

# Neuroendokrine Tumoren

Dr. med. Alexander Siebenhüner<sup>a</sup>, Dr. med. Bernhard Morell<sup>b</sup>, PD Dr. med. Irene A. Burger<sup>c</sup>,  
Dr. med. Juliane Friemel<sup>d</sup>, Dr. med. Oliver Tschopp<sup>e</sup>, Prof. Dr. med. Kuno Lehmann<sup>f</sup>

ENETS Center of Excellence, UniversitätsSpital, Zürich: <sup>a</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie; <sup>b</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; <sup>c</sup> Institut für Nuklearmedizin; <sup>d</sup> Institut für Pathologie und Molekularpathologie; <sup>e</sup> Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung; <sup>f</sup> Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie



Die Rate von Neuerkrankungen von neuroendokrinen Tumoren (NET) ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Eine Ursache diesbezüglich ist eine erhöhte Anzahl von Zufallsbefunden bedingt durch verbesserte medizinische Untersuchungsmethoden. Durch die rasche technische Entwicklung der funktionellen Diagnostik wird das Befallsmuster von NET spezifischer und sensitiver dargestellt.

## Epidemiologie und Allgemeines

Die altersjustierte Inzidenz von neuroendokrinen Neoplasien (NEN) ist seit 1973 um fast das Siebenfache angestiegen [1]. Ein flächendeckendes Register für NEN zur Erfassung der Neuerkrankungen ist in der Schweiz noch nicht etabliert. Umgerechnet auf die aktuellen Bevölkerungszahlen der Schweiz entspricht diese Inzidenzzahl einer Rate von ca. 80 Fällen/Jahr. Hierzu weisen die gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumore (GEP-NET) einen starken Anstieg der Inzidenz von 3,6 Fälle/100 000 Einwohnern auf. Die Gründe hierzu sind vielfältig. Unter anderem führt eine verbesserte Diagnostik als auch ein Anteil von Zufallsbefunden während einer Abklärung zur gesteigerten Detektion dieser Erkrankungen.

Neuroendokrine Neoplasien umfassen eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen. Erstmals wurden neuroendokrine Tumore 1888 durch O. Lubbarsch beschrieben. 1907 verwendete der Pathologie S. Oberndorfer den Begriff Karzinoid des Dünndarms. Dieser Begriff beschreibt mit der Serotonin-bedingten Symptomatik Bauchkrämpfe, Durchfälle, Flushs und als Endorganschaden eine Herzschiädigung. Darüber hinaus umfassen NEN unterschiedliche histologische Gruppierungen von hochdifferenzierten Tumoren bis zu aggressiven Karzinomen. Im Wandel des differenzierteren Verständnisses änderte sich die Einteilung der NEN, deren Nomenklatur eine Aktualisierung erhielt [2]. Durch fortschreitende Erkenntnisse in der Pathophysiologie, Diagnostik und dem erweiterten Spektrum der Therapiemöglichkeiten wurde die Prognose dieser seltenen Tumoren verbessert.



Alexander Siebenhüner

## Pathologie neuroendokriner Neoplasien

Die Gradierung neuroendokriner Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems gemäss WHO wurde in zweifacher Hinsicht angepasst: (1.) Der Grenzwert der Proliferationsaktivität für die Abgrenzung von G1- und G2-Tumoren wurde auf 3% angehoben. Umgesetzt ist diese Änderung bereits für NET des Pankreas [3]. Zu erwarten ist, dass auch die übrigen GEP-NET so gradiert werden, so dass in Zukunft mehr Tumoren als G1 klassifiziert werden. Überlebenszeitanalysen zeigen eine bessere prognostische Aussagekraft mit dieser Stratifizierung. (2.) Bei hochproliferativen Tumoren (>20% Proliferationsindex) wird neu zwischen neuroendokrinen Tumoren (NET) G3 und Neuroendokrinen Karzinomen (NEC) unterschieden. Es konnte gezeigt werden, dass eine gering differenzierte (z.B. kleinzellige) Morphologie ein wichtiger prognostischer Faktor ist [4]. NEC werden als biologisch separate Entität verstanden, zeigen häufiger Alterationen im TP53- oder Rb1-Gen und treten seltener im Rahmen einer hereditären Erkrankung (z.B. MEN) auf als NET. Gemäss der «Nordic NET Study» gibt es innerhalb der Gruppe mit gering differenzierten NEC einen prädiktiv relevanten Cut-off von 55% Proliferationsindex [5].

## Funktionalität und funktionelle Diagnostik bei NEN

Nebst dem initialen Staging und Grading erscheint eine frühzeitige Unterscheidung in Hormon-aktive und -inaktive Tumoren als sinnvoll. Während hormonell inaktive NET lange asymptomatisch bleiben und sich erst im

Verlauf durch lokale Komplikationen manifestieren, finden sich bei Hormon-aktiven Tumoren meist früh charakteristische Beschwerden der unkontrollierten und überschüssigen Hormonproduktion. Es wird geschätzt, dass 30–40% aller pankreatischen, ca. 10% der duodenalen und ca. 20% der jejunalen/ilealen NEN mit einer Hormon-Überproduktion assoziiert sind [6, 7]. Basierend auf dem deutschen NEN-Register finden sich am häufigsten ein Karzinoid-Syndrom (41%), ein Insulinom (38%) oder ein Zollinger-Ellison-Syndrom (15%) [8]. Auf seltene Syndrome mit Erhöhung von Glukagon, VIP, GhRh, ACTH oder PTHrP wird an dieser Stelle nicht eingegangen [6, 9]. Die alleinige Bestimmung des Chromogranin A (CgA) als Screening-Untersuchung wird auf Grund der relativ geringen Spezifität nicht empfohlen. Als häufige Ursache einer CgA-Erhöhung ist speziell die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren bzw. entzündliche Darmerkrankungen und eine Niereninsuffizienz zu erwähnen.

