



Schwerpunkt-Thema:

Fatigue bei Neuroendokrinen Neoplasien



Fachbeiträge:

Next Generation Sequencing – der Weg zur personalisierten Medizin?

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore

Durchfallssymptomatik: mögliche Ursachen und Maßnahmen

NET des Magens, Zwölffingerdarms, Kolons und Rektums

Lebermetastasen lokal behandeln mit TACE, SIRT, RFA

Medikamentöse Therapien bei NET: Neuester Stand und aktuelle Studien

Cyberknife-Bestrahlung von Lebermetastasen

Management des Karzinoid-Syndroms und der Karzinoid-Herzkrankung

Veranstaltungen:

Gründungssymposium NET-Zentrum Tübingen

3. Schaumburger NEN-Symposium

NET to go! - die Vierte

NEN - besser KenNEN und LerNEN

ENETS-Kongress 2018 (Teil 1)

Publik:

Netzwerk *NeT* begrüßt 1.200stes Mitglied

Regionalgruppenleiter-Fortbildung 2018 in Weimar

INCA- und ENETS-Konferenz 2018 in Barcelona

UKE als 9. deutsches ENETS-Zentrum zertifiziert

DIAGNOSENeT ist die Mitgliederzeitschrift der 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.
Dr. med. Anja Rinke
Zentrum für Innere Medizin,
Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinikum Gießen und 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
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 die Informationen zu Diagnostik und 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 zu Behandlung und medikamentöser Therapie anhand der Beipackzettel verwendeter Präparate und gegebenenfalls auch durch Hinzuziehung eines Spezialisten überprüfen und gegebenenfalls 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 begrüßt 1.200stes Mitglied	9
Regionalgruppenleiter-Fortbildung 2018 in Weimar	10
INCA- und ENETS-Konferenz 2018 in Barcelona	14
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) als neuntes deutsches ENETS-Zentrum zertifiziert	15



10

Schwerpunkt-Thema:
Fatigue bei Neuroendokrinen Neoplasien

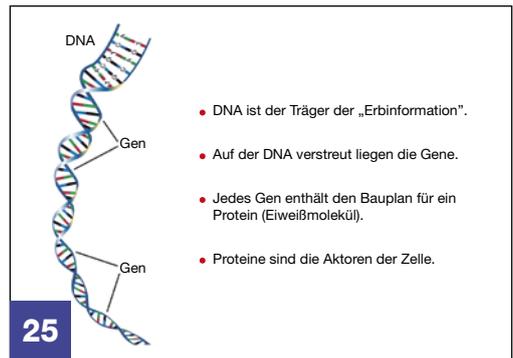
Krebsbedingte Fatigue	16
„Fatigue bei Neuroendokrinen Neoplasien – ein wenig beachtetes Begleitproblem?“ Neues zur Patientenbefragung des Netzwerks NeT	19
Fatigue bei Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien? Eine erste Umfrage bei Ärztinnen/Ärzten	22
Bewegungstherapie bei Krebspatienten hocheffektiv Neue Erkenntnisse zu Fatigue und Polyneuropathie	24



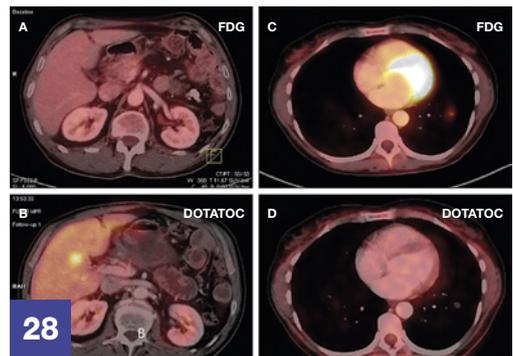
15

Fachbeiträge

Vortrag: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Werner Schmid Next Generation Sequencing – der Weg zur personalisierten Medizin?	25
Vortrag: Dr. med. Thorsten Pöppel Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren	28
Workshop: Dr. med. Thorsten Pöppel Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der Nuklearmedizin	34
Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth Durchfallssymptomatik: mögliche Ursachen und Maßnahmen	36
Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth Durchfallssymptomatik: mögliche Ursachen und Maßnahmen – Fragen der Teilnehmer	38
Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth Neuroendokrine Neoplasien des Magens, Zwölffingerdarms (Duodenum), Kolons (Dickdarm) und Rektums (Mastdarm)	39
Workshop: Prof. Dr. med. Jens Theysohn Lebermetastasen lokal behandeln mit TACE, SIRT oder Radiofrequenzablation	41



25



28



37

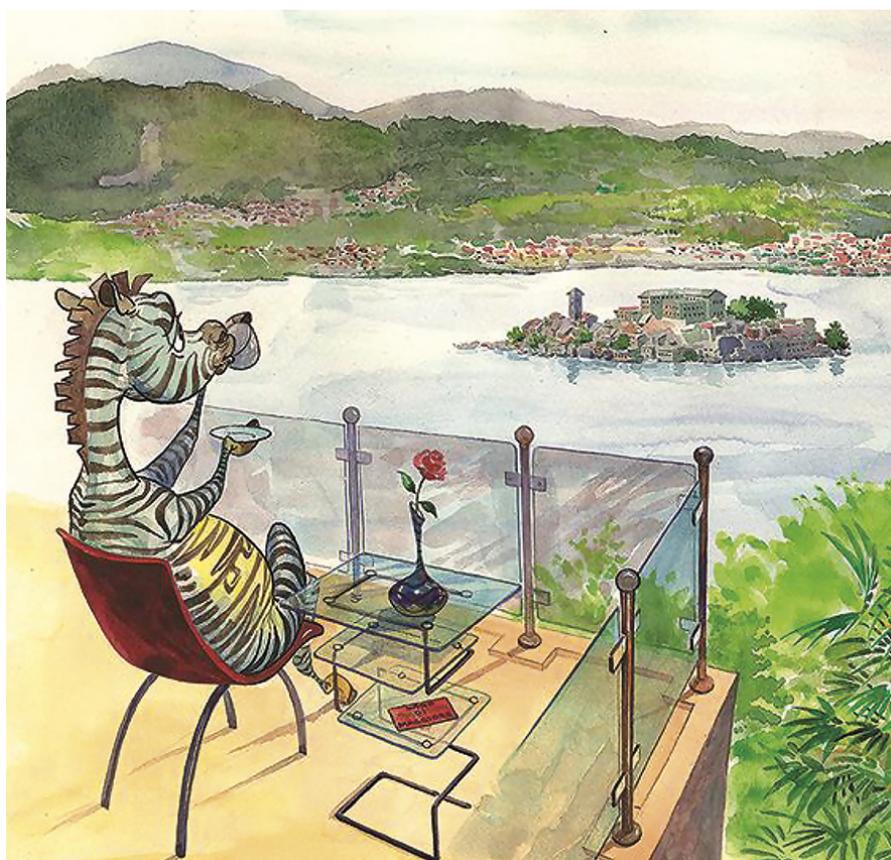
Veranstaltungen	
Gründungssymposium NET-Zentrum Tübingen (NET-Z)	45
Medikamentöse Therapien bei NET: Neuester Stand und aktuelle Studien	51
3. Schaumburger NEN-Symposium und 3. Schaumburger Arzt-Patienten-Seminar NEN-/MEN-Erkrankte	55
15. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS) (Teil 1)	61
NET to go! – die Vierte	65
Management des Karzinoid-Syndroms und der Karzinoid-Herzkrankung	65
NEN – besser KennNEN und LerNEN	71
Erfahrungsbericht	
Cyberknife-Bestrahlung von Lebermetastasen eines NET der Bauchspeicheldrüse	75



