



Schwerpunkt-Thema:

Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus



Fachbeiträge:

Die Behandlung von neuroendokrinen Lungentumoren nach den neuen ENETS-Leitlinien

Workshop "Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus"

Verbesserungen im Bereich der NET der Lunge und des Thymus und der Beitrag des Netzwerks *NeT*

Lokale Therapien von Lebermetastasen

Der hormonaktive NET

Ernährung bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von Neuroendokrinen Neoplasien

TCM-begleitete Krebstherapie

Veranstaltungen:

Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore

32. Deutscher Krebskongress

Studien:

Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie CLARINET-OLE
Klinische Prüfungen – Teilnahme ja oder nein?

Erfahrungsbericht:

Erfahrungsbericht von einem Reha-Aufenthalt

DIAGNOSENeT ist die Mitgliederzeitschrift der bundesweiten Selbsthilfe-Organisation „Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.“. Die Zeitschrift erscheint zweimal jährlich. Internet-Adresse: <http://www.netzwerk-net.de>

Herausgeberin im Auftrag des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.
(Vorsitzende: Katharina Mellar):
Dr. med. Anja Rinke

Zentrum für Innere Medizin,
Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie u. Stoffwechsel
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Standort Marburg,
Baldinger Str. 1, 35043 Marburg,
E-Mail: sprenger@med.uni-marburg.de

Redaktion: Christian Schulze Kalthoff,
E-Mail: christian.schulze-kalthoff@mail.de

Koredaktion: Katharina Mellar
E-Mail: k.mellar.net@t-online.de

Fotos: privat

Layout und Gestaltung: Klaus Dursch, Fürth

Druck: Gebrüder Voit GmbH, Nürnberg

Redaktionsanschrift: Redaktion **DIAGNOSENeT**, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., Wörnitzstraße 115a, 90449 Nürnberg

Tel. 0911/25 28 999, Fax 0911/255 22 54,
E-Mail: info@netzwerk-net.de

Diese Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt, Nachdruck nur mit Genehmigung und Quellenangabe. Jede beruflich (gewerblich) genutzte Fotokopie verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wort, Goethestraße 49, 80336 München.

Keine Haftung für unverlangt eingesandte Manuskripte. Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung von Redaktion und Herausgeber wieder. Bei eingesandten Texten jeder Art sind redaktionelle Änderungen vorbehalten.

Wichtiger Hinweis: Medizin und Wissenschaft unterliegen ständigen Entwicklungen. Autoren, Herausgeber und Redaktion verwenden größtmögliche Sorgfalt, dass vor allem die Angaben zu Behandlung und medikamentöser Therapie dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben ist jedoch ausdrücklich ausgeschlossen. Jeder Benutzer muss im Zuge seiner Sorgfaltspflicht die Angaben anhand der Beipackzettel verwendeter Präparate und ggf. auch durch Hinzuziehung eines Spezialisten überprüfen und ggf. korrigieren. Jede Medikamentenangabe und/oder Dosierung erfolgt ausschließlich auf Gefahr des Anwenders.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung des wissenschaftlichen Beirats des Netzwerks *NeT* oder der Redaktion wieder.

Die Herausgabe der **DIAGNOSENeT** wird unterstützt von



Publik

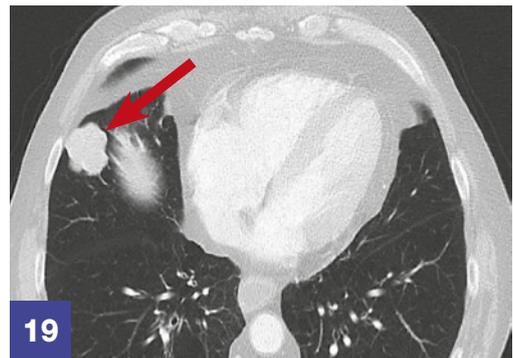
Netzwerk NeT ist offizieller Partner von „Ich beim Arzt“	9
Netzwerk NeT jetzt auf Facebook – Folgen Sie uns!	9
Auszug aus zahlreichen Kommentaren von Patienten, Angehörigen und sogar Ärzten zum Glossar!	10
Eröffnung der Regionalgruppe Würzburg am 09. April 2016	11
Einrichtung neuer Regionalgruppen des Netzwerks NeT Die Leiterinnen und Leiter der Gruppen stellen sich vor	13
Bericht von der Regionalgruppenleiter-Tagung 2016 in Hamburg	17



Schwerpunkt-Thema:

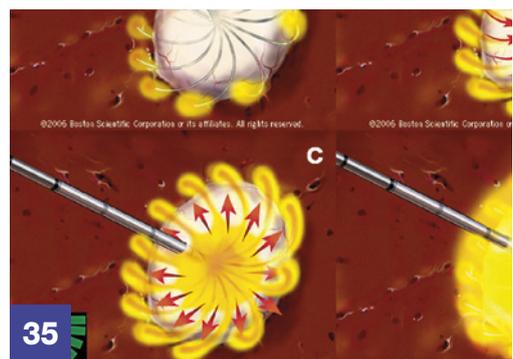
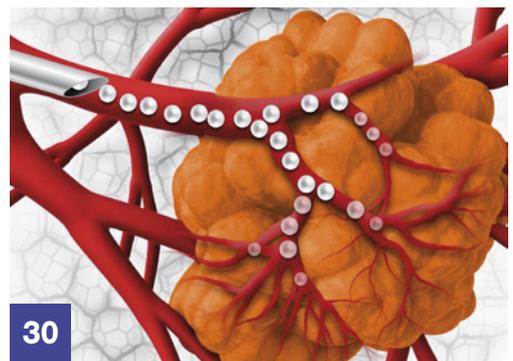
Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus

Die Behandlung von neuroendokrinen Lungentumoren nach den neuen Leitlinien der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Society (ENETS) Teil 1: Typische und atypische Karzinoideumore	19
Workshop PD Dr. med. Stefan Böck: Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus	25
Ein zum Teil persönlicher Rückblick auf die letzten Jahre Verbesserungen im Bereich der NET der Lunge und des Thymus und der Beitrag des Netzwerks NeT	26



Fachbeiträge

Vortrag: PD Dr. med. Markus Rentsch - Workshop: PD Dr. med. Christoph Trumm Möglichkeiten der lokalen Behandlung von Lebermetastasen bei GEP-NET-Tumoren: Chirurgie, Radiofrequenzablation, TACE-SIRT	30
Workshop PD Dr. med. Christoph Trumm: Leberspezifische lokal-ablative Therapien: Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE), transarterielle blande Embolisation (TAE) und Radioembolisation (Selektive interne Strahlentherapie; SIRT)	35
Workshop PD Dr. med. Christoph Trumm (Mitschrift): Leberspezifische lokal-ablative Therapien: Radiofrequenz-Ablation, TACE, SIRT	40
Workshop: Dr. med. Alexander von Werder Der hormonaktive NET: Beschwerdebilder und Behandlungsmöglichkeiten	42



Fachbeiträge	
<u>Workshop: Dr. med. Alexander von Werder (Mitschrift)</u> Der hormonaktive NET: Beschwerdebilder und Behandlungsmöglichkeiten	44
<u>Vertiefender Workshop:</u> <u>PD Dr. med. Bruno Neu, Dr. med. Sebastian Noe</u> Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten Neuroendokriner Neoplasien	46
<u>Vortrag: Dr. med. Fritz Friedl, Prof. Dr. med. Petro E. Petrides</u> TCM-begleitete Krebstherapie	49
<u>Workshop Dr. med. Fritz Friedl (Mitschrift)</u> Zusammenfassung des TCM-Workshops	50
<u>Workshop: Andrea Mack</u> Essen und Trinken bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen – mit Schwerpunkt Gewichtsverlust und Mangelernährung	51
<u>Workshop: Andrea Mack (Mitschrift)</u> Ernährungsproblematiken bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen	54
Veranstaltungen	
Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS-European Neuroendocrine Tumor Society) vom 09.-11.3.2016 in Barcelona	56
<u>Bericht vom 32. Deutschen Krebskongress</u> „Krebsmedizin heute: präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ“	65
Studien	
Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie CLARINET-OLE (OLE = Open Label Extension Studie) der CLARINET-Studie	68
Klinische Prüfungen – Teilnahme ja oder nein?	70
Erfahrungsbericht	
Mein Reha-Aufenthalt in Bad Oexen – ein Erfahrungsbericht	72



41



56



65

Liebe Patientinnen und Patienten, liebe Angehörige, liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich begrüße Sie herzlich in dieser neuen Ausgabe unserer Zeitschrift DIAGNOSE/NeT.

Als Schwerpunktthema informieren wir über die Neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des Thymus (S. 18–24).

Mehrere neue Regionalgruppen bzw. Regionalgruppenleiter stellen sich vor (S. 13–16).

Wir berichten von mehreren Veranstaltungen, unter anderem Frau Mellar vom Deutschen Krebskongress (S. 65–67) und der Regionalgruppenleiter-Tagung in Hamburg (S. 17–18) sowie der Eröffnungsveranstaltung der Regionalgruppe Würzburg (S. 11–12) und meine Kollegen und ich von dem großen Europäischen ENETS-Kongress in Barcelona (S. 56–64).

Auf den Seiten 30–55 finden Sie eine Nachlese von Vorträgen und Workshops des 12. Überregionalen Patiententages, der im Oktober 2015 in München stattfand.

An dieser Stelle möchte ich Sie schon jetzt ganz herzlich zum diesjährigen Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag einladen: Die Veranstaltung findet vom 7. bis zum 9. Oktober in Marburg statt, das vorläufige Programm finden Sie auf den Seiten 6 und 7.

Beiträge zur klinischen Forschung (S. 68–71) und Erfahrungsberichte von Patienten (S. 72 und 73) runden die Ausgabe ab.

Nun darf ich Sie zu einer informativen Lektüre einladen.

Ich grüße Sie herzlich

und wünsche Ihnen eine hoffentlich unbeschwerte Sommerzeit.

Ihre


Anja Rinke



Vorankündigung

13. Überregionaler Neuroendokriner Tumortag 07.–09.10.2016 in Marburg

Programm für Freitag, 07.10.2016 (nur für Mitglieder)

17:00 Mitgliederversammlung
anschließend gemeinsames Abendessen
(für Mitglieder)

Programm für Samstag, 08.10.2016

ab 08:00	Einlass	
09:00–09:10	Begrüßung	<i>Katharina Mellar Prof. Dr. med. Thomas Gress</i>
09:10–09:25	Das Netzwerk <i>NeT</i> und seine Aktivitäten. Ein Jahresrückblick	<i>Katharina Mellar</i>
09:25–10:00	Was bedeutet eigentlich ...? Häufige und wichtige Begriffe im Zusammenhang mit Neuroendokrinen Neoplasien	<i>Prof. Dr. med. Martin Anlauf Dr. med. Nina Wandel</i>
10:00–10:15	Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Entfernbarkeit von NET	<i>Prof. Dr. med. Volker Fendrich</i>
10:15–10:35	Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie von Neuroendokrinen Tumoren: Octreotid-Szintigramm und PET sowie PRRT und SIRT	<i>Dr. med. Andreas Pfestroff</i>
10:35–10:50	Diskussion und Fragen der Teilnehmer	
10:50–11:20	<i>Kaffeepause</i>	
11:20–12:00	Auf der Suche nach der besten Therapieempfehlung: Interdisziplinäre Tumorboard-Diskussion zur Therapiefindung in unterschiedlichen Situationen einer neuroendokrinen Tumorerkrankung <i>Podium:</i> <i>Prof. Dr. med. Martin Anlauf, Prof. Dr. med. Detlef Bartsch, PD Dr. med. Andreas Kirschbaum, Prof. Dr. med. Markus Luster Prof. Dr. med. Andreas Mahnken</i>	<i>Moderation:</i> <i>Prof. Dr. med. Thomas Gress</i> <i>Fallvorstellungen:</i> <i>Dr. med. Esther Bachmann Dr. med. Anja Rinke Dr. med. Dominik Wiese</i>
12:00–12:20	Fatigue: chronische Müdigkeit und Erschöpfung bei Krebs – Was kann ich dagegen tun?	<i>PD Dr. med. Patricia Grabowski</i>
12:20–12:40	GLORINET-Preisverleihung* mit Laudatio	<i>Laudatorin:</i> <i>Katharina Mellar</i>
12:40–13:00	Die Entwicklung der internistischen Therapie von Neuroendokrinen Neoplasien: gestern – heute – morgen	<i>Dr. med. Anja Rinke</i>
13:00–14:30	<i>Mittagspause (gemeinsames Mittagessen)</i>	

14:30–15:30	Workshopreihe A (Parallelveranstaltungen)	
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Fatigue: chronische Müdigkeit und Erschöpfung bei Krebs – Was kann ich dagegen tun? Vertiefender Workshop mit vielen praktischen Hilfen 2 Multiple Endokrine Neoplasie (MEN 1) und andere erblich bedingte neuroendokrine Tumorerkrankungen 3 Die Bedeutung des pathologischen Befundes für meine Behandlung: Was sagt mein pathologischer Befund aus? 4 Leberspezifische radiologisch-interventionelle Therapien: Radiofrequenzablation, TACE, SIRT, MR-gesteuerte Kryoablation 5 Ernährungsproblematiken bei Neuroendokrinen Tumorerkrankungen 	<p><i>PD Dr. med. Patricia Grabowski</i></p> <p><i>Dr. med. Simona Bergmann</i></p> <p><i>Prof. Dr. med. Martin Anlauf</i> <i>Inga Boeck</i></p> <p><i>Prof. Dr. med. Andreas Mahnken</i></p> <p><i>Jutta Dehnert</i> <i>Heike Kuchen</i></p>
15:30–16:00	<i>Kaffeepause</i>	
16:00–17:00	Workshopreihe B (Parallelveranstaltungen)	
	<ol style="list-style-type: none"> 6 Der hormonaktive NET: Beschwerdebilder und Behandlungsmöglichkeiten 7 Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus: Therapeutische Möglichkeiten und Nachsorge 8 Fragen zur nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie: Octreotid-Szintigramm und PET sowie PRRT und SIRT (vertiefender Workshop) 9 Moderne endoskopische Verfahren zur Diagnostik und zur Tumorentfernung 10 Nachsorge bei Neuroendokrinen Neoplasien: Wann? Was? Wie oft? 	<p><i>Dr. med. Vanessa Petry</i></p> <p><i>PD Dr. med. Andreas Kirschbaum</i> <i>Dr. med. Anja Rinke</i> <i>Damiano Librizzi</i></p> <p><i>PD Dr. med. Ulrike Denzer</i></p> <p><i>Dr. med. Michael Scharf</i></p> <p><i>Katharina Mellar</i></p>
17:10–17:20	Abschluss	
Programm für Sonntag, 09.10.2016		
09:00–11:00	Moderierter Erfahrungsaustausch unter Patienten	Moderation: <i>Dr. Manfred Stolz, Blomberg</i>
11.45	Stadtführung Marburg	
Für die Veranstaltung am 08.10.2016 sind CME-Punkte beantragt.		

*Der **GLORINET-Preis** ist ein Ehrenpreis des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. Vergeben wird er für herausragende Verdienste zum Wohl der Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren. Sie dürfen eine/n sehr renommierte/n Preisträger/in erwarten.

Nähere Informationen zum Programm sowie das Anmeldeformular finden Sie auf unserer Internetseite www.netzwerk-net.de unter *Veranstaltungen > Überregionale Veranstaltungen*.

Die gesamte Veranstaltung findet statt im **WELCOME Hotel Marburg**, Pilgrimstein 29, 35037 Marburg, Telefon 06421/9180, Telefax 06421/918 444, info.mar@welcome-hotels.com, www.welcome-hotels.com/welcomehotel-marburg/info/
Wir bitten Sie, Ihre Hotelbuchungen eigenständig vorzunehmen.

Anmeldung für die einzelnen Programmbausteine mit Anmeldeformular bis spätestens 30.09.2016

an das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., Wörnitzstr. 115a, 90449 Nürnberg
Fax-Nr.: 0911/2 55 22 54, E-Mail: info@netzwerk-net.de

Regionalgruppenleiter

Die Kontaktdaten der Regionalgruppenleiter werden aus Datenschutzgründen nur in der Druckversion der DiagnoseNeT veröffentlicht oder können auch über die Geschäftsstelle des Netzwerks NeT erfragt werden.

Informationen und Termine zu den Veranstaltungen der Regionalgruppen erhalten Sie über www.netzwerk-net.de > *Veranstaltungen > Regionale Treffen und Veranstaltungen.*

Mitglieder des Netzwerks NeT erhalten eine persönliche Einladung zu den Veranstaltungen der Regionalgruppen.

Weitere Ansprechpartner

Die Kontaktdaten der Ansprechpartner werden aus Datenschutzgründen nur in der Druckversion der DiagnoseNeT veröffentlicht oder können auch über die Geschäftsstelle des Netzwerks NeT erfragt werden.

Vorankündigung



Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,
sehr geehrte Angehörige,
sehr geehrte Ärztinnen und Ärzte,
sehr geehrte Pflegekräfte,

der diesjährige **13. Überregionale Neuroendokrine Tumortag** findet vom **08.-09. Oktober in Marburg** statt. Wir haben für Sie wieder ein interessantes Veranstaltungsprogramm zum Thema Neuroendokrine Tumoren zusammengestellt.

Das umfangreiche Programm hierzu finden Sie in diesem Heft auf den Seiten 6 und 7.

Katharina Mellar
1. Vorsitzende
Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V.

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Thomas M. Gress
Dr. med. Anja Rinke
Universitätsklinikum und
ENETS-Zentrum Marburg

Netzwerk NeT ist offizieller Partner von „Ich beim Arzt“

Gemeinsam für eine bessere Kommunikation zwischen Patient und Arzt

„Wir machen mit, weil ...“

Wir, das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., sind Partner der Initiative „Ich beim Arzt“, weil diese mit unseren Bemühungen Hand in Hand geht. Die Mündigkeit der Patienten in der Mitentscheidung über ihre Behandlung, ihre Lebensqualität und letztlich ihr Leben sind uns von jeher ein Anliegen. In unserer Zeitschrift DIAGNOSENeT, in unseren Broschüren zur Erkrankung und in unseren Beratungsgesprächen versuchen wir, medizinische Informationen laienverständlich aufzubereiten, um den Betroffenen eine aktive Beteiligung an ihrer Diagnostik und Therapie zu erleichtern.

Das Projekt „Ich beim Arzt“ unterstützt die Betroffenen dabei, ihre Anliegen und ihre Fragen in der Kommunikation mit dem Arzt angemessen zu vertreten.

Patienten mit einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung befinden sich in einer psychischen Belastungssituation. Sich vom Arzt verstanden und ernstgenommen zu wissen, schafft Vertrauen in den Arzt und in seine Behandlung. Fachliches Basiswissen auf Patientenseite und die gelungene Kommunikation mit



dem Arzt sind wichtige Schlüssel dafür.

Nähere Informationen finden Sie unter www.ichbeimarzt.de

Katharina Mellar

Netzwerk NeT jetzt auf Facebook – Folgen Sie uns!

facebook [Registrieren](#) E-Mail-Adresse oder Handynummer Passwort [Konto ver...](#)

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren - NeT - e.V.
ist bei Facebook.

Um dich mit Netzwerk Neuroendokrine Tumoren - NeT - e.V. zu verbinden, registriere dich noch heute für Facebook.

[Registrieren](#) [Anmelden](#)

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren - NeT - e.V.
Gemeinnützige Organisation

[Chronik](#) [Info](#) [Fotos](#) [Bewertungen](#) [Mehr ▾](#)

Suche nach Beiträgen auf dieser Seite

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren - NeT - e.V.
1. Mai um 10:33 ·

Eröffnung der Regionalgruppe Würzburg am 09. April 2016

Fast 60 Teilnehmer waren der gemeinsamen Einladung des Netzwerks **NeT** und der Uniklinik Würzburg gefolgt. Schon seit vielen Jahren steht das Netzwerk in gutem Kontakt mit dem Uniklinikum, künftig soll Würzburg auch Sitz einer weiteren Regionalgruppe sein. Am 9. April 2016 fand nun die Eröffnungsveranstaltung statt. Dr. Peter Causemann wird die Gruppe leiten.

Schwerpunktthema: Aktivitäten und Angebote des Netzwerks **NeT**

Katharina Mellar, die Vorsitzende des Netzwerks, begrüßte die Teilnehmer und die anwesenden Ärzte der Uniklinik. Sie stellte dann ausführlich die zahlreichen Aktivitäten und Angebote der Selbsthilfeorganisation vor. Diese lassen sich in drei Bereiche gliedern: die ganz unmittelbare Hilfe für betroffene Patienten und Angehörige, die Sammlung, Erstellung und Verbreitung von Informationsmaterialien für Betroffene, Ärzte, Kliniken, Pflegekräfte etc. und die Sensibilisierung für diese vergleichsweise seltene Erkrankung. Viele Teilnehmer fanden sich in ihrer Schilderung der Betroffenensituation ganz unmittelbar wieder.

Vorstellung des Regionalgruppenleiters

Im Anschluss stellte sich Regionalgruppenleiter **Dr. Peter Causemann** vor. Er berichtete von seiner persönlichen Krankheitsgeschichte und seinen Erfahrungen mit der Erkrankung. Dr. Causemann hat die Diagnose nun schon seit 19 Jahren. Damals wuss-



Die Vertreter des Netzwerks **NeT** mit den teilnehmenden Ärzten der Uniklinik Würzburg
Von links: Dr. med. Alexander Weich und Dr. med. Theodor Kudlich (beide Gastroenterologie), Prof. Dr. med. Andreas Buck (Nuklearmedizin), Dr. Peter Causemann und Katharina Mellar (beide Netzwerk **NeT**), Prof. Dr. med. Michael Scheurlen (Gastroenterologie), Dr. med. Katica Krajinovic (Chirurgie) und Dr. med. Rudolf Werner (Nuklearmedizin)

te man allgemein noch sehr wenig über die neuroendokrinen Tumoren. Seitdem hat er eine Reihe von Therapien durchlaufen. Er ist Gründungsmitglied des Netzwerks **NeT**. Lesen Sie seinen Vorstellungstext in diesem Heft S. 13.

Im weiteren Verlauf der Veranstaltung berichteten Experten des Uniklinikums Würzburg aus ihren Fachbereichen.

Kurzvorstellung der Klinik für Chirurgie

Zunächst informierte Frau **Dr. med. Katica Krajinovic**, Oberärztin der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, über ihre Klinik und die Möglichkeiten und die chirurgischen Möglichkeiten und Spezialgebiete in Würzburg. Besondere Expertise besteht dort auch in der Leber- und

Bauchspeicheldrüsenchirurgie. Neben der „offenen Operation“ (mit einem großen Schnitt) wird selbstverständlich soweit möglich auch die „Schlüsselloch-Operation“ angewandt. Allerdings ist die Entscheidung gerade bei Tumorpatienten gut abzuwägen, denn auch die offene Chirurgie hat in bestimmten Situationen Vorteile:

- Große Tumoren können aufgrund ihrer Ausdehnung nur offen operiert werden.
- Die Hand des Chirurgen ist ein „sehr sensibles Instrument“, wie Dr. Krajinovic es formuliert. Mit dem geübten Tastsinn lassen sich oftmals Tumoren finden, die in der Bildgebung nicht gesehen wurden.
- Oftmals müssen auch regionale Lymphknoten entfernt werden, was bei der Schlüsselloch-OP erschwert ist.

Interessantes aus der Klinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. Andreas Buck, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, erklärte anschließend die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten seines Faches und die speziellen Angebote in Würzburg.

Diagnostisch steht für NET-Patienten die PET-Untersuchung mit ⁶⁸Gallium im Vordergrund. Die UK Würzburg führt inzwischen 4.000 PET/CT-Bildgebungen im Jahr durch, ca. 250 davon bei NET-Patienten. Weil die Anfragen weiter steigen, wird derzeit ein zweiter PET-Scanner angeschafft. Mit der Kostenerstattung für die PET-Untersuchung gibt es in Würzburg glücklicherweise fast nie Probleme.

Und auch für die Radiorezeptor-Therapie (PRRT) ist Würzburg bestens ausgestattet. Eine helle, freundliche Therapiestation, die Patientenzimmer mit einem kleinen Wintergarten, erleichtern den im Zusammenhang mit der Behandlung nötigen stationären Aufenthalt von 2–3 Tagen. Die PRRT – in Würzburg geht der Weg weg vom Yttrium hin zu Lutetium – kommt infrage, wenn keine Möglichkeit besteht, den Tumor chirurgisch zu entfernen.

Die PRRT wird schon seit fast 20 Jahren angewandt. Dass sie effektiv ist und das Tumorstadium meistens zum Stoppen bringt, ist bekannt. Jedoch wurden erstmals im vergangenen Jahr Studienergebnisse zu dieser Therapieform veröffentlicht (NETTER-1; wir berichteten ausführlich in der DIAGNOSE/NeT Nr. 24). Infolge dieser Studie wird die PRRT künftig sicherlich eine noch bedeutendere Rolle spielen. Eine weltweite Besonderheit an der UK Würzburg sei hier noch erwähnt.

In Würzburg wurde ein Gerät entwickelt zur intraoperativen Bildgebung während chirurgischer Eingriffe. Es dient der Detektion von sehr kleinen

Somatostatin-Rezeptor-positiven NET-Tumoren, die ohne dieses Fusionsverfahren möglicherweise bei der Operation nicht gefunden würden. Der Patient erhält vor der OP ein radioaktives Medikament injiziert, das an den Tumorzellen andockt und Strahlung abgibt. Diese Strahlung speziell im Operationsfeld wird aufgefangen und am Computer wiedergegeben. Parallel dazu nimmt der Computer ein Live-Bild des Operationsfeldes sowie der jeweiligen chirurgischen Handlung auf. Die Bilder werden fusioniert, sodass der Chirurg am Bildschirm immer genau sieht, wo er gerade arbeitet und wo der Tumor liegt. Auch ein postoperativer Scan des OP-Präparats ist möglich.

Zur Evaluierung (wissenschaftliche Prüfung) dieser Methode läuft an der Uniklinik Würzburg – und nur dort – die NET3D-Studie. Prof. Buck hat zugesagt, darüber in der nächsten Ausgabe der DIAGNOSE/NeT zu berichten.

Kooperation zwischen den Fachbereichen

Das vorgestellte Verfahren erfordert die unmittelbare Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizin und Chirurgie. Generell konnte ich den Eindruck gewinnen, dass die Kooperation in Würzburg einen wichtigen Stellenwert einnimmt. Das wöchentlich stattfindende NET-Tumorboard bestätigt dies, ebenso die Teilnahme von Vertretern verschiedener Fachbereiche an unserer Veranstaltung.

In der Zwischenpause bot sich die Möglichkeit, bei einem kleinen Imbiss, gesponsert durch die Firma Novartis, persönliche Fragen an die anwesenden Ärzte zu richten oder auch sich mit anderen Teilnehmern auszutauschen.

Schwerpunkt Vortrag: Medikamentöse Behandlung

Darauf folgend referierte **Prof. Dr. med. Michael Scheurlen**, Leitender Oberarzt und Schwerpunktleiter Gastroenterologie, zum Thema „Neuroendokrine Tumoren mit Medikamenten erfolgreich behandeln – Bewährtes und Neues“. Auch er betonte die Wichtigkeit der Kooperation der Fachbereiche bei NET. Kernfragen für die Therapieentscheidung sind: Wie schnell wächst der Tumor? Bildet er Hormone? Wo liegt er? Kann er chirurgisch entfernt werden? Ausführlich und anschaulich erläuterte Prof. Scheurlen die Behandlungsmöglichkeiten mit Somatostatin-Analoga (Lanreotid, Octreotid), mit Molekularzielgerichteten Medikamenten (mTOR-Hemmer, Tyrosinkinase-Hemmer) und mit verschiedenen Chemotherapeutika. Des Weiteren ging er ein auf die PRRT, auf lokal-ablative Methoden (z. B. Radiofrequenz-Ablation) und auf Embolisationsverfahren (TACE, SIRT). Viele Fragen sind bisher nur unzureichend geklärt, so z. B.: Welche Therapien lassen sich gut kombinieren? In welcher Reihenfolge soll behandelt werden? Wie kann man hormonbedingte Symptome wirksam kontrollieren? Welche Therapien werden am besten vertragen?

Gelungener Start der Regionalgruppe

Abschließend bestand die Gelegenheit, Fragen an die Referenten zu richten. Erfreulich das Echo sowohl der Teilnehmer als auch der Ärzte: „Es war eine gelungene Veranstaltung. Wir freuen uns auf das nächste Treffen!“

Alle drei medizinischen Vorträge finden Sie im passwortgeschützten Mitgliederbereich unserer Website www.netzwerk-net.de. Katharina Mellar

Einrichtung neuer Regionalgruppen des Netzwerks NeT

Die Leiterinnen und Leiter der Gruppen stellen sich vor

Das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. freut sich sehr, in diesem Jahr drei weitere Regionalgruppen einrichten zu können: in Unterfranken mit Sitz in Würzburg, in Ostwestfalen-Lippe mit Sitz in Bad Oexen/Bad Oeynhaus und in Niedersachsen mit Sitz in Göttingen.

Die **Regionalgruppe Würzburg** wurde am 09. April 2016 eröffnet (Bericht S. 11). Sie wird geleitet von Dr. Peter Causemann.

Die Eröffnung der **Regionalgruppe Ostwestfalen-Lippe** fand am 04. Juni 2016 statt. Sie wird im Team geleitet von Dr. Manfred Stolz, dem Stellvertretenden Vorsitzenden des Netzwerks NeT, sowie von Frau Irmgard Baßler und Herrn Helmut Grähler. Wir berichten in der nächsten Ausgabe der DIAGNOSENeT über die Eröffnungsveranstaltung.

Die **Regionalgruppe Göttingen** startet am 27. August 2016 unter Leitung von Katia Brozek. Auch über diese Veranstaltung berichten wir in der DIAGNOSENeT 26.

Wir bedanken uns bei den Leiterinnen und Leitern unserer neuen Regionalgruppen und wünschen Ihnen viel Freude und Erfolg bei Ihrer wichtigen ehrenamtlichen Aufgabe.

Sie stellen sich Ihnen hier persönlich vor.

Dr.-Ing. Peter Causemann ist Leiter der Regionalgruppe Würzburg

Ich bin 72 Jahre alt und pensionierter Ingenieur. Ich bin verheiratet, habe drei Kinder und zwei Enkel und wohne in Schweinfurt, wo ich auch 27 Jahre lang gearbeitet habe. Meine Krankheit NET wurde 1997 in der Schweinfurter Leopoldina-Klinik entdeckt, nachdem ich mich beim Hausarzt über Schmerzen in der Bauchgegend beklagt hatte. NET war damals noch nicht bei



Dr.-Ing.
Peter Causemann

allen Ärzten bekannt. So dauerte es auch drei Wochen, bis man mit ziemlicher Sicherheit sagen konnte, dass es sich um diese Erkrankung mit Absiedlungen in der Leber handelte.

Der Onkologe riet mir, mich zur Behandlung in der Charité in Berlin vorzustellen. Nach verschiedenen Untersuchungen (MRT, CT, Ultraschall von Oberbauch und Herz, Szintigrafie) wurden zwei Dünndarmtumore, Teile der befallenen Leber sowie die Gallenblase, das heißt ca. 50 % des gesamten Tumors entfernt. Im Rahmen einer Biotherapie mit Somatostatin-Analoga wurden die Flush-Symptomatik und die Durchfälle weniger. Nach der Operation fühlte ich mich besser und konnte nach etwa zehn Tagen Krankenhausaufenthalt und fünf Wochen Erholung zu Hause bei meiner Familie in meinen Beruf zurückkehren.

Seit etwa zehn Jahren gehe ich regelmäßig zum Sport (Senioren- und Diabetessport). Das tut mir richtig gut, nicht nur wegen des Sports, sondern auch, weil man dort nette Leute trifft.

Wie alle medizinischen Bereiche entwickelten sich die medikamentösen Therapien sowie die chirurgischen und nuklearmedizinischen Möglichkeiten in den letzten 15 Jahren rasant weiter. Das ist auch gut so, denn NET wird heute dank besserer und genauerer Diagnoseverfahren häufiger entdeckt. Von den verbesserten Therapiemöglichkeiten habe ich selbst profitiert, als bei einer Nachuntersuchung 2014 ein Tumorwachstum festgestellt und dies durch eine PRRT-Therapie wieder eingedämmt werden konnte.

Vor und nach meiner Diagnose und OP hatte ich natürlich viele Fragen an die Ärzte und das Krankenhauspersonal, insbesondere zu weiteren möglichen oder notwendigen Therapien und gesundheitlich förderlichen Verhaltensweisen. Am besten konnte ich mich zur damaligen Zeit aus Publikationen im amerikanischen Internet informieren. Dort erschienen Arztberichte, aber auch zum Teil sehr umfangreiche Erfahrungsberichte von Patienten. Später wurden mit Unterstützung engagierter Chefärzte in Berlin und Erlangen die ersten NET-Selbsthilfegruppen gegründet und es wurden die ersten regionalen Tumortage durchgeführt. Ich besuchte aber auch Veranstaltungen in Göttingen und Marburg, die teilweise für Ärzte ausgewiesen waren.

Relativ rasch entstand aus der regionalen Selbsthilfegruppe in Erlangen ein überregionaler Verband, das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren, dem ich seit nunmehr 16 Jahren angehöre und das laufend sowohl an Mitgliedern als auch an regionalen Standorten wächst. Nur in einem solchen Netzwerk kann man alle für die Patienten relevanten Informationen sammeln und weitergeben. Ich bin der Meinung, dass dies bisher den Verantwortlichen des Netzwerkes *NeT* sehr gut gelungen ist. Das konnte ich auch persönlich erleben bei der Regionalgruppenleiter-Tagung in Hamburg (Anm.: siehe Bericht S. 17).

Die Regionalgruppe Ostwestfalen-Lippe wird im Team geleitet von Dr. Manfred Stolz, Irmgard Baßler und Helmut Grählert.

Wir, das Leitungsteam der Regionalgruppe Dr. Manfred Stolz, Irmgard Baßler und Helmut Grählert, möchten uns hier vorstellen.

Dr. Manfred Stolz

Ich bin Manfred Stolz, stamme aus dem fränkischen Teil von Baden-Württemberg und lebe nun in Blomberg bei Detmold. Von Beruf bin ich Tierarzt und arbeite in einem Untersuchungslabor in leitender Funktion.



Dr. Manfred Stolz

Beim Netzwerk *NeT* bin ich seit 2013, nachdem im gleichen Jahr bei mir ein neuroendokriner Tumor in der Lunge diagnostiziert und chirurgisch entfernt worden war. Ich lernte beim Netzwerk *NeT* andere Betroffene kennen und erhielt endlich wichtige Informationen zu dieser Krankheit, zu möglichen Therapien und kompetenten Ärzten und Kliniken.

Die guten Erfahrungen in der Selbsthilfegruppe haben mich motiviert, im Rahmen meiner Möglichkeiten beim Netzwerk mitzuwirken und Betroffene zu unterstützen. In der Mitgliederversammlung 2014 wurde ich zum Stellvertretenden Vorsitzenden gewählt.

Nun bauen wir in Ostwestfalen-Lippe (OWL) eine Regionalgruppe auf, werden dort regionale Treffen organisieren, informieren und beraten.

Wir drei, Irmgard und Helmut und ich, freuen uns auf Sie!

Irmgard Baßler

Mein Name ist Irmgard Baßler, geboren am 23. Januar 1956 in Karlsruhe.

Nach dem Abitur habe ich in Aachen und Birmingham Humanmedizin studiert. Nach Erfahrungen in einer chirurgischen und einer internistischen Praxis erfolgte meine Weiterbildung zur Fachärztin für Innere Medizin am Klinikum Herford.



Helmut Grählert und Irmgard Baßler

Seit über 20 Jahren arbeite ich nun als Oberärztin an der Onkologischen Klinik Bad Oexen in Bad Oeynhhausen. In dieser Zeit hatte ich immer wieder Patientinnen und Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren zu betreuen. Ich habe mich deshalb zunehmend mit dieser Krankheit beschäftigt.

So kam auch der Kontakt zum Netzwerk *NeT* zustande. Zusammen mit meinem Lebensgefährten besuchte ich die jährlichen Kongresse, die Überregionalen Neuroendokrinen Tumortage, und durfte dabei auch Katharina Mellar näher kennenlernen.

Mit ihrer tatkräftigen, charmanten Art hatte sie mich rasch davon überzeugt, dass es doch eine gute Idee wäre, den weißen Fleck auf der Selbsthilfegruppenlandkarte in unserer Gegend mit Leben zu füllen. Und kaum hatte ich mich versehen, war ich zusammen mit Manfred und Helmut in der Leitung der neuen Gruppe. Praktischerweise stellt mein Arbeitgeber uns die Räume für unsere Treffen in der Klinik zur Verfügung.

In meiner freien Zeit bin ich am liebsten draußen in der Natur, bevorzugt auf Wander- und Pilgertouren mit meinem Lebensgefährten Helmut Grählert. Und zu Hause sorgen meine drei Katzen für den gemütlichen, schnurrenden Ausgleich zur Arbeit. Gern treffe ich auch Freunde oder lese.

Es macht mir Freude, ein bisschen zum Gelingen der Selbsthilfegruppe Ostwestfalen-Lippe beitragen zu können.

Helmut Grählert

Ich bin Helmut Grählert, geboren am 21. Februar 1937 in Hamburg, gelernter Exportkaufmann. Einige Jahre war ich speziell tätig für Südamerika, bin dann aber früh übergewechselt in den Bereich "Technische Überwachung" und war dort fast 40 Jahre als Verwaltungs- und Personalleiter beim TÜV Hamburg e.V., dem späteren TÜV Norddeutschland e.V., tätig.