Die Leitsymptome des Karzinoid-Syndroms sind anfallsartige Gesichtsrötung (Flush), wässrige Diarrhoe, intermittierende Bauchschmerzen sowie seltener Dyspnoe im Rahmen einer Bronchokonstriktion. Die Symptome sind für viele Patienten schwerwiegend und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Besonders gefürchtet ist die Karzinoid-Herzkrankung mit Fibrosierung im Bereich des Endokards und der Klappen des rechten Herzens, welche mit einer deutlich geringeren Lebenserwartung assoziiert ist [10]. Pathogenetisch wird als Auslöser eine vermehrte Ausschüttung von Serotonin sowie verschiedener vasoaktiver Substanzen (z.B. Histamin, Kallikrein und Prostaglandine) durch die metastasierten NET postuliert. Aus diagnostischer Sicht bietet sich die Bestimmung der 5-Hydroxy-Indollessigsäure ([5-HIAA], ein Serotonin-Abbauprodukt) im 24-Stunden-Sammelurin an. Es ist jedoch darauf zu achten, dass potentielle Störfaktoren wie bestimmte Medikamente (z.B. Paracetamol, MAO-Hemmer, Levodopa) sowie Tryptophan-reiche Nahrungsmittel (z.B. Banane, Ananas, Nüsse, Avocado, Auberginen, Tomaten, Koffein) kurz vor und während der Sammlung gemieden werden sollten [11]. Eine Bestimmung von Serotonin bzw. 5-HIAA im Plasma wird auf Grund der noch nicht gegebenen Standardisierung nicht empfohlen. Nebst der zytoreduktiven Chirurgie und systemischen Therapien ist seit kurzem ein oral verabreichbarer Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor verfügbar, welcher die Biosynthese von Serotonin verringert. Klinische Studien zeigten unter Telotristatiprat (bzw. -ethyl) eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Stuhlgänge (bis –43%) und Flush-Episoden (bis –36%) [12].

Insulinome sind in der Regel gutartige und solitär auftretende, neuroendokrine Tumore des Pankreas mit

sporadischem Auftreten [13]. Bei zusätzlichen Hinweisen für eine familiäre Häufung oder Adenomen in anderen endokrinen Drüsen (Nebenschilddrüse, Hypophyse) sollte jedoch zumindest an eine hereditäre Ursache (MEN1) gedacht werden. Beim Insulinom liegt eine unkontrollierte Insulin-Ausschüttung vor und es finden sich sowohl vegetative Zeichen (Schwitzen, Zittern, Heisshunger) als auch neuroglykopenie Symptome der Hypoglykämie (Visus- und Wortfindungsstörung, Verwirrtheit, epileptische Anfälle). In der Diagnostik des Insulinoms spielt die Bestimmung der Plasma-Glukose bzw. -Insulin unter beschwerdefreien Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle. Zum Beweis oder Ausschluss wird primär ein Fasten-Test über 72 Stunden unter stationären Bedingungen angestrebt. Zeigt sich während des Tests eine Episode einer Neuroglykopenie mit tiefer Plasma-Glukose sowie ein inadäquat hohes Insulin/C-Peptid, kann die Diagnose eines Insulinoms gestellt werden. Therapeutisch steht die chirurgische Resektion des Tumors nach erfolgter Lokalisationsdiagnostik (z.B. MRI, Endosonographie, intraarterieller Kalziumstimulationstest [ASVS]) im Vordergrund.

Dem Zollinger-Ellison-Syndrom liegt ein Gastrin-produzierender, neuroendokriner Tumor zugrunde, der Primarius findet sich im Gegensatz zum Insulinom jedoch nicht nur im Pankreas, sondern sehr häufig auch im Duodenum [13]. Obwohl die Mehrheit der Gastrinome sporadisch auftreten, sollte, wie beim Insulinom, an eine Keimbahnmutation im MEN1-Gen gedacht werden und entsprechende Abklärungen eingeleitet werden. Die übermäßige Produktion von Gastrin führt erwartungsgemäss zu einer erhöhten Produktion von Magensäure und konsekutiv zu Refluxbeschwerden und Ulzerationen im Bereich des Magens und des Duodenums. Der Nachweis eines massiv erhöhten Gastrin-Spiegels im Serum unter korrekten Bedingungen (nüchtern, keine Protonenpumpen- oder Histaminrezeptor-Blocker) dient der Untermauerung der Verdachtsdiagnose. Bei mässiger Gastrin-Erhöhung oder fluktuierenden Werten kann der Sekretin-Test zusätzliche Sicherheit bieten (weiterer Anstieg des Gastrins nach Injektion). Therapie der Wahl ist eine hochdosierte, lebenslange Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren, die weiteren Optionen ergeben sich aus der Lokalisation des Primärtumors sowie der häufig bereits initial vorhandenen Metastasen.

