen System (GEP-NEN) und bei ca. 30 % im bronchopulmonalen System lokalisiert werden [3]. Ein Teil der Tumore ist funktionell aktiv und sezerniert Hormone wie Serotonin, Insulin oder Gastrin. Schätzungsweise 30 – 40 % der

pankreatischen, ca. 10 % der duodenalen und 20 % der jejunalen/ilealen NEN sind mit einer Hormonüberproduktion assoziiert [4, 5]. Während die funktionell aktiven NEN häufig unspezifische gastrointestinale, metabolische und autonome Symptome hervorrufen, bleiben funktionell inaktive NEN aufgrund fehlender Symptomatik oft lange unerkannt [1].

Die Prognose für Patienten mit NEN wird maßgeblich von der Ausdehnung, Lokalisation und Differenzierung des Tumors bestimmt. Bei lokalisierten Tumoren reicht die Überlebensspanne von 14 Jahren bei Lokalisation im Dünndarm bis zu mehr als 30 Jahren bei Appendix-Tumoren [6]. Liegen Fernmetastasen vor, beträgt das statistische Überleben 6,3 Jahre [7]. Schlecht differenzierte Tumoren haben eine deutlich schlechtere Prognose. Durch fortschreitende Erkenntnisse in der Pathologie, Diagnostik und der Verfügbarkeit neuer Therapiemöglichkeiten hat sich die Prognose für Patienten mit diesen seltenen Tumoren verbessert.

Ziel dieser zertifizierten Fortbildung ist es, die Grundlagen für neuroendokrine Tumoren zu erläutern, das diagnostische Vorgehen zu beschreiben sowie die verschiedenen Therapieoptionen aufzuführen.

2. EPIDEMIOLOGIE

Die jährliche Inzidenz für NEN in Deutschland wird auf 4 – 6/100.000 Einwohner geschätzt. Die Prävalenz liegt jedoch deutlich höher mit schätzungsweise 35/100.000 Einwohner. In Deutschland sind damit ungefähr 3.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu erwarten. In den letzten Jahrzehnten sind Inzidenz und Prävalenz von NEN konstant angestiegen. Wahrscheinlich ist dies auf eine verbesserte Diagnostik und Früherkennung zurückzuführen, da die Rate der Metastasierung trotz steigender Inzidenz sinkt [8]. Überwiegend sind Patienten im Alter von 50 bis 70 Jahren betroffen bei gleicher Geschlechtsverteilung [3]. Bei NEN der Appendix liegt der Altersgipfel hingegen bereits vor dem 40. Lebensjahr.

Je nach endokriner Aktivität wird in nicht-funktionelle (70 %) und funktionelle NEN (30 %) unterschieden. Nach den Daten des deutschen NEN-Register tritt dabei ein Karzinoid-Syndrom mit 41 % am häufigsten auf, gefolgt vom Insulinom mit 38 % sowie dem Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) mit 15 % [9]. Sehr selten sind das Vipom (Ausschüttung des vasoaktiven intes-

tinalen Peptids, Verner-Morrison-Syndrom) mit einer Inzidenz von 0,05 – 0,2/100.000 und das Glukagonom mit einer Inzidenz von 0,001 – 0,01/100.000 sowie NEN mit einer Sekretion von GhRH (*growth hormone-releasing hormone*), ACTH (*adrenocorticotropes Hormon*) oder PTHrp (*parathormon-related protein*) [4, 8]. Diese werden hier nicht im Detail beschrieben.

Die Ursachen für die Entstehung einer NEN sind weitestgehend unbekannt. Eine mögliche genetische Prädisposition kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Bei schätzungsweise 15 % der Fälle liegt ein hereditärer Hintergrund vor, während 85 % der NEN sporadisch auftreten [1]. NEN können im Rahmen einer multiplen neuroendokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) in Kombination mit Nebenschilddrüsen- und Hypophysenvorderlappen-Adenomen auftreten. Häufig werden Mutationen in den Zellzyklusgenen MEN1-, ARTX oder DAXX bei neuroendokrinen Tumoren und TP53 und Rb1 bei neuroendokrinen Karzinomen identifiziert und können für die Prognose genutzt werden [10].

3. SYMPTOME UND KLASSIFIKATION

Je nach Entstehungsort haben NEN eine unterschiedliche Biologie sowie grundsätzlich ein malignes Potenzial. Das klinische Bild wird durch die Lokalisation des Primärtumors, das Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie die Wachstumsgeschwindigkeit (proliferative Aktivität) und die endokrine Symptomatik bestimmt [3]. Entsprechend ihrer Morphologie und Gewebedifferenzierung werden die NEN wie folgt eingeteilt:

- *Gastrointestinale und pankreatische NEN*: Gut und mittelgradig differenzierte Tumore werden als neuroendokrine Tumore (NET) bezeichnet. Gering differenzierte Tumore bezeichnet man als neuroendokrine Karzinome (NEC) [11].

- *Bronchopulmonale NEN*: Die Einteilung erfolgt hier in typische und atypische Karzinoide versus kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC) und großzellige neuroendokrine Karzinome (LCNEC) [12].

Basierend auf dem Proliferationsmarker Ki-67 werden die NEN entsprechend ihres Wachstumsverhaltens eingestuft (*Grading*; Tabelle 1) [11, 13]: G1-Tumore sind sehr niedrig proliferativ, gut differenziert und weisen einen Ki-67-Index < 3 % auf. G2-Tumore sind ebenfalls gut differenziert, weisen aber eine höhere Proliferationsrate mit einem Ki-67-Index von 3 bis 20 % auf. Ab einem Ki-67-Index von 20 % gelten die Tumore als hochproliferativ (G3). Hier wird unterschieden in neuroendokrine Tumore G3 mit einem Ki 67-Index von bis zu

50 % und neuroendokrine Karzinome (NEC) mit einer höheren Proliferationsrate. Das *Grading* ist entscheidend für die Prognose: So leben Patienten mit G1-Tumoren länger als solche mit G2- oder G3-Tumoren [14].