NETZWERK **NeT**

das nette Netzwerk!

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.
 Wörnitzstraße 115a
 90449 Nürnberg
 Tel.: 0911/25 28 999
 Fax: 0911/2 55 22 54
 E-Mail: info@netzwerk-net.de



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

nun ist es wieder soweit: Ich darf Sie bei der neuen Ausgabe der DIAGNOSENeT willkommen heißen.

Schwerpunkt dieses Heftes ist das Thema „Fatigue“, die Müdigkeit oder Erschöpfung im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung oder -therapie. Diesem Thema wurde – bezogen auf Betroffene mit Neuroendokrinen Neoplasien – bislang wenig Beachtung geschenkt. Dabei ist das Phänomen, wie die vom Netzwerk NeT durchgeführte Umfrage ergeben hat, auch hier nicht selten. Die Ergebnisse dieser Umfrage, allgemeine Informationen zu diesem Thema und insbesondere auch zu den Behandlungsansätzen finden Sie auf den Seiten 16–24.



Während wir Ihnen einerseits noch eine Reihe interessanter Fachartikel und Workshop-Berichte vom letzten Patiententag im Oktober 2017 in Essen präsentieren (S. 25 bis 44), wollen wir Sie andererseits auch schon herzlich zum nächsten Patiententag im Oktober 2018 in Würzburg einladen. Dessen Programmübersicht finden Sie auf den S. 6 und 7.

Außerdem warten weitere informative Veranstaltungsberichte auf Sie, darunter von der INCA-Konferenz in Barcelona im März 2018 (S. 14 und 15), der Fortbildungsveranstaltung der Regionalgruppenleiter des Netzwerks NeT in Weimar (S. 10–13), von einem Regionalgruppentreffen in Erlangen (S. 51–54), dem 3. Schaumburger NEN-Symposium (S. 55–60), der diesjährigen „NET to go!“-Veranstaltung im Februar in Frankfurt (S. 65–70) und dem deutschlandweiten interdisziplinären NEN-Symposium, welches im November in Hannover stattfand (S. 71–74). Auch auf dem Jahreskongress der europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS) im März haben Prof. Hörsch und ich fleißig mitgeschrieben, um Sie detailliert informieren zu können. Den ersten Teil des Berichtes finden Sie auf den S. 61 bis S. 64, ein zweiter Teil wartet dann in der kommenden Ausgabe auf Sie.

Nun wünsche ich eine informative Lektüre dieser Ausgabe sowie eine angenehme und erholsame Sommerzeit.

Ihre
Anja Rinke

Vorankündigung

15. Überregionaler Neuroendokriner Tumortag 05.–07.10.2018 in Würzburg

Programm für Freitag, 05.10.2018 (nur für Mitglieder) - Novum

17:00 Mitgliederversammlung
anschließend gemeinsames Abendessen
(für Mitglieder)

Programm für Samstag, 06.10.2018 - Novum

ab 08:00 Einlass

09:00–09:10 Begrüßung

Katharina Mellar
Prof. Dr. med. Michael Scheurlen

09:10–09:20 Fallbeispiele verschiedener NET-Erkrankungen

Dr. med. Theodor Kudlich

09:20–09:35 NET-Metastasen – wann kann man sinnvoll operieren?

PD Dr. med. Katica Krajinovic

09:35–09:50 Medikamentöse Therapien – bewährte und neue Ansätze

Prof. Dr. med. Michael Scheurlen

09:50–10:05 Leberspezifische Behandlungsformen: TACE, TAE und SIRT

Dr. med. Nicole Rickert

10:05–10:20 Diagnostik und Behandlungsoptionen der Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. Andreas Buck

10:20–10:40 Podiumsdiskussion mit den Referenten

PD Dr. med. Katica Krajinovic
Prof. Dr. med. Michael Scheurlen
Dr. med. Nicole Rickert
Prof. Dr. med. Andreas Buck

10:40–11:15 *Kaffeepause*

11:15–11:30 Komplementärmedizinische Ansätze am Beispiel der
Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM)

Dr. med. Claudia Löffler

11:30–12:00 Auf der Suche nach der besten Therapieempfehlung:
Interdisziplinäre Tumorboard-Diskussion zur Therapiefindung
bei unterschiedlichen neuroendokrinen Tumorarten und
Erkrankungsstadien

Prof. Dr. med. Andreas Buck
Dr. med. Nicole Rickert
Inga Boeck
PD Dr. med. Katica Krajinovic
Prof. Dr. Michael Scheurlen