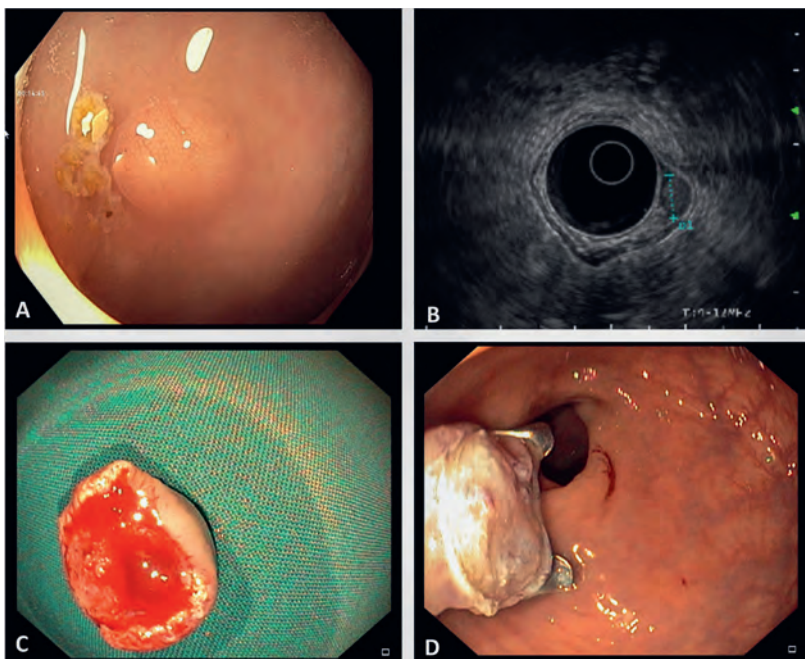
## Neue Therapieoptionen der interventionellen Endoskopie

Wie bereits eingangs erwähnt, sind der verbreitete Einsatz von Screening-Endoskopien mit hochauflö-

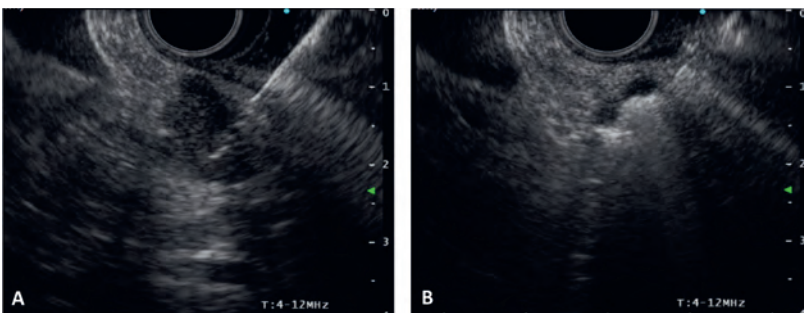
senden Endoskopen für die steigende Inzidenz neuroendokriner Tumore zumindest mitverantwortlich. Dabei werden mit einer Inzidenzrate von immerhin 0,14% typischerweise kleine, gut differenzierte (G1) NET des Rektums diagnostiziert. Im klinischen Alltag werden diese kleinen Läsionen gelegentlich für Polypen gehalten und dabei mit der Biopsiezange oder der Schlinge unvollständig abgetragen. Die komplette Entfernung gelingt auch mit der Standard-Schlingenresektion (endoskopische mukosale Resektion [EMR]) nur in rund 80% [42]. Nach Erhalt des pathologischen Befundes stellt sich für den Gastroenterologen die Frage, was das optimale Vorgehen im Falle eines inkomplett resezierten, kleinen rektalen NETs ist. Während bei Tumoren kleiner als 10 mm Metastasen selten sind (aber doch bei ca. 3% auftreten), sind fortgeschrittene Stadien bei Tumoren zwischen 11 und 19 mm bereits die Regel (ca. 66%), weshalb gemäss der aktuellen

ENETS-Leitlinien eine Resektion indiziert ist [14]; ferner können mit einer Nachresektion repetitive Kontrolluntersuchungen vermieden werden. Zur endoskopischen Behandlung inkomplett resezierter NET ohne Hinweise auf Metastasen (Staging mit rektaler Endosonographie, MRI-Becken, evtl. auch  $^{68}\text{Ga}$ -Dotatate-PET/CT) kommt seit neuerer Zeit die endoskopische Vollwandresektion zum Einsatz. Hiermit kann mit Hilfe des FTDR®-Systems («full thickness resection device»), welches auf das Koloskop aufgesetzt wird, an einer umschriebenen Stelle die gesamte Kolonwand reseziert werden. Die Transektionsstelle wird dabei bereits vor Resektion mit Hilfe einer Klammer («over the scope clip» [OTSC]) verschlossen (Abb. 1A–D) [15].