Seit dem 01. August 2000 bin ich im beruflichen Ruhestand, nicht so aber bei vielfältigen außerberuflichen Tätigkeiten und Engagements, die hier alle aufzuführen zu weit gehen würde.

Eines meiner wichtigsten Hobbies möchte ich aber doch nennen. Es ist das Bergwandern und das Pilgern auf den europaweiten Jakobspilgerwegen zusammen mit meiner Lebensgefährtin Irmgard Baßler.

Ich bin zwar im engsten Sinne nicht NET-Betroffener, zähle mich dennoch mit meinem Prostata-Krebs zur Großfamilie derjenigen Betroffenen, deren körperliche, emotionale und psychische Erfahrungen und Belastungen bei aller Vielfalt der möglichen Krebserkrankungen im weitesten Sinne vergleichbar sind.

Zum Netzwerk *NeT* gekommen bin ich über meine Lebensgefährtin, die alljährlich die Kongresse des Netzwerks besucht, zu welchen ich sie seit Jahren begleite. Ich war tief beeindruckt von dem unglaublichen und unermüdlichen Engagement der 1. Vorsitzenden, Frau Katharina Mellar, und ihres Teams und dem, was im Bereich Selbsthilfe ehrenamtlich geleistet wird, auch und gerade von NET-Betroffenen. So entschloss ich mich endgültig, diesem beispielhaften „Verein“ als Mitglied beizutreten.

Inzwischen bringe mich im Rahmen meiner persönlichen Möglichkeiten auch im im Leitungsteam der neu gegründeten Regionalgruppe Ostwestfalen-Lippe ein.

Katia Brozek leitet die Regionalgruppe Göttingen

Ich bin 46 Jahre alt und alleinerziehende Mutter mit drei Kindern (22, 19, 11 Jahre). Ich arbeite an der Juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover. Studiert habe ich Lehramt für Grund- und Hauptschulen mit den Fächern Deutsch und Mathematik.

Vor viereinhalb Jahren erhielt ich nach diversen Untersuchungen die Diagnose „metastasierter Neuroendo-

kriner Tumor des Dünndarms“. Für meine Kinder und mich ein Schock! Ein Telefonat mit Katharina Mellar, der Vorsitzenden des Netzwerks *NeT*, hat mir in dieser Phase enorm geholfen und mir ganz viel Kraft und Zuversicht gegeben. Es folgten eine Operation mit Entfernung des Primärtumors und 20 cm Dünndarm, eine Therapie mit Everolimus und Somatostatin und danach eine Radiorezeptor-Therapie mit vier Durchgängen in Bad Berka. Seit dieser Therapie bin ich stabil und brauche keine Medikamente.

Mein Alltag ist durch die Erkrankung momentan nicht eingeschränkt und ich freue mich, für das Netzwerk verschiedene Tätigkeiten ausüben zu können. Ich merke, dass mich die Beschäftigung mit der Krankheit weiterbringt und mir hilft, die Angst durch ganz viel Wissen zu ersetzen.

Meine große Leidenschaft ist das Reisen und ich wünsche mir, dass ich noch lange mit und ohne meine Kinder die Welt entdecken kann.

Neue Leitung in der Regionalgruppe Schleswig-Holstein

Besonders freuen wir uns auch, dass die Regionalgruppe Schleswig-Holstein nach einer Zeit der Vakanz nun wieder eine Führung hat. Herr Arnd Dietze ist in diesem Raum nun Ihr Ansprechpartner.

Auch ihm wünschen wir natürlich viel Freude und Erfolg mit seiner neuen Aufgabe.

Arnd Dietze ist Leiter der Regionalgruppe Schleswig-Holstein

Mein Name ist Arnd Christian Dietze.

Ich möchte mich Ihnen heute vorstellen als Leiter der Regionalgruppe Schleswig-Holstein. Ich bin verheiratet und wohne in der schönen Marzipanstadt Lübeck. Beruflich war ich über 40 Jahre als Servicetechniker tätig. Seit zwei Jahren bin ich nun Rentner.

Anfang November 2010 wurde bei mir ein Neuroendokriner Tumor am Magen mit Metastasen im Bereich der Leber festgestellt. Im Dezember erfolgte eine Teilentfernung des Magens, wobei es nach der OP diverse



Arnd Dietze

Probleme gab. Ab Mai 2011 war ich im Isrealitischen Krankenhaus Hamburg in Behandlung und ich erhielt eine Radiorezeptor-Therapie in Bad Berka. Im Mai 2012 wurde mir schließlich der Magen komplett entfernt. Seit dieser Zeit geht es mir besser.

Meine Hobbies sind mein Garten, mein Fischteich und mein Aquarium. Wenn es meine Zeit erlaubt, stelle ich auch den Fischen in der Ostsee nach. Sollte das nicht klappen, kaufe ich sie eben auf dem Markt!

Da ich nun als Rentner Zeit habe für eine ehrenamtliche Aufgabe, entschloss ich mich als Regionalgruppenleiter für das Netzwerk *NeT* tätig zu werden. Damit möchte ich den wichtigen Austausch unter den Betroffenen aktiv fördern.

Unterstützung in der Leitung der Regionalgruppe Schwaben durch Sabine Wagner

Herr Hubert Gaus, der Leiter unserer Regionalgruppe Schwaben, erhält künftig Unterstützung durch Sabine Scheitler. Frau Scheitler – ab August wird sie Sabine Wagner heißen – stellt sich Ihnen hier ebenfalls vor. Auch ihr wünschen wir viel Freude und Erfolg bei ihrer Aufgabe als Stellvertretende Regionalgruppenleiterin.



Sabine Wagner

Mein Name ist Sabine Scheitler. Im August werde ich 50 Jahre "jung". Ich bin Mutter einer 23jährigen Tochter. Vor zwei Jahren bin ich zu meinem Partner in die schöne Keppelerstadt Weil der Stadt gezogen und dort werde ich im August diesen Jahres heiraten. Dann heiße ich Sabine Wagner.

Wenn ich so zurückblicke, dann liegt eine über 15 Jahre lange Odyssee hinter mir, in der mich mein Partner oft wegen Bauchschmerzen und akuten Durchfällen ins Krankenhaus gebracht hat. Es wurde aber NIE etwas gefunden, meine Blutwerte waren immer im Normbereich, ich wurde meistens wegen einer Gastroenteritis (Magen-Darm-Grippe) nach Hause geschickt.

Im März 2012 war ich dann stationär in einer Klinik. Damals hatte ich schon einen beginnenden Aszites (Bauchwasser), wurde aber nach acht Tagen Klinikaufenthalt OHNE Diagnose entlassen. Ich sollte weitere Tests machen lassen (Histamin, Laktose etc.), mich mit leichter Kost ernähren und mich erholen. Mein Gewichtsverlust lag zu der Zeit bereits bei circa 15 Kilo.

Am 09. Mai 2012 wurde ich dann als Notfallpatientin in eine große Klinik in Heilbronn eingewiesen, wo man schließlich im Ultraschall Lebermetastasen und vergrößerte Lymphknoten im Bauchraum feststellte. Zu der Zeit war mein Aszites bereits sehr ausgeprägt und ich musste zweimal wöchentlich punktiert werden. Es wurden CT, MRT und weitere Untersuchungen gemacht. Per Schlüsselloch-OP wurde mir ein Lymphknoten entfernt, um den Primärtumor zu bestimmen, und es wurde ein NET im Dünndarm diagnostiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte ich fast 30 Kilo verloren, eine Menge davon durch das Punktieren des Bauchwassers.

Dann bekam ich monatlich Octreotid LAR. Weil ich das Medikament leider nicht gut vertrug, wurde es nach circa einem Jahr abgesetzt und ich wurde auf Lanreotid umgestellt. Diese Behandlung bekomme ich bis heute im regelmäßigen Turnus von 28 Tagen. Eine Operation wurde bisher nicht durchgeführt, weder des Primärtumors noch der Metastasen, von denen sich dann auch noch einzelne außerhalb der Leber gefunden hatten.

Leider wurde im Januar 2014 ein Progress festgestellt. Ich erhielt im Katharinenhospital in Stuttgart vier Zyklen Radiorezeptortherapie, die ich sehr gut vertragen habe. Das letzte PET/CT Anfang diesen Jahres zeigte einen stabilen Zustand. Ich habe glücklicherweise auch wieder an Gewicht zugenommen und erfreue mich einer guten Lebensqualität.

Zum Glück bekam ich im Katharinenhospital den Hinweis auf das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. und ich wurde Mitglied.

Da der Leiter der Regionalgruppe Schwaben, Herr Gaus, aus gesundheitlichen Gründen um Unterstützung sucht, möchte ich dieser Bitte gerne nachkommen.

Abschließend möchte ich mich bei Frau Mellar und ihrem Team bedanken, die zu JEDER ZEIT ein offenes Ohr hatten und haben und mich bei meiner künftigen Arbeit als Stellvertretende Leiterin der Regionalgruppe Schwaben unterstützen.

Sabine Scheitler

Bericht von der Regionalgruppenleiter-Tagung 2016 in Hamburg



Besuch der Uniklinik Hamburg-Eppendorf

Hamburg empfing uns mit Regen – aber das sei ja nichts Besonderes! Im Hotel konnten wir uns zunächst mit einem heißen Kaffee wärmen, um uns dann gleich auf den Weg zu machen zum UKE, zum Uniklinikum Hamburg-Eppendorf.



Dr. med.
Jörg Schrader

Dort erwartete uns bereits **Dr. med. Jörg Schrader**. Er betreut seit mehreren Jahren die NET-Ambulanz. Dr. Schrader gab uns einen Überblick über die Fachkliniken und Institute des UKE, die Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien behandeln. Alle gängigen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten werden dort für sie vorgehalten, in der Kardiologie auch die Möglichkeit des Herzklappenersatzes bei Hedinger-Syndrom. Und die Anästhesie weiß,

welche Vorsichtsmaßnahmen sie bei Karzinoid-Patienten speziell be-reithalten muss. Das UKE ist auch eingebunden in mehrere klinische Studien für NET-Patienten.



Prof. Dr. med.
Susanne
Klutmann

Prof. Dr. med. Susanne Klutmann, Stellvertretende Direktorin der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, informierte uns über die Möglichkeit der Gallium-PET-Untersuchung, die am UKE die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie komplett abgelöst hat. Ein Modus für die Kostenübernahme der PET-Untersuchung wird am UKE in der Regel gefunden. Ab dem Sommer 2016 soll dort auch die PRRT (Radioligandentherapie) durchgeführt werden.

Oberarzt **PD Dr. med. Yogesh K. Vashist**, Facharzt für Viszeral- und für Thoraxchirurgie, erklärte uns

anhand von Videoaufnahmen Vorgehensweisen bei der Pankreaschirurgie – Operationen an der Bauchspeicheldrüse machen einen Schwerpunkt am UKE aus – und



PD Dr. med.
Yogesh K. Vashist

er erläuterte Vor- und Nachteile der minimal-invasiven laparoskopischen Verfahren („Schlüsselloch-Chirurgie“) und des am UKE vorhandenen Da Vinci-Roboters. Eine Schlüsselloch-Operation im Bauchraum kommt nur bei einem geringen Teil der Tumorpatienten infrage, häufig bei noch nicht voroperierten Patienten. Abgesehen von organspezifischen Erfordernissen ist bei bereits voroperierten Patienten wegen der Verwachsungen im Bauchraum eher eine offene OP erforderlich. Der Einsatz des Da Vinci-Roboters wird für den Einsatz bei der Pankreaschirurgie geprüft. Er ist vor allem sinnvoll, wenn

die anatomischen Verhältnisse für die Hand des Chirurgen sehr beengt sind, z. B. bei Eingriffen im kleinen Becken. Dr. Vashist betonte, dass beim Schlüsselloch-Verfahren die Operation selber genau dieselbe ist wie am offenen Bauch, lediglich die Zugangswege sind andere.



Dr. med.
Stefan Groth

Dr. med. Stefan Groth, Oberarzt an der Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, stellte uns die am UKE praktizierten diagnostischen Verfahren vor, wozu neben den gängigen endoskopischen Methoden auch die Kapselendoskopie zählt. In therapeutischer Hinsicht sind vor allem die Schlingenabtragung, die EMR (Endoskopische Mukosa-Resektion) und die ESD (Endoskopische Submukosa-Dissektion) zu nennen, aber auch das sogenannte „Full Thickness Resection Device“, die Vollwandresektion, bei der die zu entfernende Stelle in der Darmwand zuvor mit speziellen Clips verschlossen wird. In speziellen Einzelfällen, in denen man die Zielstelle mit endoskopischen Geräten nur sehr schlecht erreichen kann, z. B. unmittelbar hinter dem Magenpförtner liegend, arbeiten die Endoskopiker am UKE Hand in Hand mit den Chirurgen und können auf diese Weise oft eine größere OP vermeiden. Dr. Groth versprach, die Verfahren ausführlich in unserer nächsten DIAGNOSE^{NeT} vorzustellen.

Neben der Beteiligung an klinischen Studien für NET-Patienten enga-

giert sich **Dr. Schrader** auch in der Grundlagenforschung. Welche genetischen Veränderungen liegen bestimmten Neuroendokrinen Neoplasien zugrunde? Welche Therapien könnten Einfluss auf diese Tumoren nehmen? Wie lässt sich die Prognose verbessern? Dr. Schrader forscht dafür an einzelnen NET-Zellkulturen, an sogenannten Tumorzelllinien, im Labor. Er testet dabei die Wirkung einzelner Medikamente. Ziel dieser Forschung ist ein besseres Verständnis des Verhaltens von Tumorzellen und am Ende eine möglichst personalisierte Therapie. Dr. Schrader wird uns in einer der nächsten Ausgaben unserer DIAGNOSE^{NeT} über die Ergebnisse seiner Forschungen informieren.

Erfahrungsaustausch, Kommunikationstraining und interne Fortbildung

Nach diesen sehr interessanten Informationen hatten die Regionalgruppenleiterinnen und -leiter beim gemeinsamen Abendessen eine kurze Zeit der Erholung. Denn danach tagten sie nochmals bis 22 Uhr. Auf dem Programm standen die Tätigkeitsberichte der Regionalgruppenleiterinnen und -leiter und der gelenkte Erfahrungsaustausch.



Cristina Galfetti

Den Samstagvormittag gestaltete **Cristina Galfetti** aus Meisterschwanden/Schweiz. Sie ist Kommunikationstrainerin, Patienten-

coach und Rheumapatientin. In einem Workshop zu den Themenbereichen „Kommunikation mit Patienten/Beratung von Patienten/Moderation von Regionalgruppenveranstaltungen“ erhielten die Regionalgruppenleiterinnen und -leiter von ihr wichtige Tipps zu ihren drängendsten Fragestellungen.

Der Samstagnachmittag galt der internen Fortbildung. Fragen zur Gemeinnützigkeit, zu Förderanträgen, zu Abrechnungsmodalitäten und vieles mehr standen auf dem Programm. Am Abend waren alle redlich müde und der Kopf voller Informationen.

Aber damit noch nicht genug, denn auch der Sonntagvormittag war noch gefüllt mit Infos.

Oberärztin Irmgard Baßler erläuterte das Reha-Programm für NET-Patienten, das die Klinik Bad Oexen anbietet, und zeigte eine Reihe von Bildern zur Veranschaulichung. Und Katia Brozek berichtete über ihre Erfahrungen, die sie als Vertreterin des Netzwerks *NeT* bei der Mitgliederversammlung von INCA in Oxford gesammelt hat, und von einem Workshop in Paris, bei dem sie an der Entwicklung patientengerechter Tools für die Information über NET mitarbeitete.

In der abschließenden Feedback-Runde äußerten sich alle Teilnehmer beeindruckt von dem intensiven Wochenende und von der angenehmen Atmosphäre der Veranstaltung und untereinander. Sie betonten, dass sie nun gestärkt und mit neuer Motivation für ihr Ehrenamt, die Leitung ihrer Regionalgruppe, nach Hause fahren.

Katharina Mellar

Die Behandlung von neuroendokrinen Lungentumoren nach den neuen Leitlinien der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Society (ENETS)

Teil 1: Typische und atypische Karzinoidtumore

Andreas Kirschbaum¹, Christian Meyer¹, Anja Rinke², Ludger Fink³ und Detlef K. Bartsch¹

¹Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinik Marburg

²Gastroenterologie, Universitätsklinik Marburg

³Institut für Pathologie und Zytologie, Überregionale Gemeinschaftspraxis, Wetzlar



PD Dr. med. A. Kirschbaum
Klinik für Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Giessen und
Marburg, Standort Marburg

Häufigkeit

Neuroendokrine Lungentumoren sind insgesamt selten, bezogen auf die Gesamtheit aller Lungentumore beträgt ihr Anteil nur 1–2 % (1, 2). Ein Viertel aller neuroendokrinen Tumoren treten in der Lunge auf (3). Jährlich erkranken 0,2 bis 2 auf 100000 Einwohner/Jahr an neuroendokrinen Lungentumoren weltweit (1). Insgesamt ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme um ca. 6 % pro Jahr zu verzeichnen (4). Das mittlere Alter für das Auftreten von typischen Karzinoidtumoren (TC) beträgt 45 Jahre, für die atypischen Karzinoidtumoren (AC) 55 Jahre. Typische Karzinoidtumoren sind 8-10-mal häufiger als atypische Karzinoidtumoren (1). In einer Untersuchung an 89 Patienten mit neuroendokrinen Lungentumoren lag das Verhältnis von TC: AC bei 3:1 (5). Neuroendokrine Lungentumoren sind die häufigsten primären Lungentumoren im Kindes- und Jugendalter (1).

Rauchen scheint als Ursache für die Entwicklung von typischen Karzinoiden keine Rolle zu spielen (1). Im Gegensatz dazu treten die groß- und kleinzelligen neuroendokrinen Lungentumoren typischerweise bei Rauchern auf (1).

Symptome

Liegen die neuroendokrinen Lungentumoren am Rande der Lunge, so zeigen sich in der Regel keinerlei Symptome. Die Tumoren werden meist zufällig diagnostiziert. Bei Nähe zum Abgang der Bronchien treten häufiger Beschwerden auf. Typische klinische Symptome dabei sind ein andauernder Husten, Bronchospasmen (Verkrampfung der Atemwegsmuskeln), Schmerzen des Brustkorbes, Luftnot und blutiger Auswurf (Hämoptysen) (6). In verschiedenen Studien klagten ca. 70 % der Betroffenen über anhaltenden Husten oder Husten mit blutigem Auswurf mit einer mittleren Dauer von 4 Jahren bis zur Diagnosestellung (7, 8). Anders als bei den gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren (NET des Verdauungstraktes) sind bei den neuroendokrinen Lungentumoren Syndrome mit Hormonproduktion wie das Karzinoidsyndrom selten (1, 9, 10).

Diagnostische Abklärung

Mehr als 40 % der typischen wie atypischen Karzinoidtumoren werden zufällig auf dem Röntgenbild entdeckt (1). Die Computertomographie

des Thorax (Brustkorb) ist oft unspezifisch. Die in 16–40 % der peripher peribronchial, also peripher um die Bronchien herum gelegenen Tumoren zeigen ein ovales homogenes (einheitliches) Muster. In bis zu 30 % sind in den Tumoren Verkalkungen nachweisbar (11). 60 % der neuroendokrinen Lungentumore liegen auf der rechten Seite (7) (siehe Abb. 1).

Sind die Tumoren zentraler gelegen, so zeigen sich indirekte Tumorzeichen wie fehlende Belüftung von Teilen der Lunge (Atelektasen),

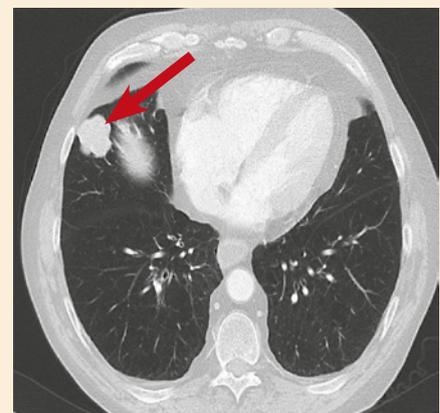


Abb. 1: Computertomographie des Thorax, die einen typischen Befund eines Lungen-NET zeigt



Abb. 2: Bronchoskopischer Befund bei endobronchial sichtbarem Lungen-NET

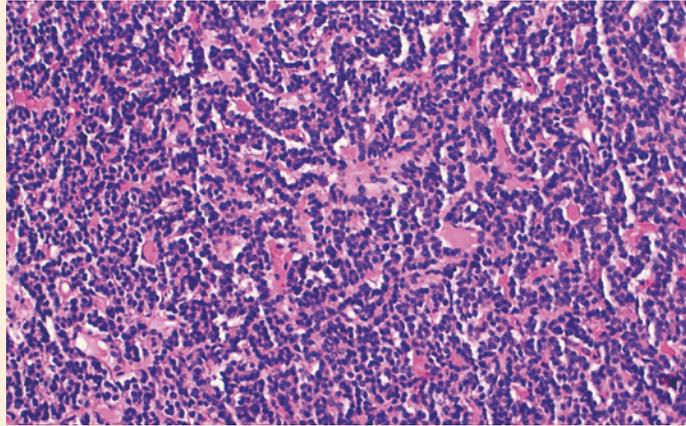


Abb. 3: Typischer Karzinoïdtumor in der histologischen Untersuchung

erweiterte Bronchien (Bronchiektasen) und Lungenentzündungen im Lungengewebe hinter der Bronchuseinengung durch den Tumor (poststenotische Pneumonien) (1). In jedem Falle ist eine bronchoskopische Abklärung („Lungenspiegelung“) indiziert (1) (siehe Abb. 2). Typischerweise können neuroendokrine Lungentumoren bei direkter bronchoskopischer Biopsie (Gewebeprobe) heftig bluten. Es ist deshalb zu überlegen, zunächst eine starre Bronchoskopie mit der Option einer lokalen Blutstillung durchzuführen (1). Des Weiteren können hierbei größere Proben für die histologische, das heißt feingewebliche Untersuchung entnommen werden. Es ist bekannt, dass bei kleineren Biopsien eine histologische Unterscheidung zwischen einem typischen und atypischen Karzinoïdtumor schwierig ist (1). Sind die Abgänge der Lappenbronchien tumorbehaftet, sollten Stufenbiopsien im Abstand entnommen werden, um das Resektionsausmaß (Ausmaß der Entfernung) besser planen zu können.

Bei histologisch diagnostiziertem typischem oder atypischem Tumor sollte eine Echokardiographie zum Ausschluss eines Herzbefalles durchgeführt werden (1). Zusätzlich sollte eine Untersuchung der Leber mit CT oder MRT erfolgen.

Nach den gültigen Leitlinien ist eine Schädelbildgebung zur Stadieneinleitung nicht erforderlich (1).

Bei Patienten mit einem typischen oder atypischen Karzinoïdtumor sollte eine Somatostatinrezeptor-basierte Ganzkörperuntersuchung erfolgen. Wo verfügbar, wäre hierfür möglichst das Gallium-DOTATOC-PET/CT einzusetzen.

Leider besitzt das PET/CT keine hohe Sensitivität (Empfindlichkeit) hinsichtlich des Nachweises eines mediastinalen, also im mittleren Bereich des Brustraums angesiedelten Lymphknotenbefalles. Die mediastinalen Lymphknoten sollten besser durch eine endobronchiale ultraschallgezielte Punktion (EBUS) und gegebenenfalls bei zweifelhaften Befunden durch eine Videomediastinoskopie abgeklärt werden (1). Liegen Fernmetastasen bei Diagnosestellung vor, kann auf diese Untersuchung verzichtet werden.

Pathologie

Neuroendokrine Tumoren der Lunge bilden eine Gruppe, die morphologische, ultrastrukturelle, immunhistochemische und molekulare Eigenschaften teilt. Neben dem TC und dem AC gehören das kleinzellige und das großzellige neuroendokrine Karzinom zu dieser Gruppe.

Allen gemeinsam ist die Produktion neuroendokriner Markerstoffe, z. B. Synaptophysin und Chromogranin A. Aufgrund unterschiedlichen biologischen Verhaltens, das sich in der 5-Jahres-Überlebensrate widerspiegelt, werden TC und AC voneinander unterschieden. TC weisen einen geringen, AC einen mittleren Malignitätsgrad (Grad der Bösartigkeit) auf. Sie lassen sich histomorphologisch voneinander kaum unterscheiden. Gemäß Definition der WHO (2015) liegt ein TC vor, wenn der Tumor eine Größe von 5 mm überschreitet und in 2 mm² weniger als 2 Mitosen (Kernteilungsfiguren) aufweist. Ein AC kann 2 bis 10 Mitosen pro 2 mm² zeigen und auch Nekroseareale (Abschnitte mit zugrunde gegangenen Zellen) enthalten. Tumore, die 5 mm und weniger messen, nennt man Tumorlets. Die Diagnosestellung erfolgt über die Histomorphologie mit neuroendokrinem Wachstumsmuster, dem immunhistochemischen Nachweis der Produktion neuroendokriner Marker oder dem elektronenmikroskopischen Nachweis neuroendokriner Vesikel und dem Auszählen der Mitoserate (siehe dazu Abb. 3.). Da sich innerhalb der Tumore Herde mit vermehrtem Wachstum finden können, die in den kleinen Biopsien nicht immer repräsentiert werden, sollte die abschließende

Einordnung am Operationspräparat (Resektat) vorgenommen werden.

AC weisen signifikant häufiger Lymphknoten- und Fernmetastasen auf (14), TC zeigten aber auch bereits in 18 % der untersuchten Fälle Lymphknotenmetastasen (15). Als eine (seltene) Vorläuferläsion gilt die diffuse pulmonale, das heißt auf die Lunge bezogene neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH), eine Zellvergrößerung, die in einem Teil der Fälle in Form disseminierter (verstreuter) peribronchialer neuroendokriner Zellverbände gefunden wird. Die durch den Tumor verursachte Sekretion (Ausschüttung) von Botenstoffen in die Blutbahn kann zu einem Karzinoidsyndrom oder zu einer Cushing-Symptomatik (Symptome, die bei zu hohen Kortisolspiegeln auftreten) bei ACTH-Sekretion (ACTH: adrenocorticotropes Hormon) führen. Es tritt jedoch selten auf (ca. 2,5 % (16)).

Selten können fassbare genetische Veränderungen bestehen und die Bronchuskarzinoide z. B. im Rahmen der familiären MEN-1-Erkrankung auftreten.

TNM-System

Die neuroendokrinen typischen wie atypischen Lungentumoren werden durch das für alle Tumoren gebräuchliche Stadieneinteilungssystem „TNM-System“ klassifiziert und danach verschiedenen Stadien zugeordnet.

Die T-Klassifikation bezieht sich sowohl auf die Tumorgöße als auch auf die lokale Ausdehnung des Tumors. Bei T1 hat der Lungentumor eine Größe bis 3 cm, bei T2 eine Größe bis 7 cm und bei T3 eine Größe über 7 cm. Ein T4-

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der neuroendokrinen Lungentumoren

T1a Tumorgöße < 2 cm
T1b Tumorgöße > 2–3 cm
T2a Tumorgöße > 3–5 cm
T2b Tumorgöße > 5–7 cm
T3 Tumorgöße > 7 cm
T4 Infiltration von Mediastinum (Raum zwischen beiden Lungenflügeln), Herz, großen Gefäßen, Trachea (Luftröhre), Speiseröhre, Karina (Teilungsstelle beider Hauptbronchien)
pN0 kein Lymphknotenbefall
pN1 ipsilateraler (auf gleicher Seite gelegener) hilärer/peribronchialer/intrapulmonaler Lymphknotenbefall
pN2 ipsilateraler mediastinaler/subkarinaler Lymphknotenbefall
pN3 kontralateraler mediastinaler, den Skalenus-Bereich betreffender, supraclavicularer Lymphknotenbefall
pN gültig, wenn mehr als 6 Lymphknoten untersucht werden
M1a Pleura-/Perikardkarzinose, kontralaterale Tumore
M1b Fernmetastasen (Leber, Hirn)

Tabelle 2: Stadieneinteilung der neuroendokrinen Lungentumoren

Stadien	TNM
IA	T1a/b N0M0
IB	T2 a N0 M0
IIA	T 1a/b + T2a N1M0, T2b N0M0
IIB	T2b N1, T3 N0 M0
IIIA	T1 a/b +T2 a/b N2, T3 N1/2, T4 N0/1 M0
IIIB	jedes T N3, T4 N2 M0
IV	jedes T jedes N M1

Tumor dringt in die umliegenden Organe wie Perikard (Herzbeutel), Mediastinum (Raum zwischen den Lungenflügeln), Herz etc. ein. Das N bezieht sich auf einen Tumorbefall der Lymphknoten, wobei N0 kein Lymphknotenbefall, N1 einen hilären (am sogenannten Lungenstiel befindlich) und N2 einen mediastinalen Lymphknotenbefall aussagt. Das M bezieht sich auf das Vorliegen von Fernmetastasen (siehe Tabelle 1). Zusammengefasst werden die Klassifikationen in verschiedene Stadien 1–4 (siehe Tabelle 2).

Operative Behandlung

Typische wie atypische Karzinoidtumore, die nur endobronchial, also innerhalb des Bronchus wachsen und nicht die Bronchialwand durchbrochen haben, können mit sehr gutem Erfolg primär interventionell angegangen werden. Es kann eine Laserabtragung des endobronchialen Tumores mit einem Nd:YAG Laser vorgenommen werden (1). Dalar (12) konnte in dieser Weise insgesamt 29 Patienten mit sehr gutem Erfolg behandeln. Selbst wenn später noch operiert werden

muss, hat dies auf das Langzeitüberleben keinen Einfluss (12). Bei den 10 durch Fuks (13) behandelten Patienten trat kein Lokalrezidiv bis 20 Monate nach der Intervention auf. Bei Bertoletti (14) zeigte sich ein Lokalrezidiv nach Kryoabtragung (Zerstörung durch Kälte) von endobronchial wachsenden neuroendokrinen Lungentumoren bei 18 Patienten nach 7 Jahren. Trotz der Kryoabtragungen traten keinerlei Bronchusstenosen (Engstellen in den Bronchien) auf. In einer Studie von Luckraz bei 28 Patienten ergab sich ein 10 Jahresüberleben von 84 % (15).

Bei allen typischen wie die atypischen Karzinoideumoren, die die Bronchuswand durchbrochen haben und lokal im Gesunden entfernt werden können, erscheint die Operation als die beste Therapieoption. Alle peripher auf einen Lappen begrenzten typischen wie atypischen neuroendokrinen Lungentumoren müssen anatomiegerecht durch eine Lobektomie, das heißt die Entfernung des betroffenen Lungenlappens, operiert werden (siehe Abb. 4). Eine begrenztere Operation ist nur bei schlechter Lungenfunktion oder bei hohem perioperativen, das heißt während und nach der OP liegendem Risiko akzeptabel (1, 16). Die Entfernung des Lungenlappens kann auch videoassistiert erfolgen (17).

Befallen sowohl die typischen als auch die atypischen Tumoren die Atemwege am Abgang der Lappenbronchien, so sollte in jedem Falle eine Lappenresektion mit lokaler Entfernung des Abgangsbereiches und nachfolgender Bronchusnaht (Manschettenresektion) angestrebt werden (18). Pneumonektomien (Entfernung des gesamten Lungenflügels) sollten vermieden werden

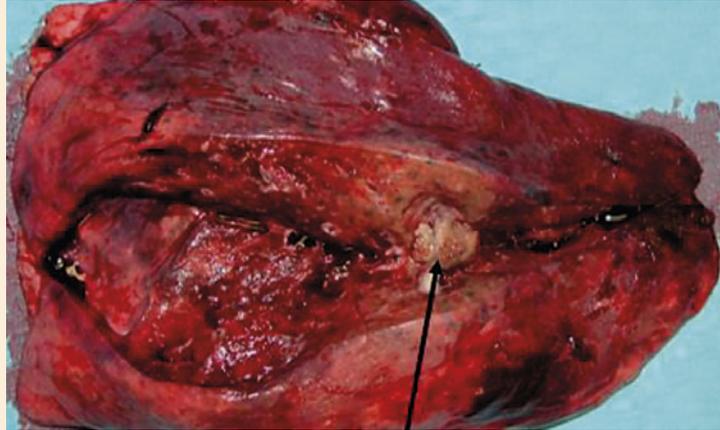


Abb. 4: Operationspräparat eines anatomisch resezierten (entfernten) Lungen-**NET**

(19). Bei 40 Patienten mit einer solchen Situation konnte Bagheri (20) in 10,4 % eine solche Operation durchführen. Es zeigte sich im weiteren postoperativen Verlauf eine Lokalrezidivrate von 2,6 % (alles atypische Karzinoideumoren), dabei lag diese nicht über derjenigen bei Lungentumoroperationen (21). Die bronchoplastischen Operationen sind sicher und weisen eine geringe Komplikationsrate von 1,4 % (22) auf.

Bei ganz lokalisiertem Befall des Hauptbronchus kann eine Hauptbronchusresektion ohne Entfernung von Lungenparenchym (Lungengewebe) durchgeführt werden. Uchino (23) berichtete über die Resektion des linksseitigen Hauptbronchus wegen eines typischen Karzinoideumors bei einem 15-jährigen. Nach 7 Jahren war der Junge rezidivfrei.

Jede Operation muss durch eine radikale mediastinale Lymphadenektomie (Entfernung aller Lymphknoten im Mediastinum) komplettiert werden. Sowohl die typischen als auch die atypischen Tumoren können häufig mediastinale und hiläre Lymphknoten befallen. In einem Patientenkollektiv von 163 Patienten (24) waren bei den typischen Karzinoideumoren in 11 % die hilären (am Lungenhilus gelegen, dort, wo Blutgefäße und Bronchien in die Lunge eintreten) Lymphknoten tumorbe-

fallen. Bei den atypischen Tumoren waren in 42,8 % die hilären und in 21,4 % die mediastinalen Lymphknoten tumorbefallen.

Die Langzeitprognose nach kurativer (kompletter) Resektion von typischen Karzinoideumoren ist sehr gut.

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei den typischen Karzinoideumoren liegt bei 90–100 % (2, 25–28), die 10-Jahres-Überlebensrate bei 91 % (27). Bei den atypischen Lungentumoren sind die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten mit 75 bis 85 % (2, 25, 28) und 44 % (27) deutlich schlechter. Ein mediastinaler Lymphknotenbefall ist insgesamt prognostisch ungünstig (24).

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Eine zusätzliche Chemotherapie verbessert das Überleben nach kurativer Resektion bei typischen Lungenkarzinoideumoren nicht (29).

In bis zu 7,4 % der operierten Fälle von typischen Karzinoideumoren tritt ein Lokalrezidiv auf. In seltenen Fällen kann dieses wieder chirurgisch entfernt werden, was auch zur Prognoseverbesserung geschehen sollte (1). Fernmetastasen können bei den typischen Lungenkarzinoideumoren in 4 % und bei den atypischen Lungenkarzinoideumoren in 11 %

der Fälle auftreten (30). Patienten mit metastasierten Lungenkarzinoiden sollten in einem interdisziplinären Team mit Erfahrung auf diesem Gebiet betreut werden. Die Ziele der Behandlung umfassen die Kontrolle von hormonabhängigen Symptomen (falls vorliegend) und das Bremsen des Tumorwachstums (1). Die hormonabhängigen Syndrome können mit Somatostatinanaloga mit Erfolg gemildert werden. In 1–2 % der Fälle tritt ein Cushing-Syndrom auf, dieses kann mit Ketoconazol, Metyrapone oder Mefistone behandelt werden. Bei Versagen der medikamentösen Therapie kann die Entfernung der Nebennieren notwendig werden. Bei asymptomatischen Patienten ohne wesentlichen Krankheitsprogress kann durchaus ein „watch and see“-Konzept verfolgt werden. Die Gabe von Somatostatinanaloga kann in 30–70 % der Betroffenen eine Stabilisierung der klinischen Situation bewirken und sollte bei Patienten mit langsamem Tumorwachstum und Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren aufgrund der exzellenten Verträglichkeit als erste Therapie eingesetzt werden. Bei Progress (Fortschreiten des Wachstums) und höherer Tumorlast kommt die Chemotherapie zum Einsatz, z. B. in Form von Temozolomid. Erste Daten sprechen auch für die Behandlung mit Everolimus (1). Hier bringen die Ergebnisse aus der sogenannten RADIANT-4-Studie, die beim ESMO 2015 vorgestellt wurden, weiteren Aufschluss bringen (siehe Beitrag in der DIAGNOSE *NeT* 24, S. 51). Eine platinbasierte Chemotherapie sollte nur bei den rasch fortschreitenden atypischen Karzinoidtumoren oder den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen, eingesetzt werden.

Nuklearmedizinische Behandlungsmöglichkeiten

Auch die nuklearmedizinische Behandlung mittels Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), z. B. mit ⁹⁰Yttrium-DOTATOC oder ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ist eine Behandlungsoption bei Patienten mit Fernmetastasen und ausreichendem Rezeptorbesatz. In einer großen Studie aus Basel mit insgesamt über 1000 Patienten wurden bei 84 eingeschlossenen Patienten mit Lungen-NET ein Ansprechen nach radiologischen Kriterien (Tumorverkleinerung) in 29 % und ein klinisches Ansprechen (Besserung des Beschwerdebildes) in 38 % der Fälle beschrieben (31).

Nachsorge

Die Nachsorge bei den typischen wie auch bei den atypischen Lungenkarzinoiden ist extrem wichtig, da leider auch nach vielen Jahren ein Rezidiv auftreten kann. Cimen (32) berichtete über ein Rezidiv eines typischen Karzinoidtumores 11 Jahre (!) nach Erstoperation. Diese Erfahrung machte auch Hurt (33), dessen zwei Patienten mit typischem Lungenkarzinoidtumor nach 9 bzw. nach 16 Jahren ein Lokalrezidiv entwickelten. Bei 337 Patienten mit neuroendokrinen Lungentumoren zeigte sich bei den typischen Lungenkarzinoiden eine Rezidivrate von 3 % nach im Mittel 4 Jahren (Range: 0,8–12 Jahre) und eine Rezidivrate bei den atypischen Karzinoidtumoren von 26 % im Mittel nach 1,8 Jahren (Range: 0,2 bis 7 Jahre) (34).