12:00–12:20 **GLORINET-Preisverleihung***
mit Laudatio

Laudatorin:
Irmgard Baßler

12:20–12:40 Das Netzwerk *NeT* als Advokat für NET-Patienten

Katharina Mellar

12:40–13:30 *Mittagspause (gemeinsames Mittagessen)*

14:30–15:30	Workshop-Reihe A (Parallelvorträge)	
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Komplementärmedizinische Ansätze 2 Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der Nuklearmedizin 3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge und des Thymus – unterschiedliche Tumoren, Diagnostik, Therapie 4 Ernährungsproblematiken bei NET 5 Resilienz – seelische Widerstandsfähigkeit, um Krisen besser zu meistern 	<i>Dr. med. Claudia Löffler</i> <i>Prof. Dr. med. Andreas Buck</i> <i>PD Dr. med. Constantin Lapa</i> <i>Prof. Dr. med. Matthias M. Weber</i> <i>Dr. med. Walter Burghardt</i> <i>Dr. med. Jörg-Dietrich Neumann</i>
15:30–16:00	<i>Kaffeepause</i>	
16:00–17:00	Workshop-Reihe B (Parallelveranstaltungen)	
	<ol style="list-style-type: none"> 6 Nebenwirkungen von medikamentösen Behandlungen 7 Hormonproduktion durch NET und ihre Folgen 8 Ist NET gleich NET? 9 Fatigue bei NET – die bleierne Müdigkeit 10 Resilienz – seelische Widerstandsfähigkeit, um Krisen besser zu meistern 	<i>Dr. med. Alexander Weich</i> <i>Felix Megerle</i> <i>Inga Boeck</i> <i>Dr. med. Theodor Kudlich</i> <i>PD Dr. med. Patricia Grabowski</i> <i>Simon Banz</i> <i>Dr. med. Jörg-Dietrich Neumann</i>
17:10–17:20	Abschluss	<i>Katharina Mellar</i>
<i>Die Referenten stehen auch während des Tages für Ihre persönlichen Fragen zur Verfügung</i>		
Programm für Sonntag, 07.10.2018 - GHotel		
09:00–11:00	Moderierter Erfahrungsaustausch unter Patienten	<i>Moderation:</i> <i>Irmgard Baßler</i> <i>Dr. med. Irene Hellrung</i> <i>Katharina Mellar</i>

*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.

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

Die Veranstaltung vom **Samstag, 06.10.18**, findet statt im **NOVUM Conference & Events**, Schweinfurter Str. 11, 97080 Würzburg. Der Erfahrungsaustausch am **Sonntag, 07.10.18.**, findet im **GHotel**, Schweinfurter Str. 3, 97080 Würzburg, statt. *Wir bitten Sie, Ihre Hotelbuchungen eigenständig vorzunehmen.*

Anmeldung für die einzelnen Programmbausteine mit Anmeldeformular bis spätestens 30.09.2018
 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
und weiteren Ansprechpartnern werden aus
Datenschutzgründen
nur in der Druckversion der DiagnoseNeT
veröffentlicht oder können auch über die
Geschäftsstelle des Netzwerks NeT
erfragt werden.**

Spendenaufruf

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.

IBAN:

DE 25 7636 0033 0000 0699 49

BIC/SWIFT: GENODEF1ER1

Raiffeisen-Volksbank

Erlangen eG

Netzwerk NeT begrüßt 1.200stes Mitglied

1.200

Zu Beginn dieses Jahres konnte das Netzwerk NeT sein 1.200stes Mitglied in seinen Reihen aufnehmen.

Es ist Frau Katy Schmidt aus der Nähe von Kronach/Oberfranken. Wir freuen uns sehr und begrüßen sie herzlich in unserem Netzwerk.

Katy Schmidt stellt sich Ihnen hier persönlich vor.

„Mein Name ist Katy Schmidt. Ich bin 43 Jahre alt und wohne im Raum Kronach. Das liegt in Bayern nahe der Grenze zu Thüringen.

Im Jahr 2007 wurde bei einem Krankenhausaufenthalt durch Zufall eine Zyste im Bauchspeicheldrüsenkopf entdeckt. Ein halbes Jahr später erklärte mir der Radiologe, dass es sich um einen gutartigen Tumor handelt, der halbjährlich kontrolliert werden sollte.

Ab Februar 2012 bekam ich immer wieder extreme Bauchschmerzen, die nicht mit dem Tumor in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Allerdings wurde festgestellt, dass dieser gewachsen war und eine OP unumgänglich sei.

Bis zum Tag der OP im Dezember 2012 gingen sämtliche Ärzte von einem gutartigen Tumor aus. Leider kam durch die Histologie, die feingewebliche Untersuchung, das Ergebnis, dass es sich um einen neuroendokrinen Tumor G2 handelte.

Jedoch hatte ich das Glück, dass alle sichtbar betroffenen Zellen entfernt werden konnten und ich danach keine weitere Behandlung benötigte.

Nach fünf diagnosefreien Jahren erhielt ich im Herbst 2017 den Befund: Lebermetastasen – anfänglich eine sehr niederschmetternde Nachricht, die mich nun täglich begleitet.

Allerdings habe ich die Chance, über eine in Kürze anstehende OP für einen gewissen Zeitraum metastasenfrei zu werden.



Katy Schmidt

Ich freue mich auf die Zeit danach. Auf eine Zeit, in der ich die Stunden mit meiner Familie und meinen Freunden intensiv nutzen kann. Ich freue mich darauf, bei Spaziergängen die Vögel zwitschern und die Bienen summen zu hören. Ich freue mich auf Sonnenschein und Regenschauer. Ich freue mich auf das Leben.“

Liebe Frau Schmidt, das gesamte Netzwerk-Team wünscht Ihnen alles Gute und viel Lebensfreude, Mut und Zuversicht!