Eine weitere innovative, allerdings noch weniger gut etablierte Methode zur Behandlung neuroendokriner Tumoren stellt die endosonographisch gesteuerte Radiofrequenzablation (EUS-RFA) dar. Während die Radiofrequenzablation aus dem Armamentarium zur Therapie von hepatozellulären Karzinomen nicht mehr wegzudenken ist, deuten neuere Studien darauf hin, dass die EUS-RFA eine vielversprechende Methode bei inoperablen Patienten mit kleinen pankreatischen oder paraduodenalen NET darstellt [16]. Hierbei wird der Tumor endosonographisch gesteuert mit einer Nadel-Elektrode punktiert und während in mehreren Sekunden eine Energie von bis zu 50 Watt appliziert (Abb. 2). Bei Tumoren zwischen 20 und 30 mm Grösse können entlang der gleichen Trajektorie mehrere Areale ablatiert werden. Obschon das Risiko einer postinterventionellen Pankreatitis besteht, dürfte die Morbidität im Vergleich zur Pankreaschirurgie deutlich tiefer sein. Weitere Studien sind jedoch sicherlich nötig, damit der exakte Stellenwert der EUS-RFA definiert werden kann.



**Abbildung 1:** Kleiner rektaler NET (A), Endosonographie (B), Resektat nach Vollwandresektion (C), Verschlossene Resektionsstelle (D).



**Abbildung 2:** Punktion eines paraduodenalen NET mit Nadelelektrode (A), Radiofrequenzablation des Tumors (B).

## Funktionelle Bildgebung

Die funktionelle Bildgebung bei NET hat viele wichtige Aspekte, initial ist die genaue Diagnostik bezüglich lokaler Ausdehnung und möglicher Metastasen zentral, bei weiter fortgeschrittenen Stadien ist das Abschätzen der Somatostatin-Rezeptor-II (SSTR-2)-Expression entscheidend für die Therapiewahl (siehe Kapitel «Systemtherapien bei NEN»). Nach erfolgter Behandlung kann die Bildgebung helfen, das Therapieansprechen zu evaluieren.

Oft ist die Computertomographie (CT) der erste Untersuchungsschritt bei Patienten mit NET-typischen Symptomen. Primäre NET des Gastrointestinaltraktes oder der Lunge zeigen eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung und können daher besonders gut in der arteriellen Phase der Mehrphasen-CT erkannt werden [17,



18]. Die Sensitivität der KM-CT für primäre NET und Metastasen ist aber eingeschränkt, da Lymphknoten erst als Metastasen erkannt werden, wenn sie pathologisch vergrössert sind und auch Lebermetastasen nur in ca. 80% der Fälle detektiert werden [19]. Die Detektion von Lebermetastasen kann mit der Magnetresonanztomographie (MRT) deutlich verbessert werden [20]. Dafür ist die MRT weniger gut geeignet für die Lokalisation von primären NET des Dünndarms und beschränkt sich meist nur auf ein spezifisches Untersuchungsareal, womit Fernmetastasen nicht komplett erfasst werden können.

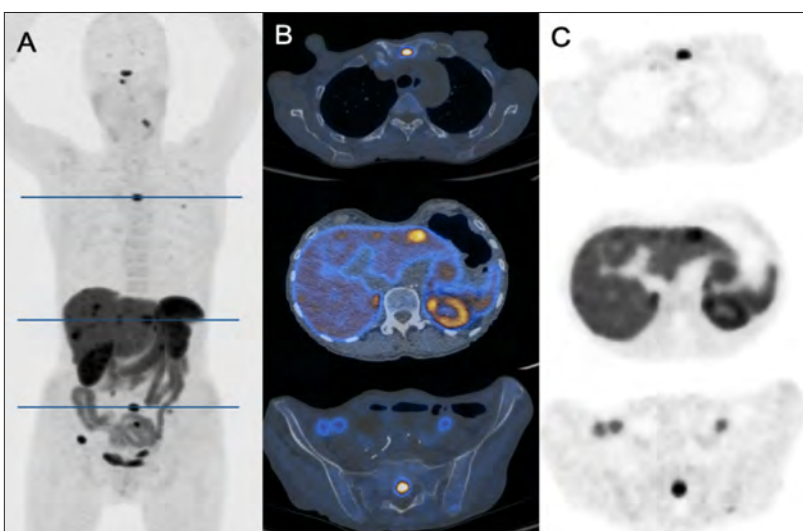
NET exprimieren meistens erst in einem späten, aggressiven Stadium vermehrt Glukose-Transporter. Somit sind die gut differenzierte (histologisch Grad 1–2) NET in der  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie (PET) oft negativ. Bereits in den frühen 1990er Jahren wurde erkannt, dass man die hohe Expression von SSTR 2 für die Bildgebung von gut differenzierten NET nutzen kann, initial mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - oder  $^{111}\text{In}$ -markierten SSTR-2-Agonisten für die «Single Photon Emission Computer Tomographie» (SPECT), die heute noch angewendet wird (z.B. OctreoScan®). Mit der Entwicklung von  $^{68}\text{Ga}$ -markierten PET-Tracern, die ebenso spezifisch an den SSTR-2 binden ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC) konnte die Sensitivität gegenüber den SPECT-Untersuchungen noch deutlich gesteigert werden [21]. Diese verschiedenen Tracer basieren alle auf dem gleichen Gerüst wie das Octreotid. Dank den besseren Eigenschaften der PET für die Diagnostik im Vergleich zur SPECT konnte auch