Bei den typischen Lungenkarzinoiden sollte nach 3 und 6 Monaten, danach jährlich eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt werden.

Dies gilt für die ersten zwei Jahre nach der Operation, danach jährlich Röntgen und Labor, aber eine Computertomographie nur alle drei Jahre (1).

Bei den atypischen Lungenkarzinoiden sollte im ersten Jahr alle drei Monate, danach alle 6 Monate bis zum 5. Jahr nach der OP eine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt werden. Nach 5 Jahren ist eine jährliche Nachuntersuchung angezeigt. Eine Somatostatinrezeptor-basierte Bildgebung (Somatostatinrezeptor-Szintigraphie oder spezifisches PET/CT) sollte nach einem Jahr und bei klinischem Verdacht erfolgen.

Fazit für die Praxis:

Neuroendokrine Lungentumoren sind insgesamt relativ selten. Die Beschwerden der Betroffenen sind oft unspezifisch. Bei Diagnose eines typischen wie atypischen neuroendokrinen Lungentumors ist die Operation, falls möglich, die beste Behandlung. In jedem Falle sollte eine anatomische Resektion mit einer radikalen mediastinalen Lymphadenektomie (Lymphknotenentfernung) durchgeführt werden. Trotz einer Resektion im Gesunden sollte eine langjährige Nachsorge durchgeführt werden.

*PD Dr. Andreas Kirschbaum
ENETS Center of Excellence
Klinik für Visceral-, Thorax-
und Gefäßchirurgie
Universitätsklinik Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg
Baldingerstrasse
D- 35033 Marburg
Tel.: +49-6421-58-61738
Fax: +49-6421-58-66593
E-Mail:
akirschb@med.uni-marburg.de*

Literatur

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Flosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2015.
2. Naalsund A, Rostad H, Strom EH, Lund MB, Strand TE. Carcinoid lung tumors-incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011; 39(4): 565-9.
3. Horsch D, Schmid KW, Anlauf M, Darwiche K, Denecke T, Baum RP, et al. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. Conclusions of an expert meeting February 2011 in Weimar, Germany. *Oncology research and treatment*. 2014; 37(5): 266-76.
4. Van Schil P, Knaepen P, Brutel de la Riviere A, van Swieten H, Schreurs A, Vanderschueren R. [Sleeve resection for bronchial carcinoid tumors: results in 13 patients with an average follow-up of 6 years]. *Acta chirurgica Belgica*. 1991; 91(3): 131-5.
5. Davini F, Gonfiotti A, Comin C, Caldarella A, Mannini F, Janni A. Typical and atypical carcinoid tumours: 20-year experience with 89 patients. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2009; 50(6): 807-11.
6. Porpodis K, Karanikas M, Zarogoulidis P, Kontakiotis T, Mitrakas A, Esebidis A, et al. A case of typical pulmonary carcinoid tumor treated with bronchoscopic therapy followed by lobectomy. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2012; 5: 47-51.
7. Dewan RK, Kesieme EB, Ramchandani R. Surgical treatment for tracheobronchial carcinoid tumors: a 16-year experience. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2012; 20(1): 53-7.
8. Gomez A, Zalacain R, Cabriada V, Lopez L, Cancelo L, Jaca C. [Bronchial carcinoid tumors. Analysis of 41 cases]. *Revista clinica espanola*. 2004; 204(4): 202-5.
9. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Annals of surgical oncology*. 2003; 10(6): 697-704.
10. Vodicka J, Spidlen V, Klecka J, Simanek V, Safranek J, Mukensnabl P. [Surgical treatment of pulmonary carcinoids - ten-year results]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2011; 136(6): 598-603.
11. Noel-Savina E, Descourt R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *OncoTargets and therapy*. 2013; 6: 1533-7.
12. Dalar L, Ozdemir C, Abul Y, Sokucu SN, Karasulu L, Urer HN, et al. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2015.
13. Fuks L, Fruchter O, Amital A, Fox BD, Abdel Rahman N, Kramer MR. Long-term follow-up of flexible bronchoscopic treatment for bronchial carcinoids with curative intent. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2009; 2009: 782961.
14. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-Francois R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest*. 2006; 130(5): 1405-11.
15. Luckraz H, Amer K, Thomas L, Gibbs A, Butchart EG. Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006; 132(1): 113-5.
16. Daddi N, Ferolla P, Urbani M, Semeraro A, Avenia N, Ribacchi R, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2004; 26(4): 813-7.
17. Solaini L, Bagioni P, Prusciano F, Di Francesco F, Poddie DB. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Surgical endoscopy*. 2000; 14(12): 1142-5.
18. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 31(2): 186-91.
19. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Canizares MA, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007; 31(2): 192-7.
20. Bagheri R, Mashhadi M, Haghi SZ, Sadrizadh A, Rezaeetalab F. Tracheobronchopulmonary carcinoid tumors: analysis of 40 patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2011; 17(1): 7-12.
21. Maurizi G, Ibrahim M, Andreetti C, D'Andrilli A, Ciccone AM, Pomes LM, et al. Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014; 19(2): 239-44.
22. Rizzardi G, Marulli G, Bortolotti L, Calabrese F, Sartori F, Rea F. Sleeve resections and bronchoplastic procedures in typical central carcinoid tumours. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2008; 56(1): 42-5.
23. Uchino K, Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Tsubota N. Bronchoplasty for bronchial carcinoid tumor without removing lung parenchyma. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery: official publication of the Japanese Association for Thoracic Surgery = Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi*. 2006; 54(8): 345-7.
24. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2004; 77(5): 1781-5.
25. Machuca TN, Cardoso PF, Camargo SM, Signori L, Andrade CF, Moreira AL, et al. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2010; 70(2): 158-62.
26. De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, Cortinovis D, Buzzoni R, Catena L, et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. *Oncology*. 2007; 73(3-4): 162-8.
27. Bini A, Brandolini J, Cassanelli N, Davoli F, Dolci G, Sellitri F, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids: our institutional experience. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2008; 7(3): 415-8.
28. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(1): 7 0-6.
29. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, et al. Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 2015; 99(2): 428-34.
30. Huwer H, Kalweit G, Kruger B, Straub U, Schafers HJ. [Bronchopulmonary carcinoids: surgical therapy and prognosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1996; 50(11): 786-9.
31. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(17): 2416-23.
32. Ciment A, Gil J, Teirstein A. Late recurrent pulmonary typical carcinoid tumor: case report and review of the literature. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2006; 73(6): 884-6.
33. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumours of the bronchus: a 33 year experience. *Thorax*. 1984; 39(8): 617-23.
34. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *The Annals of thoracic surgery*. 2013; 96(4): 1156-62.

Workshop PD Dr. med. Stefan Böck:

Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus

Lungen-NET

Häufigkeit und Einteilung

Lungen-NET haben eine Inzidenz, also eine Häufigkeit des Neuauftretens, von 1–2 Fällen je 100.000 Personen und Jahr, ermittelt für Europa und USA. Betroffen sind vor allem Personen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren.

1–2 % der Lungentumoren sind NET. NET treten meist sporadisch auf, eine genetische Assoziation ist selten. Circa 5 % der Fälle sind MEN-1 zugeordnet.

Lungen-NET werden folgendermaßen eingeteilt:

- typisches Karzinoid (TC, typical carcinoid): G1 (gut differenziert, das Tumorgewebe ist dem Ursprungsgewebe noch relativ ähnlich), low grade (niedrige Wachstumsgeschwindigkeit), günstige Prognose (bei ca. 15 % der Fälle bilden sich Metastasen; nur selten sind Lymphknoten befallen)
- atypisches Karzinoid (AC, atypical carcinoid): G2 (mittlerer Differenzierungsgrad), intermediate grade (mittlere Wachstumsgeschwindigkeit), bis zu 50 % der Fälle mit Metastasen, Lymphknoten häufiger befallen, Rückfälle teils erst nach Jahren, deshalb langfristige Nachsorge (mindestens 15 Jahre empfohlen); typische Metastasierungsorte: Lymphknoten, Leber, Knochen
- Die Häufigkeit von TC im Vergleich zu AC liegt bei 10:1.
- großzellige und kleinzellige neuroendokrine Karzinome: G3 (geringer Differenzierungsgrad), high grade (schnelles Wachstum), oft aggressiver Verlauf, Chemotherapie spricht in der Regel gut an

Studien

Bisher gibt es nur wenige randomisierte Studien zum klinischen Verlauf von Lungen-NET. Ein Grund liegt in der geringen Zahl von Patienten. In der Regel werden für eine randomisierte Studie mehrere hundert Patienten eingeteilt in verschiedene Gruppen. Eine Gruppe erhält die neue Therapie, eine Kontrollgruppe erhält eine etablierte Standardtherapie oder eventuell auch Placebo (ein Scheinmedikament). Die Aufteilung erfolgt zentral über ein computergestütztes Programm, das eine ausgewogene, unabhängig von Einflüssen der behandelnden Ärzte oder Patienten erfolgende Verteilung auf die einzelnen Gruppen sicherstellen soll. Es ist eine Ethikkommission aus unabhängigen Medizinern, Juristen, Philosophen und Theologen zu beteiligen.

Die Studien sollen zwei Fragen klären:

- Ist die Wirksamkeit der zu testenden neuen Therapie besser als die bisherige?
- Gibt es zusätzliche oder andere Nebenwirkungen?

Die Ergebnisse dieser Studien dienen den zuständigen Behörden als Entscheidungsgrundlage für die Zulassung neuer Arzneimittel.

Therapiemöglichkeiten

Für Lungen-NET stehen folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

- Chirurgie (Methode der Wahl bei TC und AC)
- interventionelle Radiologie
- Bestrahlung (z. B. bei Knochenmetastasen)
- Hormontherapie (Somatostatin-Analoga: lindert Symptome, aber 2–5 % der Patienten haben dennoch

ein Karzinoidsyndrom; hilft nicht bei groß- und kleinzelligen Tumoren)

- Chemotherapie wird oft nach dem „Gießkannen-Prinzip“ gegeben. Randomisierte Studien zur Chemotherapie liegen nur für die kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome vor. Chemotherapie kommt aber auch bei metastasierten atypischen Karzinoiden zum Einsatz, eine mögliche Form ist die Gabe von Temozolomid in Tablettenform, aber hierzu liegen bisher nur wenige Erkenntnisse vor.

Nachsorge

Nachsorge ist auch bei Lungen-NET ein wichtiges Thema. Wichtige Komponenten der Nachsorge sind:

- ärztliche Nachuntersuchung
- Laborwerte incl. Tumormarker wie Chromogranin A
- bildgebende Verfahren: Sonographie, CT, MRT, PET/CT bzw. PET/MRT
- Die Häufigkeit entsprechender Untersuchungen orientiert sich an der Karzinomnachsorge generell, wobei der individuelle Befund zu berücksichtigen ist. CT erfolgt eher seltener, dafür ist insgesamt eine längere Nachsorge zu veranschlagen.

Thymus-NET

Thymus-NET sind noch seltener als Lungen-NET. Beim Thymus-NET sind die Diagnosen über alle Altersgruppen verteilt. Es handelt sich oft um Zufallsbefunde. Der Verlauf ist oftmals aggressiver als bei Lungen-NET, wobei die Therapie prinzipiell auf die gleiche Weise erfolgt.

Workshop-Mitschrift von
Dr. Manfred Stolz

Ein zum Teil persönlicher Rückblick auf die letzten Jahre

Verbesserungen im Bereich der NET der Lunge und des Thymus und der Beitrag des Netzwerks NeT

Auffällige Zunahme der Diagnosen

Ich erinnere mich noch gut, denn es ist noch nicht sehr lange her:

Im Jahr 2007 freundete ich mich bei einem Reha-Aufenthalt mit einer Patientin mit Thymus-NET an – meine erste Begegnung mit dieser Erkrankung. Ich war dann bemüht, bei mir bekannten NET-Experten Erkundigungen nach Behandlungsmöglichkeiten darüber einzuholen.

In den folgenden ersten Jahren meiner Zeit als Vorsitzende des Netzwerks *NeT* hatten wir in den Reihen unserer Mitglieder gerade mal eine Handvoll Patienten mit einem NET der Lunge oder des Thymus. Dies änderte sich jedoch bald und ziemlich schlagartig. So etwa ab 2010 schien es mir, als hätte auf einmal jeder dritte oder vierte Patient, der bei uns Rat suchte, diese Diagnose erhalten. Nachdem sich bei uns im Netzwerk *NeT* im Gegensatz zu den Kliniken, selbst zu den NET-spezialisierten Häusern, fast ausschließlich Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien vorstellen, wurde mir diese Veränderung möglicherweise besonders früh deutlich.

Patienten mit Lungen-NET – „eine vergessene Gruppe“?

Was mir ebenso deutlich wurde, war, dass es – noch vor so wenigen Jahren – keinerlei für Laien verfügbare Literatur zum Thema gab, keine Lungen-NET-spezialisierten Kliniken und gewiss auch wenig Ärzte mit speziellem Wissen.

Die Erfahrungen der Patienten ähnelten sich oft auf erschreckende Weise. Meist hatten sie eine längere Odyssee der Fehldiagnosen hinter sich, waren irgendwann in einer Lungenklinik gelandet, vielleicht war auch Lungenkrebs diagnostiziert worden, eine Operation erfolgt und eine heftige Chemotherapie, wie bei Lungenkrebs eben. Auch die Nachsorge gestaltete sich in der Regel wie beim „klassischen“ Bronchialkarzinom. Von ihrer Krankenkasse bekam eine Patientin gar zu hören: „Diese Erkrankung gibt es nicht!“ Mir schien es damals, als würde sich niemand besonders für diese Patienten interessieren, als würde niemand besondere Notiz von ihnen nehmen, eine „vergessene Gruppe“, wie ich sie nannte. Mich ließ diese Situation völlig unzufrieden, hier war Handlungsbedarf! Nur: Wie vorgehen?

Schritt für Schritt zur Verbesserung der Situation

Ich nutzte alle Möglichkeiten, die ich sah, um zunächst selber mehr Informationen zu bekommen und um die Situation der Betroffenen verbessern zu können.

Zunächst war es wichtig für mich zu erfahren, ob auch NET-Zentren meine Beobachtung der gehäuften Diagnosen bestätigten. Ich recherchierte im Internet nach erfahrenen Lungenärzten. Und ich befragte Mitglieder unseres Medizinisch-wissenschaftlichen Beirates nach Kontakten, nach Lungenkliniken mit Erfahrung in der Thoraxchirurgie,

idealerweise auch von Karzinoiden. Ich bekam drei, vier Adressen, über das Land verteilt, die ich an die Betroffenen weitergeben konnte. Ich machte mich auf den Weg zu diesen Kliniken, sprach dort von meinen Sorgen und von meinen – damals gewiss hochfliegend zu nennenden – Ideen und suchte nach Unterstützung für die Umsetzung. Ich wollte vernetzen, Ärzte untereinander und natürlich gleichermaßen auch Patienten untereinander und Patienten mit Ärzten. Ich sammelte Informationen, wo immer ich sie nur bekommen konnte, ging erstmals auf den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, nahm meinen Präsentationsstand mit, um auf die NET hinzuweisen, hörte mir das einzige Symposium an, das als letzte Veranstaltung am Samstag zum Thema NET – aber immerhin! – auf dem Programm stand, sprach die Referenten und die wenigen Teilnehmer allesamt persönlich an, überreichte ihnen unsere Zeitschrift und hatte auf diese Weise schon zwei Handvoll weiterer Kontaktpersonen.

Natürlich berichtete ich in unserer *DIAGNOSENeT* über dieses Symposium. Überhaupt wurde es mir ein Anliegen, nun in jedem Heft einen Beitrag – oder besser mehrere – zum Thema Lungen-NET zu bringen. Unsere Zeitschrift erreicht ja nicht nur Betroffene, sondern auch viele hundert Ärzte und Kliniken.

Aber das allein konnte nicht genügen. Die Lungen-NET-Patienten hatten ja kein Bronchialkarzinom. Sie brauchten eine für sie adäquate

Therapie. Sie brauchten Medikamente und Behandlungsformen, die speziell für sie getestet wurden, also Studien! Ich sprach bei allen forschenden Einrichtungen davon – und stieß zunächst, wenn auch auf Gehör, so doch auf Skepsis. Die Patientenzahlen seien doch viel zu klein! Ich bat dann, doch bitte wenigstens zu erwägen, ob man diese Gruppe in neu startende umfanglichere NET-Studien gezielt einbeziehen (und auswerten) könne ...

Auch die Einrichtung eines speziellen Lungen-NET-Registers schien mir zwingend notwendig. Ich blieb auch hier eine hartnäckige Mahnerin getreu meinem Motto „Steter Tropfen höhlt den Stein!“.

Was hat sich verbessert für die Patienten mit Lungen-NET?

Die Zahlen der SEER-Datenbank aus den USA belegen einen Anstieg von Neudiagnosen um das 800-fache(!) in den letzten zehn Jahren. Dies wohl nicht, weil die Erkrankung so viel häufiger aufträte. Vielmehr sind die Pathologen aufmerksamer geworden und wohl auch die Ärzte in den Kliniken und Praxen.

Dankenswerterweise wurden in den letzten Jahren von allen maßgeblichen Seiten zahlreiche Bemühungen zur Verbesserung der Situation der Betroffenen unternommen. So hat sich im klinischen und im Forschungsbereich vieles verändert und ebenso bei uns im Netzwerk *NeT*. Im Folgenden einige Beispiele.

Wir kennen spezialisierte Ärzte und Kliniken.

Wir kennen inzwischen eine große Zahl von Ärzten und Kliniken, die sich speziell auch mit Lungen- und

Unsere bisherigen Veröffentlichungen in unserer Zeitschrift GLANDULANeT/DIAGNOSENeT (ab 2012) zu bronchialen NET

GLANDULANeT 17-2012: S. 21, S. 40, S. 44/45

GLANDULANeT 18-2012: S. 25, S. 28, S. 31, S. 38-40

DIAGNOSENeT 19-2013: S. 22-23, S. 29-32

DIAGNOSENeT 20-2013: S. 29/30, S. 31, S. 37, S. 44

DIAGNOSENeT 21-2014: S. 14/15, S. 24, S. 28-31, S. 33, S. 36, S. 40

DIAGNOSENeT 22-2014: S. 8, S. 18, S. 31-34, S. 46, S. 47, S. 49/50

DIAGNOSENeT 23-2015: S. 8, S. 20, S. 29, S. 38, S. 39, S. 45, S. 48/49, S. 51

DIAGNOSENeT 24-2015: S. 51, S. 56, S. 57-59, S. 62/63

DIAGNOSENeT 25-2016: S. 18-23, S. 24, S. 43, S. 56/57, S. 59, S. 60

Tab. 1

Thymus-NET befassen und an die man die Betroffenen guten Gefühls verweisen kann.

Im Netzwerk *NeT* sind fachliche Informationen zur Erkrankung verfügbar ...

Wir haben heute in unserem Netzwerk einen großen Fundus an Informationen über Lungen- und Thymus-NET. Der Dank dafür gilt zum einen den betroffenen Patienten, die uns ihre Erfahrungen mitgeteilt haben, und er gilt gleichermaßen den Ärzten und Beiräten, die Beiträge und Artikel für unsere Medien verfasst haben und an die wir uns jederzeit mit offenen Fragen wenden können:

- in unserer Zeitschrift *DIAGNOSENeT*:
Seit dem Jahr 2012 haben wir einschließlich der vorliegenden Ausgabe zu den bronchialen NET 43 (!) längere oder kürzere Beiträge zum Thema gedruckt (siehe hierzu Tab. 1).
- auf unserer Homepage www.netzwerk-net.de:
Hier findet man grundlegende, fachlich geprüfte Informationen zu den neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des Thymus.

- Fachbroschüre zu den NET der Lunge und des Thymus:
Aktuell arbeiten wir intensiv an einer speziellen Informationsbroschüre zu diesen Entitäten. Sie soll noch in diesem Jahr erscheinen.
- Workshop beim Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag:
Jedes Jahr bieten wir im Rahmen unserer überregionalen Veranstaltung einen Workshop speziell zu diesem Thema an.

Veranstaltungen für Ärzte und Patienten zu den bronchialen NET

- Fachkongresse:
Auch wenn das Thema auf den Kongressen der Lungenärzte immer noch eine untergeordnete Rolle spielt, so gibt es doch inzwischen vereinzelt spezielle Ärzteveranstaltungen. Beim ENETS-Kongress nimmt es immer breiteren Raum ein. Bei großen europäischen und internationalen Krebskongressen (ESMO, ASCO) werden die Ergebnisse der klinischen Studien vorgestellt.
- Vorträge aus Patientensicht:
Bei regionalen Fachveranstaltungen für Ärzte und Patienten durfte ich bereits zu diesem Thema aus Patientensicht sprechen.

Studien für bzw. mit Lungen-/Thymus-NET-Patienten:

- klinische Studien:
Inzwischen wurden die Lungen-NET-Patienten von mehreren forschenden Einrichtungen sehr bewusst wahrgenommen und in verschiedene Studien einbezogen. Mindestens drei europäische Studien wurden ausschließlich für sie aufgelegt (siehe hierzu Tab. 2).
- Patientenbefragungen:
Auch bei Patientenbefragungsstudien richtet man bewusst ein Augenmerk auf die Patienten mit Lungen-NET. Bei der unter aktiver Beteiligung des Netzwerks *NeT* erstellten ersten weltweit durchgeführten „Global NET Patient Survey“, für die wir ca. 400 der weltweit knapp 2000 Teilnehmer gewinnen konnten, wurden auf unsere Anregung hin die Angaben der Lungen-NET-Patienten in einer Subgruppenanalyse auch gesondert ausgewertet. Siehe hierzu Tab. 3.

Spezielle Register:

- Für Deutschland wurde 2014 das sogenannte PneuNET-Register eingerichtet, das dem Deutschen NET-Register angeschlossen ist. In Österreich werden die Patienten mit Lungen-NET im ANETS-Register miterfasst.

NET-Register:

- Erweiterter Vorstand des Deutschen NET-Registers und der ENETS:
Die Vorstände sowohl des Deutschen NET-Registers als auch der ENETS (Europäischen Ärztengesellschaft für NET) wurde bewusst erweitert, um die Lungen-NET auch personell besser repräsentiert zu haben.

Studien (auch) für Lungen-/Thymus-NET-Patienten
RADIANT-2: Octreotid + Everolimus vs. Placebo bei progredienten NET mit Karzinoid-Syndrom
RAMSETE: Everolimus bei therapie-refraktären, progredienten, nicht-pankreatischen, nicht funktionellen NET
COOPERATE-1: SOM230 LAR + Everolimus bei fortgeschrittenen metastasierten NET
RADIANT-4: Everolimus + Best Supportive Care vs. Placebo + BSC bei fortgeschrittenen GI- und Lungen-NET ohne Karzinoid-Syndrom
TELESTAR: Telotristat Etiprate für Patienten mit Karzinoid-Syndrom
CAMURUS: Patienten mit stable disease und gut kontrolliertem Karzinoid-Syndrom
SUNLAND: ein (für pNET bereits verfügbarer) Tyrosinkinase-Hemmer + Lanreotid für Patienten mit GI- und Lungen-NET
Drei Studien speziell für Lungen-/Thymus-NET-Patienten
LUNA: Pasireotid LAR vs. Everolimus vs. Pasireotid + Everolimus bei gut differenzierten NET der Lunge und des Thymus
RAD KDE37: Everolimus + Paclitaxel + Carboplatin als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen LC-NEC (Großzeller der Lunge)
SPINET: Lanreotid versus Placebo bei Somatostatin-Rezeptor-positiven Lungen-NET

Tab. 2

Die Auswertung für die Lungen-NET-Patienten ergab im Vergleich mit anderen NET-Patienten unter anderem Folgendes:
<ul style="list-style-type: none"> • Gewünschte Verbesserungen in der NET-Diagnostik: Patienten mit Lungen-NET äußern eher den Wunsch nach mehr gut informierten medizinischen Experten als andere NET-Patienten (pneuNET 46 %, GI-NET 38 %, pNET 26 %). • Patienten mit Lungen-NET sind zum Zeitpunkt der Diagnose weniger zufrieden mit der Beantwortung ihrer Fragen und der Versorgung mit ausreichend Information als andere NET-Patienten (Zufriedenheit mit: „Möglichkeit, Antworten auf Fragen zu bekommen“: pneuNET 36 %, pNET 62 %, GI-NET 64 %; „ausreichend Informationen zu bekommen“: pneuNET 36 %, pNET 54 %, GI-NET 54 %). • Patienten mit Lungen-NET waren weniger zufrieden mit der umfassenden medizinischen Versorgung nach der Diagnose als andere NET-Patienten (Zufriedenheit: pneuNET. 61 %, GI-NET 72 %, pNET 82 %) • Patienten mit Lungen-NET nahmen eher weniger Änderungen in ihrer Lebensweise vor, wohingegen pNET-Patienten eher ihr soziales Leben einstellen oder einschränken mussten (Ernährungsumstellung: pneuNET 25 %, GI-NET 50 %, pNET 56 %; Sozialleben: pNET 46 %, pneuNET 36 %, GI-NET 33 %)
Erklärung: pneuNET = Lungen-NET, GI-NET = NET des Magen-Darm-Traktes, pNET = NET der Bauchspeicheldrüse

Tab. 3. Quelle: Die Ergebnisse sind der Global NET Patient Survey entnommen, einem gemeinsamen Projekt der International Neuroendocrine Cancer Alliance, bei der das Netzwerk *NeT* Gründungsmitglied ist, und Novartis Global.

Vernetzung:

- An der Thematik interessierte bzw. dafür spezialisierte Ärzte sind untereinander spürbar besser vernetzt. Soweit von den Betroffenen gewünscht, kann das Netzwerk *NeT* Patienten mit anderen Betroffenen in Kontakt bringen. Zudem besteht von Seiten der Ärzte als auch der forschenden Einrichtungen Interesse am wechselseitigen Austausch.

Netzwerk-*NeT*-interne Struktur:

- Für unseren Medizinisch-wissenschaftlichen Beirat konnten wir einen erfahrenen Thorax-Experten gewinnen. Und ein Mitglied unseres Vorstandes ist Lungen-NET-Betroffener.

Resümee

Im Jahr 2009 hat das Bundesministerium für Gesundheit eine Studie veröffentlicht mit dem Titel „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland“. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Defizite in der Versorgung am besten mit einer besseren Koordination, Kooperation und Vernetzung von Forschung, medizinischer Versorgung, Selbsthilfe, Patienten und Angehörigen beseitigt werden können.

Auf dem Gebiet der NET der Lunge und des Thymus konnten aufgrund des Engagements von Ärzten, Kliniken, forschenden Einrichtungen

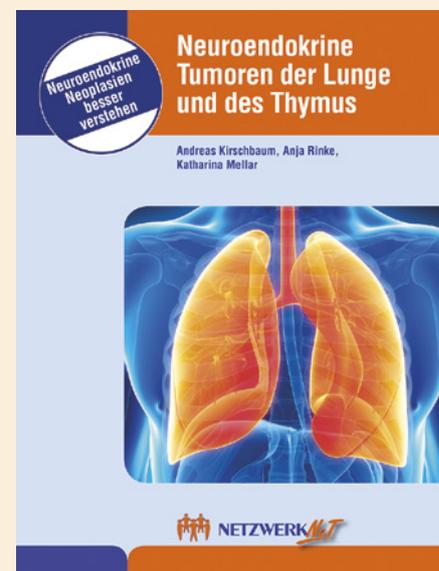
und nicht zuletzt des Netzwerks *NeT* als Patientenorganisation in den letzten wenigen Jahren wichtige Schritte auf dem Weg zur Verbesserung der medizinischen Versorgung der betroffenen Patienten gemacht werden. Und weitere Schritte sind eingeleitet.

Katharina Mellar

Ankündigung einer weiteren Broschüre des Netzwerks *NeT*:**Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus****Auftreten – Diagnose – Behandlung**

Wir freuen uns, Ihnen eine weitere Broschüre des Netzwerks *NeT* ankündigen zu dürfen. Sie hat die Neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des Thymus zum Thema. Experten der verschiedenen Fachrichtungen stellen darin Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie vor und geben Empfehlungen zur Nachsorge. Patienten berichten von ihren Erfahrungen und Sie finden darin Adressen von Kliniken mit Expertise.

Wir sind bemüht, die Broschüre in den nächsten Monaten fertigzustellen. Voranmeldungen nehmen wir gerne entgegen.

**Unterstützen Sie die Arbeit des Netzwerks *NeT* zur Verbesserung der medizinischen Situation der Betroffenen!**

Jede Spende zugunsten des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. ermöglicht die Erfüllung unserer gemeinnützigen Aufgaben und sichert unsere Unabhängigkeit.

Sie helfen uns **mit spontanen oder regelmäßigen Spenden, mit Zuwendungen aus Anlass von Geburtstagen, Jubiläen, Trauerfällen, mit Stiftungen oder Erbschaften.**

Spendenkonto: Raiffeisen-Volksbank Erlangen eG, IBAN: DE 25 7636 0033 0000 0699 49, BIC/SWIFT: GENODEF1ER13

Vortrag: PD Dr. med. Markus Rentsch - Workshop: PD Dr. med. Christoph Trumm
Mitautoren: PD Dr. med. Philipp Paprottka, Dr. med. Florian Bösch,
Prof. Dr. med. Jens Werner, Prof. Dr. med. Martin Angele

Möglichkeiten der lokalen Behandlung von Lebermetastasen bei GEP-NET-Tumoren: Chirurgie, Radiofrequenzablation, TACE-SIRT

Abstract

Die jährliche Inzidenz (die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr) der neuroendokrinen Tumoren des Gastro-entero-pankreatischen Systems (GEP-NET), also des Verdauungsbereichs, ist relativ gering. Es kommt aber bei ca. 44–50 % der Patienten zu einer Lebermetastasierung. Zur Behandlung von Lebermetastasen bei GEP-NET-Tumoren steht mittlerweile eine Reihe von verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dazu zählen unter anderem Chirurgie, Radiofrequenzablation, TACE und SIRT. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass bei chirurgischen Eingriffen mit dem Ziel einer Heilung in einem hohen Prozentsatz okkulte (= verborgene) Metastasen (in 53 %) oder eine Aussaat innerhalb der Leber (in 19 %) entdeckt werden. Somit besitzen die genannten Alternativtherapien zur Behandlung von Lebermetastasen speziell bei GEP-NET-Tumoren einen besonderen Stellenwert. In der vorliegenden Arbeit soll daher dieser Stellenwert der einzelnen Therapieverfahren in Abhängigkeit vom Erkrankungsmuster erläutert werden.

Einleitung

Die Inzidenz für die neuroendokrinen Tumoren des Gastro-entero-pankreatischen Systems wird schwankend mit bis zu 5 Erkrankten pro 100.000 Menschen angegeben [1], wobei ein Großteil der Patienten bereits

zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung in die Leber [2] oder das Bauchfell aufweist. Aufgrund der Wachstumscharakteristik und der prognostischen Bedeutung der Lebermetastasierung bei der Erkrankung muss überprüft werden, welches Verfahren für den Einzelnen die optimale Therapieform darstellt. So muss bei Vorhandensein mehrerer Metastasen in beiden Leberlappen oder einer Aussaat innerhalb der Leber mit vielen Metastasen auf Alternativen zur chirurgischen Resektion (Entfernung) oder ein therapeutisches Splitting, also auf mehrere therapeutische Verfahren, zurückgegriffen werden [3]. Zur Behandlung von Lebermetastasen stehen verschiedene Therapieverfahren mit teilweise kurativen (= heilenden) Ansätzen und Möglichkeiten zur Verfügung [4].

Je nach Krankheitsausbreitung, speziell der Lebermetastasierung, ist das Ziel der Behandlung die Optimierung der jeweiligen Therapiestrategie zur bestmöglichen Tumorkontrolle. Zur lokalen Therapie stehen hier sowohl eine resezierende, den Tumor entfernende Chirurgie zur Verfügung als auch die Radiofrequenzablation (RFA), die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie in spezialisierten Zentren als neue Therapieoption auch die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT).

Prinzipiell können die Therapieverfahren aufgegliedert werden in seit Längerem angewandte Verfahren, für die ein hoher klinischer Erfahrungs-



PD Dr. med. M. Rentsch,
 Klinik für Allgemeine, Viszeral-,
 Transplantations-, Gefäß- und
 Thoraxchirurgie,
 Klinikum der Ludwig-Maximilians-
 Universität München

schatz vorliegt, und andererseits in neuere Verfahren, die erst in jüngerer Zeit auf die Erkrankung der neuroendokrinen Tumoren mit Lebermetastasierung übertragen wurden. Die nachstehende Arbeit erläutert das Einsatzspektrum und die Ergebnisse der im Folgenden „The Old Players“, „The New Kids On the Block“ und „Teampayers“ genannten Therapieoptionen.

The Old Players

Chirurgische Entfernung

Die älteste und ureigene Therapieform für eine die Leber betreffende Metastasierung stellt die Leberteileresektion (chirurgischer Eingriff) dar. Hier existieren mannigfaltige Möglichkeiten an anatomischen und nicht anatomischen Eingriffen. Prinzipiell konnte durch Mayo in der Zeitschrift

Autor	Anzahl Patienten	Anzahl R0-Resektionen	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)	5-Jahres-erkrankungsfreies Überleben (%)	30-Tage-Morbidität (Krankheitshäufigkeit) und Mortalität (Sterblichkeit)
Saxena 2011	74	28	NR	NR	Mortalität: 1,3 %
Scigliano 2009	41	26	88	31	Morbidität: 14 %; Mortalität: 0 %
Frilling 2009	27	23	100	96	Morbidität: 7,4 %; Mortalität: 0 %
Gomez 2007	18	15	86	90	Morbidität: 22 %; Mortalität: 5,6 %
Elias 2003	47	25	74	66	Morbidität: 45 %; Mortalität: 5 %
Sarmiento 2003	170	75		76	Morbidität: 14 %; Mortalität: 1,2 %
Norton 2003	16	16	82		Morbidität: 19 %; Mortalität: 0 %
Nave 2001	31	10	86		Morbidität: 13 %
Coppa 2001	20	20	67	29	keine Angabe
Yao 2001	16	16	70		Morbidität: 12 %; Mortalität: 0 %
Chamberlain 2000	34	15	85		Mortalität: 6 %
Pascher 2000	26	13	NR	NR	Mortalität: 0 %

Tab. 1: Ergebnisse nach Leberteilresektion bei neuroendokrinen Metastasen: ausgewählte Single-Center-Studien seit 2000 (modifiziert nach [4])

„Annals of Surgical Oncology“ 2011 [5] gezeigt werden, dass die Leberteilresektion unter den verschiedenen Therapieverfahren mit einem 10-Jahres-Überleben von deutlich über 50 % im Falle einer R0-Resektion, also der vollständigen Entfernung von hormonaktiven Metastasen sowie des Primärtumors, am besten abschneidet. Etwas niedriger hingegen liegt die 10-Jahres-Überlebensrate (50 %) für nicht-hormonaktive Tumoren, die R0-reseziert wurden. Erwartungsgemäß schneiden für beide Formen der Tumore (hormonaktiv/hormoninaktiv) die R2-resezierten Tumore (das heißt, größere Teile des Tumors konnten nicht entfernt werden) schlechter ab, hierfür liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 40 % bzw. knapp über 25 % [5]. Bei der Interpretation dieser Zahlen muss jedoch berücksichtigt werden, dass nach Durchsicht der Literatur die R0-Resektionsrate in Großzahl an Zentren lediglich geringfügig schwankt. Nur in einzelnen Studien kann eine höhere R0-Resektionsrate erzielt werden, was sich in diesen Arbeiten in einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70–100 % widerspiegelt beziehungsweise in einem erkrankungsfreien Intervall („disease free survival“) von ca. 75–95 %.

Eine entsprechende Aufstellung existiert aus diesem Jahr, publiziert in der Zeitschrift „Cancer“ von Frilling und Clift (Tabelle 1, [4]). Die hohe Schwankungsbreite der Gesamt-Überlebensraten und des erkrankungsfreien Überlebens über 5 Jahre in den verschiedenen Studien erklären sich durch den unterschiedlichen Grad an Problematiken und Sterblichkeit im Rahmen einer Operation in Abhängigkeit vom Risiko. Dieses wird wiederum durch die Indikationsstellung (also die individuelle Auswahl eines Patienten für eine Operation oder ein anderes Therapieverfahren) bestimmt. Ferner bestimmen auch die erzielten R0-Resektionsraten das Langzeitüberleben mit. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass bei Arbeiten, die länger als 10 Jahre zurückliegen, die fehlende Verfügbarkeit verschiedener bzw. kombinierter Therapiekonzepte, wie sie in dieser Arbeit erläutert werden, die niedrige, lediglich bei 30 % liegende Rate an Tumorfreiheit nach 5 Jahren mitbedingt [6].

Radiofrequenzablation im Vergleich mit der chirurgischen Entfernung

Als weitere, schon lange etablierte Therapieoption steht die Radiofrequenzablation (RFA) zur Verfügung

[7]. Hier existieren mittlerweile verschiedene Konfigurationen und Sondentechniken zur Erhitzung des Gewebes und damit Zerstörung von Tumorgewebe (Abb. 1). Die nadel- oder schirmartigen Sonden haben Spitzen, die eine Hitzeaktivität von 1–7 cm Länge erzeugen und werden durch ein- oder mehrpoligen Strom angeregt. Bei geeigneter Auswahl der Patienten zeigt sich bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und des erkrankungsfreien Überlebens nahezu kein Unterschied zwischen der chirurgischen Tumorentfernung (Resektion) und der Radiofrequenzablation [8]. Lediglich das generelle Überleben liegt bei Patienten, bei denen eine chirurgische Entfernung möglich war, höher.