Katharina Mellar

Angebote und Aktivitäten im Netzwerk NeT

- Beratung und Information von Betroffenen und Angehörigen: persönlich, über Telefon oder E-Mail
- Kontakte unter Betroffenen und Angehörigen
- regionale Ansprechpartner
- regelmäßige Treffen in Regionalgruppen mit Patientenaustausch und fachärztlichen Vorträgen
- Zeitschrift DIAGNOSENeT mit aktuellen Informationen für Betroffene und Ärzte, mit wissenschaftlichen Beiträgen und Erfahrungsberichten (kostenlose Zusendung für Mitglieder)
- Informationsbroschüren zum Krankheitsbild sowie weitere Informationsmaterialien
- Überregionaler Neuroendokriner Tumortag
- Seminare und Weiterbildungsmaßnahmen für Patienten, Angehörige und Ärzte
- Kontakte und Kontaktvermittlung zu Behandlungszentren für Neuroendokrine Tumoren und zu fachkompetenten Ärzten im deutschsprachigen Raum
- umfangreicher und namhafter Medizinisch-wissenschaftlicher Beirat
- informative Homepage mit Mitgliederbereich
- Online-Newsletter
- Facebook-Account
- Beiträge zur Forschung über Neuroendokrine Tumoren
- öffentliches und politisches Engagement

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. • Wörnitzstraße 115a • 90449 Nürnberg
Tel. 0911/25 28 999 • Fax 0911/2 55 22 54 • E-Mail: info@netzwerk-net.de

Regionalgruppenleiter-Fortbildung 2018 in Weimar

Für die jährlich stattfindende Fortbildung unserer Regionalgruppenleiter trafen wir uns dieses Mal vom 19.–21. Januar 2018 in der Goethe- und Schillerstadt Weimar.

Besuch der Zentralklinik Bad Berka

Trotz Sturm Friederike und ausgefallenen Zügen haben es am Freitagnachmittag fast alle RG-Leiter zu unserem Treffpunkt im Dorint Hotel am Goethepark in Weimar geschafft. Nach einer kurzen Begrüßung brachen wir auf für die Besichtigung des **Zentrums für Neuroendokrine Tumoren in der Zentralklinik Bad Berka**. Dieses gehört seit 2011 zu den zertifizierten Exzellenzzentren der »European Neuroendocrine Tumor Society« (ENETS). Dort werden jährlich 1200 NET-Patienten aus Deutschland, Europa und zahlreichen Ländern aus der ganzen Welt diagnostiziert und behandelt.

Wir wurden sehr herzlich empfangen von **Dorothea Stabrodt**, der persönlichen Assistentin von Prof. Dr. med. Richard P. Baum, Chefarzt der Klinik für Molekulare Radiotherapie. Sie führte uns ein in die **Entstehungsgeschichte dieser Klinik** und begleitete uns durch verschiedene Abteilungen.

Führung durch den nuklearmedizinischen und Patientenbereich der Zentralklinik Bad Berka

Als erstes durften wir uns die sehr patientenfreundliche Isotopen-therapie-Station mit 22 Betten und einem herrlichen Blick über Fich-



Die Teilnehmer der Fortbildungsveranstaltung

ten-, Kiefern- und Buchenwälder anschauen.

Dr. med. Coline Lehmann, Oberärztin der Klinik für Molekulare Radiotherapie, führte uns durch die Räume der **Isotopentherapie-Station**. Sie erklärte uns die modernste technologische Ausstattung (SPECT/CT, PET/CT, RIA Labor, Berthold Gamma-Counter), die zum Einsatz kommt, wenn es um maßgeschneiderte Diagnostik und Therapie für Patienten geht. Hier wird „Präzisionsmedizin“ betrieben und das seit vielen Jahren und mit sehr großem Erfolg.

Wir wurden zuerst in den Kameraraum der Station geführt. Mit der empfindlichen **Gammakamera** werden etwa 24 Stunden nach der Therapie erste Ganzkörper-szintigraphien vorgenommen. Dabei kann die Verteilung der radioaktiven Substanzen im Körper sichtbar gemacht sowie später deren Ausscheidung nachverfolgt werden.

Diese Szintigraphien dienen zudem der Abschätzung der erreichten Bestrahlungsintensität im Tumorge-webe sowie in den Körperorganen.

Das **Heißlabor**, in dem man Somatostatin-ähnliche Stoffe mit radioaktiven Nukliden wie $^{68}\text{Gallium}$, $^{90}\text{Yttrium}$ oder $^{177}\text{Lutetium}$ koppelt, konnten wir ebenfalls besichtigen. Bei der Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) mit $^{177}\text{Lutetium-DOTATATE}$ kann so die radioaktive Strahlung direkt an den Tumorzellen ihre therapeutische Wirkung entfalten. Die Verabreichung dieser hier vorbereiteten radioaktiven Substanzen erfolgt per Infusion in die Armvene. Wir durften sowohl das neue moderne und leichtere Infusionsgerät als auch den „alten Infusionswagen“, der extrem schwer und unhandlich in der Benutzung ist, genauer betrachten und anfassen.

Nach der sehr informativen und lehrreichen Führung durch die



Mit der Gammakamera werden etwa 24 Stunden nach der Therapie erste Ganzkörperszintigraphien vorgenommen.



Der Felsengarten

Isotopentherapie-Station entführte uns **Dipl. Ing. Stefan Senftleben**, Bereichsleiter der Medizinischen Physik, in die „**Unterwelt**“ der **Zentralklinik Bad Berka**. Hier bekamen wir ein Bild davon, wie die Radioaktivität aus dem Abwasser der gesamten Einrichtung zum Abklingen gebracht wird. Die Anlage ist eine der modernsten in Europa. In Deutschland gibt es ein Strahlenschutzgesetz, das vorschreibt, dass die radioaktiven Abwässer gereinigt werden müssen. In der Anlage in Bad Berka werden sie gesammelt und über Biofilter gereinigt. Am Ende sind die Abwässer nahezu frei von Radioaktivität.

Die nächste Station unseres Besuchs war der Bereich **Radiochemie**, wo radioaktiv markierte Substanzen für die PET-Diagnostik bzw. die nuklearmedizinische Therapie in einem eigenen **Zyklotron** (Kreisbeschleuniger) hergestellt werden. In diesem tonnenschweren High-tech-Koloss werden durch künstlich herbeigeführte Kernreaktionen Radionuklide produziert. In Bad Berka werden ca. acht verschiedene Arzneimittel hergestellt, die mit Positronen oder Betastrahlern

markiert sind. Künftig kommen auch Nuklide zum Einsatz, die Alphastrahlen aussenden.