die Sensitivität deutlich verbessert werden. Seit dem 01.07.2017 ist die Abklärung mit DOTA-Peptiden gegen den SSTR-2-Rezeptor eine krankenkassenpflichtige Indikation für das Staging wie auch das Restaging der differenzierten NET. Die Kosten für eine solche Untersuchung belaufen sich auf 1550.– CHF für den Scan und 1500.– CHF für das Radiopharmakon. Welches DOTA-Peptid man dabei anwendet, hat keinen grossen Einfluss auf die Diagnostik. In den meisten Zentren der Schweiz hat sich die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT durchgesetzt und wurde zu einem integralen Bestandteil in der Diagnostik von gut differenzierten symptomatischen NET, da auch kleinste Läsionen von wenigen Millimetern Durchmesser detektiert werden können, um sie dann gezielt zu behandeln. Hormonell inaktive neuroendokrine Tumore werden oft als Zufallsbefund entdeckt (z.B. bei einer Appendektomie), auch hier ist die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE die sensitivste Untersuchung, um bereits vorhandene Lymphknoten- oder Fernmetastasen zu detektieren (Abb. 3) [22].

Neue Ansätze zur weiteren Verbesserung der SSTR-2-PET sind aktuell noch in klinischen Studien. Entgegen der lange verbreiteten Annahme, dass SSTR-2-Agonisten sich besser für die Diagnostik und Therapie von NET eignen, konnte gezeigt werden, dass SSTR-2-Antagonisten eine selektivere und höhere Affinität zum SSTR-2 aufweisen [23]. Erste Daten bei Menschen zeigten dabei vielversprechende Resultate v.a. für eine verbesserte Detektion von Lebermetastasen [24].

## Chirurgie bei NET

Die Chirurgie ist eine der tragenden Säulen in der Therapie neuroendokriner Tumore. Sie unterscheidet sich teilweise von der onkologischen Chirurgie epithelialer gastrointestinaler Tumore und variiert entsprechend der Lokalisation des Primärtumors innerhalb der Gruppe der NET. Als Grundregel sollen lokalisierte und resektable NET primär radikal chirurgisch angegangen werden, das bedeutet, der Primärtumor wird mit einer adäquaten Lymphadenektomie entfernt. Das Paradebeispiel ist der NET des Dünndarms, wo selbst kleinste Tumoren häufig und sehr früh Lymphknotenmetastasen bilden und daher eine sehr zentrale Lymphadenektomie erfordern. Allfällige lokale, endoskopische oder limitierte Resektionen sind obsolet. Aufgrund der Tendenz zur Stenosebildung wird die Resektion eines Dünndarm-NET selbst bei fortgeschrittenen Befunden und Vorliegen von Metastasen im Sinne einer Palliation angestrebt. Insbesondere bei ausgeprägten mesenterialen Lymphknotenpaketen kann die komplette Resektion sehr schwierig sein, ist nicht selten randbildend und kann in einem langstreckigen Verlust von



**Abbildung 3:**  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT bei einer 78-jährigen Patientin mit einem hepatisch und ossär metastasierten NET des Dünndarms. Die Bilder wurden 60 min nach Injektion von 99 MBq  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE aufgenommen. Bereits auf dem koronaren Summationsbild (A) sind multiple Herde in der Leber und den Knochen erkennbar. Die fusionierten PET/CT-Schnitte (B) und das korrespondierende axiale PET (C), zeigen die starke  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-Anreicherung in den ossären und hepatischen Metastasen.

Dünndarm enden. Gerade bei gut differenzierten NET lässt sich mit der vollständigen Chirurgie oft eine langfristige Remission erzielen. Im Rahmen des Eingriffs sollte zudem der Dünndarm auf Zweitumore untersucht werden (Palpation oder endoskopisch). Eine gleichzeitige Cholezystektomie soll erwogen werden und ist besonders bei fortgeschrittenen Befunden aufgrund der mit der Somatostatin-Therapie verbundenen Steinbildung sinnvoll [25].