Hierbei muss jedoch Folgendes berücksichtigt werden: (a) Aufgrund der Tumorgroße und der Verteilung der Metastasen kann nicht jeder Patient eine RFA erhalten, und (b) wenn eine RFA möglich ist, muss dies als günstig hinsichtlich der grundsätzlichen Erkrankungsaktivität, des Krankheitsstadiums und der Verteilung der Metastasen gewertet werden. Andererseits ist bei ungünstiger Lage der Metastasen und der Notwendigkeit ausgedehnter Resektionen wegen der verbleibenden

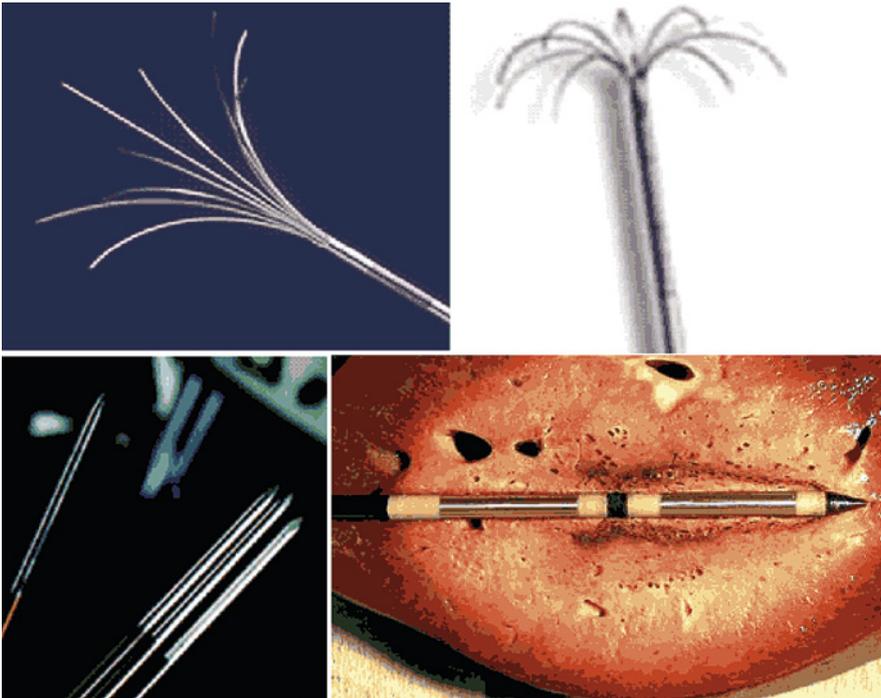


Abb. 1: Auswahl von verschiedenen Sonden zur Radiofrequenzablation (RFA), wie sie an unserem Klinikum verwendet werden (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Radiologie/bilder/inhalt/patienteninformationen/radiofrequenz/radiofrequenz_sonden.gif)

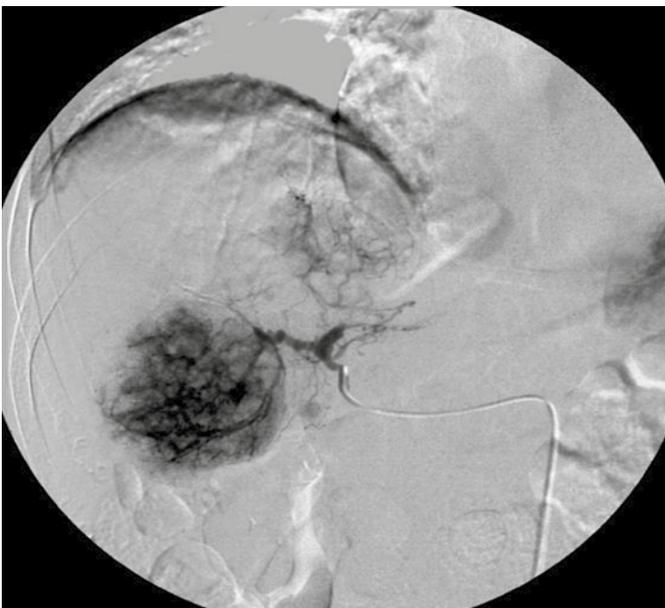


Abb. 2: Röntgenaufnahme während der Embolisierung eines Lebertumors: Gut zu erkennen ist die Schwärzung im Bereich vieler, übereinanderliegender, kleinster Tumorgefäße, die mit dem röntgendichten = schwarz) Embolisat gefüllt sind (Bogen oben = Zwerchfell).

Restleberfunktion nicht bei allen Patienten eine chirurgische Therapie sinnvoll durchführbar [9, 10]. In der Summe ist jedoch davon auszugehen, dass – sofern möglich – durch eine Leberteilresektion mit kompletter Entfernung der Metastasen bessere Voraussetzungen bezüglich langfristiger Tumorfreiheit geschaffen werden. Durch die genann-

ten Voraussetzungen erklärt sich der Vorteil des Langzeitüberlebens für diese Patientengruppe in den erwähnten Studien. Die Radiofrequenzablation, wie auch die Transarterielle Embolisierung (siehe unten), weisen ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 45 % auf. In einem Vergleich beider Therapieverfahren von Strosberg und Mit-

arbeitern wurde gezeigt, dass die Neigung zu Lokalrezidiven (Wiederauftreten des Tumors an früheren Stellen) insbesondere von einem entsprechenden Ki67-Index (Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors) abhängt und hier ein höherer Ki67-Proliferations-Index mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten des Tumors einhergeht [8], sowie von der Größe der behandelten Läsion (Tumorabsiedlung). Andererseits liegt die Komplikationsrate bei chirurgischer Versorgung von Lebermetastasen mit 9 von 45 Patienten (20 %) deutlich höher als bei der Radiofrequenzablation mit 8 von 203 Patienten (3,9 %) [9, 10]. Dies verdeutlicht, dass die Radiofrequenzablation wie auch die Chirurgie als ablative Maßnahmen an der Leber optimale Therapieverfahren für den Einzelnen darstellen können, allerdings wiegen sich die geringere Komplikationshäufigkeit der RFA und der onkologische Langzeitvorteil der Chirurgie auf. Daher besitzt die Therapieplanung mit Abwägung der Realisierbarkeit der Verfahren und dem mit dem Therapieverfahren verbundenen Risiko einen sehr hohen Stellenwert. Sollte dies nicht in Frage kommen, kämen möglicherweise lokale Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) in Erwägung – letztgenannte wird jedoch nur an wenigen Zentren vorgehalten – oder auch radiologisch-interventionelle Verfahren, wie beispielsweise die TACE oder die SIRT. Letztere sind auch bei einer höheren Komplexität hinsichtlich Größe und Verteilungsmuster einer gewissen Zahl an Lebermetastasen, bei der eine chirurgische Therapie ausscheidet, denkbar.

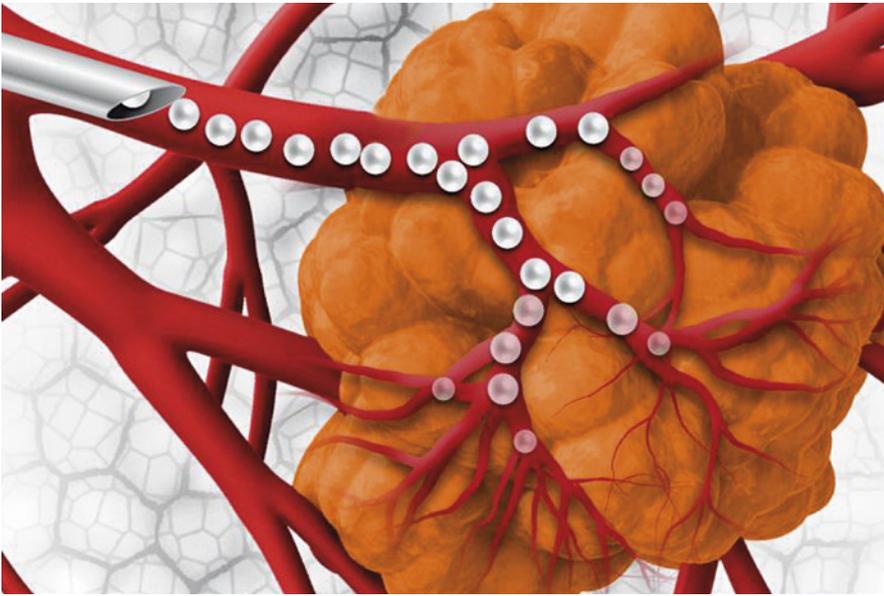


Abb. 3: Prinzip der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT): Kleinste radioaktiv besetzte Mikrosphären werden über die Leistenarterie und Hauptschlagader in kleine Äste der Leberarterie verabreicht und können so lokal ihre Strahlenwirkung entfalten.

Transarterielle Embolisation/ Chemoembolisation

Auch die Transarterielle Chemoembolisation (Abb. 2) war bereits sehr früh als Therapieoption für die Patienten mit Metastasierung der Leber bei neuroendokrinen Tumoren verfügbar. Schon 2006 wurde von Strosberg und Mitarbeitern („Journal Cancer Control“, [11]) berichtet, dass bereits nach der ersten Embolisation der Lebertumore eine sehr gute Ansprechrate erzielbar war, sowohl klinisch als auch hinsichtlich einer Verringerung der Hormonaktivität von ca. 80 %. Wenn ein Erkrankungsmuster der Lebermetastasen vorliegt, das eine chirurgische Entfernung und Radiofrequenzablation nicht mehr zulässt, zeigt sich, dass die Embolisation nach der RFA keinen Nachteil bezüglich des Überlebens über 10 Jahre besitzt. Lediglich die chirurgische Entfernung war in dieser Situation, wie oben erläutert [12], hinsichtlich des Gesamtüberlebens etwas vorteilhafter. Im Hinblick auf das erkrankungsfreie Überleben waren alle drei Verfahren bei jedoch unterschiedlichen Erkrankungsausbreitungen der betroffenen Patienten

ebenbürtig. Da jedoch das mittlere 5-Jahres-Überleben deutlich über 80 % für die R0- und R1-resezierten Patienten liegt und bei R2-Resektion auf knapp unter 70 % absinkt, sollte zuvor überprüft werden, ob eine Kombination aus chirurgischer Entfernung und RFA eine bessere Vorgehensweise darstellt.

The New Kids On the Block

Die Selektive Interne Radiotherapie (= SIRT = Radioembolisation) stellt ein neuartiges Therapieverfahren dar. Dabei werden über einen arteriellen Katheter, der mittels Leistenpunktion über die Aorta superselektiv in die Leberarterien eingebracht werden kann, kleine radioaktive Mikrosphären in die Tumorherde verabreicht (Abb. 3). Diese Mikrosphären aus Kunstharz oder Glas sind mit der radioaktiven Substanz ⁹⁰Yttrium beladen. Daten zum Langzeiteffekt liegen nur in sehr geringem Umfang vor. Abgesehen von unterschiedlichen Herstellern sind bei den Kunstharzmikrosphären 20–60 µm Größe zu erhalten, mit einer Freisetzung von 50 Bq/Mikrosphäre. Bei den Glasmikrosphären liegt eine deutlich höhere Strahlenaktivität bei einem kleineren

Durchmesser vor (2500 Bq/Mikrosphäre bei 20-30 µm Durchmesser). In der klinischen Anwendung kommt dieser Unterschied bis dato nur gering zum Tragen, beide Sphärentypen werden gleichrangig eingesetzt. Einer Übersicht von Frilling und Clift [4] zufolge kann auch die SIRT-Therapie ein Langzeit-Überleben über 5 Jahre von über 40 % erzielen. Auch gemäß entsprechender Studiendaten von Engelmann und Mitarbeitern [13] scheint die Effektivität der SIRT-Therapie durchaus gegeben, sodass auch die SIRT-Therapie bei komplexem Leberbefall eine Rechtfertigung besitzt. Eine Arbeit von Saxena und Mitarbeitern [14] zeigt, dass die Radioembolisation ein nahezu gleiches Überleben über 48 Monate im Vergleich zur Chirurgie erzielen kann. Auch hier richtet sich jedoch das Einsatzspektrum wieder nach der Erkrankungsausbreitung der Lebermetastasierung und der geeigneten Auswahl der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung.

Teamplayers

Für die Patienten mit Lebermetastasierung bei neuroendokrinen Tumoren stellt sich, wie oben schon angesprochen, die Frage, welcher Patient durch welches Therapieverfahren am besten behandelt bzw. wie eine Optimierung des Ergebnisses erzielt werden kann. Obwohl die Daten zur Kombination einzelner Verfahren nur in spärlichem Umfang vorliegen, muss davon ausgegangen werden, dass diese Strategie einen wesentlichen Beitrag zur Therapieoptimierung leisten kann. In der Zusammenschau würden wir daher entsprechend der morphologischen (z. B. CT, MRT, Ultraschall) und funktionellen (z. B. PET) Diagnostik bei Patienten mit chirurgisch

entfernbaren Metastasen eine Entfernung des Primärtumors und gegebenenfalls eine chirurgische Resektion an der Leber favorisieren. Sollte dies nicht in Frage kommen, kämen möglicherweise lokale Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Laserinduzierte interstitielle Thermochemotherapie (LITT) in Erwägung – letztgenannte wird jedoch nur an wenigen Zentren vorgehalten – oder auch radiologisch-interventionelle Verfahren, wie beispielsweise die TACE oder die SIRT. Letztere sind auch bei einer höheren Komplexität hinsichtlich Größe und Verteilungsmuster einer gewissen Zahl an Lebermetastasen, bei der eine chirurgische Therapie ausscheidet, denkbar. Alternativ kommt hier jedoch eine ausgedehnte Leberteilresektion oder eine Leberteilresektion nach entsprechender Vorbehandlung mittels portalvenöser Embolisation des erkrankten Leberlappens und erweiterter Resektion nach Hypertrophie (nach gezielter Vergrößerung) des gesunden Leberlappens zum Einsatz. Die Hypertrophiephase kann

dann zur Anwendung von RFA, LITT oder anderen Ablationsverfahren im verbleibenden Leberlappen genutzt werden. Sollte eine diffuse Lebermetastasierung vorliegen, ist dies das ideale Einsatzgebiet der TACE bzw. möglicherweise der SIRT-Therapie. Inwieweit sich die TACE oder SIRT als neoadjuvante Verfahren (also als Verfahren mit dem Ziel der Tumorverkleinerung vor einem chirurgischen Eingriff) mit dem Ziel einer späteren Resektion anwenden lassen, ist bislang ungeklärt und Gegenstand klinisch-wissenschaftlicher Arbeiten. Gleiches gilt für die Kombination von chirurgischen Verfahren und Radiofrequenzablation. Unter Umständen stellt die Kombination dieser beiden lokal ablativen Vorgehensweisen bei geringer Metastasierung und fehlenden Möglichkeiten der kompletten chirurgischen Entfernung eine entsprechende Therapieoption dar.

Zusammenfassung

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass prinzipiell alle hier er-

läuterten Therapieverfahren für die dafür geeigneten Patienten infrage kommen können. Entscheidend ist die Einschätzung des potentiellen Therapieerfolges unter Einbeziehung der Überlegung einer Kombination mehrerer Therapieverfahren zur Erzielung von Tumorfreiheit. Unter diesen Voraussetzungen kann ein optimales Behandlungsergebnis für die Patienten mit Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren des Gastro-entero-pankreatischen Systems erzielt werden.

*PD Dr. med. M. Rentsch,
Klinik für Allgemeine, Viszeral-,
Transplantations-, Gefäß- und
Thoraxchirurgie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Marchioninstr. 15,
D-81377 München
Tel.: +49 89 4400 73570
Fax: +49 89 4400-78894
E-Mail:
mrentsch@med.uni-muenchen.de*

Literatur

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 26, pp. 3063–3072.
2. Modlin IM, Lye KD, and Kidd M (2003). "A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors", *Cancer*. Vol. 97, pp. 934–959.
3. Proye C. (2001). Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: place for chemoembolization. *World J Surg* Vol. 25 pp. 685–688.
4. Frilling A, Clift AK (2015). Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. Vol. 121: 1172–1186.
5. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M et al. (2011). Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol*. Vol. 18: 3657–3665.
6. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, et al. (2001). Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc*. 33: 1537–1539.
7. Gamblin TC, Christians K, Pappas SG (2011). Radiofrequency ablation of neuroendocrine hepatic metastasis. *Surg Oncol Clin N Am*. Vol. 20:273–279.
8. Eriksson J, Ståhlberg P, Nilsson A, et al., (2008). Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. Vol 32: 930–938.
9. Kassahun WT (2015). Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg*. [e-pub ahead of print]
10. Watzka FM1, Fottner C, Miederer M, et al. (2015). Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. Vol. 400:349–358.
11. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK (2011). A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control*. Vol. 18:127–137.
12. Karabulut K, Akyildiz HY, Lance C (2011). Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgery*. Vol. 150:316–325.
13. Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, et al. (2014). Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution. *Pancreas*. Vol 43: 219–225.
14. Saxena A, Chua TC, Zhao J, Morris DL (2012). Liver-directed therapy for neuroendocrine neoplasm hepatic metastasis prolongs survival following progression after initial surgery. *J Surg Oncol*. Vol. 105: 342–350.

Workshop PD Dr. med. Christoph Trumm:

Leberspezifische lokal-ablative Therapien: Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE), transarterielle blande Embolisation (TAE) und Radioembolisation (Selektive interne Strahlentherapie; SIRT)

Radiofrequenzablation

Die RFA ist etabliert als Behandlungsmethode der Wahl bei primär von der Leber ausgehendem Krebs (Synonym: Hepatozelluläres Karzinom; HCC) im Frühstadium, wenn weder eine Lebertransplantation noch eine chirurgische Entfernung möglich sind (1). Überdies entwickelt sich die RFA zunehmend zur Behandlungsalternative bei Patienten mit einer begrenzten Lebermetastasierung, die einer Operation nicht zugänglich sind, insbesondere bei Lebermetastasen des Dickdarmkrebses (Synonym: Kolorektales Karzinom), aber auch bei Lebermetastasen von NET des Verdauungstraktes (im Folgenden GEP-NET-Lebermetastasen genannt). Die RFA kann 1. im Rahmen einer offenen Operation, 2. über einen laparoskopischen, das heißt durch die Bauchdecke erfolgenden Zugang oder 3. unter bildgebender Steuerung durch einen interventionellen Radiologen über einen kleinen Hautschnitt durchgeführt werden. Zahlreiche wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass bei sorgfältiger Patientenauswahl die RFA eine komplette Zerstörung (Synonym: Ablation) der Lebermetastasen ermöglicht. Ziel der RFA ist eine Gewebeerhitzung durch die Freisetzung elektro-

magnetischer Energie. Der Patient ist dabei Bestandteil eines geschlossenen Stromkreislaufs, der einen sogenannten Radiofrequenzgenerator (Abbildung 1), eine stab- oder schirmförmige Nadelelektrode (Abbildung 1) und große, auf die Haut aufklebbare Ableitungselektroden beinhaltet. Im Lebergewebe wird in Umgebung der durch den kleinen Hautschnitt eingeführten Nadelelektrode ein wechselndes elektrisches Feld mit einer daraus folgenden Erhitzung erzeugt (Abbildung 2). Das Ausmaß der Hitzeschädigung hängt bei der RFA sowohl von der erreichten Gewebetemperatur als auch der Einwirkdauer ab. Für eine ausreichende Zerstörung des Tumorgewebes und somit eine erfolgreiche RFA ist es sehr wich-



Priv.-Doz. Dr. Christoph Gregor Trumm
Oberarzt Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der LMU München, Campus
Großhadern
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren
(GEPNET-KUM)

tig, für mindestens 4 bis 6 Minuten eine Zieltemperatur von 50 bis 100° Celsius zu erreichen. In der Praxis ergeben sich pro behandelter Lebermetastase Behandlungszeiten von 10 bis 30 Minuten.



Abb. 1:
Radiofrequenz(RF)-
Generator und
verschiedene RF-
Schirmelektroden
(mit freundlicher
Genehmigung der
Firma AngioDynamics/
RITA Medical
Systems, Waterbeach,
Cambridge, England)

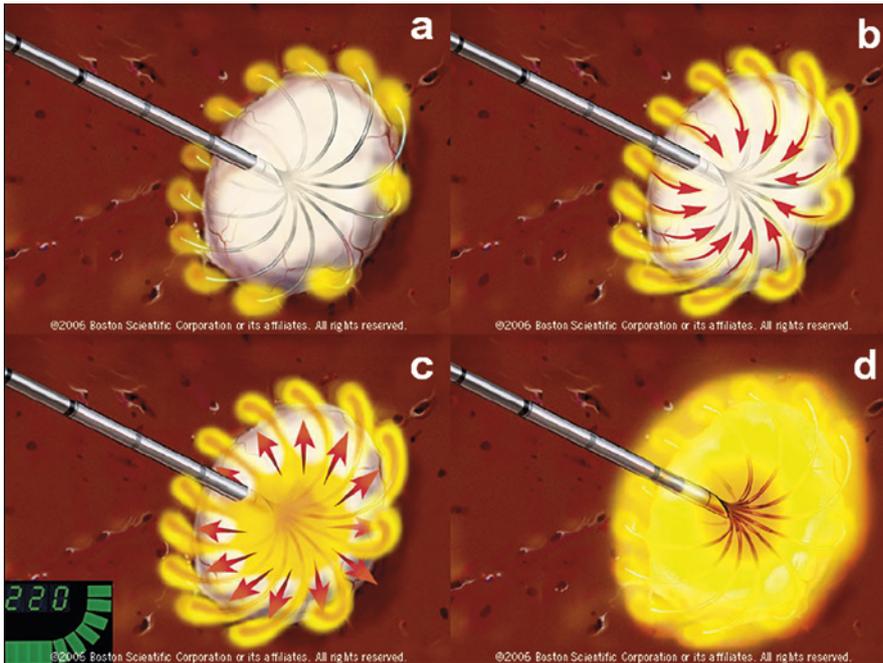


Abb. 2: Entstehung einer RF-Ablationszone am Beispiel des RF-Systems der Firma Boston Scientific (mit freundlicher Genehmigung der Firma Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Ratingen, Deutschland)

- Die Gewebeerhitzung beginnt an den Strebenspitzen der Le Veen-Schirmelektrode.
- Die RF-Ablationszone dehnt sich in Richtung des Elektrodenzentrums aus.
- Der elektrische Widerstand steigt gegen Ende der RF-Ablation exponentiell an ('Roll Off'). Die thermische Läsion (wärmebedingte Gewebeschädigung) wird größer und füllt zunehmend die Zwischenräume um die Elektrodenstreben aus.
- Eine komplette thermische Läsion wird erreicht, sobald die Ablation das gesamte Zielgewebe erfasst. Die Leistungsabgabe des RF-Generators wird mit dem Roll Off automatisch reduziert.



Abb. 3: CT-gesteuerte Radiofrequenzablation: Nach Analgosedierung und sterilen Kautelen (Vorsichtsmaßnahmen) wird die RF-Ablationselektrode unter CT-Durchleuchtung platziert und nach Entfaltung des Elektrodenschirms über ein Verbindungskabel mit dem RF-Generator verbunden.

Die Entscheidung zur bildgesteuerten RFA sollte immer von den verschiedenen behandelnden ärztlichen Fachrichtungen (Chirurgen, Internisten, Radiologen, Strahlentherapeuten etc.) auf der Basis des klinischen Bildes, der aktuellen Labordiagnostik und der Schnittbildgebung (CT, MRT, PET/CT) des Patienten interdisziplinär abgestimmt werden. Die meisten Zentren führen eine RFA bis zu einer Anzahl von maximal 5 Leberherden durch. Der zu behandelnde Tumor sollte 3 Zentimeter in seiner längsten Ausdehnung nicht überschreiten, um unter Verwendung der derzeit verfügbaren RFA-Systeme möglichst eine komplette Tumorablektion zu garantieren (1). Die Schnittbildgebung sollte vor der RFA die Lagebeziehung jeder einzelnen Metastase zur Leberkapsel, zum Magen, Zwölffingerdarm und Dickdarm, zur Leberpforte mit den großen Gallengängen sowie zu großen Lebergefäßen wie den Lebervenen und der Pfortader klären. Zur bildgebenden Steuerung der RFA kann der Ultraschall, die Computertomographie (Abbildung 3 und 4 a-b) oder die Magnetresonanztomographie verwendet werden. Während der Behandlung erhält der Patient entweder gleichzeitig ein Schmerzmittel (Opiat) und ein Schlafmittel (Benzodiazepin) im Sinne einer Analgosedierung (medikamentöse Schmerzausschaltung bei gleichzeitiger Beruhigung) oder eine Vollnarkose. Das Ergebnis der Behandlung wird üblicherweise am Folgetag mittels einer kontrastverstärkten CT-Untersuchung sowie in Abständen von jeweils drei Monaten mittels einer kontrastverstärkten CT (Abbildung 4 c-e) oder MRT überprüft.

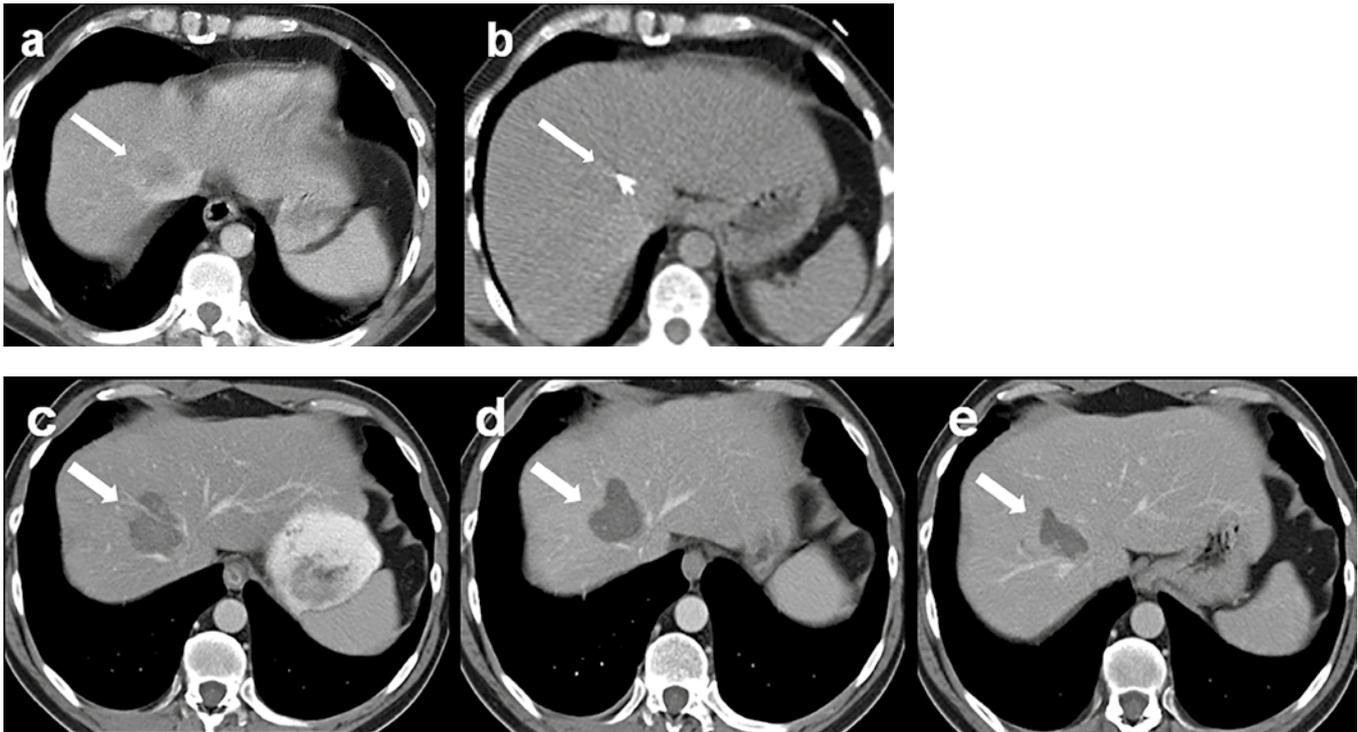


Abb. 4: RF-Ablation einer singulären (einzeln) Lebermetastase (a). Unter CT-fluoroskopischer Kontrolle wird die RF-Schirmelektrode im Tumor platziert und entfaltet (b). Das RF-Ablationsareal kommt in der CT-Kontrolle in portalvenöser Phase nach 3 Monaten etwas dunkler (hypodens) als das benachbarte Lebergewebe und scharf berandet im Sinne einer kompletten Ablation zur Darstellung (c). Es zeigt in den folgenden CT-Kontrollen nach 6 (d) und 9 Monaten (e) eine zunehmende narbige Schrumpfung.

Liegen bestimmte Ausschlusskriterien vor, kann eine RFA nicht durchgeführt werden. Hierzu zählen eine nicht korrigierbare Gerinnungsstörung, Bauchwasser (aufgrund eines erhöhten Nachblutungsrisikos), Fettleibigkeit, eine Lage der Lebermetastase in direkter Nähe großer Gallengänge, ein Aufstau der Gallenwege sowie eine vorausgegangene Operation mit Neuanschluss des Dünndarms an die großen Gallengänge der Leberpforte (biliodigestive Anastomose). Während schwerwiegende Komplikationen wie eine Pfortaderthrombose, eine Einblutung in den Bauchraum, eine Perforation (Verletzung) des Dickdarms, ein Leberabszess oder eine Ausaat von Tumorzellen sehr selten sind, kommt es in seltenen Fällen zu einer Hautverbrennung, einer Erweiterung der Gallengänge, einem Pleuraerguss (Flüssigkeits-

ansammlung zwischen Lunge und äußerem Brustfell) oder einer Einblutung unter die Leberkapsel ohne weitere Konsequenzen. Zur RFA von GEP-NET-Lebermetastasen gibt es bislang nur wenige wissenschaftliche Veröffentlichungen – meist mit einer kleinen Patientenzahl (2). In einer britischen Arbeit wurden 25 Patienten untersucht, bei denen insgesamt 189 GEP-NET-Lebermetastasen mittels einer RFA behandelt wurden. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 21 Monaten wurde ein komplettes bzw. teilweises Ansprechen bei 24 bzw. 29 Prozent, ein stabile Situation bei 4 Prozent der behandelten Lebermetastasen beobachtet. Eine Besserung der durch die Hormonausschüttung verursachten Symptome konnte bei 69 Prozent der Patienten erreicht werden (3).

Transarterielle Chemoembolisation (TACE), transarterielle blande Embolisation (TAE) und Radioembolisation (Selektive interne Strahlentherapie; SIRT)

Das Wirkprinzip der über die Leberarterie durchgeführten Embolisationsverfahren – unter Embolisation versteht man den kathetergesteuerten Gefäßverschluss - beruht auf der doppelten Gefäßversorgung des normalen Lebergewebes über die Leberarterie (zu etwa 30 %) und die Pfortader (zu etwa 70 %). Demgegenüber werden Lebermetastasen ausschließlich über die Leberarterie versorgt. Da GEP-NET-Lebermetastasen im Vergleich zu den Lebermetastasen anderer Tumoren, wie z. B. dem Dickdarmkrebs, eine stärkere arterielle Versorgung haben, sind diese ideal geeignet für die Verabreichung

eines Medikaments oder die Embolisation über die Leberarterie. Sogenannte transarterielle Therapien von GEP-NET-Lebermetastasen beinhalten den Verschluss zuführender Tumorgefäße mit oder ohne eine gleichzeitig transarteriell durchgeführte Chemo- oder Strahlentherapie.

Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird zunächst ein Chemotherapeutikum in die Leberarterie eingespritzt, anschließend werden die zum Tumor führenden Gefäße mit kleinen Partikeln verschlossen. Im Vergleich zur intravenösen Verabreichung (z. B. über eine Armvene) kann die Konzentration des Chemotherapeutikums durch den arteriellen Tumorgefäßverschluss um einen Faktor von bis zu 100 erhöht werden. Das Chemotherapeutikum wird dabei üblicherweise mit einem öligen Kontrastmittel (Lipiodol) zur Emulsion gemischt, die man wegen ihrer röntgendichten Eigenschaften unter Durchleuchtungskontrolle während der Injektion gut verfolgen kann. Zudem sorgt das Lipiodol selbst für eine Anreicherung des Gemischs und einen zumindest vorübergehenden Verschluss der kleinen Arterien und Pfortaderäste im Tumor. Seit einigen Jahren sind kleine Embolisationspartikel (sogenannte Drug Eluting Beads; DEB) mit einem Durchmesser von 100 bis 700 Mikrometern erhältlich, die mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Doxorubicin) beladen werden können und zu einer geringeren toxischen Belastung des Körpers und höheren Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumor führen.

Bei der transarteriellen blanden Embolisation (TAE) werden zuführende Tumorgefäße ohne zusätz-

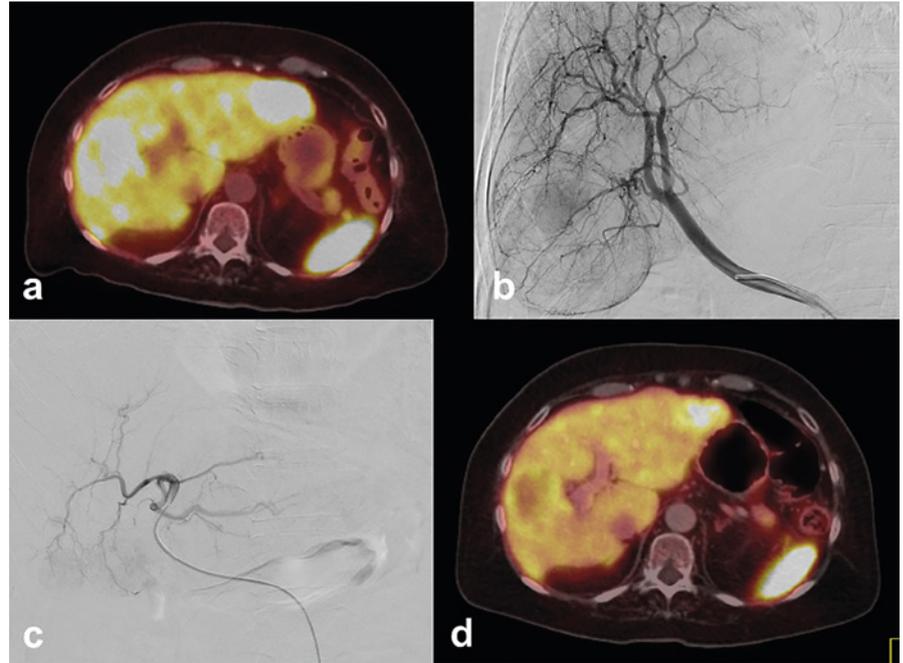


Abb. 5: 62-jährige Patientin mit seit 10 Jahren bekanntem Karzinoid der Leber. In der Vorgeschichte hatte die Patientin vor 7 Jahren bereits zweimalig eine Radiopeptid-Therapie (^{90}Y trium-DOTATATE) erhalten.

- Im ^{68}Ga llium-DOTATATE-PET/CT intensive DOTATATE-Speicherung mehrerer Lebermetastasen im rechten und linken Leberlappen.
- Selektive interne Strahlentherapie (SIRT) unter angiographischer Kontrolle (Gefäßdarstellung mittels diagnostischer Bildgebungsverfahren). Durch einen über die rechte Leiste in die rechte Leberarterie eingeführten Katheter wird die Embolisation mittels mit ^{90}Y trium radioaktiv beladener Harzmikrosphären durchgeführt.
- Zusätzliche SIRT des linken Leberlappens einen Monat später.
- Im ^{68}Ga llium-DOTATATE-PET/CT 2 Monate später deutlich rückläufige DOTATATE-Speicherung der Lebermetastasen als Ausdruck eines guten Therapieansprechens.

lichen Einsatz eines Chemotherapeutikums mit einem Katheter unter Durchleuchtungskontrolle selektiv aufgesucht und mit einem gefäßverschließenden Material (z. B. Gelatine, Stärke, Polyvinylalkoholpartikel etc.) embolisiert.

Die TACE zählt zu den effektivsten Behandlungsmethoden von GEP-NET-Lebermetastasen, wobei die konventionelle TACE mit Lipiodol bereits seit über 20 Jahren im Einsatz ist (4, 5). Ein Ansprechen des Hormonsekretionssyndroms, also also eine Verringerung der Hormonausschüttung, wird in 52 bis 86 Prozent der Fälle erreicht und hält häufig länger als 12 Monate an (6, 7). Das symptomatische Ansprechen ist sogar noch besser, wenn

die TACE als primäre (first-line) Therapie eingesetzt wird – hier ist bei 70 Prozent der Fälle ein komplettes und bei 20 Prozent ein teilweises Ansprechen zu beobachten (8). Eine Bestrahlung der Leber von außen ist durch die relativ geringe Strahlentoleranz des normalen Lebergewebes (etwa 30 Gray) nur sehr begrenzt möglich (wenn eine Tumorzerstörung erreicht werden soll, sind über 70 Gray erforderlich). Bei der Radioembolisation (SIRT) findet hingegen eine gezielte transarterielle Strahlentherapie von nicht operativ entfernbaren Lebertumoren mittels Injektion eines Isotops (in der Regel Yttrium-90; ^{90}Y) statt, das permanent an biokompatible, nicht biologisch

abbaubare Mikrosphären aus Glas oder Harz gebunden ist. Hierdurch erhält das Tumorgewebe unabhängig von seiner Lokalisation über die Arterien des rechten und/oder linken Leberlappens eine ionisierende Strahlendosis von mehr als 120 Gray, ohne dass das normale Lebergewebe einer intolerablen Toxizität ausgesetzt wird (9) (Abbildung 5). Zur Berechnung der zu verabreichenden Strahlendosis muss vor der SIRT der sogenannte Leber-Lungen-Shunt, die Gefäßverbindungen zwischen Lunge und Leber, mittels einer Technetium-Angiographie bestimmt werden, bei der über die rechte und linke Leberarterie ⁹⁹Technetium-beladenes, makroaggregiertes Albumin verabreicht wird. Eine SIRT kann auch zusammen mit einer begleitenden systemischen Chemotherapie durchgeführt werden (10-13).