Nach diesem aufschlussreichen Einblick in die Welt der Radiopharmazie hatten wir Gelegenheit, durch die „**grünen Landschaften**“, den herrlichen **Felsengarten**, zum Entspannen zu schlendern. Wir spürten die angenehme Atmosphäre und besichtigten das patientenfreundliche Unterbringungskonzept, bestehend aus gemeinsamen „Wohneinheiten“ mit Sitzgruppen, Fernsehgerät und Kühlschrank für je zwei Patientenzimmer mit jeweils zwei Betten und Sanitäreinrichtungen.

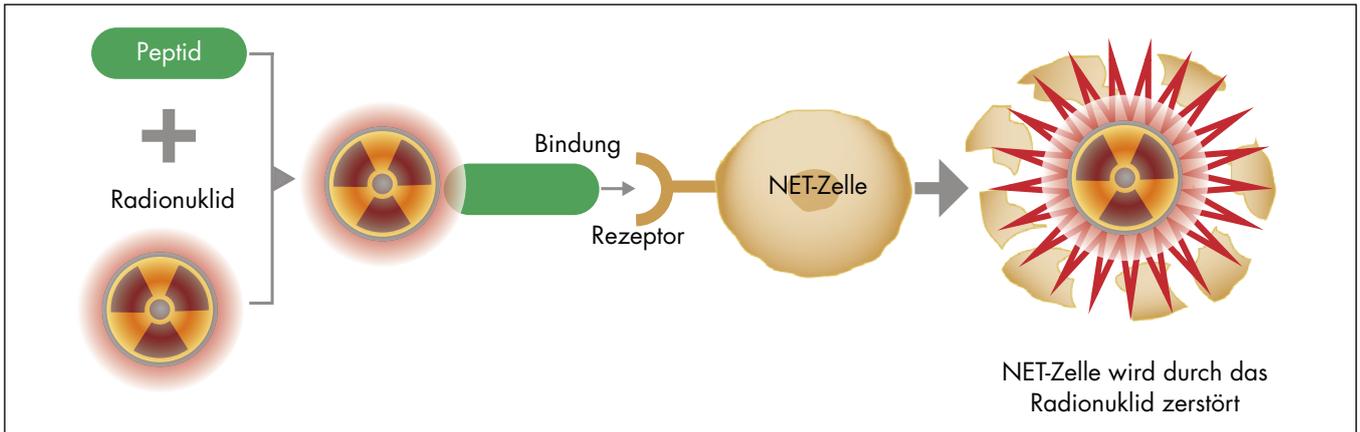
Fachvortrag von Prof. Baum

Der abschließende Programmpunkt unseres Besuches in der Zentralklinik Bad Berka war ein Vortrag von **Prof. Dr. med. Richard Baum, Chefarzt der Klinik für Molekulare Radiotherapie**, über die 20-jährige Erfolgsgeschichte in der Diagnostik und Behandlung von NET-Patienten in der Zentralklinik. Mit dem **Theranostik-Prinzip („We see what we treat“ – „behandelt wird, was vorher im**

PET/CT sichtbar ist“), der einzigartigen Kombination aus nuklearmedizinischen Therapieverfahren mit Radiopeptiden und Diagnostik mittels PET/CT, übernimmt Prof. Baum eine weltweit führende Rolle auf dem Forschungsfeld der „**personalisierten Medizin**“. Siehe dazu auch **DIAGNOSENeT** Nr. 28-2017, S. 41/42.

Prof. Baum erklärte uns, welche Patienten für eine Radioliganden-Therapie (PRRT) in Frage kommen. Im NET-Bereich sind das zunächst Tumoren, die hinreichend Somatostatin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche aufweisen, da die Therapie nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ funktioniert. Dabei ist die verabreichte radioaktive Substanz der Schlüssel, der Somatostatin-Rezeptor das Schloss. Eine ⁶⁸Galium-PET/CT zur Darstellung der Somatostatin-Rezeptoren und weitere Voruntersuchungen sind für die Patientenauswahl nötig. Lesen Sie dazu auch unseren Beitrag in unserer **DIAGNOSENeT** Nr. 27-2017, S. 64/65.

Je nach Größe des Tumors/der Metastasen wird radioaktiv



markiertes ⁹⁰Yttrium (Betastrahler mit einer Reichweite im Gewebe von ca. 12 mm) oder ¹⁷⁷Lutetium (Betastrahler mit niedriger Reichweite von ca. 2 mm) für die Therapie eingesetzt. Dabei wird ⁹⁰Yttrium bevorzugt für größere Tumoren und ¹⁷⁷Lutetium häufig für kleinere Tumoren verabreicht. Beide Radiopharmaka können auch nacheinander eingesetzt werden. Das als Infusion verabreichte radioaktive Medikament bindet an die Somatostatin-Rezeptoren der Tumorzellen. Diese werden durch die radioaktive Strahlung mit nur wenigen Millimetern Reichweite unter Schonung des umgebenden gesunden Gewebes geschädigt bzw. sterben ab. Ziel dieser Therapie ist die Verminderung des Tumorgewebes, mindestens jedoch eine Verzögerung des Wachstums und die Verbesserung der Lebensqualität („palliative Therapie“).

Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen, die besonders die Nierenfunktion und das blutbildende Knochenmark betreffen, ist es wichtig, die Patientengruppen genau zu definieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Therapie profitieren. Die Menge der verabreichten Radioaktivität („Therapiedosis“) hängt dabei von der Somatostatinrezeptor-

Expression (Ausbildung der Somatostatin-Rezeptoren), der Tumormasse, der Nierenfunktion und dem hämatologischen (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe) Status ab. Die Toxizität (die schädlichen Nebenwirkungen) kann durch mehrfache Verabreichung kleinerer Mengen an Radioaktivität (anstatt einer großen Menge in einer Sitzung) abgemildert beziehungsweise weitgehend vermieden werden – das ist das sogenannte „Bad Berkaer PRRT-Konzept“. Eine klinisch bedeutsame Funktionsverschlechterung der Niere kann durch geeignete Maßnahmen wie Aminosäuren-Infusionen weitestgehend verhindert werden. Neben der Überwachung der Nierenfunktion ist auch die Wirkung auf das blutbildende Knochenmark durch regelmäßige Blutbildkontrollen zu beobachten. Prof. Baum belegte mit Zahlen, dass die Therapie mit ¹⁷⁷Lutetium – im Gegensatz zu ⁹⁰Yttrium als Ligand bei zuvor gesunden Nieren – nicht nephrotoxisch sei – man also durch ¹⁷⁷Lutetium keine bleibenden Nierenschäden zu befürchten habe.