Aufgrund häufigerer und besserer Bildgebung sowie endoskopischer Diagnostik werden vermehrt kleine und asymptomatische NET diagnostiziert. Eine limitierte Resektion oder ein konservatives Vorgehen ist bei einigen Subtypen und Frühformen sowie bei gut differenzierten NET durchaus möglich. Ein klassisches Beispiel ist der NET der Appendix, bei dem in frühen Stadien (<1–2 cm, G1–2, Infiltration der Mesoappendix <3 mm) eine Appendektomie als ausreichende Therapie angesehen wird [26]. Erst bei grösseren oder invasiven Tumoren ist eine onkologische Resektion im Sinne einer rechtsseitigen Hemikolektomie empfohlen. Ein anderes typisches Beispiel sind die häufigen, mit einer atropher Gastritis assoziierten Typ-1-NET des Magens, welche endoskopisch kontrolliert und bei Bedarf (>10 mm) endoskopisch abgetragen werden [27]. Indikation zur Chirurgie sind in der Regel NET, die sich nicht endoskopisch abtragen lassen oder höhergradige NET des Magens Typ 3, die im Gegensatz zu den Typ-1-NET früh metastasieren und sich klinisch wie Karzinome verhalten. Ähnlich ist auch bei kleinen (<10 mm) und gut differenzierten NET des Rektums, welche die Muscularis propria nicht überschreiten, eine endoskopische Abtragung genügend und kein radikales Vorgehen im Sinne einer anterioren Resektion mit TME (totale mesorektale Exzision) notwendig [14]. Ein kontroverses Feld bilden die NET des Pankreas (pNET), die immer wieder als Zufallsbefund in der Schnittbildgebung auftauchen. Bei funktionslosen und asymptomatischen pNET <2 cm ist grundsätzlich ein konservatives Vorgehen mit endoskopischer oder bildgebender Kontrolle alle 6 Monate möglich, da diese oft über Jahre grössenkonstant bleiben [6]. Gerade bei pNET im Rahmen des MEN1-Syndroms, die typischerweise multifokal auftreten, ist dieses Vorgehen onkologisch sicher und bis zu einer Grösse von 2–3 cm klar empfohlen [28]. Bei grösseren Tumoren (>2–3 cm), jungen Patienten und/oder entsprechendem Patientenwunsch wird die Chirurgie indiziert, wobei das Resektionsausmass (Enukleation vs. radikale Resektion) in den Empfehlungen derzeit nicht klar festgelegt ist und im Einzelfall in Abhängigkeit von Lokalisation und Tumorgösse festgelegt wird. Prinzipiell sind die Risiken endoskopischer oder chirurgischer Verfahren

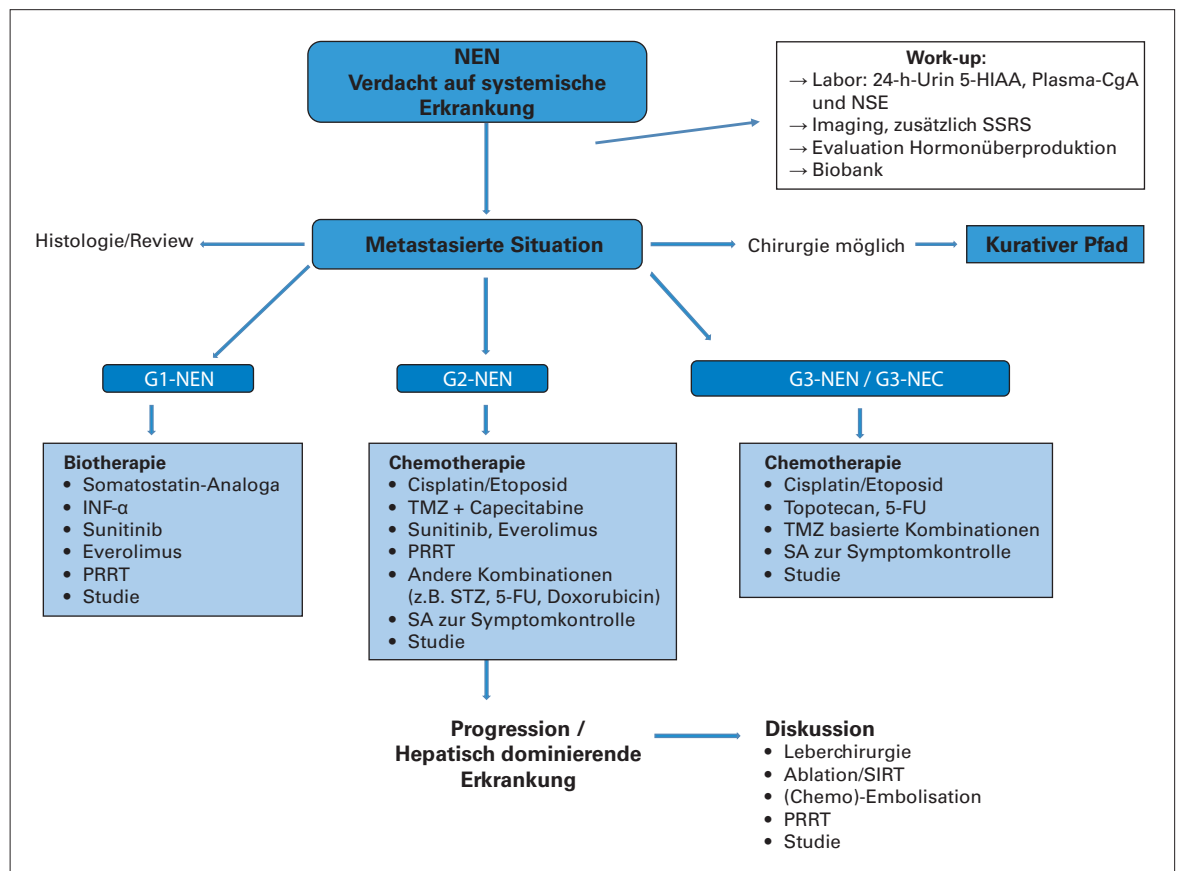
vergleichbar, weshalb bei entsprechend gegebener Indikation der Resektion der Vorrang gegeben wird, die heutzutage oft minimalinvasiv (laparoskopisch, DaVinci®-Operationsroboter) durchgeführt wird.