Eine retrospektive, also rückblickend angelegte Studie untersuchte 148 in 10 Zentren mit der SIRT behandelte Patienten: Ein komplettes bzw. teilweises Ansprechen konnte bei 2,7 bzw. 60,5 Prozent, eine stabile Erkrankung bei 22,7 Prozent sowie ein Voranschreiten der Erkrankung bei 4,9 Prozent der Patienten beobachtet werden (14). Obwohl 33 Patienten eine wiederholte SIRT desselben Leberlappens erhielten, kam es in dieser Patientensubgruppe zu keiner strahlenbedingten Verschlechterung der Leberfunktion (sogenannte Radiation Induced Liver Disease; RILD). Die häufigsten Nebenwirkungen der SIRT sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Fieber und Müdigkeit – diese können von einer Woche bis zu einem Monat anhalten. Im Falle eines unbeabsichtigten Abströmens der SIRT-Mikrosphären in die Arterien des Zwölffingerdarms,

Literatur

1. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Feb; 33(1): 11-7.
2. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Dec; 175(6): 1619-25.
3. Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging*. 2005 Jul-Aug; 30(4): 435-41.
4. Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, Samaan NA, Richli W, Wallace S. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Jul; 147(1): 149-54.
5. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology*. 1993 Nov; 189(2): 541-7.
6. Ruzsniowski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer*. 1993 Apr 15; 71(8): 2624-30.
7. Bloomston M, Al-Saif O, Klemanski D, Pinzone JJ, Martin EW, Palmer B, et al. Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: lessons learned. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar; 11(3): 264-71.
8. Roche A, Girish BV, de Baere T, Baudin E, Boige V, Elias D, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*. 2003 Jan; 13(1): 136-40.
9. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Dec 1; 60(5): 1552-63.
10. Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10; 28(23): 3687-94.
11. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20; 25(9): 1099-106.
12. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004 Nov 1; 88(2): 78-85.
13. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1; 27(25): 4089-95.
14. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008 Jun; 31(3): 271-9.

die rechte Leberarterie, die Arterie zum sichelförmigen Leberband (Ligamentum falciforme), zur Gallenblase und zur Bauchspeicheldrüse kann es zu einem langdauernden strahlenbedingten Geschwür bzw. einer Entzündung kommen. Um diese Komplikation zu vermeiden, werden durch den interventionellen Radiologen vor der SIRT in der Regel gefährdete kleine Arterien zum Magen-Darm-Trakt im oder nahe des Stromgebiets der Leberarterie

in der Angiographie identifiziert und durch kleine Metallspiralen (Coils) verschlossen.

PD Dr. Christoph Gregor Trumm
Oberarzt
Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der LMU München
Campus Großhadern
Zentrum für Neuroendokrine
Tumoren (GEPNET-KUM)
Marchioninstraße 15
D-81377 München

Workshop PD Dr. med. Christoph Trumm:**Leberspezifische lokalablative Therapien:
Radiofrequenz-Ablation, TACE, SIRT**

Die verschiedenen Verfahren wurden zunächst von PD Dr. Trumm ausführlich und gut verständlich vorgestellt (siehe dazu S. 30). Es entstand schnell ein reger Austausch zwischen Workshop-Leiter und Publikum, den wir mit einer Auswahl interessanter Fragen und Antworten dokumentieren:

? Wie finden Sie bei der Radiofrequenz-Ablation (RFA) kleine Tumore in der Leber, um sie auch wirklich zu treffen?

PD Dr. Trumm: Wir haben in der Regel eine gute Bildgebung als Vorbereitung in Form von CT. Während der Behandlung geben wir dem Patienten zwar kein Kontrastmittel, aber wir haben die CT-Bilder direkt neben dem Interventionsbild.

Wir führen die RFA unter CT-Steuerung durch, das heißt, wir verfügen über eine Live-Bildgebung (CT-Durchleuchtung) und direkt daneben über die kontrastverstärkten CT- oder MRT-Bilder, welche zeigen, wo sich die Herde befinden. Daran orientieren wir uns dann.

? Gibt es eine Obergrenze für die auf diesem Weg behandelten Metastasen?

PD Dr. Trumm: Es gibt keine Obergrenze, aber es gibt Empfehlungen, an die man sich zu halten versucht. Wenn man darüber hinausgeht, muss man mehrere Behandlungssitzungen durchführen.

? Wird das verbrannte Gewebe bei der RFA abgebaut?

PD Dr. Trumm: Es bleibt, wo es ist, und wird dann nach und nach vom Körper abgebaut. Es bildet sich dann eine Art Narbe, die erst nach Monaten oder Jahren verschwindet.

? Die Narbe entzündet sich nicht?

PD Dr. Trumm: Sie entzündet sich normalerweise nicht. Die Komplikationsrate ist bei RFA sehr niedrig. Alle Patienten bekommen im Rahmen der RFA auch ein Antibiotikum. Dadurch wird die Gefahr, dass es zu einer Infektion kommt, absolut minimiert.

? Warum liegt die Grenze für die Behandlung von Lebermetastasen bei 5 cm?

PD Dr. Trumm: Das ist geometrisch bedingt. Die Applikatoren, die derzeit zur Verfügung stehen, sind nicht in der Lage, größere Areale mit vertretbarem Aufwand zu behandeln. Auch wäre eine wesentlich höhere Rezidivrate zu erwarten.

? Wie oft kann man die SIRT wiederholen?

PD Dr. Trumm: Bis zu drei Behandlungen führen wir durchaus durch. Voraussetzung ist, dass der Leber-Lungen-Shunt nicht zu hoch ist. Andernfalls ist eine SIRT nicht durchführbar, weil die radio-

aktiven Partikel auch in die Lunge abwandern, was zu einer strahlenbedingten Lungenentzündung führen kann. Eventuell vorhandene kleine Verbindungen aus der Leberarterie zum Magen-Darm-Trakt werden üblicherweise durch Coils verschlossen. Auch die Lebergefäße müssen in Ordnung sein, das heißt, sie müssen mit Katheter und Mikrokatheter zugänglich und kleine Gefäße in der Peripherie des Lebergewebes müssen offen sein.

? Wie lange dauert es, bis man weiß, ob die SIRT gut angesprochen hat?

PD Dr. Trumm: Auf jeden Fall drei Monate. Meistens sieht man es erst nach sechs Monaten.

? Ist eine vorausgegangene Radiorezeptor-Therapie ein Ausschlusskriterium für die SIRT?

PD Dr. Trumm: Das hängt vom Einzelfall ab. Die Wiederholbarkeit ist dann auf jeden Fall eingeschränkt. Man kann die SIRT-Therapie vielleicht einmal wiederholen, aber sicher nicht mehrfach.

? Bekommt man bei der RFA durch die Punktion mit der Nadel starke blaue Flecken?

PD Dr. Trumm: Nein, überhaupt nicht. Eine Blutung kann an der Leberkapsel auftreten. Das ist aber bei weniger als 5 % der Patienten der Fall.

Beim Herausziehen der Nadel veröden wir die Gefäße, auch an der Leberkapsel. Dort kann es dann nicht nachbluten. Es gibt aber Fälle, bei denen es später nachblutet, insbesondere wenn die Lebergerinnungswerte schlecht sind. An der Haut sieht man aber überhaupt nichts.

? Wie grenzen Sie die Indikationen für die SIRT im Vergleich zur Radiorezeptortherapie ab?

PD Dr. Trumm: Das ist vom Einzelfall abhängig. Die SIRT wird eher im späteren Stadium eingesetzt. Also meist dann, wenn man die Radio-

rezeptor-Therapie schon durchgeführt hat. Die beiden Therapien sind aber auch kombinierbar.

Die SIRT ist ein invasives, also in den Körper eingreifendes Verfahren mit einem gewissen Komplikationsrisiko.

Wichtig ist hierbei auch das Ausmaß der Erkrankung, sprich die Anzahl und Verteilung von Metastasen. Bei primär hepatisch, also in der Leber metastasierten NET wird zunächst eine SIRT durchgeführt. Sollten darüber hinaus therapiebedürftige Fernmetastasen (z. B. Lunge, Skelett, Lymphknoten etc.) vorhanden sein, ist eine PRRT vorzuziehen.

? Ich habe Lebermetastasen seit 2006. Sie werden halbjährlich untersucht, sind immer stabil, aber inoperabel. Zurzeit fühle ich mich durch sie nicht belastet. Soll ich etwas unternehmen oder so lange warten, bis ein Wachstum eintritt?

PD Dr. Trumm: Die SIRT, die doch ein aggressives Verfahren darstellt, würde ich erst empfehlen, wenn sich die Entwicklung verschlechtert.

Mitschrift von
Christian Schulze Kalthoff

Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk **NeT** erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und wir fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Einige möchten wir Ihnen vorstellen.

Zum Tumortag 2015 in München

Auch in diesem Jahr konnte ich wieder Teilnehmerin an einer supertollen, informativen Veranstaltung sein. Ich bin noch immer beeindruckt, wie überragend und familiär die Atmosphäre war. Insbesondere die vielen Informationen und sehr netten Gespräche „am Rande“ mit betroffenen Patienten, Angehörigen, aber auch den Professoren und Ärzten, waren sehr aufbauend und haben mir sehr gut gefallen. Ich profitiere da sehr von.

Ich danke Ihnen und allen Mitwirkenden und freue mich schon auf die nächste Veranstaltung in Marburg. Ich bin sehr froh, dass ich Mitglied des Netzwerks Neuroendokrine Tumore (NeT) e. V. bin und dadurch viel über meine Erkrankung lernen und erfahren konnte. Sie leisten herausragende Arbeit. Danke!!!

Ellen P.

Es war nun das 3. Mal, dass ich beim Überregionalen NeT-Tag dabei war und es war wie immer alles perfekt: die Organisation, die Themen und Referenten und vor allem auch das Klima, das Drumherum. Auch wenn die Themen sich wiederholen: Man erfährt doch immer wieder etwas Zusatzliches, was einem bisher noch nicht so bewusst war. Deswegen: Macht so weiter; ich fühle mich beim Netzwerk gut aufgehoben und betreut!

Klemens H.

Ich möchte ich die Gelegenheit nutzen, Ihnen allen zu danken für die Organisation dieser immer wieder tollen Veranstaltung. Vor allem der Austausch unter Betroffenen, an dem ich in den ersten Jahren gar nicht teilnehmen konnte, ist ein wahrer Segen!

Elke G.

Wir wussten erst nicht, ob es sich für uns lohnt, den Kongress zu besuchen, da wir eine lange Anreise hatten. Jetzt bin ich wirklich froh, dass unsere Zweifel nicht siegten und wir nach München gekommen sind. Es waren nicht nur die Vorträge, die wirklich sehr informativ und auch für Erstbesucher relativ verständlich waren, vielmehr hat uns der direkte Kontakt zu den Ärzten und hauptsächlich zu den anderen Patienten gefallen und auch geholfen. Auch den Erfahrungsaustausch am Sonntag fand ich sehr wichtig. Wir konnten so neuen Mut und Kraft schöpfen, weil wir uns nicht mehr so hilflos und allein vorkommen.

Bedanken möchte ich mich auch noch bei der „Mutmacherin“ Frau Springer. Ihre Geschichte war so aufbauend, dass wir gleich einen (Urlaubs-)Flug nach Italien gebucht haben. Jetzt freuen wir uns wirklich schon auf das Treffen im nächsten Jahr und wünschen Ihnen bis dahin alles Gute.

Michael A. und Sara P.

Workshop: Dr. med. Alexander von Werder

Der hormonaktive NET: Beschwerdebilder und Behandlungsmöglichkeiten

Hormone sind Botenstoffe, die von bestimmten Zellen und Drüsen des Körpers gebildet werden und sich über das Blut im ganzen Körper verteilen. Die Hormonwirkung wird dabei durch spezifische Rezeptoren der Körperzellen vermittelt. Jeder Mensch produziert eine Vielzahl an Hormonen, von denen jedes eine ganz bestimmte Aufgabe im Organismus hat bzw. eine ganz bestimmte Funktion übernimmt. So reguliert bzw. senkt z. B. das Hormon Insulin den Blutzuckerspiegel. Ein Neuroendokriner Tumor (NET) besteht – wie der Name schon sagt – aus Zellen mit neuronalen und endokrinen Eigenschaften (Neurologie: die Lehre von den Erkrankungen des Nervensystems, Endokrinologie: die Lehre von den Hormonen). NET sind grundsätzlich in der Lage, Hormone zu produzieren und in die Blutbahn auszuschütten. Die Hormonausschüttung ist in diesem Fall unkontrolliert und bei jedem Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt. Die meisten Neuroendokrinen Tumoren schütten jedoch keine Hormone in die Blutbahn aus (das sind die sogenannten funktionell inaktiven NET), sodass nicht alle NET-Patienten von einer entsprechenden Symptomatik betroffen sind. In seltenen Fällen kann sich jedoch im Laufe der Jahre oder Jahrzehnte ein hormoninaktiver NET in einen hormonaktiven NET verwandeln.

Unterschiedlichste Beschwerdebilder

Der hormonaktive NET und seine unkontrollierte Hormonproduktion

führen im ganzen Körper je nach Hormonwirkung zu sehr speziellen Symptomen und Beschwerden. Einige hormonaktive NET haben je nach Hormon besondere Namen, die sich häufig vom jeweiligen Hormon ableiten. Zum Beispiel ist ein Insulinom ein NET, der unkontrolliert – unabhängig vom Blutzucker – Insulin freisetzt, sodass die betroffenen Patienten immer wieder Symptome einer Unterzuckerung haben. Ein Gastrinom wiederum ist ein NET, der zuviel und unkontrolliert das Magen hormon Gastrin bildet, was dazu führt, dass zu viel Magensäure gebildet wird. Dies führt wiederum zu Magenschmerzen und Durchfällen.

Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Hormone können unterschiedliche Beschwerden durch die unkontrollierte Hormonaktivität entstehen. Das Problem ist dabei häufig – wie so oft bei Patienten mit einem NET – der schleichende Beginn der Symptome (siehe auch Tabelle).

Handelt es sich um seltene hormonaktive NET, ist je nach Hormon eine sehr spezifische und am Symptom orientierte Therapie notwendig, um die jeweiligen Hormonwirkungen und die daraus entstehende Symptomatik zu verhindern bzw. zu lindern.

Grundsätzlich führt jede Art von Tumortherapie, die einen Rückgang der Tumorerkrankung bewirkt, auch zu einer Verbesserung der Symptomatik, die auf die verringerte Hormonausschüttung zurückzuführen ist.



Dr. med. Alexander von Werder
Oberarzt
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TU München

Ein häufiger hormonaktiver NET ist oftmals im Dünndarm (Ileum-NET) lokalisiert und produziert das Hormon Serotonin. Die Beschwerden, die durch Serotonin entstehen, sind jedoch in der Regel erst dann zu erwarten, wenn bereits Metastasen in der Leber vorhanden sind. Die Patienten leiden an Durchfällen, Schmerzen im Magen-Darm-Trakt und einem anfallsartigen Erröten (sogenannte Flush-Symptomatik), eventuell mit Schweißausbrüchen und vor allem Hitzegefühl. Manche Patienten leiden auch unter anfallsartigen Atembeschwerden, die ebenfalls auf die Hormonaktivität zurückzuführen sind. Häufig gibt es bei diesem Beschwerdebild einen auslösenden Faktor, wie z. B. bestimmte Nahrungsmittel, Alkohol oder aber auch Nervosität und Aufregung. Es handelt sich dann um das sogenannte Karzinoid-Syndrom. Sollte die Erhöhung von Serotonin lange Zeit bestehen, kann es bei einem Teil der Betroffenen zu einer Veränderung der Herzklappen kommen (Hedinger-Syndrom). In ganz seltenen

Hormon	Lokalisation	Symptome	Diagnostik	Häufigkeit
Serotonin	Dünndarm (am häufigsten)	Karzinoid-Syndrom, Flush, Durchfälle, Hitze, selten Schweißausbrüche, selten Asthmaanfälle, bei Hedinger-Syndrom Knöchelödeme und Luftnot bei Belastung	Serotonin, Hydroxy-Indolessigsäure im 24-Std.-Urin	relativ häufig
Gastrin	Duodenum/ Pankreas	Magenschmerzen, Durchfälle, Schwäche	Gastrin und Sekretin-Stimulationstest	selten
Insulin	Pankreas	Unterzucker/Hypoglykämien, Schwäche, Müdigkeit, Bewusstlosigkeit, Schweißausbrüche, Herzrasen	Insulin und C-Peptid, Hungerversuch	relativ häufig
VIP (vasoaktives intestinales Peptid)	Pankreas	wässrige Durchfälle, Hypokaliämie, Schwäche	VIP	sehr selten
Glucagon	Pankreas	Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, Nekrolytisches migratorisches Erythem, Anämie	Glucagon	sehr selten
Wachstumshormon (hGH) & IGF-1	verschieden	Wachstum der Füße/Hände, Vergrößerung der Gesichtszüge	hGH & IGF-1	sehr sehr selten
ACTH und/oder Cortisol	verschieden	Cushing-Syndrom	Cortisol/ACTH, Cortisol im 24- Std.-Urin	sehr sehr selten
Calcitonin	verschieden	wenig symptomatisch	Calcitonin	sehr sehr selten
Parathormon (PTH) bzw. PTH related Peptid	verschieden	Hyperkalzämie, vermehrt Wasser lassen, Durstgefühl, Schwäche, Niereninsuffizienz	PTH bzw. PTHrP	sehr sehr selten

Fällen tritt eine so starke Serotoninausschüttung auf, dass es zu einer Karzinoid-Krise kommt mit Blutdruckabfall, Asthmaanfällen und Ödemen. Auch für die Karzinoid-Krise gibt es in der Regel einen auslösenden Faktor (z. B. im Rahmen einer Narkose oder radiologischen Intervention wie z. B. einer Embolisation).

Biotherapie

Den größten Stellenwert in der Therapie bei einem hormonaktiven NET hat die Biotherapie, allen voran die Therapie mit Somatostatin-Analoga (Octreotid oder Lanreotid). Das Somatostatin-Analogon bindet an die Somatostatin-Rezeptoren der NET-Zellen und blockiert so die Hormonausschüttung aus dem Inneren der Zelle. Die Therapie führt

in sehr vielen Fällen zu einer hervorragenden Kontrolle der Symptome. Darüber hinaus bewirkt die Therapie mit Somatostatin-Analoga zusätzlich auch bei vielen NET-Patienten eine Hemmung des Tumorwachstums, unabhängig davon, ob es sich um einen hormonaktiven oder hormoninaktiven NET handelt. Sollte es in seltenen Fällen zu keiner ausreichenden Kontrolle des Karzinoid-Syndroms kommen, ist eine zusätzliche Therapie mit Interferon-alpha (IFN- α) möglich. Der körpereigene Botenstoff Interferon-alpha, der schon lange als Therapie in der Behandlung auch anderer Erkrankungen zur Verfügung steht, führt ebenfalls sowohl zu einer Verringerung der Hormonausschüttung als auch zu einer Hemmung des Tumorwachstums. Interferon-alpha stimuliert das Immunsystem, jedoch

treten häufig Nebenwirkungen wie zum Beispiel grippeähnliche Symptome (z. B. Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen) auf. Einige Patienten leiden trotz der verfügbaren Therapie weiter oder im Verlauf der Behandlung mit Somatostatin-Analoga zunehmend wieder unter den im Alltag häufig sehr belastenden Symptomen des Karzinoid-Syndroms, sodass speziell gegen das Karzinoid-Syndrom ein neues Medikament (Telotristat Etiprate) entwickelt wurde, das die Serotoninproduktion in den Tumorzellen hemmt und hoffentlich für alle betroffenen Patienten bald erhältlich ist.

*Dr. med. Alexander von Werder
Oberarzt
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
der TU München
Ismaninger Str. 22, D-81675 München*

Workshop: Dr. med. Alexander von Werder

Der hormonaktive NET: Beschwerdebilder und Behandlungsmöglichkeiten

? Woran kann ich erkennen, ob ein NET-Tumor hormonaktiv oder nicht hormonaktiv ist?

Man kann es über die Symptome erkennen, z. B. Durchfälle, Flush, Hautveränderungen. Viele NET-Tumore werden über die Hormonaktivität erst entdeckt.

Die Flush-Symptomatik ist beispielsweise ein typischer Anhaltspunkt für einen hormonaktiven NET-Tumor. Allerdings stellt sich dieses Symptom meist erst ein, wenn der Tumor schon gestreut hat und sich bereits Absiedlungen, zum Beispiel in der Leber, befinden.

? Ich hatte bereits über Jahre eine Flush-Symptomatik. Der behandelnde Arzt hat diese aber nicht besonders registriert, wusste sie wohl auch nicht zuzuordnen. Erst in einer spezialisierten Klinik wurde der NET-Tumor entdeckt. Bei einer OP wurde der Primärtumor entnommen. Aber ich habe noch Metastasen in der Leber und auch noch Flush. Was kann ich dagegen tun? Welche medikamentösen Möglichkeiten gibt es gegen die hormonaktiven NET?

Zusätzlich zu einer chirurgischen oder lokal-interventionellen Therapie besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit Somatostatin-Analoga (Octreotid, Lanreotid) alleine oder seltener in Kombination mit Interferon-alpha. Das Hormon Somatostatin reduziert die Hormon-

ausschüttung und kontrolliert die Symptome, die durch die Hormonproduktion bedingt sind. Lanreotid und Octreotid sind synthetische Analoga des natürlichen Hormons Somatostatin. Diese Medikamente können einerseits die Hormonausschüttung verringern, andererseits das Wachstum von gering proliferativen, also langsam wachsenden NET hemmen. Beide Wirkstoffe sind zur Behandlung bestimmter NET klinisch zugelassen. Ähnlich wirkt auch Interferon-alpha.

? Es ist doch egal, ob ich einen hormonaktiven oder nicht hormonaktiven NET-Tumor habe. Trotzdem bin ich chronisch krank.

Ja, das ist so. Es gibt Patienten, die sind chronisch krank und sind trotzdem gut drauf, fahren Ski, treiben Sport und machen Aktivitäten mit ihren Kindern. Sie fühlen sich nicht krank. Vieles ist im Denken verankert und kopfgesteuert. Andere empfinden sich als krank. Jeder ist anders. Etliche meiner Patienten empfinden sich nicht als krank.

? Soll man Somatostatin-Analoga lebenslang nehmen?

Ja, weil das Somatostatin die Symptome der Hormonproduktion kontrolliert.

? Ich bekomme Somatostatin-Analoga. Was wäre, wenn die Lebermetastasen nicht mehr wachsen? Mein Arzt sagt, ich müsste die Spritze weiter bekommen.

Es spricht medizinisch nichts gegen die Fortführung der Therapie. „Never change a winning team!“ Also auch keine Reduzierung.

? Ab welcher Dosis wirken Somatostatin-Analoga gegen Flush?

Das hängt vom einzelnen Patienten ab. Man kann dazu keine generelle Aussage machen. Wenn die Wirkung nicht ausreicht oder nachlässt, versuchen wir die Intervalle zu verkürzen oder auch die Dosis zu erhöhen. Als Alternative können wir auch noch das Interferon-alpha anbieten.

? Wer darf verschreiben? Darf es der Hausarzt? Er möchte das aber nicht so gerne.

Eigentlich kann das Medikament auch der Hausarzt verschreiben. Aber eventuell gibt es aufgrund der hohen Kosten Probleme mit seinem Budget. Deshalb gehen Sie am besten zum Spezialisten oder in die Sprechstunde in einer Fachklinik.

? Was kann ich gegen Durchfälle machen? Zu Hause gehe ich zehnmal zur Toilette, in der Arbeit oder bei einer Beschäftigung gehe ich nur abends.

Es bieten sich Medikamente mit dem Wirkstoff Loperamid an. Man kann die Durchfälle auch mit Hausmitteln wie Tees (Fenchel, Kamille, Pfefferminz) oder z. B. mit Bananen und geriebenem Apfel oder Flohsamen verbessern. Generell gilt: „Nicht zu sehr dran denken!“ Es läuft viel über den Kopf ab. Wenn ich schon auf das Symptom warte, dann kommt es auch. Aber das ist natürlich leicht gesagt, man kann das nicht unbedingt steuern.

Kommentar eines anderen Patienten:

Mit der Kopfsteuerung haben Sie Recht. Auch ich gehe zu Hause oft zur Toilette, aber bei der Arbeit und

auch heute beim Tumortag ist das überhaupt kein Problem.

? Steht Bluthochdruck im Zusammenhang mit einem Karzinoïd-Syndrom?

Das muss nicht unbedingt etwas miteinander zu tun haben. Man muss aber immer alles bedenken. Deshalb gibt es das Tumorboard, das interdisziplinär besetzt ist. Es ist wichtig, dass die Fachärzte sich miteinander austauschen.

? Meine Frau hat ein Gastrinom im Zwölffingerdarm. Welche Behandlungsarten gibt es?

Durch das Gastrinom wird das Hormon Gastrin überproduziert und damit steigt der Magensäurespiegel. Um die Magensäureproduktion zu kontrollieren, werden Magensäureblocker gegeben, zugleich ge-

gebenenfalls auch andere Formen der Tumorthapie.

? Soll ich zur Nachsorge kommen, obwohl ich jetzt tumorfrei bin?

Sie sollten trotzdem lebenslang einmal im Jahr zur Nachsorge kommen.

Abschluss von Dr. von Werder: Bitte teilen Sie Ihrem behandelnden Arzt immer alle Symptome mit, auch wenn Sie denken, das ist nicht so wichtig. Beim NET-Tumor ist es wie bei einem Zebra: Jedes hat andere Streifen. Leben Sie gesund, z. B. rauchen Sie nicht. Gehen Sie zur Vorsorge!

Workshopmitschrift von Elizabeth und Klaus Schamel

Danke für Ihre Rückmeldungen
Das Netzwerk **NeT** erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und wir fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Einige möchten wir Ihnen vorstellen.

Zum Tumortag 2015 in München

Liebes Netzwerk-Team, ich freue mich immer wieder, wenn ich Euch und andere bekannte Mitglieder wiedersehe und weiß, dass ich mit meinen Problemen nicht alleine bin. Dafür möchte ich mich herzlich bei Euch bedanken.

Franz H.

Postwendend wollte ich mich bei Ihnen, liebe Frau Mellar, und bei Frau Schneider und Frau Pöschke für die hervorragende Organisation des Tumortages in München herzlich bedanken. Es war wieder ein Motivationsschub für mich, meine Beschwerden und Anliegen in der NET-Sprechstunde bei PD Dr. A. vorzutragen. Der Termin steht bereits! Ich freue mich auf ein Wiedersehen.

Irene F.

Der 12. Überregionale Neuroendokrine Tumortag war eine gelungene Veranstaltung, die sehr interessant war.

Anni U.

Es hat uns sehr gut gefallen und wir sind froh dort gewesen zu sein.

Dr. N. hat mir in einer Pause angeboten ihn zu kontaktieren, wenn ich Fragen habe. Auch "Bilder" würde er sich ansehen.

Übrigens ein großes Lob an alle Ärzte, welche sich die Zeit genommen haben und dafür kein Honorar verlangten. DANKE!

Margarete P.

Dank für die hervorragende Veranstaltung! Es war einfach eine prima Veranstaltung und ich denke für alle von uns sehr informativ. Wie immer hervorragend organisiert und ausgestattet. Ich freue mich schon auf Marburg.

Arnd D.

Was mir ganz besonders gut gefallen hat, war der moderierte Erfahrungsaustausch. Den Workshop Ernährung fand ich auch sehr interessant. Insgesamt bin ich mit einem positiveren Gefühl nach Hause gefahren. Dickes Lob für die super Organisation! Bis in Marburg!

Lena N.

Vertiefender Workshop: PD Dr. med. Bruno Neu, Dr. med. Sebastian Noe

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten Neuroendokriner Neoplasien

Der Workshop war von einem regen Austausch zwischen den Betroffenen und den beiden Experten geprägt. Im Folgenden lesen Sie eine Auswahl besonders interessanter Fragen und Antworten.

? Wie sieht die beste Therapie bei Lebermetastasen bei Pankreas-NET aus?

Die Therapie muss immer individuell angepasst werden, je nach Ausdehnung der Lebermetastasen und Tumorgrading (G1, G2 oder G3), also dem Grad der Differenzierung des Tumorgewebes und dem Tumorwachstum. In Betracht kommen können z. B. eine Chemotherapie, eine Molekular zielgerichteten Therapie (z. B. mTOR-Hemmer oder Tyrosinkinase-Hemmer) oder eine lokale Therapie (z. B. TACE, SIRT). Es ist nicht immer das eine richtig, das andere falsch! Eine Vorstellung im Tumorboard ist wichtig. Bisher gibt es keine Erkenntnisse, welche Reihenfolge der Therapien die beste ist. Derzeit läuft aber eine Studie, die verschiedene Reihenfolgen miteinander vergleicht.

? Vor vier Jahren habe ich den ersten NET in der Lunge gehabt. Es waren Metastasen in Lymphknoten vorhanden, die Teilungsrate lag bei 8%. Behandelt wurde mit einer OP sowie mit Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid (Anmerkung der Herausgeberin: diese Chemotherapie ist in ihrer Wirksamkeit für das kleinzellige neuroendokrine Karzinom, nicht

aber für die Bronchuskarzinoide/ NET der Lunge belegt). Drei Jahre ging alles gut. Gegen die Knochenmetastasen kamen Bisphosphonate zum Einsatz.

Vor einem Jahr wurde ein zweiter NET im Pankreas festgestellt, keine Metastase, sondern ein Zweitumor mit 3% Teilungsrate, eine Metastase fand man im Eierstock (Ovar). Es folgte die Entfernung des gesamten Pankreas und des Ovars. Inzwischen kann ich gut damit leben. Vor einer Woche wurde im MRT eine Metastase im anderen Eierstock festgestellt.

Mittels der Histologie, also der feingeweblichen Untersuchung, sollte eventuell noch einmal überprüft werden, ob es sich im Pankreas nicht doch um eine Metastase des Lungen-NET gehandelt hat und nicht um einen Zweitumor.

? Die Histologie wurde ärztlicherseits bestätigt.

Dann stellt sich die Frage nach den zwei verschiedenen NET-Tumoren. Wurde eine genetische Untersuchung gemacht?

? Ja, MEN 1 wurde ausgeschlossen.

Man sollte versuchen, das zweite Ovar zu operieren.

? Der Tumor hat keine Somatostatin-Rezeptoren, das DOTATOC-PET/CT ist negativ. Auch das FDG-PET/CT war negativ.

Dies gibt es häufig bei Lungen-NET, selten bei Pankreas-NET.

? Ich bekomme Somatostatin-Analoga wegen der Knochenmetastasen. Das bringt aber anscheinend im Moment nichts. Was empfehlen Sie?

Eventuell sollte man einen Therapiewechsel versuchen, Chemotherapie könnte bei hoher Tumorlast gut helfen oder Everolimus. Eine Teilnahme an einer Studie ist empfehlenswert, z. B. die SEQTOR-Studie in einem ENETS-Zentrum: Die Hälfte der Teilnehmer erhält eine Chemotherapie mit 5-FU, die andere Hälfte Everolimus, bei Fortschreiten der Erkrankung wechselt der Patient in die andere Gruppe über. Hieraus könnte man sehen, ob die Reihenfolge der Therapien einen Unterschied im Ergebnis macht. Die Teilnahme an einer Studie ist gut, da dort eine sehr gute Überwachung und Betreuung der Patienten erfolgt. Es könnte aber auch ein Wechsel in eine andere Therapieform erwogen werden, z. B. die Radiatio (gezielte Bestrahlung von außen), die Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab. In jedem Fall lohnt es sich, eine Zweitmeinung einzuholen, insbesondere in einem ENETS-Zentrum.

? 2011 erhielt ich die Erstdiagnose Dünndarm-NET, die OP schien schwierig. Ich erhielt dreimal Radiopeptidtherapie, zwei Metastasen wurden kleiner, eine Metastase größer. Im Januar 2013 wurden der NET im Dünndarm, Lymphknoten und die Leber operiert. Jetzt habe ich neue Metastasen in der Leber und der Wirbelsäule (BWS/LWS), eventuell auch in der Lunge (Anreicherung im PET/CT). Das Grading ist G2, Ki67 ist 5-10 %. Ich habe nur wenige Flushs. Seit drei Monaten erhalte ich ein Somatostatin-Analogon. In der Sonografie ist der Lebertumor weiter gewachsen (0,8 cm), Chromogranin A ist aber von 408 auf 248 gefallen.

Die Vergleichbarkeit von Sonografien ist oft schwierig und abhängig vom Untersucher. Durch die Gabe von Somatostatina-Analoga wird weniger Chromogranin A ausgeschüttet. Dadurch sinkt der Spiegel. Außerdem ist nicht nur die Größe des Tumors wichtig, zum Teil kann auch durch die Therapie ein zentraler Zerfall auftreten, die Blutzufuhr kann unterbrochen werden. Man meint, die Metastase sei größer geworden, tatsächlich hat sie aber angesprochen. Wir empfehlen eine standardisierte Vergleichsuntersuchung am Ende des Behandlungszyklus, z. B. ein DOTATOC-PET/CT nach 6 Monaten. Wenn am Anfang ein Anschwellen des Tumors durch Nekrose (Zellveränderung nach Zelltod) und Abräumung auftritt, nimmt das Leuchten im PET/CT ab. Falls doch ein Fortschreiten festgestellt wird (definitionsgemäß erst ab 20 % Zunahme), käme eventuell eine weitere Radiopeptidtherapie in Frage.

? Muss jeder Patient in bestimmten Abständen eine Ganzkörperdiagnostik bekommen, auch wenn er sich gesund fühlt?

Ja, nach den ENETS-Leitlinien ist ein PET/CT alle 1-2 Jahre sinnvoll. Bei hoher Tumorlast und fehlender Option für eine Änderung der Therapie kann man abwägen, ob alle 2-3 Jahre reichen.

? Wie groß ist das Risiko der Strahlenbelastung?

Diese spielt keine wesentliche Rolle für die weitere Tumorentstehung. Bei sehr jungen Menschen könnte man auch ein Ganzkörper-PET/MR (MR ohne Strahlenbelastung, PET nur geringfügig, Untersuchungsmethode jedoch nur in wenigen Kliniken verfügbar) machen, bei bestimmten Fragestellungen auch ein PET in Kombination mit einem sogenannten „low dose CT“, welches eine geringere Ortsauflösung hat, aber gut genug für die Verlaufuntersuchung ist. Allerdings sollte man möglichst immer die gleiche Methode verwenden, da dies sonst auf einen Vergleich von „Äpfeln mit Birnen“ hinauslaufen würde.

? Ich habe kleine, schlecht durchblutete Lebermetastasen. Was tun?

Das ist bei NET eher selten. SIRT wäre möglich, die Leber wird bei dieser Therapie diffus mit dem Therapeutikum durchströmt. Vorher muss eine Simulation erfolgen, die zeigt, ob eine Behandlung mit SIRT oder auch TACE möglich ist. Auch könnte eine systemische (den gesamten Körper betreffende) Radio-

rezeptorthherapie oder eine zielgerichtete Radiorezeptorthherapie über die lebersversorgende Arterie erfolgen, da so eine höhere Aktivität in die Leber kommt.

? Ich habe aber nur noch wenig gesundes Lebergewebe.

Dann muss man sich jede Therapie gut überlegen. Es sollte bestimmt werden, wie viel Prozent der Leber befallen ist (Volumetrie), die Leberleistung sollte über Marker abgeschätzt werden. Bei jeder Therapie kann natürlich auch gesundes Gewebe geschädigt werden, und man kann nicht vorhersagen, inwieweit die Leberfunktion dadurch beeinträchtigt wird.

? Zurzeit erhalte ich Lanreotid. Chromogranin A steigt an, in der Bildgebung sind keine Veränderungen festzustellen.

Bilder sind oft schwer zu beurteilen. Sie müssen sehr genau angesehen werden und sind häufig schwer vergleichbar.

? Der vermutliche Ursprungstumor (Primarius) im Dünndarm ist nicht greifbar. Durch eine Biopsie aus einer Lebermetastase wurde die Diagnose gestellt.

Wenn die Marker an der Biopsie für einen Ursprung im Dünndarm sprechen, kommt eine Chemotherapie eher nicht in Frage. Somatostatin-Analoga sind nebenwirkungsarm und daher eine gute Ersttherapie, die lebergerichtete Therapie wäre eine Ergänzung.

? Die Ärzte haben gesagt, mit meinen Metastasen könnte ich lange leben.

Wichtig ist die Dynamik der Lebermetastasen, oft gibt es einen langen Stillstand, dann plötzliches Wachstum. Eventuell wäre eine Radiorezeptortherapie gut, da sie auch bei kleinen Metastasen geeignet ist. Es ist oft schwer zu entscheiden, wie lange man zuwarten kann, wann der richtige Zeitpunkt ist, einen „Pfeil aus dem Köcher zu ziehen“.

? Mir wurde eine Steigerung der Octreotid-Dosis von 30 mg alle 4 Wochen auf 30 mg alle 3 Wochen empfohlen. Wie sehen Sie das?