Um die Erfolge der Radiorezeptor-Therapie zu verstärken, werden in Bad Berka immer häufiger kombinierte Behandlungen durchgeführt:

PRRT + TACE (Transarterielle Chemoembolisation), PRRT + SIRT (Selektive interne Radiotherapie), PRRT + RFA (Radiofrequenzablation).

Der zusätzliche Einsatz von sogenannten Radiosensitizern (PRRT + Chemotherapie, PRRT + Tyrosinkinase- oder mTOR-Hemmer) soll die Wirkung der PRRT verstärken.

Und auch von der Verwendung von Rezeptor-Agonisten (JR11, beim Insulinom GLP-1 bzw. GiP) anstelle der bisher gebräuchlichen Antagonisten und von neuen Radionukliden in der Diagnostik sowie der Therapie (u. a. Verwendung von Alphastrahlern) erhofft man sich verstärkte Wirkung. (Siehe dazu auch DIAGNOSE^{NeT} Nr. 28-2017 S. 53/54.)

Für die Steigerung der Wirksamkeit der PRRT wird in Zukunft für NET-Patienten außerdem die AERITH – die adaptive Endo-Radio-Immuntherapie – als immunmodulierende, also das Immunsystem beeinflussende Therapie in Betracht gezogen. Dieses neue Konzept verfolgt das Ziel, eine Langzeitremission (Rückbildung) herbeizuführen.

Prof. Baum berichtete abschließend über die Ergebnisse der NETTER-1 Studie. Darüber können Sie in der

DIAGNOSENeT Nr. 27-2017 auf S. 65 lesen.

Zusammenfassend hält Prof. Baum fest: Die PRRT ist wirksam und wird gut vertragen, auch bei fortgeschrittenem NET. Zwar wird meist keine Heilung erzielt, jedoch sind die Verlängerung der Lebenserwartung und die Verbesserung der Lebensqualität sehr hoch einzuschätzen. Die klinischen Symptome können durch die Behandlung in den meisten Fällen verbessert werden.

Die Regionalgruppenleiter bedankten sich bei Prof. Baum für den sehr umfangreichen Einblick in das Wirkungsfeld der Nuklearmedizin für die Behandlung von NET-Patienten.

Weiterarbeit in der Gruppe

Zurück im Tagungshotel trafen wir uns beim gemeinsamen Abendessen.

Die Stellvertretende Vorsitzende des Netzwerks *NeT*, Irmgard Baßler, begrüßte im Namen des Vorstands alle Anwesenden herzlich und entschuldigte die 1. Vorsitzende, Katharina Mellar, die aus gesundheitlichen Gründen erstmals nicht teilnehmen konnte.

Am Abend trafen wir uns dann noch für den ersten Teil der internen Fortbildung, einem moderierten Austausch über diverse Fragen zur Patientensituation.

Workshop Qi Gong: chinesische Meditations-, Konzentrations- und Bewegungsform, die Körper und Geist harmonisiert

Am Samstagvormittag starteten wir mit einem Workshop zum Thema:

„Qi Gong und Entspannung: Stärkung von Körper und Geist für innere Ausgeglichenheit“.

Unser Referent, Qi Gong-Meister **Gerd Kopsieker**, berichtete der Gruppe über seinen Werdegang und seine langjährige Ausbildung in Qi Gong, Tai Chi und Traditioneller Chinesischer Medizin.

Das Wichtigste beim Qi Gong ist, Körper und Geist in Harmonie zu bringen, nach innen zu schauen, bei sich zu sein und sich wahrzunehmen. Alle Übungen werden langsam ausgeführt und man versucht dabei, die innere Kraft zu erspüren – darin liegt die Kunst der Entspannung.

Anhand eines Schaubildes beschrieb Gerd Kopsieker die Fünf Elemente im Qi Gong: Holz, Feuer, Erde, Wasser und Metall. Das System der Fünf Elemente oder das System der Fünf Wandlungsphasen, wie es noch genannt wird, veranschaulicht den ständigen Wechsel des Lebens und der Natur.

Eingesetzt wird Qi Gong als Begleitmaßnahme auch in der Schmerztherapie bei Krebspatienten, bei Rückenschmerzen, Stress und Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Reizdarm sowie Bluthochdruck und Kreislaufproblemen.

Im praktischen Teil zeigte Herr Kopsieker einige traditionelle Qi-Gong-Übungen sowie die sanften, fließenden Bewegungsabläufe der Elemente. Qi-Gong-Übungen orientieren sich sehr stark an Vorstellungen der Natur und sollen das Qi – die Lebensenergie – durch regelmäßiges Üben (Gong bedeutet Arbeit, aber auch Fähigkeit, Können)

vermehrten und in Fluss bringen. Die Atem-, Bewegungs- und Konzentrationsübungen fördern die Gesundheit, die Selbstwahrnehmung und den Gleichgewichtssinn und führen so zu einem besseren Körpergefühl.

Alle Teilnehmer zeigten sich sehr angetan von dem Beitrag und übten sämtliche Bewegungsabläufe voller Ruhe und Konzentration aus.

Interne Fortbildung: Berichte aus den Regionalgruppen und Erfahrungsaustausch

Am Samstagnachmittag und am Sonntagvormittag ging es weiter mit der internen Fortbildung der Regionalgruppenleiter. Zunächst standen Berichte aus den Regionalgruppen auf dem Programm, begleitet von einem intensiven Austausch. Die neuen Regionalgruppenleiter hatten die Möglichkeit, ihre Fragen zu stellen und sich über die Leitung einer solchen Gruppe und der Patientenberatung zu informieren.