Ein hoher Anteil von Patienten mit gastrointestinalen oder pankreatischen NET weist bei Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Stadium auf. Auch in dieser Situation hat die Chirurgie in vielen Belangen einen wichtigen Stellenwert, der Fokus verschiebt sich allerdings. Eine wichtige Frage bleibt die des Managements des Primärtumors. Einige Autoren fanden diesbezüglich nach Resektion des Primärtumors eine verbesserte Prognose [29]. In der Regel sollte die Resektion bei gut differenzierten Dünndarm-NET diskutiert werden, um mittelfristig Komplikationen des Primarius (Stenose, Ischämie) zu vermeiden. Bei Pankreas-NET wird diese Indikation hingegen deutlich restriktiver gestellt. Lebermetastasen treten häufig synchron auf und sollen bei gut differenzierten Tumoren und in resektablen Situationen zusammen mit dem Primarius entfernt werden [30]. Grundsätzlich gilt dies auch bei metachronem Auftreten von Lebermetastasen ohne extrahepatische Tumormanifestationen. Bei nicht-resektablen, diffusen Lebermetastasen werden zur Erkrankungsstabilisierung häufig andere Modalitäten (Sandostatin, Everolimus, SIRT, PRRT) mit Erfolg eingesetzt. In hochselektionierten Fällen ist bei diesen Patienten mit langfristig stabiler und auf die Leber beschränkter Erkrankung eine Lebertransplantation mit gutem Erfolg möglich [31].

## Systemtherapien bei NEN

Vor Einleitung einer Therapie ist eine sorgfältige funktionelle, histologische und diagnostische Abklärung eines NET von entscheidender Bedeutung (Abb. 4). Die Angaben bezüglich des Staging und Grading als auch der Funktionalität wurden in den vorliegenden Abschnitten dieses Artikels benannt. Weitere Einflussfaktoren für eine Therapieentscheidung sind das Alter, der Allgemeinzustand, der biologische Ursprung des Tumors und der Tumorload. Im Hinblick auf die Komplexität als auch die Möglichkeit der multimodalen Therapieempfehlung empfiehlt sich vor einer Therapieeinleitung als auch bei Therapieumstellung diese Diskussion an einem multidisziplinären Tumorboard (MTB) zu führen. Dies wird auch innerhalb der ENETS-Richtlinien stark gewichtet empfohlen.

Die systemische Therapie der NET ist vielfältig und unter Umständen auch multimodal bzw. sequentiell geplant. Der Übersicht halber werden in diesem Beitrag vorrangig Systemtherapien für GEP-NET vorgestellt [32].



**Abbildung 4:** Workflow Diagnostik und Therapiemöglichkeiten NEN mit systemischer Verteilung.

5-HIAA = 5 Hydroxy-Indolessigsäure, 5-FU = 5-Fluorouracil, CgA = Chromogranin A, PRRT = Peptid-Radiorezeptortherapie, SA = Somatostatin-Analoga, NEN = neuroendokrine Neoplasie, NSE = neuronenspezifische Enolase, INF = Interferon, TMZ = Temozolomid, SSRS = Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, STZ = Streptozotocin.

In den letzten Jahren wurden durch die gesteigerten Abklärungen zum Teil lokale oder metastasierte NET als Inzidentalome gefunden. Diese sind überwiegend asymptomatisch, d.h. ohne Karzinoid-Syndrome oder anderweitige Beschwerden. Sofern in dieser Situation ein lokales Therapieverfahren nicht möglich ist, wäre der Beginn mit Somatostatin-Analoga (SSA) nicht grundlegend indiziert. Es kann auch eine engmaschige «watchful waiting»-Phase eingeleitet werden. Beide Konzepte sollten mit dem Patienten diskutiert und der Entschluss in einem MTB festgehalten werden. In dieser Situation konnte mit der PROMID- und CLARINET-Studie [33, 34] einen Vorteil für SSA-Therapie im progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber Placebo gezeigt werden, jedoch keinen unter der SSA-Therapie für das Gesamtüberleben (OS), auch nicht zum Zeitpunkt der Progression, wobei ein «cross over» zur SSA-Therapie möglich war. Ein Vorteil zum Einsatz der SSA-Therapie, auch zu einem früheren Zeitpunkt, ist sowohl die Verbesserung des PFS als auch das Vermeiden von Spätkomplikationen, wie u.a. dem Hedinger-Syndrom. Bei einer Observationsstrategie empfiehlt

sich eine engmaschige Kontrolle 3–4 Monaten nach Erstdiagnose und bei einem stabilen Verlauf ein Kontrollintervall von 6 Monaten im Anschluss, inklusive Bilddiagnostik.