30 mg ist die Höchstdosis. Um eine Dosissteigerung zu erreichen, kann man den Abstand zwischen den Gaben verkürzen. Dadurch erreicht man einen höheren kontinuierlichen Wirkspiegel. Eine Wirksamkeit ist bei hormonbedingten Symptomen zu erwarten, eventuell ist sogar eine Verkürzung auf 2 Wochen hilfreich.

? Bei mir wurde die Verkürzung wegen Größenzunahme veranlasst.

In Bezug auf die Tumorgröße ist kein verbesserter Erfolg zu erwarten, nur in Bezug auf die Symptomkontrolle.

? Verursachen hormonausschüttende Tumoren auch psychische Probleme? In meinem Fall geht es um Libidoverlust.

Dies ist nicht typisch für hormonproduzierende NET, aber generell bei Tumorerkrankungen häufig. Die von NEN gebildeten Hormone gehen allerdings nicht über die Blut-Hirn-Schranke, wirken also im Gehirn nicht.

? Gibt es eine Lebensweise, um die Krankheit positiv zu beeinflussen?

Mit Joghurt, Milch, Fleisch arbeite ich doch gegen die Wirkung der Spritze?

Wir empfehlen eine ausgewogene, mediterrane Ernährung, und al-

les, was schmeckt. Mit dem Essen kann man den Tumor nicht beeinflussen, der holt sich ohnehin alles, was er braucht. Sporttreiben hat einen positiven Einfluss.

? Aber Fleisch schafft doch eine Umgebung, in der sich der Tumor wohlfühlt, ist also kontraproduktiv.

Der Tumor interessiert sich nicht dafür, was man isst! Die gesunden Zellen brauchen ähnliche Nährstoffe wie die Tumorzellen, man kann Tumorzellen nicht „aushungern“. Wichtig ist eine ausgewogene Ernährung.

*Workshop-Mitschrift von
Irmgard Babler*

Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk **NeT** erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und wir fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Einige möchten wir Ihnen vorstellen.

Zum Tumortag 2015 in München

Ich fand das Wochenende sehr gelungen, die Vorträge waren alle wirklich interessant und aktuell und die ganze Organisation war perfekt! Das Hotel hat mir auch gut gefallen. Ich fand es rundum ansprechend!

Katia B.

Den Tumortag fand ich wieder sehr gut. Die Vorträge und die von mir besuchten Workshops waren gut verständlich. Ihnen und dem Team sage ich herzlichen Dank für die Organisation!

Wolfram S.

Auch von mir ein großes Lob, für den sehr gut organisierten Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag in München. Ich habe mich sehr darüber gefreut, dass es zu einem unmittelbaren Erfahrungsaustausch zwischen Patienten und Ärzten kam. Ich denke, dass auf diesem Wege viele offene Fragen der Patienten direkt beantwortet werden konnten, um hierdurch Ängste abzubauen und andererseits Mut zu machen.

Prof. Dr. Thomas B.

Vortrag: Dr. med. Fritz Friedl, Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

TCM-begleitete Krebstherapie

Nach landläufiger Vorstellung sollte ein Naturheilkunde-Arzt gegen Chemotherapie und Strahlentherapie eingestellt sein, ebenso wie man von einem Onkologen erwarten mag, dass er sich geringschätzig gegenüber naturheilkundlichen Verfahren äußert. Mit einer solchen platten Polarisierung können wir in der Klinik Silima nicht dienen: Hier arbeiten seit acht Jahren der renommierte Onkologe Prof. Petro E. Petrides und der TCM-Pionier Dr. Fritz Friedl in enger Kooperation zusammen.

Zusammenführung unterschiedlicher Zugänge

Aber wie geht das zusammen – wo doch unüberbrückbare Gegensätze vorhanden sein müssen? Nun in der Tat sind die Ansätze unterschiedlich: Während die Onkologie präzise analysiert, wie sich ein Tumor im Körper ausgebreitet hat und mit welchen Mitteln er bekämpft werden kann, nähert sich die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) über die Frage, warum sich der Organismus die Entstehung von Tumorzellen gefallen lässt. Zwei unterschiedliche Zugänge, in der Tat – aber warum sollen sie sich gegenseitig ausschließen?

Unser Organismus verfügt über zahlreiche Schutzmechanismen gegenüber Tumorzellen und ist normalerweise in der Lage, Fehlbildungen zu zensieren und zu beseitigen. Unbewältigte Belastungen des Immunsystems können aber dazu führen, dass die Aufmerksamkeit dieser Aufgabe gegenüber

beeinträchtigt ist. Ein intaktes Immunsystem zu erhalten oder wieder zu erzeugen ist daher eine wichtige Baustelle für die TCM zur Verhinderung oder Überwindung von Tumorentstehung.

Dieser eher prophylaktische Ansatz ist jedoch unzureichend, wenn es bereits zu einer nennenswerten Ausbreitung von Tumorzellen gekommen ist. Dieses ist bei neuroendokrinen Tumoren häufig der Fall, da sie sich zwar meist durch langsames, aber leider auch durch kontinuierliches Wachstum auszeichnen. Spätestens im Stadium der diffusen Metastasierung ist eine systemische, das heißt auf den gesamten Organismus ausgerichtete Therapie, die in der Lage ist, die vorhandenen Zellen ausfindig zu machen und zu zerstören, unausweichlich.

Nun könnte man meinen, dass die TCM zurücktritt und dem Onkologen das Feld überlässt. Jedoch erweist sich die Zusammenarbeit auch dann noch als sinnvoll. Es beginnt bereits mit der Vorbereitung der Krebstherapie: Der Beginn der Therapie sollte nicht nur von der Entscheidung des Tumorboards abhängen, sondern auch von der Aufnahmebereitschaft des Patienten. Unter dem Programm "Fit for Therapy" verstehen wir robierende, das Allgemeinbefinden betreffende Verbesserungen, Korrekturen von Stoffwechselstörungen, Regenerationsmaßnahmen wie auch die psychoonkologische Vorbereitung auf die intensive Auseinandersetzung. Der geringe Zeit-



Dr. med. Fritz Friedl und Prof. Dr. med. Petro E. Petrides, Klinik Silima, Gut Spreng, Riedering

verlust bis zum Beginn der Therapie wird wettgemacht durch eine bessere Verträglichkeit der Therapie.

Steigerung von Wohlbefinden und therapeutischer Effizienz

Während der Therapie erweisen sich die frühdiagnostischen Fähigkeiten der TCM als sehr hilfreich. So können Nebenwirkungen bereits in einem frühen Stadium erkannt werden, oft sogar schon bevor sie überhaupt vollständig in Erscheinung treten. Beispielsweise lässt sich die Neigung zu Veränderungen der Mundschleimhaut (Mucositis) schon im Vorfeld an dezenter, aber eindeutigen Pulsveränderungen erkennen und durch entsprechende Phytotherapie verhindern. Während konventionell üblicherweise mit jedem Zyklus mit einer intensiveren Nebenwirkungsrate gerechnet werden muss, gelingt durch intensive TCM-Begleitung in der Regel, dass sich die Beeinträchtigung durch die Therapie in erträglichen Grenzen hält.

Hierbei zeigt sich sogar, dass TCM und Onkologie trotz unterschiedlichem Ansatz auf eine gemeinsame Vorgehensweise zurückgreifen: Durch aufmerksame Beobachtung des individuellen Verlaufes werden Therapieentscheidungen verifiziert (bestätigt) bzw. falsifiziert (widerlegt). Während der Onkologe auf Tumormarker, Laborergebnisse, radiologische Bildgebung und Befragung des Patienten zurückgreift, beobachtet der TCM-Arzt zusätzlich Befindensäußerungen, Veränderungen von Puls und Zunge sowie die psychische Verfassung des Patienten. Der sorgfältige Aufwand von beiden Seiten führt dazu, dass in der Regel nach dem zweiten Zyklus absehbar ist, ob eine Therapie von Erfolg sein wird oder ob Änderungen der Therapie erforderlich sein werden. Somit ermöglicht die TCM-Begleitung nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität,

sondern auch eine Steigerung der Effizienz der Therapie.

Nach der Therapie entsteht üblicherweise eine Wartezeit, die nötig ist, um den Therapieerfolg beurteilen zu können. Diese Zeit bis zur nächsten „Staging“-Untersuchung nutzen wir zur Erholung und Regeneration. Spätfolgen der Therapie wie z. B. polyneuropathische Beschwerden (Gefühlsstörungen und Missempfindungen, bevorzugt an Füßen oder Händen), Hauterscheinungen oder Fatigue-Syndrom (Erschöpfung) lassen sich beseitigen oder zumindest abschwächen und tragen dazu bei, dass die Belastung der Therapie verschwinden kann. Die psychoonkologische Aufarbeitung des Krankheitstraumas hilft, sich dem Leben wieder zuzuwenden und Distanz zum intensiven Krankheitsgeschehen zu gewinnen.

Aus onkologischer Sicht fällt auf, dass die TCM-begleiteten Patienten die Therapie mit höherem subjektivem Wohlbefinden überstehen, dass sie aktiver in die Therapie eingreifen und sich in einer besseren psychischen Verfassung befinden, weshalb sich besonders für krankheitsbedingt stark beeinträchtigte Menschen dieser Ansatz als günstig erweist. Der Schluß zwischen TCM und Onkologie, der in der Klinik Silima seit acht Jahren praktiziert wird, liefert somit eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für weitere Forschung und Anwendung.

*Dr. med. Fritz Friedl
Prof. Dr. med. Petro E. Petrides
Klinik Silima
Gut Spreng
D-83083 Riedering
www.klinik-silima.de*

Workshop Dr. med. Fritz Friedl:

Zusammenfassung des TCM-Workshops

Dr. Fritz Friedl, Chefarzt der Klinik Silima in Riedering, referierte in seinem Workshop vertiefend über die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) und ging dabei auf alle Fragen aus dem Teilnehmerkreis sehr ausführlich ein. Die TCM wird in seiner Klinik – einer Klinik für die Synthese von konventioneller und chinesischer Medizin – als Behandlungsform neben der klassischen Therapie gesehen.

Unter anderem mit der Phytotherapie (Heilpflanzen) bietet sie ein breites Spektrum der Behandlung und vor allem der Hilfe zur Selbsthilfe für den Körper. Die Balance zwischen Yin und Yang soll dabei

ausgewogen sein. Yin – nach innen gerichtet, innere Ruhe, Rhythmus, Wachstum (im Körper), Yang – nach außen gerichtet, Bewegung, Aktivität, Ernährung.

Ausführlich wurde über das Thema Immunsystem in der TCM berichtet und diskutiert. Das Immunsystem ist die Instanz, die widerspiegelt, ob im Körper alles „rund“ läuft. In der westlichen Welt wird durch das Unterschätzen der Wichtigkeit von trivialen Erkrankungen für das Immunsystem dieses geschwächt. Der Körper „darf“ sich nicht selbst helfen (die TCM sieht Fieber als positives Zeichen dafür, dass das Immunsystem arbeitet, in der Schulmedizin wird es häufig durch

fiebersenkende Mittel unterdrückt), so wird der Prozess der Entwicklung und Förderung des Immunsystems gestört und beschädigt. Die TCM sieht in einem geschwächten und geschädigten Immunsystem dann auch die Unfähigkeit des Körpers, Krebszellen abzuwehren. Durch die Phytotherapie soll und kann das Immunsystem gestärkt und revitalisiert werden.

Die TCM arbeitet also unterstützend und stärkend begleitend zur klassischen Therapie – ersetzt diese aber nicht!

Mitschrift von Katia Brozek

Workshop: Andrea Mack

Essen und Trinken bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen – mit Schwerpunkt Gewichtsverlust und Mangelernährung

Wenn wir den Duft unseres Lieblingsgerichts wahrnehmen oder an bestimmte Speisen denken, läuft dem einen oder anderen von uns bereits das Wasser im Munde zusammen. Essen verknüpfen wir mit Genuss, Gemeinschaft, angenehmen Erinnerungen an die Kindheit oder traditionellen Ereignissen wie dem feierlichen und meist ausladenden Weihnachtsessen.

Bei einer Krebserkrankung ändert sich diese positive Assoziation zum Essen häufig. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen sowie Kau- und Schluckbeschwerden belasten Betroffene nicht selten. Es folgen Gewichtsverlust und Verdauungsstörungen. Allerdings steigern ein guter Ernährungszustand und eine richtige Lebensmittelauswahl in allen Phasen der Krebserkrankung die Therapieverträglichkeit und Lebensqualität erheblich.

Eine spezielle „Diät“ bei Neuroendokrinen Tumoren existiert nicht. Die Ernährungstherapie richtet sich nach dem jeweiligen Ernährungszustand, den spezifischen Beschwerden und der Diagnose des Betroffenen. Sie variiert deshalb individuell.

Ein **Gewichtsverlust**, meist zu Beginn und noch vor der Diagnosestellung, mag dem einen oder anderen oftmals zunächst nicht ungelegen kommen. Jedoch Vorsicht: Eine Gewichtsabnahme tritt, je nach Krebserkrankung, bei 25 bis 80 % der Betroffenen auf. Ein veränderter Stoffwechsel (gesteiger-

ter Energieumsatz, Entzündungen etc.), Verdauungsstörungen, eine reduzierte Nahrungsaufnahme aufgrund von Inappetenz, das heißt Appetitlosigkeit, oder eines veränderten Geschmacksempfindens sind die Hauptursachen für eine Abnahme der Fett- und Körperzellmasse.

Mangelernährung erkennen und beheben

Das Gewicht und der Gewichtsverlauf sollten regelmäßig kontrolliert werden. Ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 5 % innerhalb von 3–6 Monaten (bei 70 kg bedeutet dies bereits eine Abnahme von 3,5 kg) gilt als sogenannte Mangelernährung, selbst wenn zuvor Übergewicht vorlag.



Andrea Mack
MSc Klinische Ernährungsmedizin
Ernährungsberaterin/DGE
Klinikum rechts der Isar
der TU München

Der häufig verwendete Body-Mass-Index (BMI) ist in diesem Fall nicht aussagekräftig.

Eine angepasste Nahrungsmittelauswahl, Essenshäufigkeit und -qualität helfen, das Gewicht zu stabilisieren und eine (weitere) Mangelernährung zu verhindern.

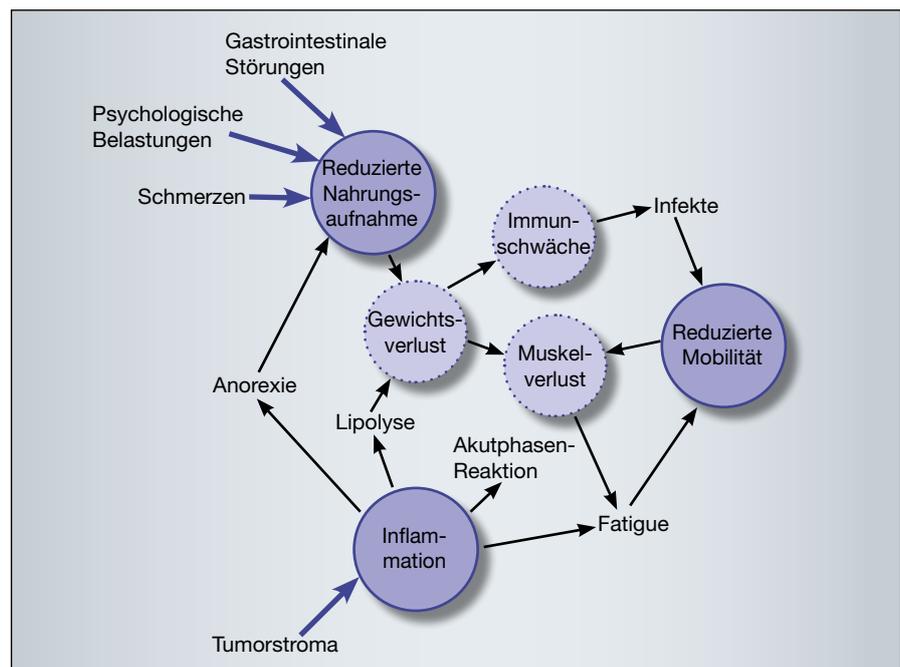


Abb. 1: Verschiedene Symptome, die bei Mangelernährung von Tumorpatienten auftreten. Diese agieren miteinander und verstärken sich gegenseitig. Quelle: (2)

So könnte Ihr Tag aussehen	
Frühstück	Joghurt mit 10 % Fett oder Quark mit 40 % F. i. Tr. mit Honig, Nussmus, Obst nach Belieben, z. B. Banane, Apfelmus oder püriert als Shake
2. Frühstück	Butterbrezel oder Croissant
Mittagessen	Cremesuppe, z. B. Broccoli Lachs, Kartoffelpüree, Rahmgemüse
Zwischenmahlzeit	Kuchen, Gebäck, Kaiserschmarrn o. ä.
Abendessen	Brot mit Butter, Wurst, Käse nach Belieben mit Ei, Avocado, Gurke o. ä.
Spätmahlzeit	Sahnepudding

Tab. 1

Infolgedessen verbessert sich die Leistungsfähigkeit und Immunabwehr und das Wohlbefinden und die Lebensqualität steigern sich.

Praktische Umsetzung

Praktisch bedeutet dies, dass mindestens 6–8 kleine Mahlzeiten pro Tag verzehrt werden sollten. Dabei sind hochkalorische Lebensmittel besonders zu empfehlen, da auf eine kleine Verzehrmenge viele Kalorien, also viel Energie, kommen. Durch Zugabe von Butter, Öl oder Sahne in Suppen, Saucen oder auch durch Honig/(Trauben-)Zucker oder Nussmus in Süßspeisen lassen sich Mahlzeiten energetisch aufwerten und verfeinern, ohne dass die Portion größer wird. Für Zwischendurch eignen sich besonders einfache (proteinreiche) Speisen, die schnell verfügbar sind und wenig Zubereitungszeit beanspruchen: Sahnejoghurt oder -pudding, Milchreis mit Sahne, Nüsse, Blätterteiggebäck, Müsliriegel, Kakao oder Gebäck mit Sahne (siehe dazu Tabelle 1).

Bei Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Geschmacksstörungen werden kalte und leicht zu schluckende Speisen wie hochkalorische Milch-

produkte (siehe oben) oder (kalte) Suppen gut vertragen. Sie sind auch deshalb gut geeignet, weil flüssige oder breiige Speisen weniger sättigen. Außerdem werden Lebensmittel ohne ausgeprägten Eigengeschmack wie Nudeln, Reis, Püree (mit Sahne, Öl oder Butter verfeinert) gut toleriert. Zusätzlich hilft es, eine angenehme Atmosphäre beim Essen zu schaffen. Dies ist beispielsweise durch Essen in Gemeinschaft oder schön präsentierte Mahlzeiten möglich. Löst bereits die Speisenzubereitung Übelkeit aus, können Essenservices Abhilfe schaffen.

Ergänzende Ernährungsmaßnahmen

Genügen diese Maßnahmen nicht und sinkt das Gewicht weiterhin, ergänzen bestimmte hochkalorische Supplemente in Form von Trinknahrung oder Pulver zum Anreichern von Gerichten den Speiseplan. Trinknahrung und einige andere hochkalorische Supplemente sind frei verkäuflich. Bitte beachten Sie, dass diese Supplemente aber unter bestimmten Voraussetzungen auch verordnungsfähig sind. Diese Art von Nahrung sollte bestenfalls zu-

sätzlich zu den üblichen Mahlzeiten verzehrt werden.

Wurden bei einer Tumorerkrankung Teile oder gar das komplette Organ entfernt, muss möglicherweise die Nahrungsmittelauswahl verändert bzw. angepasst werden. Dies ist jedoch sehr individuell und hängt stark vom Ort und Ausmaß der Organentfernung und der jeweiligen Symptomatik ab. Es sollte in jedem Fall mit einer versierten Ernährungsfachkraft besprochen werden.

Diät bei Krebs?

Seit Langem wird versucht, das Wachstum eines Tumors über bestimmte Ernährungsformen zu hemmen oder zu heilen. Eine besondere Diät oder ein spezielles Lebensmittel kann nach derzeitigem Stand der Wissenschaft weder das Krebswachstum begünstigen noch den Krebs „aushungern“. Wird auf vermeintlich schädigende Nahrungsmittel verzichtet, reduziert sich die Auswahl der möglicherweise gut tolerierten Speisen. Dies begünstigt wiederum eine dringend zu vermeidende Mangelernährung. Einzelne Lebensmittel oder Lebensmittelgruppen sollten möglichst nie grundlos aus dem Speiseplan gestrichen werden.

Eine individualisierte Ernährungstherapie kann das Wohlbefinden steigern und mögliche Beschwerden reduzieren. Sie ist in jedem Stadium der Krebserkrankung hilfreich und sinnvoll.

Dieser Artikel kann eine Ernährungstherapie nicht ersetzen. Jedoch können Erkrankte eine ambulante Ernährungsberatung von qualifizierten Ernährungsfachkräften (Diätassistenten oder Oecotrophologen/Ernährungswissenschaftlern) in Praxen oder auch Kliniken

aufsuchen. Zahlreiche Krankenkassen bezuschussen eine Ernährungstherapie von selbstständigen Ernährungstherapeuten. Qualifizierte Ernährungsfachkräfte können über die jeweilige Krankenkasse unter www.vdd.de oder www.vdoe.de ausfindig gemacht werden. Das Klinikum rechts der Isar (2. Medizinische Klinik und Chirurgische Klinik) bietet in Kooperation mit der Kochschule Alfons Schuhbeck einen Ernährungskurs an. Dabei erhalten Sie Anregungen und praxisnahe Tipps rund ums Essen und Trinken bei unerwünschtem Gewichtsverlust oder nach Operationen und Chemo-/Strahlentherapie. Betroffene und Interessierte sind herzlich willkommen. Nähere

Informationen: Kochschule Alfons Schuhbeck, Telefon: +49 89 2166 90114.

Bitte lesen Sie auch die Broschüre „Ernährung bei Neuroendokrinen Tumoren (NET) – Ein Patientenratgeber“, herausgegeben vom Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. Hier finden Sie medizinische Grundlagen und Ernährungstipps von Patienten für Patienten zu den NET-spezifischen Ernährungsproblematiken. Sie finden die Schrift zum kostenlosen Download im Internet unter www.netzwerk-net.de > NET-Broschüren / Flyer. Die gedruckte Version können Sie bei der Geschäftsstelle des Netzwerks NeT anfordern.



Andrea Mack
 MSc Klinische Ernährungsmedizin
 Ernährungsberaterin/DGE
 II. Medizinische Klinik
 Klinikum rechts der Isar
 der TU München
 Ernährungsberatung
 Ismaninger Str. 22
 D-81675 München
andrea.mack2@mri.tum.de

Literatur

1. Arends, J. et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. Aktuelle Ernährungsmedizin, 2003, 28. Jg., S. 61-68
2. Arends, J.: Onkologie, Tumorpatienten. In: Löser C (Hrsg.). Unter- und Mangelernährung: Klinik – moderne Therapiestrategien – Budgetrelevanz. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010
3. Bertz, H./Zürcher, G.: Ernährung in der Onkologie: Grundlagen und klinische Praxis. Stuttgart: Schattauer, 2014
4. Omlin, A./Strasser, F.: Ernährungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden – Diagnostik und Entscheidungsfindung. Aktuelle Ernährungsmedizin, 33. Jg., Nr. 01, S. 31-34

Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk NeT erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und wir fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Einige möchten wir Ihnen vorstellen.

Zum Tumortag 2015 in München

Liebe Frau Mellar und liebes Team des Netzwerkes, mein Fazit für diesen Tag: Es war ein gut organisierter, aber auch familiärer Kongress, bei dem man sich richtig aufgehoben fühlte!
 Dies war meine zweite überregionale Veranstaltung und wieder waren die Vorträge der Referenten fachlich gut erklärt und verständlich. Es gab viel Interessantes und Neues zu erfahren. Die hervorragenden Forschungsergebnisse und auch der Einsatz für uns NET-Patienten sind bemerkenswert. Frau Mellar lobte bereits in ihrer Ankündigung Prof. Klöppel, sie hat nicht übertrieben. Ich war beeindruckt auch von den klaren und ungeschönten Antworten auf

manche Fragestellungen. Dr. Friedls Workshop zur TCM interessierte mich persönlich besonders. Er veranschaulichte Reaktionen und Signale des Körpers aus einer mir noch unbekanntem Sicht. TCM ist sicherlich eine gute Therapie, die Potenzial für viele Erkrankungen hat, neben der Schulmedizin. Schade, dass diese noch nicht hinreichend von den Krankenkassen anerkannt ist.
 Auch das Essen war ausgezeichnet!
 Müde, aber voller Eindrücke und Informationen, die ich nicht missen möchte, ging ein wundervoller gelungener Kongress zu Ende!
 Nochmals vielen herzlichen Dank allen, die dies ermöglichten.

Angela B.

Workshop: Andrea Mack**Ernährungsproblematiken bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen**

Im Workshop von Andrea Mack wurden insbesondere folgende Themenbereiche diskutiert:

1. Untergewicht und Mangelernährung: Wie kann man dies erkennen und behandeln?
2. Essen und Trinken bei NET-typischen Beschwerden

? Wie erkenne ich, ob ich mangelernährt bin?

Wenn Sie in den letzten 3–6 Monaten ohne Änderung des Essverhaltens 10–15% Gewicht verloren haben oder wenn die Nahrungszufuhr in den vergangenen Wochen vermindert war, besteht das Risiko mangelnder Nährstoffaufnahme. Bei Chemotherapie und Durchfall haben Sie erhöhten Energiebedarf.

? Wie kann Untergewicht entgegengewirkt werden?

Nehmen Sie vermehrt Kohlenhydrate und Fette zu sich. Schon kleine Mengen haben viele Kalorien. Falls die Bauchspeicheldrüse zu großen Teilen oder komplett entfernt wurde, sollten Sie zur Nahrung Verdauungsenzyme einnehmen und gut kauen, anschließend Wasser trinken.

Eine Pauschalempfehlung ist jedoch nicht möglich, jeder Betroffene ist anders. Prinzipiell ist in puncto Ernährung alles erlaubt.

? Sie empfehlen, am Tag 6-8 kleine, energiereiche Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Am Arbeitsplatz kann das aber problematisch sein.

Das häufige Essen hat den Vorteil, dass es nicht zu stark sättigt. Man muss aber deshalb nicht den ganzen Tag kochen, sondern kann beispielsweise einen Müsli-Riegel griffbereit haben.

? Milch enthält Hormone (laut einer Harvard-Studie), sollte man deshalb Milch und Milchprodukte reduzieren?

Es gibt keine Empfehlung, Milch und Milchprodukte nicht zu konsumieren. Wissenschaftlich existieren keine Belege, dass Hormone aus der Milch im menschlichen Organismus eine Wirkung entfalten. Sie werden abgebaut. Desweiteren sind Untersuchungsergebnisse in Rohmilch unauffällig.

Bitte unterscheiden Sie auch: Neuroendokrine Tumoren können zwar Hormone produzieren, sind aber nicht hormonabhängige Tumoren, das heißt, ihr Wachstum wird nicht durch bestimmte Hormone angeregt!

? Was ist bei vegetarischer Ernährung zu beachten?

Wichtig ist es, auf eine ausreichende Eiweißzufuhr zu achten. Soja stellt eine gute Quelle für Proteine dar.

? Was soll ich mit meiner Diarrhöe (Durchfall) beim Essen und Trinken beachten?

- Ergründen Sie die Ursachen! Es gibt sehr unterschiedliche Ursachen, z. B. ein hormonproduzierender NET, Chemo- oder Strahlentherapie, Operation mit der Folge Kurzdarmsyndrom oder Gallensäureverlust-Syndrom.
- Nehmen sie viel Flüssigkeit zu sich (30–40 ml/kg Körpergewicht) + Elektrolyte (Minimum 2–3 Liter/Tag).
- Geriebene Äpfel, Bananen, gekochte Karotten sind empfehlenswert.
- Essen sie Weißmehlprodukte statt Vollkorn.
- Nehmen Sie eventuell Flohsamenschalen zu sich (hier auf die Dosierung achten und viel dabei trinken; sollte vorher ärztlich abgeklärt werden).
- Bei starken Durchfällen gleichen „WHO-Trinklösung“ oder Tee mit Traubenzucker + Salz den Elektrolytverlust aus.
- Zu empfehlen sind auch Hafer- schleimsuppe und Reissuppe. Durch Suppen können wieder Flüssigkeit und Elektrolyte gewonnen werden. Sinnvoll ist außerdem Schwarztee, weil er Gerbstoffe enthält.



Abb. 1: Ernährungspyramide

? Was ist bei Blähungen zu raten?

Schwer verdauliche Lebensmittel verursachen Blähungen. Meiden sie möglichst Hülsenfrüchte, Zwiebeln und Knoblauch. Brokkoli und Blumenkohl wirken frisch ebenfalls blähend, tiefgekühlt sind sie besser verträglich. Rohkost ist nicht zu empfehlen, gekochtes Gemüse ist leichter verdaulich! Viel trinken!

? Was ist bei Übelkeit und Erbrechen zu tun?

- Eher kalte oder lauwarme Speisen essen (Kochgerüche können Übelkeit erzeugen),
- während des Essens wenig trinken,
- eher trockenes Gebäck zu sich nehmen,
- gut lüften,
- Ingwer (hemmt die Übelkeit) als Tee und Würze für Gerichte verwenden.

? Was muss ich bei der Ernährung beachten, wenn ich unter Sodbrennen leide?

- Mehrere kleine Mahlzeiten zu sich nehmen, gut kauen,
- sparsam sein mit Kaffee, Schokolade, Kohlensäure, stark gezuckerten oder fetten Speisen, Tomaten, Zitrusfrüchten,
- beim Liegen den Oberkörper hoch lagern und
- mindestens zwei Stunden vor dem Schlafen nicht mehr essen.

? Was empfehlen Sie nach einer Magen- oder Bauchspeicheldrüsenentfernung?

- Bei Magenentfernung besonders wichtig: 6-8 kleine Mahlzeiten, da die Reservoir-Funktion des Magens fehlt.
- Langsam essen, stets gut kauen.
- Leicht verdauliche Lebensmittel zu sich nehmen.

- Sparsam sein mit gezuckerten Getränken und Fruchtsaft.
- Gegebenenfalls leicht resorbierbare (leicht verdauliche) MCT-Fette verwenden, die Dosierung langsam steigern, nicht stark erhitzen.
- Verdauungsenzyme zum Essen einnehmen.
- Vitamin-B12-Spritzen!

Bei Fettstühlen: MCT-Fette (können direkt ins Blut resorbiert werden, leicht verdaulich), vorsichtig mit kleinen Dosen beginnen

? Was ist bei Kurzdarm zu beachten?

- Die Empfehlungen zur Ernährung sind abhängig von Ort und Ausmaß der Dünndarm-Entfernung.
- Anfangs ballaststoffarm ernähren und
- keine/wenig Getränke zu den Mahlzeiten.
- Vitamin-B12-Spritzen!

Fazit:

- Prinzipiell gibt es keine Verbote.
- Je nach Symptomatik sollten aber gut verträgliche Lebensmittel bevorzugt werden.
- Die Lebensmittelgruppen der Ernährungspyramide (Abb. 1) sollten abgedeckt werden.

Workshop-Mitschrift von Elizabeth und Klaus Schamel

Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS-European Neuroendocrine Tumor Society) vom 09.–11.3.2016 in Barcelona



Wie bereits in den vergangenen Jahren fand der diesjährige ENETS Kongress in Barcelona statt und war mit über 1500 Teilnehmern erneut gut besucht. Nach der Begrüßung durch den Vorsitzenden Martyn Caplin aus England wurde der Hauptkongress von Aurel Perren (Bern, Schweiz) eröffnet.



Prof. Reubi (links) erhält die Auszeichnung „Life Achievement Award“ der ENETS vom bisherigen Vorsitzenden Prof. Caplin (rechts)

Neue Erkenntnisse zur Entstehung von neuroendokrinen Tumoren

Prof. Perren lieferte eine erste Einführung in die Thematik NET und aktuelle Forschungen zum Thema molekulare Veränderungen. Dank „Whole-Genom-Sequencing“ gibt es inzwischen einige Erkenntnisse zu Mutationen in NET. Insgesamt sind somatische Mutationen (Veränderungen in der Genstruktur, die nicht vererbt wurden, sondern die erst im Mutterleib oder im Laufe des Lebens entstanden sind) bei NET jedoch sehr selten und kommen primär beim NET der Bauchspeicheldrüse vor. (Hier sind vor allem die DAXX und ATRX-Mutationen hervorzuheben.) Bei den NET des Dünndarms und der Lunge scheinen epigenetische Veränderungen (bestimmte „Schalter“ in der Zelle funktionieren nicht mehr richtig) eine größere Rolle zu spielen, es bleiben hier aber noch viele Fragen offen.

Insgesamt stand der Vormittag unter dem Motto „Neue Erkenntnisse in der neuroendokrinen Tumorentstehung“. **Prof. Heaphy** vom John Hopkins Institut (Baltimore, USA) ging auf die bei NET der Bauchspeicheldrüse am häufigsten gefundenen Mutationen ein. Er erläuterte dabei den Zusammenhang mit einem Signalweg, dem sogenannten ALT-Signalweg, der der Tumorzelle ein längeres Überleben ermöglicht und mit einer schlechteren Prognose und höherem Ki67-Wert assoziiert ist. Hier gibt es erste therapeutische Möglichkeiten den Signalweg zu beeinflussen, die sich momentan in Erprobung finden.

Dimitrios Anastasiou vom Francis Crick Institut in London (England) erläuterte als nächster Redner Veränderungen im Stoffwechsel von Tumorzellen. Auch hier könnten neue medikamentöse

Therapien ansetzen, die bislang aber nur im Tiermodell untersucht wurden.

Ehrung und zahlreiche Posterbeiträge mit neuen Forschungsergebnissen

Nachdem **Jean Claude Reubi** (Schweiz) für seine Verdienste auf dem Feld der Neuroendokrinen Neoplasien mit dem ENETS Life Achievement Award 2016 ausgezeichnet wurde, ging es in die erste Pause. Sie wurde von den Teilnehmern genutzt, um die vielen Posterbeiträge des diesjährigen ENETS zu studieren. Auch die Universitätsklinik Marburg war hier mit mehreren Postern unter anderem zum Einsatz von DOTATOC-PET zum Screening von MEN-1-Patienten und zum Thema Knochenmetastasen bei NEN-Patienten und deren klinischer und prognostischer Bedeutung vertreten.

Biomarker zur Vorhersage des Therapieansprechens und des Krankheitsverlaufs

Am späten Vormittag wurden dann wieder zwei parallele Vortragsblöcke angeboten. Neben mehreren Referaten zum Thema prädiktiver Biomarker bei NEN gab es gleichzeitig im Hauptplenum drei Präsentationen unter der Überschrift „Fortschritte im Bereich der Behandlung pankreatischer NET“.

Beim Thema Biomarker wurden einige interessante Ergänzungen zum sogenannten NETest erörtert, der bereits im vergangenen Jahr von Prof. Modlin erstmalig vorgestellt wurde. Bei dem NETest handelt es sich letztlich um ein Verfahren, das durch eine simple Blutuntersuchung das Vorhandensein und den Verlauf neuroendokriner Tumoren vorhersagen möchte. Dafür wurden in aufwendigen Voruntersuchungen insgesamt 51 Gene identifiziert, die sowohl im Tumorgewebe als auch im Blut mit hoher Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden können.

Prof. Kidd (Branford, USA) präsentierte hier einige interessante Studien. Beispielsweise kann bei einem entsprechend hohem Wert im NETest ein Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie mit Somatostatin-Analoga bereits 148 Tage bevor der Progress in Bildgebung zu sehen ist, vorhergesagt werden. Es wurde betont, dass der NETest aussagekräftiger als Chromogranin A sei. Hohe Werte im NETest bei Erstdiagnose können zudem das Ansprechen auf eine Radiorezeptor-Therapie (PRRT)

vorhersagen. Insgesamt scheint es sich bei diesem Verfahren um eine gute Ergänzung in der Überwachung von NET-Patienten zu handeln, weiterführende Studien werden vor dem eigentlichen klinischen Einsatz aber noch benötigt bzw. sind bereits angelaufen.

Zuvor hatte bereits **Prof. Scoazec** in seiner Einleitung darauf hingewiesen, dass gerade im NET-Bereich im Vergleich zu vielen anderen Tumorentitäten noch wenige verlässliche Tumormarker vorhanden sind. Als ein Beispiel für einen möglichen Marker wurde die MGMT-Mutationsanalyse genannt, die letztlich ein Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Temozolomid potenziell vorhersagen kann. Nicht zuletzt aufgrund nicht einheitlicher Studienergebnisse und Problemen bei der rein praktischen Umsetzung hat dieser noch keinen Einzug in den Klinikalltag gefunden.

Christina Thirlwell vom UCL Cancer Institute in London ging auf den Nachweis zirkulierender Tumorzellen und zirkulierender DNA in Blutproben ein. Beide Verfahren konnten dabei einen direkten Zusammenhang mit der Zeit bis zum Auftreten eines Tumorprogresses nachweisen. (Sie ist kürzer bei Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen.)

Forschungsergebnisse aus der nuklearmedizinischen Bildgebung

Im Parallel-Plenum zum Thema „Fortschritte im Bereich der Behandlung pankreatischer NET“ ging **Prof. Wild** (Nuklearmedizin Basel, Schweiz) zunächst auf das Problem

der adäquaten Bildgebung beim NET der Bauchspeicheldrüse und insbesondere beim Insulinom ein. Anders als bei den meisten NET der Bauchspeicheldrüse können nur ca. 60 % der Insulinome mit den Somatostatinrezeptor-basierten Verfahren nachgewiesen werden. Das neue Verfahren der GLP-1-Rezeptor-PET weist beim Insulinom eine Sensitivität von 95 % auf und wird deshalb von Prof. Wild beim Insulinom empfohlen. Ein Problem ist, dass diese Bildgebung nur in sehr wenigen Zentren verfügbar ist.