Weiterhin gibt es die seltene Gruppe der gemischten neuroendokrinen-nichtneuroendokrinen Neoplasien (MiNEN) mit einem Tumoranteil von mindestens 30 % jeder Komponente.

Tab. 1: WHO-Klassifikation und Grading für neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltraktes, modifiziert nach [13].

Typ	Differenzierung	Grad	Ki-67-Index	Mitoserate
Neuroendokriner Tumor (NET)	Gut differenziert	G1	< 3 %	≤ 2 pro 10 HPF
		G2	3 – 20 %	2 – 20 pro 10 HPF
		G3	> 20 %	> 20 pro 10 HPF
Neuroendokrines Karzinom (NEC)	Schlecht differenziert	G3	kleinzellig großzellig	> 20 % > 20 pro 10 HPF
Gemischte neuroendokrine/nicht neuroendokrine Neoplasie („mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm“, MiNEN)				

HPF: Hauptgesichtsfeld

Für Tumore mit gastrointestinaler oder pankreatischer Lokalisation sollte zudem ein *Staging* durch die TNM-Stadieneinteilung der ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*)- bzw. der AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer*)-Klassifikation erfolgen. Sie bildet die Grundlage für eine stadienadaptierte onkologische Therapie, erlaubt eine prognostische Einschätzung und besteht aus den drei Bestandteilen **T**umor (Ausdehnung des Primärtumors), **N**odus (Befallstatus regionärer Lymphknoten) und **M**etastasen (Vorhandensein von Fernmetastasen) [15].

Funktionell nicht aktive NEN fallen meist spät durch unspezifische Tumorsymptome wie Abdominalschmerz, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit oder Leistungsknick auf [1]. Sie werden daher auch oft bei Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Funktionell aktive Tumoren führen durch die Ausschüttung bestimmter Hormone zu spezifischen Symptomen. Tabelle 2 fasst die Leitsymptome der wichtigsten Hormonsyndrome und ihre Markerhormone zusammen.

Tab. 2: Hormonsyndrome bei NEN; modifiziert nach [1].

Syndrom	Leitsymptome	Markerhormon	Malignität (%) ¹	häufigste Primärtumorlokalisation
Insulinom	Hypoglykämie-Symptome	Insulin	5 – 10	Pankreas
Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)	Ulkusleiden, Diarrhö, Refluxsymptomatik	Gastrin	50 – 80	Duodenum/Pankreas
Karzinoid-Syndrom	Flushs, Diarrhö, seltener Bronchokonstriktion, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei KHE	Serotonin, (Tachy- und Bradykinine)	100	Ileum/Jejunum (Colon ascendens, Bronchus, Magen, Ovar, Pankreas)
Verner-Morrison-Syndrom (VIPom, pankreatische Cholera)	ausgeprägte Diarrhö, Symptome durch Hypokaliämie	VIP	75	Pankreas
Glukagonom-Syndrom	Erythema necrolyticum migrans, Diabetes, Gewichtsverlust	Glukagon	80	Pankreas
Akromegalie	Akromegalie-Symptome	GHRH/GH/IGF-I	75	Pankreas (Bronchus)
CRHom/ACTHom/Cushing-Syndrom	Cushing-Syndrom	CRH, ACTH	> 90	Pankreas, Thymus (Bronchus)

ACTH: adrenokortikotropes Hormon; CRH: Corticotropin-releasing Hormone; GH: Growth-Hormone; GHRH: Growth-Hormone-releasing Hormone; IGF-I: Insulin-like Growth-Factor I; KHE: Karzinoid-Herzkrankung; VIP: vasoaktives intestinales Polypeptid. 1 Häufigkeit der Metastasierung.

Etwa 15 bis 20 % der Patienten mit einem NEN entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ein **Karzinoid-Syndrom** [16]. Leitsymptome des Karzinoid-Syndroms sind das Auftreten einer Flush-Symptomatik (Gesichtsrötung) in 85 – 90 %, von Diarrhö in 75 % und krampfartigen Bauchschmerzen in 50 – 75 %. Selten tritt Dyspnoe bei Bronchospastik auf (10 – 20 %) [17]. Ursächlich dafür ist eine vermehrte Ausschüttung von Serotonin und anderen vasoaktiven Substanzen, wie z. B. Histamin, Prostaglandine, Bradykinin und Tachykininen. Im Verlauf kann es auch in bis zu 35 % zu einer meist das rechte Herz betreffenden Endokardfibrose kommen (Hedinger-Syndrom). Hierbei ist meist die Trikuspidalklappe mit einer Insuffizienz betroffen, seltener auch die Pulmonalklappe. Dabei verursacht die steigende Hormonkonzentration eine Ablagerung von Plaques u. a. auf den endokardialen Oberflächen der Klappenblätter, dem subvalvulären Apparat und den Herzkammern und folglich eine fortschreitende Fibrosierung des Herzens [18]. Beim Karzinoid-Syndrom ist der Primärtumor meist im Dünndarm (distales Jejunum, Ileum, Ileozökalbereich) und seltener im Bronchialsystem lokalisiert und es liegen bei Dünndarm-NEN meistens Lebermetastasen vor.

Bei Insulinomen handelt es sich in 90 % der Fälle um gutartige [1], neuroendokrine Tumore des Pankreas mit solitärem, sporadischem Auftreten [19]. Die Leitsymptome eines Insulinoms entstehen durch seine unkontrollierte Insulin-Ausschüttung und äußern sich in einer durch Nahrungskarenz ausgelöste Spontanhypoglykämie, neuroglukopenischen und autonomen Symptomen (Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Schwindel, Heißhunger sowie bei schwerer Hypoglykämie Visus- und Wortfindungsstörungen, Verwirrtheit) und einer Besserung der Symptome nach Glukosegabe (Whipple-Trias) [20, 21].