Informatives, Nützliches und Wichtiges zum Vereinsleben präsentierte sehr ausführlich und anschaulich **Anna-Bella Schneider** aus der Nürnberger Geschäftsstelle. Sie beantwortete alle anstehenden Fragen. Es wurden Ideen für weitere Projekte und für die Ausweitung der Unterstützung für unsere Patienten gesammelt.

Resümee

Unsere Fortbildung in Weimar war wieder eine wichtige und rundum gelungene Veranstaltung, von der jeder Informationen, Impulse, Ideen und Anregungen mit nach Hause nehmen konnte.

Dana Wehr

INCA- und ENETS-Konferenz 2018 in Barcelona

Auch in diesem Jahr durfte ich vom 5. bis zum 9. März 2018 wieder für das Netzwerk *NeT* nach Barcelona reisen. Dort fanden die INCA-Konferenz (International Neuroendocrine Cancer Alliance – das Netzwerk *NeT* ist Gründungsmitglied) am 5. und 6. März und die ENETS-Konferenz (European Neuroendocrine Tumor Society) vom 7.–9. März statt.

INCA-Konferenz

Mittlerweile kenne ich die INCA-Mitglieder alle recht gut, sodass die Konferenz fast ein Zusammenkommen von Freunden ist. Es sind 22 Mitglieder aus 16 Ländern (u. a. Neuseeland, Singapur, USA, Japan, Schweden, Norwegen, Frankreich, Belgien, Australien, Irland, Italien, Großbritannien) nach Barcelona angereist, die alle zunächst am INCA-Meeting und dann an der ENETS-Konferenz teilnehmen. Zudem sind auch Sponsoren der großen Pharma-Unternehmen anwesend, allerdings nur während des öffentlichen Teils der Konferenz.

Was hat INCA im letzten Jahr erreicht?

INCA hat jetzt mit Teodora Kolarova die erste Sprecherin für Patienten im Beirat von ENETS. Der NET-Cancer-Day im November 2017 war ein großer weltweiter Erfolg, um NET weiter bekannt zu machen. INCA hat zudem ein „white paper“ veröffentlicht (ist mittlerweile ins Deutsche übersetzt und wird in den nächsten Wochen auch veröffentlicht) – also eine Sammlung von

Ratschlägen und Empfehlungen über neuroendokrine Tumoren. Sie basiert auf der großen Umfrage unter Patienten, Ärzten und Selbsthilfegruppen im Jahr 2016, an der auch sehr viele Patienten des Netzwerks *NeT* teilgenommen haben. Dieses „white paper“ soll die Behandlung von NET-Patienten optimieren (frühere Erkennung, Behandlung in Kompetenz-Zentren, Zugang zu allen Behandlungsmöglichkeiten und auch Zugang zu Studien), soll Ärzten als Leitfaden für den Umgang mit und die Behandlung von NET-Patienten dienen und auch weiter die Aufmerksamkeit für die Krankheit weltweit erhöhen. Wie schon 2017 hatte INCA auch 2018 wieder die Möglichkeit, auf der ENETS-Konferenz zu sprechen und so erneut vor Ärzten die Bedürfnisse der NET-Patienten darzustellen.

Was sind die Ziele und Vorhaben für dieses und die nächsten Jahre?

Weiterhin mehr für das Bekanntwerden von NET tun, allen NET-Patienten einen Zugang zu optimaler Behandlung ermöglichen und die NET-Forschung unterstützen und voranbringen, so die wesentlichen Ziele.



Um allen Patienten einen Zugang zu Informationen über NET zu ermöglichen, werden alle Dokumente, Broschüren und Flyer von INCA nun in fünf Sprachen übersetzt - auch ins Deutsche! In den nächsten Wochen werden diese nach und nach auf unserer Facebook-Seite und auf unserer Website veröffentlicht.

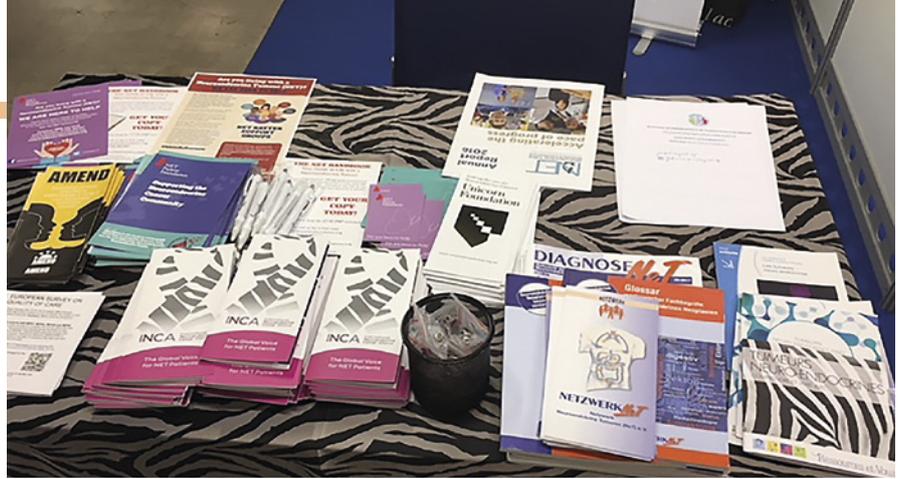
INCA ist die globale Stimme und auch der Anwalt für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren - unterstützt von den weltweiten Selbsthilfegruppen.

Vorstellung der wesentlichen Zielsetzungen von INCA

ENETS-Konferenz

Die ENETS-Konferenz war wie auch im letzten Jahr wieder vollgepackt mit Fachvorträgen von Ärzten aus der ganzen Welt. Alle Themen, Neuigkeiten, Besonderheiten wurden behandelt – von Statistiken zu neuroendokrinen Tumoren über Vergleiche verschiedener Behandlungen bis zu neuen Studien. Daneben bestand auch immer wieder die Möglichkeit, mit Ärzten ins Gespräch zu kommen. INCA hatte einen Stand bei der Konferenz, an dem über die weltweite Arbeit informiert wurde (auch Broschüren des Netzwerks *NeT* wurden dort verteilt, siehe Foto).