Im Anschluss hieran schildert der Vortragende die Bedeutung der Somatostatin-Rezeptor-Subtyp-2 (SSTR2)-Antagonisten (das heißt Stoffe, die an den Somatostatin-Rezeptor binden, aber anders als die Somatostatin-Analoga oder die bisher in der Bildgebung verwendeten Agonisten nicht in die Zelle aufgenommen werden). Es ist bereits bekannt, dass SSTR2-Rezeptor-Antagonisten gegenüber Agonisten eine größere Bindungsstärke zeigen. Dieses Wissen legt die Theorie nahe, dass durch Verwendung von Antagonisten statt von Agonisten die Bildgebung und Therapie verbessert werden kann. Hierzu stellte Prof. Wild Studienergebnisse vor, bei denen das PET/CT mit einem Antagonisten mit den Ergebnissen der ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT verglichen wurden. Im Vergleich mit ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT zeigten sich aber bei der Bildgebung mit dem Antagonisten (⁶⁸Ga-OPS202) eine geringere Tracer-Anreicherung in der gesunden Leber, dem Pankreas und dem Verdauungstrakt bei gleicher Aufnahme in den Tumorerden. Durch Verwendung von ⁶⁸Ga-OPS202 konnte also der Kontrast erhöht werden und es konnten

auch mehr Leberherde nachgewiesen werden.

Vergleich von chirurgischen Verfahren bei Operationen an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Frau Dr. van Dijkum (Chirurgie, Amsterdam, Niederlande) verglich in ihrem Vortrag die Vor- und Nachteile einer offenen Resektion (Resektion = chirurgische Entfernung) gegenüber einer laparoskopischen („Schlüssellochtechnik“) Entfernung eines Pankreas-NET in Abhängigkeit von dessen Lokalisation im Pankreaskopf oder Pankreasschwanz. Sie berichtete, dass die Indikation (die Begründung für den Eingriff) unabhängig von dem gewählten Verfahren die gleiche ist.

Zunächst ging die Vortragende auf die Pankreasschwanz-Resektion ein. Hier berichtete sie, dass es seitens ENETS keine Empfehlung im Hinblick auf eine Milzentfernung oder Erhaltung der Milz gibt. Durch die OP-Technik mit Erhaltung der Milz kann verglichen mit anderen OP-Techniken das Komplikationsrisiko gesenkt werden.

Im Vergleich zu einer offenen OP ist zwar bei einer laparoskopischen Resektion die Krankenhausverweildauer kürzer, bezüglich der Komplikationsrate existieren aber keine Unterschiede. Im Moment wird in den Niederlanden die LEOPARD-1-Studie zum Vergleich der offenen gegenüber der laparoskopischen Pankreasschwanz-Resektion durchgeführt.

Im Anschluss ging Frau van Dijkum auf die Pankreaskopf-Resektion

ein. Hier schilderte sie, dass nur seitens NANETS (Nordamerikanische Ärztegesellschaft) eine Empfehlung im Hinblick auf die Operationstechnik existiert. Gemäß den NANETS-Richtlinien ist beim NET der Bauchspeicheldrüse eine Enukleation (ein „Herausschälen“ des Tumors) einer Pankreaskopf-Entfernung vorzuziehen. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind allerdings MEN-1-Tumore und Gastrinome.

Vergleicht man die offene mit der laparoskopischen Pankreaskopf-Resektion, so zeigt sich ebenfalls kein Unterschied im Hinblick auf Komplikationsrate und Überleben. Bei der „Schlüsselloch-Operation“ sind allerdings sowohl die OP-Dauer als auch die Kosten deutlich höher. Ab März 2016 ist in den Niederlanden die Durchführung der LEOPARD-2-Studie zum Vergleich der offenen gegenüber der laparoskopischen Pankreaskopf-Resektion geplant.

Medikamentöse Therapien

Medikamente zur Behandlung von NET der Bauchspeicheldrüse

Frau Prof. Garcia-Carbonero (Onkologie, Madrid, Spanien) ging in ihrem Vortrag ein auf den aktuellen Wissensstand im Hinblick auf die medikamentöse Therapie der pankreatischen NET entlang ausgewählter Studien, die im Folgenden genannt sind.

In 2015 gab es folgende relevante neue Studien:

- CALGB 80701: Vergleich von Everolimus mit Everolimus + Bevacizumab (Antikörper gegen einen Wuchsstoff, der die Gefäßneubildung steigert)

- Unter Everolimus + Bevacizumab zeigte sich ein Anstieg der objektiven Ansprechrate (ORR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS; entspricht der Zeit vom Therapiebeginn bis zum erstmaligen erneuten Nachweis eines Tumorwachstums).

- Leider kam es unter der Kombination aber auch zu einem drastischen Anstieg von Nebenwirkungen, wobei hier insbesondere die arterielle Hypertonie einhergehend mit sogenannten hypertensiven Krisen (akuter, sehr hoher Blutdruckanstieg) zu nennen sind.

- COOPERATE 2: Vergleich von Everolimus mit Everolimus + Pasireotid

- In der Gruppe, die mit der Kombination aus Everolimus + Pasireotid behandelt wurde, zeigte sich eine Zunahme der Patienten mit partiellem, also teilweisem Ansprechen (PR), aber keine Verlängerung der Zeit bis zum Tumorprogress (erneutes Tumorwachstum).

- Leider kam es unter der Kombination aber auch zu einem Anstieg von Nebenwirkungen, vor allem Diabetes.

- CBEZ235Z2401: Vergleich von Everolimus mit BEZ235 (PI3K und mTOR-Hemmer)

- Diese Studie wurde nach Aufnahme von 62 Patienten vorzeitig abgebrochen, da sich in der mit BEZ235 behandelten Gruppe kein Vorteil, aber eine sehr hohe Anzahl von Nebenwirkungen zeigte.

In 2016 sind folgende Studien in der Durchführung:

- ECOG: Vergleich von Temozolomid mit oder ohne Capecitabine

- OCCLURANDOM: Vergleich von Lutathera (¹⁷⁷-Lu-markiertes Somatostatin-Analogon) mit Tyrosinkinase-Hemmer
- REMINET: Vergleich von Lanreotid mit Placebo (Scheinmedikament) als Erhaltungstherapie nach einer Behandlung mit Chemotherapie oder einem der molekular-zielgerichteten Medikamenten (mTOR-Hemmer bzw. Tyrosinkinase-Hemmer)
- SEQTOR: Cross-over-Studie, in der verglichen wird, ob es eine Rolle spielt, in welcher Reihenfolge man Everolimus bzw. Chemotherapie mit Streptozotocin + 5-FU gibt

Zusammenfassend stellte die Vortragende fest, dass gemäß der aktuellen Studienlage Lanreotid beim pNET (NET des Pankreas) zwar mit 5 % eine niedrige Ansprechrate nach RECIST (internationale Kriterien für das Therapieansprechen) hat, es aber das progressionsfreie Überleben verlängert. Ob diese Substanz eine Auswirkung auf die Gesamtüberlebenszeit hat, ist unklar.

Der Tyrosinkinase-Hemmer führt zu einer mit 9 % etwas höheren Ansprechrate und zeigt ebenfalls eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens beim pNET. Zudem gibt es Daten, die eine Verlängerung der gesamten Überlebenszeit nahelegen, dies muss aber noch weiter erforscht werden.

Everolimus zeigt, ebenso wie Lanreotid, mit 5 % eine niedrige Ansprechrate nach RECIST, verlängert aber ebenfalls das progressionsfreie Überleben. Auch bei dieser Substanz ist es unklar, ob sie eine Auswirkung auf die Überlebenszeit hat. Die Kombination aus Everolimus

und Pasireotid zeigt mit 20 % zwar ein gutes Ansprechen nach RECIST, verlängert aber nicht das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Bei Kombination von Everolimus und Bevacizumab sieht man mit 31 % ein hohes Ansprechen nach RECIST und es gibt Daten, die vermuten lassen, dass es zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens kommt. Man muss aber bedenken, dass diese Kombination sehr nebenwirkungsreich ist.

Für die Streptozotocin-basierte Chemotherapie werden die Raten für das Ansprechen nach RECIST mit 6 bis 69 % angegeben und fallen somit je nach Autor sehr unterschiedlich aus. Es gibt allerdings Daten, die zeigen, dass es unter einer Chemotherapie mit Streptozotocin + Doxorubicin zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens kommt. Auch für die nebenwirkungsärmere Kombination von Streptozotocin + 5-FU lassen aktuelle Daten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit vermuten, dies muss aber ebenso wie die Wirkung auf das Gesamtüberleben von Streptozotocin alleine weiter erforscht werden.

Für die Temozolomid-basierte Chemotherapie existieren insgesamt nur sehr wenige Daten, die aber teilweise auf eine sehr hohe Ansprechrate hinweisen.

Medikament zur Behandlung von Magen-NET Typ 1

Dr. Boyce (Großbritannien) hat Daten zu dem Medikament Netazepide, einem Gastrin/CCK2-Rezeptor-Antagonisten beim Magen-NET Typ 1 vorgestellt.

Dieses neue Medikament senkt die Säureausschüttung im Magen dosisabhängig. In einer kleinen

Studie über 12 bzw. 52 Wochen zeigte sich eine rückläufige Größe und Zahl der Magen-NET Typ 1. Allerdings kam es bei der 12-Wochen-Studie nach Pausierung des Medikamentes, welches gespritzt werden muss, zu einer erneuten Zunahme an Zahl und Größe der NET. Dennoch schloss Dr. Boyce aus seinen Ergebnissen, dass Netazepide eine Alternative zur endoskopischen Therapie des Magen NET sein könnte.

Nuklearmedizin: PET-Bildgebung und PRRT

Am Nachmittag ging es dann ebenfalls mit zwei Parallelveranstaltungen weiter, die ihr Augenmerk entweder auf die Grundlagenforschung legten oder aber die klinische Behandlung von NET.

PET-Bildgebungen bei Lungen-NET und Paragangliom

Im klinischen Teil wurde dabei zunächst von **Dr. Papaxoinis** (Großbritannien) eine Studie zum Thema FDG-PET/CT vor einer Operation bei Patienten mit Lungen-NET vorgestellt. Beim FDG-PET/CT geht es grundsätzlich um die Analyse des Umsatzes von radioaktiv versetzter Glukose (Zucker) im Tumorgewebe, da in Tumorgewebe ein deutlich höherer Stoffwechsel/Umsatz herrscht als in normalem Gewebe. Die maximale Aufnahme im Gewebe wird dabei auch als SUVmax bezeichnet. In dieser 128 Patienten umfassenden Studie konnte gezeigt werden, dass Lungen-NET mit positivem FDG/PET einen höheren Ki67-Wert hatten und ein hoher SUVmax mit einem schlechteren

Überleben und häufigerem Tumorrezidiv einhergeht.

Dr. Kämmerer aus Bad Berka betonte anschließend basierend auf Daten der eigenen Klinik die Bedeutung Gallium-basierter PET/CTs zur Diagnostik von Paragangliomen und konnte zudem nachweisen, dass im Bereich der Tumorgefäße eine vermehrte Expression von zwei Rezeptoren, dem sogenannten CXCR4- und dem Endothelin-Rezeptor, nachgewiesen werden konnte. Diese beiden Rezeptoren könnten in Zukunft eventuell weitere Angriffspunkte für Therapien nach Versagen von SSA und PRRT sein.

Absetzen von Somatostatin-Analoga vor einer DOTA-PET-Untersuchung – ja oder nein?

Frau Aalbersberg aus den Niederlanden stellte eine Studie zum Thema der Beeinflussung des Ga-DOTATATE-PET/CTs durch die Gabe des Somatostatin-Analogons Lanreotid vor. Hier wurde ein PET/CT durchgeführt, dann das Lanreotid verabreicht und einen Tag später ein erneutes PET/CT gemacht. Interessanterweise hatte das keinerlei Einfluss auf die Bildqualität. Im Gegenteil, lediglich Milz und Schilddrüse zeigten eine etwas geringere Aufnahme. Die Studie ist noch nicht beendet, aber grundsätzlich wird die Notwendigkeit einer Pausierung der Therapie mit Somatostatin-Analoga zum Zwecke der Bildgebung kritisch hinterfragt werden müssen.

Neues zur Radiorezeptor-Therapie (PRRT)

Am Nachmittag ging es primär um das Thema Radiorezeptor-Therapie (PRRT). Zunächst wurden hier Da-

ten von **Prof. Baum** aus Bad Berka vorgestellt. Interessant war hier neben der guten Wirksamkeit mit einem progressionsfreien Überleben von 28 Monaten bei erstmaliger Anwendung, die weiterhin gute Wirksamkeit (PFS von 11 Monaten) bei erneuter Anwendung nach einem Progress der Erkrankung. Auch die Rate an Nebenwirkungen war erstaunlich niedrig, wobei einschränkend eingeräumt werden muss, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt.

Im Weiteren wurden PRRT und die medikamentöse Therapie durch **Prof. Öberg** (Uppsala, Schweden) und Prof. Baum verglichen. Letztlich kamen jedoch beide zu dem Schluss, dass Somatostatin-Analoga (Octreotid und Lanreotid) bei niedrigproliferativen (langsam wachsenden) Tumoren auch basierend auf der aktuellen ENETS-Richtlinie weiterhin die Therapie der Wahl sind, jedoch bei hoher Tumorlast auch dank der guten Ergebnisse der NETTER-Studie ein früher Einsatz der PRRT diskutiert werden kann.

Zum Abschluss der nachmittäglichen „Nuklearmedizin-Sitzung“ stellte **Rodney Hicks** aus Australien einige interessante Ansätze vor zum Thema der Kombination von PRRT mit sogenannten Chemo-Sensitizern, also mit Chemotherapeutika, die die Wirkung der Strahlung der PRRT synergistisch verstärken. Hierzu gibt es bereits einige erste Pilotstudien mit sehr gutem Ansprechen. Zur weiteren Evaluation der Wirksamkeit ist in Australien nun eine große randomisierte und kontrollierte Studie zum Vergleich von PRRT alleine gegen PRRT in Kombination mit einer



Prof. Hicks (Australien) stellt erste Ergebnisse zur Kombination von PRRT mit Chemotherapie dar.

Chemotherapie (Temozolomid und Capecitabine) geplant.

Den Abschluss des ersten Tages lieferte **Prof. Mäcke** aus Freiburg. Traditionell werden in der nuklearmedizinischen Bildgebung oder auch bei der PRRT sogenannte Agonisten eingesetzt. Das sind Substanzen, die von der Zelle nach Innen ins Zellinnere geholt werden unter der Prämisse, auf diese Weise eine besonders hohe Strahlung auf die Zellen zu erreichen. Erste Pilotstudien haben jedoch ergeben, dass Antagonisten im Vergleich zu den Agonisten eine deutlich bessere Wirksamkeit ermöglichen könnten und vor allem in der Bildgebung eine bessere Abgrenzung gegenüber gesundem Gewebe bieten. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind geplant (siehe hierzu auch zum Vortrag von Prof. Wild auf S. 57).

Seltene Neuroendokrine Karzinome außerhalb der Lunge

Dr. van der Zwan (Niederlande) stellte in seinem Vortrag die Daten des niederländischen Krebsregisters zum Thema „Neuroendokrine Karzinome mit Primärtumor außerhalb der Lunge“ vor. Interessant war in dieser rein epidemiologischen Studie vor allem, dass die häufigste Lokalisation des Primärtumors die Blase war.

Schwerpunkt Chirurgie: Pro- und Contra-Diskussionen

Der zweite Tag startete mit zwei chirurgischen Themen, bei denen sich die Referenten jeweils eine Pro- und Contra-Diskussion lieferten.

Lebertransplantation?

Prof. Mazaferro (Mailand, Italien) argumentierte für den Einsatz der Lebertransplantation bei NET. Er führte aus, dass der Vorteil einer Lebertransplantation früher nur sehr gering gewesen sei, weil diese nur bei sehr fortgeschrittener Lebermetastasierung und Versagen anderer Behandlungen eingesetzt wurde. Bei kritischer Auswahl der Patienten (nur G1 und G2, Tumorlast in der Leber < 50 %, keine Tumorabsiedlungen außerhalb der Leber, mindestens 6 Monate stabiler Krankheitsverlauf, Alter < 65 Jahre) sei aber das Überleben nach Lebertransplantation deutlich besser als bei medikamentöser Therapie. Daten aus seiner eigenen Klinik wurden präsentiert, bei denen gerade im Langzeitverlauf nach 10 Jahren der Vorteil gegenüber konservativer Therapie bestand.



Prof. Kianmanesh (Frankreich, links) und Prof. Poston (Großbritannien, rechts) nach ihrer Kontroverse zur Primärtumoroperation bei metastasierten NET des Dünndarmes

Dr. Pascher (Berlin, Deutschland) argumentierte gegen die Lebertransplantation. Es gäbe keine Patientengruppe, für die der Vorteil der Lebertransplantation wirklich bewiesen wäre, diejenigen, die die besten Daten liefern, seien auch diejenigen, bei denen es fraglich ist, ob sie eine Lebertransplantation benötigen. Es gäbe kaum eine Chance der Heilung durch die Lebertransplantation (die meisten Patienten bekommen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv), die Kriterien zur Patientenauswahl müssten auch in Hinblick auf die geringe Zahl von zur Verfügung stehenden Organen kritisch überprüft werden.

Resektion des Dünndarm-Primärtumors bei vorhandener Metastasierung?

Bei der zweiten Pro- und Contra-Diskussion ging es um die Resektion des Dünndarm-Primärtumors, wenn bereits eine nicht resektable (nicht chirurgisch entfernbare) Metastasierung vorliegt.

Prof. Poston (Großbritannien) vertrat die Ansicht, dass auf alle Fälle eine Primärtumorresektion in einem Zentrum geplant durchgeführt werden sollte. Dies sei wichtig, um zu verhindern, dass sonst möglicher-

weise bei einem Darmverschluss notfallmäßig durch unerfahrene Chirurgen und Narkoseärzte eine eigentlich anspruchsvolle Operation dann mit fraglichem Ergebnis erfolgt.

Dagegen hielt **Prof. Kianmanesh** (Frankreich), dass es keine einzige prospektive Studie gibt, die belegt, dass ein asymptomatischer Patient bei Vorhandensein einer nicht resektablen Metastasierung von einer prophylaktischen Operation profitiert. Er schlägt die Durchführung einer solchen Studie vor (siehe Abb. 1 auf S. 62 sowie der Beitrag von Prof. Falconi auf S. 63).

Schwerpunkt: Aggressiv wachsende neuroendokrine Tumoren

Unterscheidung zwischen NET G3 und NEC G3: Klassifikation und Behandlung

Am späten Vormittag wurde dann als Schwerpunkt die Problematik bei der Einteilung von neuroendokrinen Tumoren mit hoher Proliferationsrate aufgegriffen. **Prof. Tang** (New York, USA) wies auf das unterschiedliche Verhalten von Tumoren

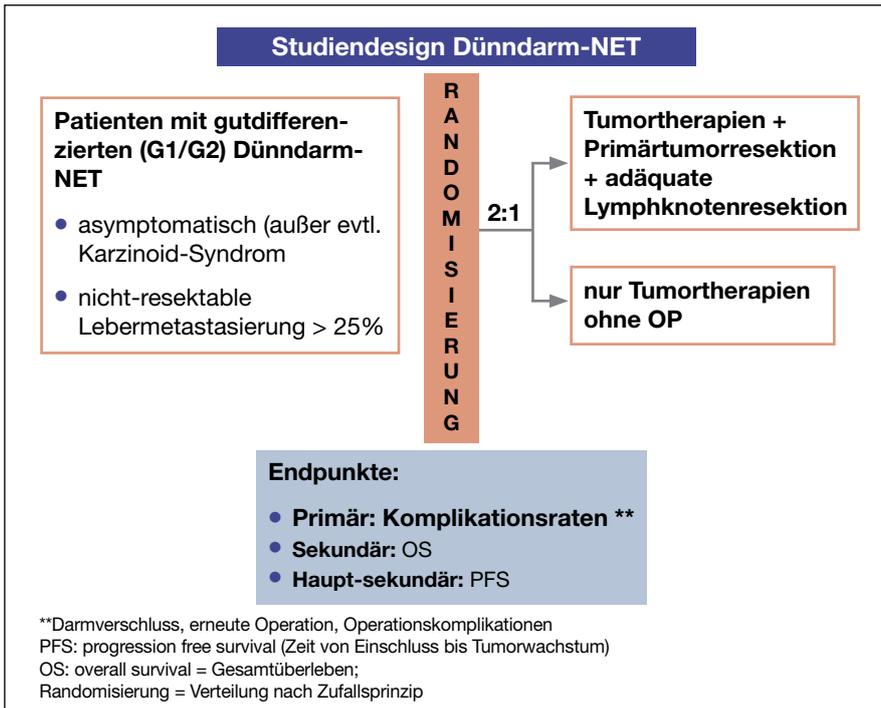


Abb. 1: Studienschema

in der Gruppe der Neuroendokrinen Neoplasien G3 hin. Gerade solche mit einer erhaltenen guten Differenzierung (die sogenannten (NET G3) verhalten sich biologisch und klinisch oft wesentlich weniger aggressiv als die in der Nomenklatur bekannten Neuroendokrinen Karzinome (NEC G3). Deswegen sollte von den Pathologen nicht nur die Proliferationsrate (Ki67-Wert) bestimmt werden, sondern auch die Differenzierung beurteilt werden.

Das Therapie-Management der G3-Gruppe wurde von **Prof. Sorbye** (Bergen, Norwegen) dargestellt. Gerade bei Patienten mit einem NET G3 oder einer niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit kann eine nicht-Platin-basierte Chemotherapie, beispielsweise mit Temozolomid und Capecitabine, der üblichen Chemotherapie überlegen sein. In Skandinavien soll in einer Studie die Wirksamkeit von niedrigdosiertem Everolimus in Kombination mit der Chemotherapie Temo-

zolomid + Capecitabine untersucht werden. Parallel prüfen mehrere Zentren in Deutschland im Rahmen der sogenannten EVINEC-Studie aktuell den Einsatz von Everolimus nach Progress unter einer Platin-basierten Chemotherapie.

Neuroendokrine Tumoren der Lunge unterschiedlich behandeln

Pulmonal wird zwischen den Typischen und Atypischen Karzinoide (TC und AC) unterschieden. Aufgabe von **Prof. Baudin** aus Frankreich war es, hier die Unterschiede zum kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) aufzuzeigen. Bezüglich der Therapie gibt es klare Unterschiede. So wirken Everolimus und Somatostatin-Analoga beim SCLC nicht, gleichzeitig sind Platin-basierte Chemotherapien bei gut differenzierten Lungen-NET wenig wirksam. Gemeinsamkeiten gibt es lediglich bei schnell wachsenden AC, hier kann jeweils Dacarbazin

bzw. Temozolomid wirksam sein oder bei raschem Progress eventuell auch eine Platin-haltige Chemotherapie.

Schwerpunkt: Molekularzielgerichtete Therapien

Mittags standen dann die molekularzielgerichteten Therapien im Vordergrund.

Prof. Capdevila aus Spanien berichtete zunächst über Neuheiten im Bereich der Angiogenese-Hemmer (Hemmer der Gefäßneubildung des Tumors). Neben dem seit 2011 für pankreatische NET verfügbaren Tyrosinkinase-Hemmer gibt es zahlreiche neue Studien. Die ersten Ergebnisse der sogenannten SWOG-Studie (Vergleich von Interferon + Octreotid mit Bevacizumab + Octreotid) zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede im PFS (progressionsfreies Überleben). Weitere Studien, wie z. B. die SUNLAND-Studie, zielen unter anderem auf die Kombination des Tyrosinkinase-Hemmers + Lanreotid gegen Lanreotid alleine bei NET des Dünndarmes ab. Auch neue Medikamente dieser Gruppe (Nintedanib und Lenvatinib) sollen in kleinen Studien bei NET untersucht werden.

Ergänzend hierzu berichtete **Frau Prof. Pavel** (Charité Berlin) über die Entwicklung von Medikamenten im Bereich des mTOR-Signalweges. Mit Everolimus steht hier seit den Ergebnissen der RADIANT-3- und RADIANT-4-Studien für alle NET des Verdauungsbereichs und der Lunge ein wirksames Mittel zur Verfügung. Dabei zeigen Untersuchungen an

Tumorproben, dass dieser Signalweg eher bei den NET der Bauchspeicheldrüse und der Lunge als bei denen des Dünndarmes aktiviert ist. Probleme gibt es hier im Bereich der Nebenwirkungen (unter anderem Stomatitis = Mundschleimhautentzündung) und der begrenzten Dauer des Therapieerfolges (Auftreten von Resistenzen; die Mechanismen hiervon müssen noch genauer untersucht werden).

Interessanterweise zeigte sich in einer Untersuchung, die verschiedene Studien (auch bei anderen Tumoren) mit Everolimus zusammenfasste, dass bei Patienten, die innerhalb von 8 Wochen eine Stomatitis entwickelten, das Ansprechen besser war.

Aktuelle Studien mit Everolimus wurden vorgestellt, unter anderem die SEQTOR-Studie, die erstmalig die Frage der richtigen Therapiesequenz bei NET der Bauchspeicheldrüse klären soll, das heißt, ob erst Chemotherapie und dann bei Versagen Everolimus oder besser in umgekehrter Reihenfolge.

Geplante und jüngst veröffentlichte Studien

Prof. Falconi (Italien) und Prof. Kianmanesh (Frankreich) stellten anschließend zwei im Rahmen der ENETS-Förderung geplante chirurgische Studien vor:

Die erste soll bei asymptomatischen Patienten mit kleinen NET der Bauchspeicheldrüse (< 2 cm) das „watch and wait“-Verfahren (beobachtende Kontrolle) mit der primären chirurgischen Entfernung vergleichen.

Die zweite Studie soll untersuchen, ob bei Patienten mit metastasierten



Frau Prof. Pavel stellt den Stellenwert von Everolimus dar.

Dünndarmtumoren ohne Bauchschmerz durch den Ausgangsherd eine Entfernung des Primärtumors in Kombination mit einer medikamentösen Therapie im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie von Vorteil ist (siehe Studienschema Abb.1, S. 62).

Aktualisierte Ergebnisse einiger kürzlich veröffentlichter Therapiestudien

Im Nachmittagsprogramm wurden die aktualisierten Ergebnisse einiger Therapiestudien beleuchtet.

Prof. Strosberg (USA) stellte die Ergebnisse der NETTER-1-Studie vor. Sie belegt bei Patienten mit fortschreitendem G1- oder G2-NET des Dünndarms die ausgezeichnete Wirkung der Kombination einer Radiorezeptor-Therapie (PRRT) und Octreotid im Vergleich zur alleinigen hoch dosierten Octreotid-Gabe. Die progressionsfreie Zeit ist deutlich verlängert bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen der PRRT. Der Stellenwert der PRRT soll auch in einer geplanten Studie zum direkten Vergleich mit Everolimus bei NET der Bauchspeicheldrüse wei-



Prof. Falconi übernimmt den Vorsitz der ENETS.

ter untersucht werden (COMPETE-Studie).

Prof. Hörsch (Bad Berka) präsentierte die guten Ergebnisse der TELESTAR-Studie bei Patienten mit therapierefraktärem Karzinoid-Syndrom unter Therapie mit Somatostatin-Analoga (SSA), also bei Patienten, deren Karzinoid-Syndrom durch die Behandlung mit SSA nicht hinreichend kontrollierbar ist. Die Studie demonstrierte die Wirksamkeit von Telotristat Etiprate hinsichtlich der Verringerung der Anzahl der Durchfälle. Leider konnte kein signifikanter Effekt auf die Flush- oder Schmerzsymptomatik nachgewiesen werden. Empirischen Beobachtungen zufolge scheint laut Prof. Hörsch das Medikament bei einzelnen Patienten jedoch auch hier zu helfen.

Ähnlich hierzu wurden weitere Subgruppenauswertungen der RADIANT-4-Studie von **Prof. Singh** (Kanada) vorgestellt. Dank der RADIANT-4-Studie gibt es nun eine randomisierte, prospektive Studie, die die Wirksamkeit von Everolimus auch für die gastrointestinalen NET (NET des Verdauungstraktes)

belegt. Insbesondere bei Rektum-NET (NET des Enddarmes) weisen die Ergebnisse auf eine gute Wirkung hin.

Weitere Poster mit Forschungsergebnissen

Die zahlreichen eingereichten Abstracts (Inhaltsangaben wissenschaftlicher Arbeiten) wurden am Nachmittag nochmals von **Prof. Jensen** (USA) gewürdigt und einzelne besonders interessante Poster hervorgehoben.

Abschluss: Zusammenfassung der neuen Erkenntnisse und Übersicht über aktuell laufende Studien

Prof. Rindi (Italien) fasste die neuen Erkenntnisse im Verständnis neuroendokriner Tumore anhand dreier aktueller Publikationen zusammen. Die erste griff nochmals die Thematik NET G3 (Neuroendo-

kriner Tumor) oder NEC G3 (Neuroendokrines Karzinom) auf, in der nach einer pathologischen Einteilung aufgrund des feingeweblichen Aussehens drei prognostische Gruppen unterschieden wurden. Die zweite führte aus, dass sich der Tumor im zeitlichen Verlauf bezüglich seiner histopathologischen Eigenschaften (unter anderem auch der Proliferationsrate) ändern kann. Die dritte befasste sich mit den genetischen bzw. molekularbiologischen Unterschieden zwischen NET der Bauchspeicheldrüse und des Dünndarmes.

Den Abschluss des diesjährigen ENETS bildete **Dr. Pape** aus Berlin, indem er eine Übersicht über alle aktuell laufenden Studien zum Thema NET lieferte. Interessant ist hier beispielsweise die **SPINET-Studie**, die erstmalig die Wirksamkeit von Somatostatin-Analoga randomisiert prospektiv für Lungen-NET beweisen soll oder die bereits erwähnte **SUNLAND-Studie** (Kombination aus Tyrosinkinase-Hemmer und



Dr. Pape gibt eine Übersicht über laufende Studien.

SSA, französische Studie). Insgesamt können wir uns auf jeden Fall bereits auf viele interessante neue Ergebnisse und Fortschritte im Bereich der NET-Forschung freuen.

Dr. med. Michael Scharf

Dr. med. Vanessa Petry

Dr. med. Anja Rinke

*ENETS-Exzellenzzentrum Marburg
Abteilung für Gastroenterologie*

Expertenforum

„Leben mit Krebs“ - 12. Heidelberger KrebsPatiententag des NCT Heidelberg

NET-Expertenforum mit Thorsten Hallermeier

Bereits zum sechsten Mal war die Regionalgruppe Rhein-Neckar mit einem Informationsstand beim jährlichen Patiententag des NCT Heidelberg vertreten. Durch die Mitarbeit im Qualitätszirkel/Patientenbeirat des NCT ist das Netzwerk *NeT* mit seiner Regionalgruppe Rhein-Neckar ein fester Bestandteil der „selbsthilfefreundlichen“ Aspekte im NCT.

Bei dieser Veranstaltung stellen Experten des NCT neue wissenschaftliche Ansätze aus Diagnose und Therapie verschiedener Krebsarten vor. Jedes Jahr wird auch ein Expertenforum angeboten, bei dem Fachärzte und Patientenvertreter gemeinsam den Besuchern Rede und Antwort stehen. Das Expertenforum ist krankheitsspezifisch aufgeteilt, so dass es kleine Gesprächsgruppen gibt.

Erstmals wurde in diesem Jahr das Thema „Neuroendokrine Tumoren“ im Expertenforum aufgenommen. Ich habe mich als Ansprechpartner von Seiten der Betroffenen angeboten und zusammen mit dem NET-Spezialisten Dr. Apostolidis dieses Forum bestritten.

Da unter den ca. 600 Besuchern nicht viele NET-Patienten an der Veranstaltung teilnahmen, war das NET-Expertenforum leider nur schwach besucht. Trotz allem bin ich froh, ein Teil der aktiven Selbsthilfe im Rhein-Neckar-Kreis zu sein und freue mich, solche Veranstaltungen unterstützen zu können.

Thorsten Hallermeier

Bericht vom 32. Deutschen Krebskongress**„Krebsmedizin heute: präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ“**

Alle zwei Jahre treffen sich in Berlin mehrere tausend Ärzte, um sich über den neuesten Stand der medizinischen Versorgung von Krebspatienten zu informieren. „Krebsmedizin heute: präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ“ lautete das Motto des diesjährigen Deutschen Krebskongresses vom 24. bis 27. Februar 2016.

Prävention, Personalisierung, Präzisierung und Partizipation in der Krebsmedizin

Die Anlehnung an das Konzept der sogenannten P4-Medizin von Leroy Hood (selbst Redner auf dem Kongress) wurde gewählt, „um auf die Bedeutung einer umfassenden Strategie gegen Krebs aufmerksam zu machen“, so die diesjährige Kongresspräsidentin **Prof. Dr. med. Angelika Eggert**. Nach ihren Worten hat die Krebsmedizin in den letzten Jahren vor allem in zwei Bereichen riesige Fortschritte gemacht: einerseits in der molekularen Diagnostik und den sich daraus entwickelnden zielgerichteten Therapien und andererseits auf dem Gebiet der Immuntherapie.

Bei vielen Krebsarten ist man derzeit auf der Suche nach bestimmten Zielstrukturen (Targets, Rezeptoren) auf der Oberfläche von Tumorzellen, um dann Medikamente entwickeln zu können, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip exakt an diese Targets andocken. Sie unterbrechen dann in der Tumorzelle ablaufende Signalkaskaden,



DKK-Präsidentin Prof. Dr. med. Angelika Eggert (links) und Katharina Mellar am Netzwerk-NeT-Stand

die dem Zellwachstum förderlich sind. Von den in diese Richtung laufenden molekularbiologischen und auch gentechnischen Forschungen erhofft man sich weitestgehend individualisierte Behandlungsmöglichkeiten. Den NET-Patienten sind molekular zielgerichtete Therapien, auch als „Targeted Therapies“ bezeichnet, bereits bekannt durch die für die Therapie bestimmter neuroendokriner Tumorentitäten verfügbaren Tyrosinkinase- und mTOR-Hemmer. Auch im NEN-Bereich wird hierzu weiter geforscht.

Auf dem Gebiet der Immuntherapie ist nach unseren Informationen im NEN-Bereich aktuell eine Studie in Planung. Für diese Therapieform sind vor allem die Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu nennen. „Diese Medikamente lösen quasi die Bremse bei den körpereigenen T-Zellen, die vom Tumor an der erfolgreichen

Bekämpfung der Krebszellen gehindert werden, und regen so das Immunsystem an, den Krebs zu attackieren“, informierte Prof. Eggert. Insgesamt sei der Krebskongress ein ausgezeichnetes Forum für die interdisziplinäre Diskussion von Fragen zu neuen diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen. Dies gelte nicht nur unter rein wissenschaftlichem Aspekt, sondern auch hinsichtlich der Umsetzung im klinischen Alltag und mit Blick auf die gesundheitspolitischen Voraussetzungen für eine gute Krebsversorgung. Entsprechend war die sogenannte „Translationale Onkologie“ ein Schwerpunktthema. Dabei ging es z. B. um die molekulare Charakterisierung von Tumorproben durch sogenannte Omics-Technologien, um den Stellenwert von „Liquid Biopsies“ (z. B. zirkulierende Tumorzellen oder genetisches Material von Tumorzellen im Blut), um

präklinische Modelle zur Simulation von Therapieeffizienz, um neue Erkenntnisse zu Mechanismen der Therapieresistenz sowie zur Tumorheterogenität, also zur Verschiedenartigkeit der Absiedlungen eines Tumors bei einem Patienten. Leider mangelt es in Deutschland oftmals an Finanzierungsmodellen für die translationale Forschung (die Forschung an der Schnittstelle zwischen Labor und Klinik) und ebenso für die Forschung auf dem Gebiet der zielgerichteten molekularen Medizin und der zellulären Immuntherapie. All diese Bereiche zielen auf eine personalisierte, eine auf den individuellen Tumor gerichtete Behandlung.

Neben der modernen Präzisionsmedizin und den neuen Behandlungsstrategien der personalisierten Medizin muss aber auch die Krebsprävention im Blick behalten werden. Und es muss darüber nachgedacht werden, „welche Informationen unsere Patienten brauchen, um an der Entscheidung über eine Therapie aktiv teilhaben zu können und sich nach einer Behandlung im Alltag zurechtzufinden“, so Prof. Eggert. Entsprechend wurden die Themen Partizipation (Patientenbeteiligung) und Patientenorientierung intensiv diskutiert. Das Arzt-Patienten-Verhältnis hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend verändert. Der Patient selbst kann und soll aktiv an seiner Genesung mitwirken, ist Teil des Behandlungsteams und wird in die Therapieentscheidungen mit einbezogen.

Zum Schwerpunktthema Prävention wurden auf der Veranstaltung aktuelle Erkenntnisse aus der Präventionsforschung vorgestellt und Maßnahmen aus dem Bereich der

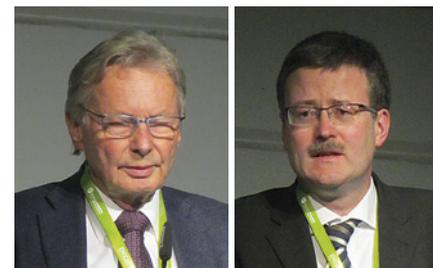
Primärprävention, der Früherkennung und der Prähabilitation, also der gezielten aktiven Vorbereitung auf eine Tumorthherapie, diskutiert. Der Tenor: Angesichts steigender Neuerkrankungszahlen muss in Deutschland deutlich mehr als bislang im Bereich der Prävention getan werden. Eine nachhaltige Änderung des Lebensstils bringt tatsächlich etwas, dafür gibt es mittlerweile Belege. Bei erblich bedingten Krebserkrankungen sind strukturierte und qualitätskontrollierte Konzepte zur risikoadaptierten Prävention nötig.