Für Patienten mit einer Indikation einer systemischen Erstlinientherapie sind die SSA Octreotid oder Lanreotid gleichwertig in ihrem Einsatz bei nicht-resektablen metastasierten «midgut»-NET und positiver Expression von SSTR-2-Rezeptoren. Ziel der Therapie ist die Tumorkontrolle und Reduktion der klinischen Beschwerden. Der antiproliferative Effekt von SSA als auch die Reduktion der klinischen Beschwerden (Rückgang der Diarrhoe und Flush-Symptomatik von bis zu 75%) durch die Reduktion von Serotonin wurde in den beiden Studien PROMID und CLARINET eindrücklich dargelegt. Auch wegen ihrem geringen Nebenwirkungsprofil sind SSA die geeigneten Substanzen der Erstlinienbehandlung beim GEP-NET. Durch die beeindruckenden Ergebnisse der TELESTAR-Studie [35] erhielt Telotristatethyl kürzlich die EMA-Zulassung bei SSA-refraktärer Diarrhoe. Unter Anwendung von Telotristat (und Fortführen der SSA-Therapie) kam es bei

Korrespondenz:  
Dr. med.  
Alexander Siebenhüner  
Klinik für Medizinische  
Onkologie und Hämatologie  
ENETS Center of Excellence  
UniversitätsSpital Zurich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Alexander.Siebenhuener[at]  
usz.ch

den Studienpatienten zu einer relevanten Verbesserung der refraktären Diarrhoe bis zu 35%. Von Bedeutung ist die kontinuierliche Anwendung und deren Anwendung über 12 Wochen vor einer Neubeurteilung. Ob die SSA-Therapie nach einer Progression gestoppt werden soll, ist nicht hinreichend belegt. In der gängigen Praxis wird die kontinuierliche Gabe zur weiteren Therapie fortgeführt, um auch einen möglichen «rebound»-Effekt zu vermeiden.

In den letzten 8–10 Jahren erweiterte sich das Spektrum der systemischen Therapiemöglichkeiten beim GEP-NET für die Zweitlinientherapie oder auch beim Einsatz der intensivierten «First-line»-Therapie. Faktoren wie junges Alter, Metastasierungsmuster und hoher Tumorload sind neben dem Tumorursprung und der Histologie bei der Entscheidung wichtig. So erhielt Everolimus durch die Resultate in der RADIANT-4-Studie bei nicht-funktionalen GEP-NET die FDA-Zulassung. Eine sehr elegante und wirksame Methode stellt die peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie (PRRT) dar. Das in der NETTER-1-Studie [36] verwendete Molekül ist <sup>177</sup>Lutetium-DOTATATE. Im Vergleich zu 60 mg Octreotid alle 4 Wochen wurde der primäre Endpunkt PFS bei der PRRT nicht erreicht und zeigte eine 79%-ige Verbesserung im PFS ( $p < 0,00001$ ).

Weitere mögliche Therapielinien nach Progression unter SSA-Therapie sind Sunitinib, IFN- $\alpha$ , eine Radiofrequenzablation, eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), eine transarterielle Embolisation (TAE) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bei Vorliegen einer leberdominanten Erkrankung [37–39]. Die Rolle von intraarteriellen Therapien (TACE, TAE, SIRT) wurde in den aktuellen Richtlinien als gleichwertig diskutiert, da ein direkter Vergleich untereinander fehlt und die Populationen in den einzelnen Studien sehr heterogen sind [40]. Im Vergleich zu TACE und TAE wird eine SIRT an unserem Zentrum bei der fortgeschrittenen Erkrankung häufiger durchgeführt, mit guten bis sehr guten Behandlungserfolgen.

Im Fall einer raschen Progression unter der Erstlinientherapie oder auch eine im Verlauf dargestellten SSTR-2-Negativität bei vorgängig positiver SSTR-2-Dichte empfiehlt sich bei den sehr heterogenen Tumoren eine erneute Biopsie. Eine Ursache kann eine Transformation des Tumors von einem vormals niedrig proliferierenden (G1 oder G2) in einen aggressiven Tumor (G3-NEN oder G3-NEC) sein. Die Behandlung mit einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid hat ihren Stellenwert bei den aggressiven NET G3 (Ki-67 >50%) und NEC. Hingegen konnte in der Analyse der NORDIC-Studie ein geringeres Ansprechen auf die Platin-basierte Therapie bei einem Ki-67 <55% gezeigt werden. Bei dieser Konstellation als auch bei den pankreatischen NET mit hohem G2 empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit Capecitabine und Temozolomid [41]. Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Substanzklassen nach Progression einer SSA-Therapie ist die Therapiesequenz und auch der direkte Vergleich untereinander nicht abschliessend geklärt. Die Wahl der Therapieeinleitung als auch Umstellung sollte nach Möglichkeit in einem MTB diskutiert und festgehalten werden.

#### Disclosure statement

KL reported personal fees from IPSEN (congress support). The other authors reported no financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08257>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Therapieempfehlung eines NET sollte bei Erstdiagnose als auch bei Progression an einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden.
- Vor einer Therapieeinleitung ist eine sorgfältige Diagnostik und ein vollständiges Staging empfohlen. Eine histologische Zweitbeurteilung an einem Referenzzentrum wird empfohlen.
- Neben diagnostischer Endoskopie sind therapeutische Endoskopieverfahren bei strenger Indikation zu diskutieren.
- Die Chirurgie ist eine der tragenden Säulen in der Therapie der NET, sowohl im lokal begrenzten Stadium als auch im Sinne multimodaler Therapiekonzepte einer metastasierten Erkrankung.
- Somatostatin-Analoga sind Standardtherapien bei der Behandlung eines metastasierten nicht-resektablen NET G1 und G2.
- Die Zweitlinientherapien sind vielfältig und können neben einer Systemtherapie auch nuklearmedizinische Methoden (PRRT), chirurgische und interventionelle Verfahren umfassen.