Gastrinome sind im Duodenum und auch im Pankreas lokalisierte neuroendokrine Tumore, bei denen es durch ungebremste Sekretion von Gastrin zu einer übermäßigen Magensäureproduktion kommt. Dadurch werden neben gastroösophagealem Reflux schwere Ulzerationen in Magen und Duodenum und Diarrhöen verursacht – eine Kombination, die auch als **Zollinger-Ellison-Syndrom** (ZES) bezeichnet wird [22]. Die häufigsten klinischen Symptome sind Bauchschmerzen und chronischer Durchfall. Andere Manifestationen können Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Blutungen und Gewichtsverlust sein. Bei Patienten mit refraktären/rezidivierenden Magengeschwüren (insbesondere multiplen und duodenalen) und Durchfall sollte die Diagnose eines Gastrinoms in Betracht gezogen werden. Jedoch ist zu bedenken, dass das ZES nur bei etwa 0,1 % bis 1 % der Patienten mit Ulkuskrankheit die zugrunde liegende Ursache ist. Ein umfassendes Screening wird daher nicht empfohlen [23]. Gastrinome treten in 75 bis 80 % der Fälle sporadisch auf [23]. Eine Assoziation mit einem MEN1 (multiple endokrine Neoplasie Typ1)-Syndrom ist jedoch denkbar und sollte abgeklärt werden [24]. Beim MEN 1-Syndrom (Wermer-Syndrom) handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom (Mutation im Menin-Gen; MEN1), bei dem häufig multiple NEN im Magen (Histamin-produzierende NEN), Duodenum (Gastrin- oder Somatostatin-produzierende NEN) und Pankreas (Sekretion verschiedener pankreatischer Hormone) auftreten [24].

Etwa 1 % aller Lungentumore sind **bronchopulmonale Karzinoide** [25], drei Viertel davon sind in den zentralen Atemwegen lokalisiert [26]. Etwa 30 % der Patienten mit bronchopulmonalen Karzinoiden sind asymptomatisch und leiden oft jahrelang an rezidivierenden Lungenentzündungen, bis die Diagnose NEN gestellt wird. Die üblichen Leitsymptome sind Atemwegsobstruktion (40 %), Husten (35 %) und Hämoptysen (25 %) [27].

4. DIAGNOSE

Neben einer frühzeitigen Unterscheidung in hormonaktive und inaktive Tumore ist ein initiales *Staging* und *Grading* sinnvoll [9]. Eine weitere Abklärung umfasst eine pathologische Basisdiagnostik zur histologischen Diagnosesicherung, eine biochemische Labordiagnostik sowie eine funktionelle Bildgebung zur Lokalisationsdiagnostik.

PATHOLOGISCHE BASISDIAGNOSTIK

Mittels Histopathologie aus einer Biopsie aus dem Tumor oder einer Metastase sollte eine histologische Klassifikation (NET oder NEC), der Differenzierungsgrad (gut differenziert oder niedrig differenziert entsprechend der WHO-Vorgaben) sowie das proliferationsbasierte *Grading* mit Angabe des Ki-67-Index durchgeführt werden. Zur Darstellung der Morphologie, hinsichtlich der Differenzierung des Tumors, ist die Hämatoxylin (HE)-Färbung Standard; die *Periodic acid-Schiff* (PAS)-Färbung kann ergänzend sinnvoll sein, um ggf. neurosekretorische Vesikel in den Tumorzellen zu identifizieren. Per Definition enthalten NEN neurosekretorische Vesikelproteine wie Synaptophysin und Chromogranin A, welche mittels immunhistochemischer Färbung nachgewiesen werden sollten. Die Bestimmung der Proliferationsrate mittels Ki-67 sollte ebenfalls immunhistochemisch mittels anti-Ki-67-Antikörper erfolgen. Die Quantifizierung (manuell oder computergestützt) der sich in Teilung befindlichen Tumorzellkerne sollte bevorzugt in einer repräsentativen Paraffin-eingebetteten Gewebeprobe bei geringer mikroskopischer Vergrößerung in den proliferationsaktivsten Arealen, sog. *hot spots*, durchgeführt werden [24].

BIOCHEMISCHE LABORDIAGNOSTIK

Chromogranin A ist der wichtigste generelle Tumormarker für NEN und kann sowohl bei funktionell aktiven als auch bei inaktiven Tumoren erhöht sein. Chromogranin A ist Bestandteil der neurosekretorischen Granula. Je nach Tumorentität, Tumorstadium und *Cut-off* weist der Wert eine Sensitivität und Spezifität von 60 bis 100 % auf. Daher sollte Chromogranin A bei allen NEN zumindest einmalig bestimmt werden und es eignet sich als Verlaufsparemeter, jedoch nicht als Screeningparameter für neuroendokrine Tumore. Die Plasma-Konzentration von Chromogranin A korreliert mit der Tumormasse. Jedoch muss bei der Interpretation des Wertes berücksichtigt werden, dass eine Therapie mit Somatostatin-Analoga (SSA) die Synthese und Sekretion von Chromogranin A hemmen kann. Daher sollten Chromogranin A-Verlaufskontrollen möglichst immer zum gleichen Zeitpunkt innerhalb des SSA-Injektionsintervalls erfolgen. Insbesondere die häufig eingenommenen Protonenpumpeninhibitoren können zu falsch positiven Werten führen, sodass diese 14 Tage vor der Bestimmung abgesetzt werden müssen. Zudem ist aus Gründen der Vergleichbarkeit darauf zu achten, dass Bestimmungen für die Verlaufskontrolle immer mit dem gleichen Assay durchgeführt werden sollten [24].