Neuroendokrine Neoplasien und weitere seltene Tumorentitäten

Die Neuroendokrinen Neoplasien waren, wenn auch in der Vielzahl der thematisierten bösartigen Erkrankungen nicht gerade überrepräsentiert, so doch Programminhalt der Veranstaltung. Gleich am Abend des ersten Kongresstages kamen sie vor im Symposium „Herausforderungen seltener Tumorentitäten“. Hier ging es vor allem auch um die notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit bei seltenen Erkrankungen: „Molekulare Diagnostik seltener Tumorentitäten“, „Therapieoptionen bei seltenen Tumorentitäten“, „Therapieentscheidungen im interdisziplinären Dialog“ und abschließend „Netzwerke onkologischer Zentren bei der Behandlung seltener Tumorentitäten am Beispiel der neuroendokrinen Tumoren“. In diesem abschließenden Vortrag stellte **Prof. Dr. med. B. Wiedenmann**, Berlin, die Netzstruktur der ENETS-Zentren vor. Deren Zertifizierung startete bereits 2011. Inzwischen sind auch außerhalb von Europa Zentren im Entstehen, beispielsweise in Kanada und Australien.

Zeitlich parallel liegend, wurden in einem anderen Raum Forschungsergebnisse zu folgenden Themen diskutiert: **T. Dickenscheid**, Nürnberg, sprach zum Thema „Beurteilung der Behandlungssituation von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) mittels einer retrospektiven Befragung in spezialisierten onkologischen Einrichtungen“ und **Dr. S. Exner**, Berlin, referierte über die „Identifizierung und Validierung von AGTR1 als ein mögliches Anti-Krebs-Target bei Neuroendokrinen Tumoren“.

Am zweiten Kongresstag waren es immerhin drei Symposien, die sich mit den NEN befassten.



Prof. Dr. med.
G. Klöppel

Prof. Dr. med.
C. Auernhammer

Die erste Sitzung, unter Vorsitz von **Prof. Dr. med. R. Arnold**, ehemals Marburg, und **Prof. Dr. med. M. M. Weber**, Mainz, thematisierte einen Schwerpunkt des Kongresses: „Personalisierte Medizin bei Neuroendokrinen Neoplasien“. **Prof. Dr. med. G. Klöppel**, München, betonte die Wichtigkeit einer präzisen Gewebeuntersuchung durch den Pathologen für eine gezielte Behandlung („Von der molekularen Diagnostik zur Therapie“). **Prof. Dr. med. C. Auernhammer**, München, stellte beim Thema „Molekulare Therapie: Welche Therapie für wen?“ Forschungsergebnisse insbesondere zu molekular zielgerichteten Ansätzen – mit dem Ziel einer möglichst individualisierten



Prof. Dr. med.
M. Pavel



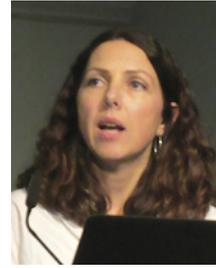
Prof. Dr. med.
S. Ezziddin



Dr. med. A. Rinke



Prof. Dr. med.
D. Hörsch



Prof. Dr. rer. nat.
N. Fischer



Prof. Dr. rer. nat.
S. Riethdorf



Prof. Dr. med.
R. Hofheinz



Dr. med. C. Grohe



Prof. Dr. med.
K. Miller



Prof. Dr. med.
J. Sehouli

Therapie – vor, und **Prof. Dr. med. M. Pavel**, Berlin, unterschied, ebenso wie ihre beiden Vorredner, beim Thema „Management von NEN G3“ zwischen NET G3 und NEC G3. Die NEN G3 zeigen nach klinischer Erfahrung abhängig von ihrem Differenzierungsgrad doch recht unterschiedliches Verhalten, sodass in der Behandlung unterschieden werden sollte zwischen dem gut differenzierten Neuroendokrinen Tumor G3 und dem gering differenzierten Neuroendokrinen Karzinom G3. **Prof. Dr. med. S. Ezziddin**, Homburg, befasste sich in seinem Vortrag „Stellenwert der PRRT: Gibt es prädiktive Marker?“ mit Kriterien für die Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs. **Dr. med. A. Rinke**, Marburg, informierte über „Neue Konzepte in der Behandlung von NET“. Abschließend berichtete **Prof. Dr. med. D. Hörsch**, Bad Berka, in seinem Vortrag zur „Therapie des refraktären Karzinoid-Syndroms“ über die Ergebnisse der Studien mit der Substanz Telotristat Etiprate. Zu dieser Substanz, die die durch das Hormon Serotonin bedingten

Diarrhöen (Durchfälle) beim Karzinoid-Syndrom eindämmen kann, referierte auch **Prof. Dr. med. M. Pavel**, Berlin, im Symposium der Firma IPSEN - überschrieben mit „Aktuelle Daten der Phase-III-Studie beim refraktären NET“. Und **Prof. Dr. med. R. Hofheinz**, Mannheim, erläuterte den „Einfluss der CLARINET-Studie auf die NET-Therapie“. (Wir berichteten in den letzten Ausgaben der DIAGNOSE *NeT* über die Ergebnisse zu den beiden Studien TELESTAR und CLARINET.)

Am Abend dieses Tages stand eine weitere Sitzung auf dem Programm zum Thema: „Interdisziplinäres NET-Symposium“. Unter Vorsitz von **Frau Prof. Dr. med. I. Moll**, Hamburg, und **Prof. Wiedenmann** wurden hier die Seltenen unter den Seltenen thematisiert. Dem Merkelzellkarzinom, einem Neuroendokrinen Karzinom der Haut, galten zwei Vorträge: „Merkelzellpolyomavirus“ von **Prof. Dr. rer. nat. N. Fischer**, Hamburg, und „Detektion und Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen bei Patienten mit Merkelzellkarzi-

nom“ von **PD Dr. rer. nat. S. Riethdorf**, ebenfalls Hamburg. **Prof. Dr. med. C. Grohé**, Berlin, sprach über Bronchopulmonale NET und das neue „Pneu-NET-Register“, **Prof. Dr. med. K. Miller**, Berlin, über Neuroendokrine Neoplasien in der Urologie und **Prof. Dr. med. J. Sehouli**, Berlin, über Neuroendokrine Neoplasien in der Gynäkologie. Alle Referenten betonten die enorme Wichtigkeit der Zusammenarbeit zwischen den Fachbereichen bei der Diagnostik und Therapie gerade von seltenen Neuroendokrinen Neoplasien.

Leider auch hierzu parallel lag ein Vortrag von **F. Mairinger**, Essen, mit dem interessanten Forschungsthema „Investigation of pharmaceutical targets in pulmonary neuroendocrine tumors by massive parallel sequencing and digital gene expressing analysis“ (zur labor- und gentechnischen Erforschung neuer Zielstrukturen für medikamentöse Behandlungsoptionen von Lungen-NET). Auch diese Forschungen lassen die Suche nach einer individualisierten Therapie vermuten!

Katharina Mellar

Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie CLARINET-OLE (OLE = Open Label Extension Studie) der CLARINET-Studie

**Interview mit Univ.-Prof. Markus Raderer,
Klinische Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik Wien**

Auf der Grundlage der Erkenntnisse aus der CLARINET-Studie (wir berichteten in der DIAGNOSENeT) ist Lanreotid das erste Somatostatin-Analogon (SSA), das sowohl zur Antitumorbehandlung von NET der Bauchspeicheldrüse als auch des Mitteldarms zugelassen ist. Dabei konnte seine Wirksamkeit bei Tumoren mit einem Grading von G1 und G2 bei einem Ki-67 Proliferationsindex bis zu 10 % bzw. unabhängig von der Tumorlast der Leber nachgewiesen werden.

Im Anschluss an die CLARINET-(Kern-)Studie sollte die CLARINET-OLE-Studie weitere für den Patienten bzw. die Therapieempfehlung wichtige Fragen beantworten.

Im Interview stellt Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, Wien, die Ergebnisse der CLARINET-OLE vor.

? Die CLARINET-Kernstudie hat gezeigt, dass Lanreotid im Vergleich zu Placebo das progressionsfreie Überleben (PFS = progression free survival; gemeint ist die Zeit zwischen Therapiebeginn und einem erneuten Tumorwachstum) bei fortgeschrittenen gut oder mäßig differenzierten NET des Mitteldarms und der Bauchspeicheldrüse deutlich verbessern kann. Welche Ziele hatte die sich daran anschließende Verlängerungsstudie OLE?

Prof. Raderer: Die OLE-Studie sollte drei wichtige Fragen beantworten:

- Wie lang lässt sich bei Patienten mit stabiler Erkrankung das Fortschreiten des Tumors aufhalten?
- Ist ein Wechsel auf Lanreotid auch für Patienten mit fortschreitender Erkrankung vorteilhaft?
- Wie verträglich ist die Langzeittherapie mit Lanreotid?

Hierzu wurden Patienten mit Lanreotid weiterbehandelt, deren Erkrankung in der CLARINET-Studie unter dem Wirkstoff stabil geblieben war. Ferner wurden Patienten der bisherigen Placebo-Gruppe (Placebo = Scheinmedikament) auf Lanreotid umgestellt, unabhängig davon, ob ihre Erkrankung weiter fortschritt oder nicht.

? Haben sich in der OLE-Studie weitere Nebenwirkungen gezeigt und wie hat sich die Verträglichkeit im Laufe der Zeit entwickelt?

Prof. Raderer: Bei den Patienten, die Lanreotid über die zwei Jahre der Kernstudie hinaus erhielten, zeigten sich keine Hinweise auf unbekannte Nebenwirkungen. Manche Nebenwirkungen nahmen im Laufe der Zeit sogar ab, z. B. Durchfälle. Insgesamt sind SSA eine gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit NET.



Prof. Raderer

? Welchen Eindruck haben sie hinsichtlich der Lebensqualität unter Behandlung?

Prof. Raderer: Meines Wissens kam es durch Nebenwirkungen von Lanreotid bei keinem meiner Patienten bislang zu relevanten Unterbrechungen oder gar einem Abbruch der Therapie. Die Lebensqualität wird unter der Behandlung kaum beeinträchtigt.

? Welche Ergebnisse zeigte die Studienverlängerung bisher hinsichtlich der Wirksamkeit von Lanreotid?

Prof. Raderer: Dank der OLE-Studie lässt sich nun für Lanreotid das sogenannte mediane PFS abschätzen, das heißt der Zeitpunkt, bei dem es bei der Hälfte der Patienten nicht zum Fortschreiten des Tumors gekommen ist. Dieser lag in der Kernstudie im Placebo-Arm bei 18 Monaten, während er in der Lanreotid-Gruppe bis zum Ende der Studie noch nicht erreicht worden war. Die OLE-Daten belegen nun, dass das mediane PFS bei den durchgängig mit Lanreotid behandelten Patienten im statistischen Durchschnitt 32 Monate betrug. Eine weitere Analyse zeigt zudem, dass Patienten des Placebo-Arms, die erst nach dem Fortschreiten der Erkrankung Lanreotid

erhielten, immerhin ein PFS von 14 Monaten erreichten. Lanreotid wirkt daher sowohl bei stabiler als auch bei fortschreitender Erkrankung langfristig gegen das Tumorwachstum.

? *Die OLE-Studie zeigt Wirksamkeit auch bei Patienten mit fortschreitendem Tumorwachstum. Wie bewerten Sie dieses Ergebnis?*

Prof. Raderer: Da man aus der CLARINET-Kernstudie bisher nur den Nutzen von Lanreotid bei stabiler Erkrankung ableiten konnte, ist dies für die klinische Praxis ein erfreuliches Signal. Aufgrund der Ergebnisse melden sich zunehmend Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung, denen man auf Basis dieser Daten eine solche Therapie uneingeschränkt empfehlen kann.

? *Patienten mit noch stabiler Tumorerkrankung profitieren deutlicher von der Behandlung mit Lanreotid als solche, bei denen die Erkrankung in der Zwischenzeit fortschritt. Bedeutet dies, dass Lanreotid möglichst früh eingesetzt werden sollte, ohne vorherige „Watch-and-wait“-Strategie (beobachtendes Abwarten)?*

Prof. Raderer: Weder die CLARINET-Kernstudie noch die OLE-Studie verfolgten diese Fragestellung. Tatsache ist jedoch, dass bei Patienten mit stabiler Erkrankung ein medianes PFS von 32 Monaten ohne Einbußen in der Lebensqualität erreicht werden kann. Die Möglichkeit eines solch frühen Einsatzes von Lanreotid muss mit den Betroffenen vor Therapiebeginn diskutiert werden. Meines Erachtens sprechen die vorliegenden Daten aber für ein solches Vorgehen.

*Das Interview führte
Dr. Brigitte Muskalla*



Termine zum Vormerken:

Hallenser NET-Tag

Termin: 10. September 2016
Ort: Uniklinik Halle/Saale

Eröffnung der Regionalgruppe Göttingen

Termin: 02. September 2016
Ort: Uniklinik Göttingen

NET-Tag Göttingen

Termin: 12. November 2016
Ort: Uniklinik Göttingen

NET-Tag Nürnberg

Termin: voraussichtlich Ende
November/Anfang Dezember
Ort: Nürnberg, Klinikum Nord

Nähere Informationen erhalten Sie rechtzeitig auf unserer Internetseite www.netzwerk-net.de.

Klinische Prüfungen – Teilnahme ja oder nein?

Auf einer gemeinsamen Veranstaltung der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) und des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa/vfa bio) am 28. Januar 2016 in Berlin tauschten sich Wissenschaftler und Patientenvertreter über Erfahrungen bei der Teilnahme an klinischen Studien aus. Die Vorsitzende des Netzwerks *NeT*, Katharina Mellar, war dabei.

ACHSE-Vorsitzender **Dr. Andreas Reimann** stellte in seiner Begrüßung klar: Menschen mit seltenen Erkrankungen brauchen neue Therapieoptionen. Für deren Zulassung sind klinische Studien eine Voraussetzung. Allerdings müssen bei klinischen Studien die Präferenzen der Patienten beachtet werden. Um Studien erfolgreich zu gestalten, sei eine enge Zusammenarbeit von Ärzten, Patienten und Sponsoren erforderlich.

Wie funktionieren klinische Studien?

Dr. Thorsten Ruppert, vfa, erläuterte den Ablauf klinischer Prüfungen. Es gehe dabei von der Genehmigung des Prüfplans durch die Zulassungsbehörden über die Testung in der Regel mit gesunden Probanden (nicht so bei Krebsmedikamenten) in der Phase I bis zur Phase II, in der die Verträglichkeit der Substanz mit wenigen Kranken geprüft werde. Darauf folge mit der Phase III eine randomisierte (die Gruppenzuteilung erfolgt nach dem Zufallsprinzip), doppelblinde (weder Arzt noch Patient wissen, welcher Gruppe der Patient zugeteilt ist) klinische Studie mit vielen Kranken zur Prüfung von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

(Ergänzung unserer Redaktion: Im Falle von Erkrankungen wie z. B. den Neuroendokrinen Neoplasien beinhaltet die randomisierte Phase-III-Studie typischerweise den Vergleich zur bisherigen Standardtherapie oder – falls es keine gibt – den Vergleich mit Placebo, um die (bessere) Wirksamkeit zu belegen.) Grundsätzlich würden sowohl die Zulassungsbehörden als auch die Ethikkommissionen das Nutzen-Risiko-Verhältnis genau abwägen. Die Studienteilnahme sei immer freiwillig und erfolge nur nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information.

Keine Studie ohne Zustimmung der Ethikkommission

Der Vorsitzende des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen, **Prof. Dr. Jörg Hasford**, beleuchtete die Arbeit der Ethikkommissionen in klinischen Prüfungen. Alle klinischen Studien benötigten eine „zustimmende Bewertung“ durch das zuständige Gremium. Die Verfahrensabläufe seien im Arzneimittelgesetz detailliert geregelt, die Entscheidungsspielräume für die Kommissionen seien eng begrenzt. Ihre Aufgabe sei es, Prüfplan und Nutzen-Risiko-Bewertung, die Aufklärungsunterlagen, die Qualifikation der Prüfer und die Eignung der Ärzte sowie die Versicherungen zu kontrollieren. Vor einer neuen Aufgabe stünden die Ethikkommissionen durch die EU-Verordnung von 2014, die vorsieht, die Position von Patientenverbänden in den Stellungnahmen der Ethikkommissionen zu berücksichtigen. Insgesamt, so der Medizinethiker, „ist das erreichte Schutzniveau für die Teilnehmer an klinischen Prüfungen in Deutschland meines Erachtens sehr hoch.“

Spagat zwischen der Arzt- und Forscher-Rolle

Als Mediziner, der sich an klinischen Prüfungen beteiligt, habe man zwei Rollen, sagte **Dr. Hans Klose**, Lungenfacharzt vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf: „Man ist zum einen Arzt seines Patienten und will ihm bestmöglich helfen, zum anderen ist man Forscher und will die Entwicklung voranbringen.“ Der Arzt habe die Aufgabe, die richtigen Patienten für eine Prüfung auszuwählen, sie ausführlich zu informieren und sie während der Studie intensiv zu betreuen. Gleichzeitig gebe es eine Menge an Dokumentationsvorgaben, die beteiligte Mediziner zu erfüllen hätten. Entscheidend für das Arzt-Patienten-Verhältnis ist aus Sicht von Dr. Klose die Ehrlichkeit. „Wir machen Studien, weil wir nicht sicher wissen, welche Wirkung das Medikament hat und welche Nebenwirkungen“, so Klose.

Genauere Abwägung des persönlichen Nutzens und Risikos

Dr. Jutta Bend, Mukoviszidose Institut, verwies darauf, dass es für Teilnehmer von Studien Rechte und Pflichten gebe. Zu den Rechten gehörten eine ausführliche Aufklärung und Information, die Einhaltung des Datenschutzes, eine Versicherung und eine intensive Betreuung durch den Arzt. Ein Proband könne jederzeit seine Einwilligungserklärung zurücknehmen. Wenn ein Patient sich für eine Teilnahme entscheide, müsse er Kontrolltermine regelmäßig wahrnehmen und weitere studienspezifische Anforderungen erfüllen. Nutzen und Risiken sollten Teilnehmer gründlich abwägen. Eine Studie beinhalte

eine intensivere Betreuung sowie die Chance auf eine verbesserte Therapieoption. Dagegen zu stellen seien der persönliche Aufwand, der mit einer Teilnahme verbunden ist, sowie die möglichen Nebenwirkungen, die ein neues Medikament haben kann.

Wozu dienen Endpunkte?

Endpunkte dienen in klinischen Prüfungen laut **Dr. Kristian Löbner**, Medizinischer Direktor bei MSD, dazu, die Frage zu beantworten, was durch die neue Therapie verbessert wird. Kurz gesagt: Sie sind das Studienziel. Endpunkte sollten so gut wie möglich das Krankheitsgeschehen repräsentieren. Da dieses mehrere Facetten aufweise, müsse man sich für eine entscheiden. Löbner differenzierte zwischen harten und weichen Endpunkten. Laborergebnisse wie beispielsweise Cholesterinwerte gelten beispielsweise als weiche, sie werden auch Surrogate genannt. Weitere Endpunkte können sein: die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, die Besserung der Krankheitssituation sowie das Überleben. Letzteres sei der härteste Endpunkt, den es gebe, sagte Löbner. „Je härter ein Endpunkt ist, desto länger muss die Studie dauern und desto mehr Teilnehmer braucht es, um gute Ergebnisse zu bekommen.“ Bei der Auswahl der Endpunkte gelte: so patientenrelevant und so prognostisch sinnvoll wie möglich. Es müsse immer ein Kompromiss geschlossen werden – unter anderem zwischen der Machbarkeit und der Belastung, der die teilnehmenden Patienten ausgesetzt seien. Einen Austausch mit Betroffenen und Selbsthilfverbänden hält der Mediziner daher für unbedingt erforderlich, sowohl bei der Festlegung von Endpunkten als auch bei der Studiendurchführung.

Harte und weiche Endpunkte von Studien

Im Anschluss erläuterte **Dr. Frank Brunsmann**, wissenschaftlicher Beirat der ACHSE, das Thema aus der Perspektive der indikationsbezogenen Selbsthilfe. Er plädierte unter anderem dafür, sich näher mit dem Thema Lebensqualität als patientenbezogenem Endpunkt zu beschäftigen – obwohl er einräumt, bisher selbst einen Bogen darum gemacht zu haben. Patientenrelevante Endpunkte seien es wert, als Thema der Selbsthilfe etabliert zu werden – beispielsweise in Form von Workshops oder durch Artikel in Mitgliederzeitschriften.

Medikamente für Kinder häufig nicht an ihnen erprobt

Kinder, so **Dr. Christina Lampe**, Dr. Horst Schmidt Kliniken, seien in der Medizin „auch eine Art von Waisen“. Über 50 Prozent der Medikamente, die bei ihnen eingesetzt würden, seien nicht an Kindern erprobt. Lampe beschreibt die zahlreichen Herausforderungen, die es bei klinischen Studien mit Kindern zu meistern gilt. Wichtig sei vor allem auch, dass im Rahmen der Studien ein vertrauensvolles Verhältnis zwischen dem Arzt und dem kleinen Patienten sowie seinen Eltern aufgebaut werde.

Studien-Teilnahme kann Betroffene vor große Herausforderungen stellen

Die Sichtweise von Eltern stellte anschließend **Astrid Schulz**, Vorstand der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen, dar. Ihre Tochter leidet an einer unheilbaren und seltenen Stoffwechselerkrankung. „Das „Projekt Studie“ kann nur mit einem klaren Ja

aller Beteiligten funktionieren“, lautet ihr persönliches Fazit.

„Klinische Studien“ oder „klinische Prüfungen“? Begriffsdefinition

Während früher diese Begriffe weitgehend synonym verwendet wurden, hat die Europäische Union in ihrer Verordnung zu klinischen Studien von 2014 eine andere Definition vorgenommen: „Klinische Studien“ ist der Oberbegriff, der alle am Menschen durchgeführten Untersuchungen einschließt, während sie bei „klinischen Prüfungen“ die Arzneimittelprüfungen im engeren Sinne meint.

Wo sind Informationen über klinische Studien zu finden?

Neben dem behandelnden Arzt geben auch sogenannte Studienregister Auskunft darüber, welche Studien durchgeführt werden, z. B.

- US NIH: www.clinicaltrials.gov (in Englisch)
- EMA: www.clinicaltrialsregister.eu (in Englisch)
- WHO: www.who.int/ictrp (in Englisch)
- Portal für seltene Erkrankungen/ Orphan Drugs: www.orpha.net (in Englisch)
- www.drks.de (in Deutsch)

Informationen über aktuell laufende klinische Studien zu Neuroendokrinen Neoplasien erhalten Sie auch in der Geschäftsstelle des Netzwerks *NeT* oder auf unserer Internetseite unter www.netzwerk-net.de

Katharina Mellar

Quelle: Auszüge entnommen aus <http://www.vfa-patientenportal.de/>

Mein Reha-Aufenthalt in Bad Oexen – ein Erfahrungsbericht

Wie es sich wohl anfühlen mag in so einer großen Reha-Klinik mit mehr als 400 Betten?

Wie es wohl sein mag in einer rein onkologischen Reha-Klinik?

Weil die Reha-Klinik Bad Oexen sich ganz besonders auch mit NET-Patienten beschäftigt – davon gibt es nicht so viele im Land – entschied ich mich, meine Reha dort zu machen. Mein Antrag für diese Klinik wurde genehmigt, sodass ich nicht auf mein Wunsch- und Wahlrecht zu verweisen brauchte.

Ein freundlicher Empfang, gleich eine Führung durchs Haus, ein schönes, helles Zimmer mit Dusche, so mein erster Eindruck. Kein riesiger Gebäudeblock (wie ich es erwartet hatte), stattdessen die einzelnen Bauabschnitte großzügig im Fast-Rund angeordnet, mit kleinen, hübsch gestalteten Innenhöfen dazwischen, am ersten Tag ein wenig den Orientierungssinn herausfordernd, aber dann als wohltuend aufgelockert empfunden. Viel Grün im Haus und auch die Außenanlagen sehr aufmerksam gestaltet. Und nicht zu vergessen der wirklich liebevoll angelegte, großzügige Park mit Palmen- und Rosengarten, Ententeich, Buchshecken, Bänken zum Ausruhen, sich an der Natur freuen und Kraft schöpfen.

Aber ich war ja nicht nur hier, um die Innen- und Außenarchitektur zu genießen, sondern um wieder auf die Beine zu kommen. Und in dieser Hinsicht tat man einiges für mich!

Die sehr persönliche ärztliche Fürsorge, die ganz auf meine individuellen Bedürfnisse ausgerichteten Therapiemaßnahmen, die informativen Vorträge, die psychoonkologische Begleitung, die sozialrechtlichen Hilfestellungen, die auf meine Verdauungsprobleme zugeschnittene Ernährungsberatung mit Kochschule, das abwechslungsreiche, wohlschmeckende Essen und überhaupt das Rundum-umsorgtsein. Mein Behandlungsplan war voll, Langeweile konnte also tagsüber erst gar nicht aufkommen. Und auch an den Abenden war das Freizeitangebot vielseitig. Außerdem gibt so viele Sitzcken im Haus, wo man klönen kann, Spiele machen, miteinander fernsehen und vieles mehr.

Obwohl in Bad Oexen ausschließlich onkologische Patienten behandelt werden, hat sich mir das nicht aufgedrängt, wurde dies nicht zur Belastung für mich (ein wenig hatte ich das im Vorhinein doch befürchtet).

Das Haus bietet nicht nur ein NET-Programm, sondern hat auch spezielle Angebote für jugendliche Krebspatienten – mit räumlich eigenen, jedoch nicht ausgegrenzten Bereichen. Erkrankte Mütter bzw. Väter können ihre Kinder mit zur Reha nehmen. Für die Kleinen gibt es viel Abwechslung und natürlich auch Betreuung, einen Kindergarten und Schulunterricht. Krebskranke Kinder wiederum können ihre Eltern und Geschwister um sich haben. Sie wohnen in einem eigenen Kinderhaus mit Schwimmbad,

sie können auf einem der zwölf Therapiepferde reiten und vieles mehr. Und auch die Selbsthilfe ist sehr wertgeschätzt. Für die ganz besonders gute Kooperation erhielt Bad Oexen das Zertifikat „Selbsthilfefreundliche Reha-Klinik“.

Während meines Aufenthaltes konnte ich beobachten, wie es den Patienten, die mit mir angereist waren, zusehends besser ging. Und auch ich fuhr nach drei Wochen Reha gut gestärkt nach Hause. Was ich unbedingt noch erwähnen muss: Alle, aber auch alle, waren freundlich zu mir. Kein Arzt, Therapeut, kein wie auch immer anderweitig Beschäftigter, der mich ange-raunzt hätte! Wie gut das doch tut, besonders, wenn man die Diagnose Krebs hat!*

*Name und Anschrift sind der Redaktion bekannt. Zuschriften leiten wir gerne weiter.

*Anmerkung der Redaktion:
Die Klinik Bad Oexen bietet ein spezielles Reha-Programm für NET-Patienten an (siehe Info Seite 73). Da die Autorin des Beitrags bereits vor Anlaufen dieses Programms in Bad Oexen war, war sie nicht Teilnehmerin des NET-Programms.*

Spezielle Reha-Angebote für NET-Patienten in der Klinik Bad Oexen

Die Reha-Klinik Bad Oexen bietet spezielle Reha-Angebote für NET-Patienten. Diese erfolgen in Abstimmung mit mehreren gesetzlichen Krankenkassen, Rentenversicherungsträgern sowie der Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung Arge Krebs NW (für Patienten aus NRW).

Besonders berücksichtigt wird bei diesem Angebot das Anliegen vieler NET-Betroffener, bei ihrer Reha auch weiteren Patienten mit dieser seltenen Erkrankung zu begegnen.

Das Gruppenkonzept beinhaltet neben den üblichen Reha-Maßnahmen (Physio- und Sporttherapie,

Entspannungstraining etc.) speziell auf die NET-Patienten zugeschnittene Inhalte, z. B. einen ärztlichen Vortrag mit Fokus auf NET, psychologische Betreuung, Unterstützung durch die Selbsthilfebeauftragte, Ernährungstherapie mit Lehrküche sowie individuelle Beratungen.

Die Anreisen für dieses Projekt sind immer Dienstag bis Donnerstag in den Kalenderwochen 8, 18, 28, 38 und 48.

Die Klinik bietet zudem die Möglichkeit der Mitaufnahme von Kindern bzw. Ehepartnern.

Für nähere Informationen wenden Sie sich bitte an

Irmgard Baßler
Oberärztin
Klinik Bad Oexen
Oexen 27
32549 Bad Oeynhausen

Telefonkontakt:

Frau Baßler: 05731/537-836

Patientenaufnahme:

Frau Edler: 05731/537-701
Frau Aufderheide: 05731/537-704
Herr Dreier: 05731/537-702
(für Mütter und Väter, die mit Kindern anreisen wollen)

Ein dankbarer Brief einer Patientin ans Netzwerk NeT

Sehr geehrte Frau Mellar und Team,

nun sind es ziemlich genau zwei Jahre seit meiner NET-Diagnose. Damals haben Sie mir sehr schnell geholfen durch Zusendung Ihrer Broschüren und Zeitschriften, durch die ich mir sehr viele Informationen bezüglich Verlauf, Therapiemöglichkeiten und Heilungschancen verschaffen konnte. Vor allem Ihre Ernährungsbroschüre war eine hervorragende Unterstützung für meine Lebensführung. Immerhin hatte ich damals schon 8 kg Gewicht verloren.

Für mein ziemlich blank liegendes Nervenkostüm waren auch Berichte von Leidensgenossen sehr ermutigend. Kurz, ich war sehr froh über Ihre kompetenten Hilfestellungen. Zudem darf ich sagen, dass ich natürlich bei den Ärzten in Großhadern, speziell bei PD Dr. A. in sehr guten Händen bin.

Nach drei PRRT-Sequenzen entschloss das Tumorboard sich zu einer „explorativen“ Operation. Diese liegt jetzt ein Jahr zurück. Professor W. konnte den Primärtumor im Ileum, zusammen mit 60 cm Dünndarm, entfernen, sowie zahlreiche Lymphknotenmetastasen.

Nach der ersten PRRT war ich ziemlich am Boden zerstört, mir ging es nicht gut, und auch da gab mir ein nettes Telefongespräch mit Ihrem Regionalleiter aus Hamburg neue Kraft und Zuversicht.

Nach der Operation nahm ich aber nochmals weitere 5 kg ab, ich litt häufig an Durchfällen, und es dauerte Monate, bis ich – auch wieder mit Hilfe von Berichten aus Ihrer Ernährungsbroschüre – merkte, dass ich keine Laktose mehr vertrug. Ebenso litt ich unter einem Mangel an Pankreasenzymen, die ich mir seitdem zuführe. Das war schon nach der OP in der Klinik vermutet worden. Da ich aber seit vielen Jahren an einer Palmölunverträglichkeit leide, diese sich seit der OP sehr verschlechtert hat und man in der Klinik z. B. Zwieback bekommt, der inzwischen aber leider auch Palmöl enthält, konnten die in Großhadern verabreichten Dosen der Pankreasenzyme nicht hinreichend wirken. Inzwischen habe ich mich sehr mit diesem Palmöl beschäftigt und erfahren müssen, dass es auch in Produkten enthalten ist, in denen man es nicht vermutet, nämlich sogar in Brezen und Semmeln.

Seit einiger Zeit kann ich mein Gewicht bei 57 kg halten und es geht mir wieder ziemlich gut. Beim letzten Staging (MRT, Labor) Anfang Dezember konnte festgestellt werden, dass sich die Tumormasse der Leber von ca. 40-50 % auf 10-15 % verringert hat und der Tumormarker eklatant gesunken ist. Und nun, vor wenigen Tagen, staunte ich nicht schlecht, als bei einer zufälligen Blutkontrolle bei meiner Hausärztin bis auf einen leicht erhöhten Gamma-GT-Wert alle Werte im Normbereich lagen! So glücklich und erleichtert war ich lange nicht mehr!

Hinter mir liegen zwei harte Jahre, aber ich bin sicher, zu meinem erfreulichen Verlauf haben Sie einen guten Teil beigetragen, nicht zuletzt mit den Ernährungstipps!

Ihnen allen nochmals ein ganz herzliches „Vergelt's Gott“ von Ihrem dankbaren Mitglied

C. W., 24.02.16

Spendenaufwurf

NETZWERK



NETZWERK *NeT*

Um seine umfangreichen Aktivitäten zur Unterstützung der NET-Patienten und ihrer Angehörigen auch weiterhin in gleichem oder vielleicht sogar größerem Umfang durchführen zu können, ist das Netzwerk *NeT* auf Ihre Unterstützung angewiesen.

Finanzielle Zuwendungen bitten wir auf folgendes Konto zu überweisen:

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V.

Raiffeisen-Volksbank Erlangen eG

IBAN: DE 25 7636 0033 0000 0699 49

BIC/SWIFT: GENODEF1ER1

Ihre Spende ist steuerlich absetzbar.



Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk *NeT* erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und wir fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Einige möchten wir Ihnen vorstellen.

Ich freue mich auf die nächste DIAGNOSE*NeT* – und weil ich mich bei Ihnen verstanden fühle.
Herzliche Grüße

Margarete P.

Seitdem ich dank des Netzwerks einige Grundkenntnisse erwerben konnte, ist mein Verhältnis zu den Onkologen des Tumorboards hier viel besser geworden, ich werde ernst genommen und nach und nach merke ich, dass NET/NEC auch hier an meinem schweizerischen Behandlungsort gar keine Unbekannten sind. Ermutigend! Vielen Dank, dass ich mich an das Netzwerk wenden darf!

Anita D.-F.

Es tut gut zu hören bzw. zu sehen, dass man nicht alleine gelassen wird, dass man sich jederzeit bei Ihnen melden oder sich mit anderen Betroffenen austauschen kann.

Lena N.

Vielen Dank für den Hinweis bezüglich der speziellen Reha in NRW. Ohne Sie hätte ich davon nichts erfahren ... Ich bin erst seit wenigen Monaten Mitglied, aber ich habe schon viele Informationen vom Netzwerk *NeT* erhalten. Vielen Dank dafür.

Ursula S.-S.

VORSCHAU

Für die nächste Ausgabe sind folgende Beiträge vorgesehen:

- **Fachartikel zu den Vorträgen und Workshops beim 13. Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag 2016 in Marburg**
- **weitere Fachbeiträge**
- **Berichte von medizinischen Fachkongressen**
- **Berichte von regionalen Veranstaltungen des Netzwerks NeT**

Liebe Leserinnen und Leser,

Erfahrungsberichte, gerne auch positiver Art, über den Umgang mit Ihrer Erkrankung sowie deren Auswirkungen und ihre Behandlung sind uns stets willkommen. Gleiches gilt natürlich für Leserzuschriften zum Inhalt der DIAGNOSENeT.

Auch wenn Sie glauben, nicht sonderlich gut schreiben zu können, ist das kein Problem. Ihr Text kann professionell überarbeitet werden, er wird Ihnen danach aber auch noch einmal zur Endfreigabe vorgelegt, damit keine Verfälschungen entstehen.

Am einfachsten geht die Einsendung per E-Mail an:

christian.schulze-kalthoff@mail.de

Die Texte können aber auch per Post oder per E-Mail an das Netzwerk NeT geschickt werden.

**Redaktionsschluss
für Ausgabe 26/2016 ist der
10. Oktober 2016**

NETZWERK



NETZWERK *NeT*

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V.

Antrag auf Mitgliedschaft

- Einzelperson:** Mitgliedsbeitrag 30,- € pro Jahr
- Angehörige:** (in Verbindung mit einer Betroffenen-Mitgliedschaft)
Mitgliedsbeitrag 15,- € pro Jahr
- Firmen:** Mitgliedsbeitrag 300,- € pro Jahr
- Freiwillig höherer Beitrag:** € _____ im Jahr
- Fördermitgliedschaft:** € _____ im Jahr (Mitgliedsbeitrag ab 150,- € pro Jahr)
(Eine Fördermitgliedschaft ist nur als Privatperson möglich.)
Fördermitglieder werden einmal jährlich in der DIAGNOSENeT namentlich veröffentlicht.
Falls dies nicht gewünscht ist, bitte hier ankreuzen: Ich möchte keine namentliche Veröffentlichung

1. Person oder Firma

Herr/Frau/Firma: _____

Geburtsdatum: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefon: _____ Beitrittsdatum: _____

E-Mail: _____

2. Person

Herr/Frau: _____

Geburtsdatum: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefon: _____ Beitrittsdatum: _____

E-Mail: _____

Den Mitgliedsbeitrag entrichte(n) ich/wir jährlich per Einzugsermächtigung

IBAN: _____

BIC (Swift-Code): _____

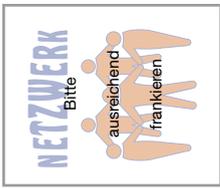
Geldinstitut: _____

Datum: _____

Unterschrift(en): _____



Notizen:



Absender:

Name, Vorname

Straße, Hs.-Nr.

PLZ, Ort

Telefon-Nr.

Rückantwort

Netzwerk Neuroendokrine
Tumoren (NeT) e.V.
Wörnitzstr. 115a
90449 Nürnberg



Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V.
Bundesweite Selbsthilfegruppe für Patienten und Angehörige

NETZWERK



Wörnitzstraße 115a
90449 Nürnberg
Tel.: 0911/25 28 999, Fax 0911/25 52 254
E-Mail: info@netzwerk-net.de
Homepage: www.netzwerk-net.de

Bankverbindung:
Raiffeisen-Volksbank Erlangen eG
IBAN: DE 25 7636 0033 0000 0699 49
BIC/SWIFT: GENODEF1ER1