5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist das Abbauprodukt von Serotonin, welches wesentlich für die Karzinoide-symptomatik verantwortlich ist. Die Bestimmung von 5-HIES erfolgt im angesäuerten 24-Stunden-Sammelurin und ist zuverlässiger als die Bestimmung von Serotonin im Serum. Sie sollte bei funktionell aktiven NEN erfolgen. Die Bestimmung von 5-HIES hat eine Sensitivität von 70 – 75 % und eine Spezifität von 85 – 100 % für den Nachweis eines fortgeschrittenen NEN des Dünndarms und sollte daher bei allen NEN des Dünndarms zumindest einmalig und bei Vorliegen eines Karzinoide-Syndrom auch im Verlauf bestimmt werden. Aufgrund von möglichen Interferenzen bei der 5-HIES-Bestimmung sollten Nahrungsmittel mit hohem Serotoningehalt (Pflaumen, Ananas, Bananen, Tomaten, Nüsse und Kaffee etc.) für mindestens drei Tage vor der Sammelperiode vermieden sowie interferierende Medikamente, wenn klinisch möglich, pausiert werden [24].

Erhöhte Serum-Konzentrationen der neuronenspezifischen Enolase (NSE) können häufig bei NEN G3 und schlecht differenzierten NEC nachgewiesen werden. Für den Nachweis von differenzierten NEN weist NSE eine geringere Spezifität und Sensitivität als Chromogranin A auf, sodass die Bestimmung nicht als Routineparameter empfohlen wird, aber bei hochproliferativen NEN und besonders bei NEC sinnvoll ist [24].

Beim Insulinom erfolgt der biochemische Nachweis durch einen Fastentest mit einer Nahrungskarenz von 72 Stunden und regelmäßiger Bestimmung von Blutzucker, Insulin und C-Peptid. Dieser muss unter stationärer Überwachung erfolgen. Bei einem nachgewiesenen Blutzucker von < 40 mg/dl und gleichzeitigem Nachweis einer inadäquaten Insulinausschüttung ist der Test positiv.

Ein Gastrinom gilt als nachgewiesen bei einem Serum-Gastrin-Spiegel > 1.000 pg/ml bei gleichzeitig niedrigem pH-Wert im Magen (< 2). Eine Interferenz mit Protonenpumpeninhibitoren ist zu berücksichtigen. Entsprechende Medikamente sollten möglichst abgesetzt werden.

Neben den oben beschriebenen Markerhormonen bzw. Tumormarkern ist bei den übrigen funktionellen Tumoren der Nachweis der Erhöhung des jeweiligen für die Symptomatik verantwortlichen Hormons empfohlen [24]. Tabelle 3 fasst die Indikationen für die Bestimmung der biochemischen Parameter zusammen.

Tab. 3: Übersicht über mögliche Indikationen für die Bestimmung biochemischer Parameter; modifiziert nach [24].

Parameter	Indikation
Chromogranin A	bei allen NEN zumindest einmalig
NSE	bei allen NEN G3 zumindest einmalig
5-HIES	bei allen NEN des Dünndarms zumindest einmalig, bei V. a. Karzinoid-Syndrom
Pankreatisches Polypeptid (PP)	bei unbekanntem Primarius, (pankreatische NET)
Insulin/C-Peptid	bei V. a. Insulinom (pNET)
Gastrin	bei duodenalen NET zumindest einmalig, bei V. a. Zollinger-Ellison-Syndrom
Glukagon	bei V. a. Glukagonom/Erythema necrotica migrans (pNET)
VIP	bei Durchfällen (pNET)
PTHrP	bei Hypercalciämie
Calcitonin	bei V. a. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Durchfälle (pNET)
ACTH/Cortisol	bei V. a. Cushing Syndrom
GHRH	bei V. a. Akromegalie (meist pulmonale und pankreatische NET)

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Funktionelle bildgebende Verfahren spielen eine zentrale Rolle bei der Bestimmung der lokalen Ausdehnung des Tumors sowie der Erfassung von Metastasen. Zudem ermöglicht die funktionelle Bildgebung nach Therapie eine Evaluation des Behandlungserfolgs [9]. Die Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik umfasst den Ultraschall, endoskopische Untersuchungen, wie Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Ileokoloskopie sowie die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Weiterhin gilt die Endosonografie für pankreatische NEN, NEN des Magens, Duodenums und Rektums als Goldstandard für die Lokalisations- und Verlaufskontrolle [21].

Da mehr als 90 % aller differenzierten NEN des Gastrointestinaltraktes den Somatostatin-Rezeptor (SSTR) exprimieren, können sie mittels radioaktiv-markierten Somatostatin-Analoga (SSA) in einer PET-CT abgebildet werden (**nuklearmedizinische Bildgebung**). Die von den Leitlinien aufgrund ihrer Überlegenheit in Sensitivität, Spezifität und Ortsauflösung empfohlene ⁶⁸Gallium-DOTA-TATE-PET/CT kann die Ausbreitung

von NEN lokal und im gesamten Körper bestimmen. Das Somatostatin-Analogon ist über ein DOTA-Molekül an den Positronen-Emitter Gallium-68 gebunden und ermöglicht so den Nachweis von SSR-tragenden Tumorzellen. Zur Untersuchung von Insulinomen eignet sich dieses Verfahren jedoch nicht, da diese nicht immer eine ausreichende SSTR-Expression aufweisen [24]. Alternativ kommt eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie in Frage, bei der ein mit einem Gammastrahler markiertes SSA eingesetzt wird. Diese Methode wird

jedoch erst an zweiter Stelle nach dem ⁶⁸Gallium-DOTA-TATE-PET/CT empfohlen [1, 24]. Bei weniger differenzierten NEN kann hingegen ein ¹⁸Fluordesoxyglucose-PET/CT sinnvoll sein.

Bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom ist zum Ausschluss der Herzbeteiligung eine jährliche transthorakale **Echokardiografie** empfohlen. Auch die Bestimmung des kardialen Markers NT-pro-BNP ist als Screening-Parameter für eine Karzinoid-Herzerkrankung sinnvoll [24].

5. THERAPIEOPTIONEN

Die gewählte Therapiestrategie sollte bei Patienten mit NEN interdisziplinär entschieden und idealerweise in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die über große Erfahrungswerte verfügen und so eine optimale Behandlung nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gewährleisten können. Die *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) hat in Deutschland derzeit zehn Behandlungszentren als Exzellenz-Zentrum zertifiziert (https://www.enets.org/about_enets_coe.html). Abbildung 1 fasst die Therapieoptionen für metastasierte NEN zusammen. Für konkrete Anwendungsempfehlungen wird an dieser Stelle auf die aktuellen Leitlinien verwiesen.

Die gewählte Therapiestrategie sollte bei Patienten mit NEN interdisziplinär entschieden und idealerweise in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die über große Erfahrungswerte verfügen und so eine optimale Behandlung nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gewährleisten können. Die *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) hat in Deutschland derzeit zehn Behandlungszentren als Exzellenz-Zentrum zertifiziert (https://www.enets.org/about_enets_coe.html). Abbildung 1 fasst die Therapieoptionen für metastasierte NEN zusammen. Für konkrete Anwendungsempfehlungen wird an dieser Stelle auf die aktuellen Leitlinien verwiesen.

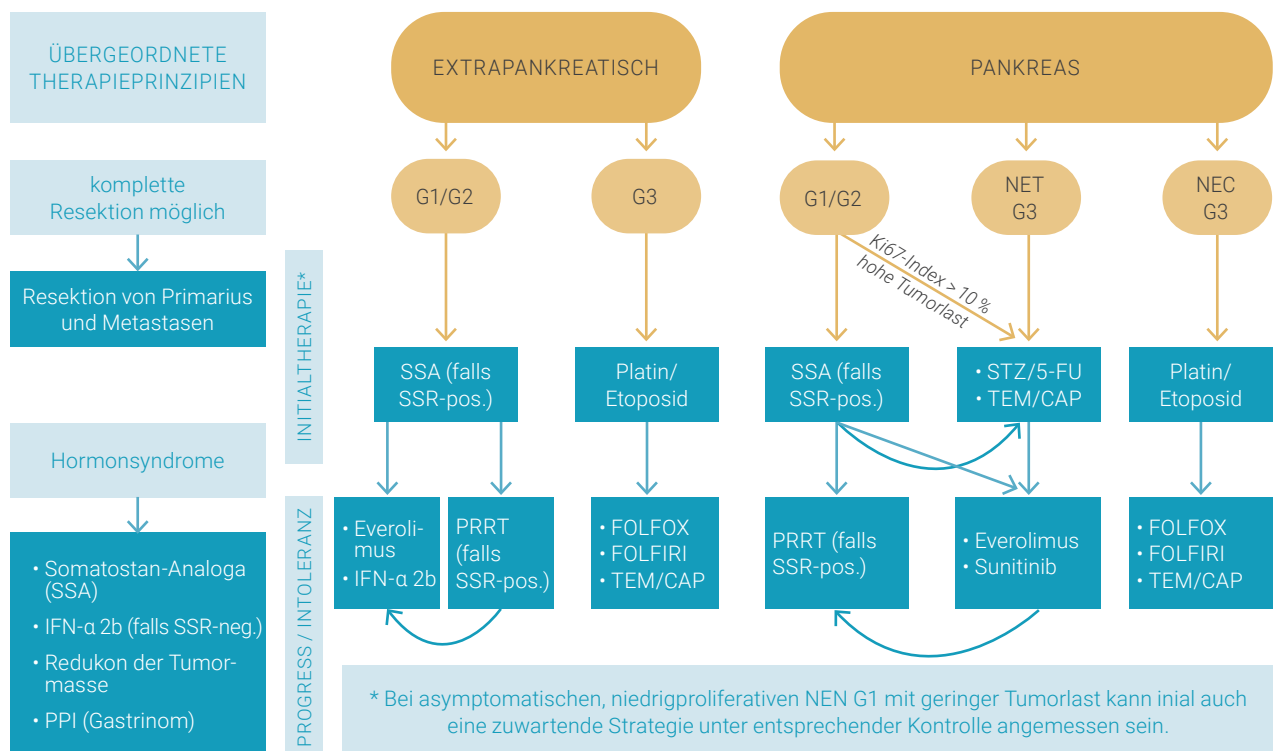


Abb. 1: Therapieoptionen bei metastasierten NEN; modifiziert nach [1].

Bei der Behandlung der NEN sollten die folgenden Therapieziele gelten [1, 24]:

- Bei nicht-metastasierten NEN: Durchführung einer kompletten Resektion in kurativer Intention.
- Bei NEN mit resektablen Metastasen: Resektion der Metastasen in kurativer Intention.
- Bei nicht-resektablen und metastasierten NEN ohne Funktionalität: Hier können SSA aufgrund ihrer antiproliferativen Wirkung zur Wachstumskontrolle sinnvoll eingesetzt werden (siehe unten), auch eine *watch-and-wait*-Strategie ist vertretbar.
- Bei funktionell aktiven NEN: Symptomkontrolle und Wachstumskontrolle durch SSA.

OPERATIVE MASSNAHMEN

Eine komplette **chirurgische Resektion** des Tumors ist das einzige Verfahren, das einen NEN-Patienten heilen kann und sollte daher angestrebt werden. Auch die Resektion von Fernmetastasen kann bei neuroendokrinen Tumoren mit kurativem Ansatz erfolgen. Entscheidend sind dabei Lokalisation, Größe und Biologie des Tumors. Eine Debulking-Operation mit einer angestrebten Größenreduktion von bis zu 90 % der Tumor- oder Metastasenlast kann indiziert sein, um die unter medikamentöser Therapie nicht ausreichend einstellbaren hormonabhängigen Symptome eines nicht-resektablen Tumors zu vermindern und so die Lebensqualität zu verbessern [24]. Werden operative Eingriffe bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom durchgeführt, müssen diese unter perioperativer Gabe eines SSA als Infusion erfolgen, um eine massive Hormonausschüttung und eine resultierende schwerwiegende klinische Symptomatik (Karzinoid-Krise) zu vermeiden [1].

SYMPTOMATISCHE THERAPIEOPTIONEN

Für die **symptomatische Therapie** von NEN stehen verschiedene hoch wirksame Substanzen zur Verfügung, die je nach Hormonsyndrom zum Einsatz kommen. Bei den meisten Hormonsyndromen sind **Somatostatin-Analoga (SSA)** wie Octreotid und Lanreotid die erste Wahl, da durch ihre Bindung an die Somatostatin-Rezeptoren auf den Tumorzellen eine Kontrolle der übermäßigen Hormonproduktion erreicht wird [1]. Kann ein Karzinoid-Syndrom nicht ausreichend durch SSA kontrolliert werden, kann der Serotoninsynthesehemmer **Telotristat** als gut verträgliche Substanz additiv eingesetzt werden. Telotristat hemmt die Tryptophan-Hydroxylase, sodass die Konversion von Tryptophan zu Serotonin inhibiert und so der Serotoninspiegel weiter reduziert wird. Im Rahmen von zwei multizentrischen Phase II-Studien [28, 29] konnte die Verbesserung der Diarrhö bei Patienten mit bestehender Karzinoid-Symptomatik trotz SSA-Gabe erzielt werden. Auch in einer weiteren Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (TELESTAR) reduzierte Telotristat nach 12 Wochen signifikant die Stuhlgangfrequenz sowie den 5-HIES-Spiegel im Urin bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit [30]. In der Phase-III-Studie TELECAST konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion des 5-HIES-Spiegels um bis zu 90 % im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden [31]. Die Ergebnisse dieser beiden Studien unterstützen die Sicherheit und Wirksamkeit von Telotristat als additive Therapie zu SSA bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom und starker Durchfallsymptomatik.

Zur symptomatischen Behandlung von Insulinomen kann neben einer Glukosegabe **Diazoxid** zur Kontrolle der Hypoglykämien eingesetzt werden. Auch der mTOR-Inhibitor Everolimus kann eingesetzt werden, da er als Nebenwirkung Hyperglykämien verursacht. Bei Gastrinomen erfolgt die symptomatische Behandlung durch die Gabe von **Protonenpumpeninhibitoren** zur Verminderung der Magensäureproduktion [1].

ANTIPROLIFERATIVE THERAPIE-OPTIONEN

Die **antiproliferative Therapie** von NEN ist seit vielen Jahren etabliert und beruht auf den pathologischen und klinischen Eigenschaften sowie Tumorgöße und -wachstum. Am häufigsten verwendet werden heutzutage **SSA**, welche die Freisetzung biogener Peptide und Amine inhibieren und so wie oben beschrieben die Symptome der Hypersekretionssyndrome verbessern [21]. Aber auch die antiproliferative Wirksamkeit von SSA konnte in zwei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien nachgewiesen werden. In der PROMID-Studie wurden Patienten mit gut differenzierten Mitteldarm-NEN mit Octreotid LAR versus Placebo behandelt. Unter Octreotid LAR war die mediane Zeit bis zum Progress signifikant länger als unter Placebo (14,3 vs. 6 Monate), sodass der Wirkstoff zur antiproliferativen Therapie zugelassen wurde [32]. In der CLARINET-Studie war die Gabe des SSA Lanreotid bei Patienten mit metastasierten, funktionell inaktiven, SSTR-positiven enteropankreatischen NEN mit einem Ki-67-Index < 10 % ebenfalls mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben im Vergleich zu Placebo assoziiert. Das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten konnte durch Lanreotid auf 65,1 % gegenüber 33,0 % unter Placebo verbessert werden. Im Gegensatz zur PROMID-Studie waren hier auch Pankreas-NEN eingeschlossen [33]. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils von SSA und den bisherigen Daten zur Langzeitsicherheit wird eine SSA-Behandlung als Erstlinientherapie bei Patienten mit gering proliferativen sowohl funktionell aktiven als auch inaktiven NEN empfohlen. Diese werden alle vier Wochen tief subkutan (Lanreotid) oder intramuskulär (Octreotid) verabreicht.

Interferon- α hemmt die Hormonsekretion von NEN und dient so neben der Symptomkontrolle auch als antiproliferative Therapie. Die Wirkung wird über die Induktion der Apoptose durch Immunmodulation und antiangiogenetische Effekte erklärt. Es kann bei Patienten mit gut differenzierten NEN eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit SSA aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen werden muss oder wegen negativem SSTR-Status nicht in Frage kommt [24]. Auch eine Kombination mit einem SSA ist möglich. Das Nebenwirkungsprofil von Interferon- α ist aber deutlich ungünstiger als das der SSA.

Die Wirksamkeit des mTOR (*mammalian target of rapamycin*)-Inhibitors **Everolimus** als **molekular zielgerichtete Therapie** bei pankreatischen NEN wurde in zahlreichen Phase-II- und -III-Studien untersucht und bestätigt (RADIANT-1, RADIANT-3, COOPERATE-2). Doch auch bei Patienten mit nicht-funktionellen gastroenteropathischen bzw. bronchopulmonalen NEN kann Everolimus wirksam eingesetzt werden: In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie RADIANT-4 konnte durch die Behandlung mit Everolimus bei Patienten mit progressiven NEN eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden (11 Monate vs. 3,9 Monate) [34].

Basierend auf Komorbiditäten und den jeweiligen Kontraindikationen bzw. Nebenwirkungen dient der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor **Sunitinib** als Alternative zu Everolimus [24]. Sein Wirkmechanismus basiert auf der Inhibition von Rezeptortyrosinkinasen, die am Tumorwachstum, der Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Die Wirksamkeit von Sunitinib wurde u. a. in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit progredientem Pankreas-NEN untersucht. Hier zeigte sich ein positiver Effekt auf das progressionsfreie Überleben von 5,5 (Placebo) auf 11,4 Monate (Sunitinib). Remissionen traten in 9 % der Fälle auf [35, 36].

Das Therapieverfahren der **Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRRT)** basiert auf der Überexpression von SSTR auf der Oberfläche der meisten NEN, ähnlich wie bei der diagnostischen DOTA-PET/CT, mit dem Unterschied, dass hier anstelle eines Positronen-Emitters ein Betastrahler appliziert wird. Das mittels Lutetium-177 markierte Somatostatin-Analogon wird von der Zelle internalisiert und wirkt über die intrazelluläre Bestrahlung antiproliferativ. Wenn SSA bei Erstlinientherapie eingesetzt werden können, empfiehlt sich bei Progression die PRRT. In der prospektiven randomisierten NETTER-1-Studie erhielten Patienten mit SSTR-positiven Mitteldarm-NEN, deren Erkrankung unter SSA progredient war, zusätzlich zu SSA ^{177}Lu -DOTATATE. 20 Monate nach Therapiebeginn war bei 65 % der Patienten unter ^{177}Lu -DOTATATE keine Tumorzunahme zu verzeichnen (vs. keine Tumorzunahme nur bei 11 % in der Kontrollgruppe unter SSA in doppelter Standarddosis). Zudem konnte die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden [37].

Mit Ausnahme von pankreatischen Tumoren sprechen gut differenzierte NEN nur ungenügend, höher proliferative NEN hingegen gut auf eine **Chemotherapie** an, sodass sie in diesem Fall als Erstlinientherapie infrage kommt. Je nach Lokalisation, Differenzierungsgrad und Tumordynamik kommen unterschiedliche Wirkstoffe zum Einsatz. Eine Indikation für die folgenden Wirkstoffe ist ein rascher Progress, eine hohe Tumormasse sowie eine Ki-67 > 10 % [1]. Als einziger gut differenzierter NET sind pankreatische NET chemotherapiesensibel. Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil zeigte eine gute Wirksamkeit bei differenzierten pankreatischen NEN mit Remissionsraten von 28 – 43 % und

einem medianen Gesamtüberleben zwischen 28 und 55 Monaten [38]. Besonders die Kombination Temozolomid plus Capecitabin erscheint aufgrund hoher Ansprechraten, insbesondere bei NET G3 bei guter Verträglichkeit, vielversprechend [39]. Bei NEC G3, undifferenzierten, klein und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen gilt die Kombination aus Cis- bzw. Carboplatin und Etoposid als Erstlinien-Standardtherapie. Als Zweitlinientherapie sind bei dieser Indikation Folsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin (FOLFOX), Folsäure/5-Fluorouracil/Irinotecan (FOLFIRI) oder Temozolomid/Capecitabin mögliche Therapieoptionen [1].

6. NACHSORGE UND VERLAUFSKONTROLLE

Die Nachsorge sollte wie auch die Therapie idealerweise in einem spezialisierten NEN-Zentrum bzw. in enger Kooperation mit Spezialisten durchgeführt werden. Die regelmäßige Vorstellung der Patienten in einem interdisziplinären Tumorbord ist empfohlen. Neben der Besprechung der Therapie werden hier die Ergebnisse der Verlaufskontrolle sowie weitere diagnostische Maßnahmen und Kontrollintervalle interdisziplinär diskutiert [40].

Auch nach vollständiger Resektion (R0-Resektion) des Tumors ist eine regelmäßige Nachsorge empfohlen. Lediglich bei der R0-Resektion eines NEN des Appendix (< 1 cm, ohne Risikofaktoren) kann auf eine besondere Nachsorge verzichtet werden. Als biochemischer Parameter sollte Chromogranin A regelmäßig bestimmt werden, ebenso sollten initial erhöhte Tumormarker

oder Hormonparameter auch im Verlauf kontrolliert werden. Als bildgebende Nachsorgeverfahren sollten mindestens eine CT oder MRT durchgeführt werden. In größeren Intervallen ist auch eine SSRT-Bildgebung, z. B. mittels PET/CT empfehlenswert.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen metastasierten NEN ist eine lebenslängliche Verlaufskontrolle empfohlen, deren Untersuchungsmethoden nahezu identisch mit denen sind, die nach einer kompletten Resektion des Tumors angewendet werden. In der Regel sind hier jedoch die Zeitintervalle kürzer (z. B. drei Monate bei rasch wachsenden NEN, sechs bis 12 Monate bei stabilen und gut differenzierten Tumoren) und sollten besonders bei klinischer Verschlechterung und bei schweren nicht gut kontrollierten Hormonsyndromen sehr engmaschig erfolgen [24].

7. FAZIT

Neuroendokrine Tumore zeigen ein hohes Maß an biochemischer, molekularer und genetischer Heterogenität und besitzen grundsätzlich die Fähigkeit zur Metastasierung. Die Parameter Differenzierungsgrad, Primärtumorlokalisation, Proliferationsrate und funktionelle Aktivität bestimmen maßgeblich den Verlauf der Erkrankung sowie die Therapiestrategie. Für die Diagnosesicherung kommen diagnostische Maßnahmen wie biochemische Labordiagnostik, bildgebende Verfahren sowie eine pathologische Basisdiagnostik zum Einsatz. Zur Behandlung stehen diverse effektive therapeutische Optionen zur Verfügung. Die Therapieentscheidungen bei Patienten mit einem NEN sind nicht nur sehr komplex, sondern auch sehr individuell zu treffen und sollten im Rahmen eines interdisziplinären

Tumorboards festgelegt werden. Nur eine vollständige Resektion des Tumors und auch der Metastasen kann eine Heilung des Patienten bewirken. Zur Linderung der durch die Hormonausschüttung verursachten Symptome stehen verschiedene antisekretorische bzw. -symptomatische Therapeutika zur Verfügung, die spezifisch für das entsprechende Hormonsyndrom gewählt werden. Antiproliferative Therapieoptionen, wie z. B. molekular zielgerichtete Wirkstoffe, die Peptidrezeptor-Radiotherapie oder eine Chemotherapie zeigen hohe Wirksamkeit. Eine patientenindividuelle und regelmäßige Nachsorge wird (fast) allen NEN-Patienten empfohlen und sollte optimalerweise in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

8. LITERATUR

- [1] Breitling LP, Rinke A, Gress TM. Neuroendokrine Tumoren im Gastrointestinaltrakt. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(21):1509 – 21
- [2] Jenss H. Siegfried Oberndorfer und das Karzinoid. *Z Gastroenterol* 2019;57(12):1463 – 4
- [3] Luley K, Gebauer J, Gebauer N, et al. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien – Heterogenität, Management und Perspektiven der Versorgung und Forschung. *Internist (Berl)* 2020;61(8):875 – 90
- [4] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, 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 – 71
- [5] Pavel M, O'Toole D, Costa F, 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 – 85
- [6] Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:2 – 13
- [7] Borbath I, Bikmukhametov D, Maasberg S, et al. Assessing prognosis of neuroendocrine neoplasms: Results of a collaborative multinational effort including over 10.000 european patients—The ENETS registry. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(15_suppl):4095-
- [8] Begum N, Maasberg S, Pape UF. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *Tumor Diagnostik & Therapie* 2017;38(01):30 – 4
- [9] Siebenhüner A, Morell B, Burger I, et al. Neuroendokrine Tumoren. *Swiss Med Forum* 2019;19(2324):378 – 84
- [10] Auernhammer CJ, Spitzweg C, Böck S, et al. Neues zur Therapie von neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(20):1390 – 5
- [11] Klöppel G. Neuroendokrine Neoplasien. *Wiener klinisches Magazin* 2020;23(2):70 – 7
- [12] Haug A, Pfluger T, Schnabel PA, et al. Management von Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung. *Oncology Research and Treatment* 2013;36(suppl 6)(Suppl. 6):9 – 13
- [13] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182 – 8
- [14] Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropankreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(2):256 – 65
- [15] Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Pathology - diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):196 – 200
- [16] Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: A population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(4):525 – 34
- [17] Schott M, Wiedenmann B, Plöckinger U. Neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms. In: Lehnert H (Hrsg.), *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Thieme, Stuttgart, 2010
- [18] Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: From pathophysiology to treatment - 'something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 2015;101(4):263 – 73
- [19] Fottner C, Ferrata M, Weber MM. Hormone secreting gastroenteropankreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(4):393 – 410
- [20] Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. (Hrsg.). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020
- [21] Lahner H, Fendler WP, Theurer S, et al. Neuroendokrine Neoplasien des Verdauungstrakts. *best practice onkologie* 2020;15(7):320 – 33
- [22] Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. (Hrsg.). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020
- [23] Cingam SR, Kashyap S, Hoilat GJ, et al. Gastrinoma. (Hrsg.). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020
- [24] AWMF. Sk2-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol* 2018;56(6):583 – 681
- [25] Noel-Savina E, Descourt R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *Onco Targets Ther* 2013;6:1533 – 7
- [26] Kaifi J, Kayser G, Ruf J, et al. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:479 – 85
- [27] Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *CHEST* 2001;119(6):1647 – 51
- [28] Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):705 – 14
- [29] Pavel M, Hörsch D, Caplin M, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: A single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1511 – 9
- [30] Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(1):14 – 23
- [31] Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: Safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(3):309 – 22
- [32] Rinke A, Müller 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
- [33] Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine* 2014;371(3):224 – 33
- [34] Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022):968 – 77
- [35] Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: Updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Annals of Oncology* 2017;28(2):339 – 43
- [36] Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine* 2011;364(6):501 – 13
- [37] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125 – 35
- [38] Krug S, Gress TM, Michl P, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2017;96(2):67 – 75
- [39] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268 – 75
- [40] 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

IMPRESSUM

AUTOR

Dr. Jörg-Dietrich Neumann

Krankenhaus St. Joseph-Stift Bremen,
Medizinische Klinik – Onkologische Tagesklinik

Interessenkonflikte

Der Autor hat Honorare von Ipsen Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH und MERCK KGaA/
Merck Serono GmbH/Allergopharma GmbH & Co. KG/Roche Pharma, Servier Deutschland GmbH und Pierre Farbre
Pharma GmbH erhalten.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Juliane Röper & Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

MedLearning AG, München;
cme.medlearning.de

SPONSOR

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung der Name Sponsor
(KW MEDIPOINT: 13.998,- €; MedLearning: 8.150,- €; Ratiopharm GmbH) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität,
inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.