Höhepunkt war dann am Freitag das 2. jährliche INCA-ENETS-Symposium „Unmet needs in the „Patient Pathway“ and Research - from identification to action“ – also die „unerfüllten Bedürfnisse auf dem Weg des Patienten und der For-



INCA-Stand

schung – von der Erkennung zur Umsetzung“. Von 09:35–11:30 Uhr wurden Vorträge gehalten und es gab auch Zeit für Diskussionen. Eindeutig waren die Kernaussagen, dass die Patienten immer in den Prozess der Behandlung mit eingebunden werden sollen – „working together“ - und dass es Standard sein muss, dass NET-Patienten in Exzellenz-Zentren behandelt werden. Dort bespricht ein Multidisziplinäres Team (MDT) jeden Patienten individuell. Als ebenso wichtig wird gesehen, dass sogenannte „NET-Nurses“ – also spezielle NET-Krankenschwestern – in den Zentren etabliert werden. Sie fungieren als

Schnittstelle zwischen Ärzten und Patienten und sind für die Patienten Ansprechpartner für alle Fragen rund um das Managen der Krankheit (z. B. Ernährung, nötige Termine etc.). Lesen Sie dazu auch im Beitrag zum ENETS-Kongress auf Seite 63/64.

Auf der ENETS-Konferenz wurde auch ein Poster zu „Fatigue bei NET“ präsentiert mit Ergebnissen der Patientenbefragung des Netzwerks *NeT*, der ersten überhaupt zu diesem Thema (siehe Seite 21).

Katia Brozek

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) als neuntes deutsches ENETS-Zentrum zertifiziert

Im Rahmen des ENETS-Kongresses im März 2018 in Barcelona erfolgte die Auszeichnung von zwei weiteren europäischen NET-Zentren durch die europäische Fachgesellschaft für Neuroendokrine Tumoren ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) als Center of Excellence (CoE), als ENETS-Exzellenzzentrum. Neben dem NET-Team aus Bologna erfüllt das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** die Vorgaben der europäischen Fachgesellschaft. **Oberarzt Dr. med. Jörg Schrader**, Leiter des Bereichs Neuroendokrine Tumore UKE Hamburg und Leiter des ENETS Centers of Excellence Hamburg, nahm die Auszeichnung aus der Hand von Kongresspräsident Prof. Massimo Falconi entgegen.

Europaweit gibt es nun insgesamt 42 sogenannte ENETS-Zentren. Neun davon finden sich in Deutschland, nämlich in Berlin, Bad Berka, Essen, Mainz, Marburg, München LMU, München TU, Würzburg und nun auch in Hamburg.

Das Netzwerk *NeT* gratuliert zum Zertifikat!



Dr. med. Jörg Schrader, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (im Bild rechts), hält das ENETS-Zertifikat in Händen. Links im Bild die Vertreter des NET-Teams aus Bologna, Italien, in der Mitte Kongresspräsident Prof. Falconi.

Krebsbedingte Fatigue

Eine Krebserkrankung ist für die meisten Menschen eine belastende Erfahrung, sowohl körperlich als auch seelisch. Während der Therapien erleben viele Betroffene Phasen der körperlichen Schwäche und Erschöpfung. Die Diagnose und die mehr oder weniger belastenden Therapien müssen auch psychisch verkraftet und verarbeitet werden. Auch das kostet Kraft. Patienten berichten von Kraftlosigkeit, häufiger Müdigkeit, allgemein mangelnden körperlichen und geistigen Reserven, die nicht nur in der akuten Phase, sondern manchmal noch lange darüber hinaus anhalten und sich durch Erholung nicht bessern.

Fatigue und die Unterschiede zu normaler Erschöpfung

Jeder Mensch kennt die Müdigkeit am Ende eines langen Tages und die Erschöpfung nach anstrengender körperlicher oder geistiger Tätigkeit. Unsere körperliche und geistige Belastbarkeit und Aufnahmefähigkeit schwanken zudem im Tagesrhythmus. Auch nach Infektionen kann man sich noch eine Weile müde und weniger belastbar fühlen. Ausruhen und Schlaf helfen in der Regel, sodass man anschließend wieder aktiv sein kann. Krebspatienten fühlen sich dagegen auffallend häufig müde, schwach, matt, antriebslos über das normale und gewohnte Maß hinaus.

Das Wort „Fatigue“ kommt aus dem Französischen und bedeutet Müdigkeit, Erschöpfung.

„Krebsbedingte Fatigue ist ein quälendes, anhaltendes, subjektives

Gefühl von körperlicher, emotionaler oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung, das im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung oder -therapie auftritt und die Alltagsfunktionalität beeinträchtigt. Fatigue steht in keinem Zusammenhang zu vorherigen Aktivitäten.“ (vgl. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011)

Die Fatigue zeigt sich auf unterschiedlichen Ebenen:

- Auf der körperlichen Ebene klagen die Betroffenen über Schwäche, ständige Müdigkeit und ein erhöhtes Schlaf- und Ruhebedürfnis, das auch nach Erholung schnell wieder auftritt, eine allgemein deutlich reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit.
- Auf der emotionalen Ebene sind Motivation und Antrieb spürbar vermindert, alles fällt schwer; Gefühle von Frust, Angst, Traurigkeit, Verzweiflung etc. können hinzukommen.
- Kognitive Beeinträchtigungen zeigen sich in Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Problemen mit dem Gedächtnis (z. B. Wortfindungsstörungen).
- Hinzu kommen oft auch Schlafprobleme. Obwohl die Betroffenen ein hohes Schlafbedürfnis verspüren, schlafen sie schlecht und der Schlaf wird nicht als erholsam erlebt.

Wenn Patienten diese Symptome beim Arzt vorstellen, dann stellen sie häufig fest, dass es kein wirk-



Heike Glander
Diplom-Psychologin
Stellvertretende Leitung
Psychologie

Klinik Bad Oexen GmbH & Co. KG
Bad Oeynhausen



Kornelia Buff
Diplom-Psychologin

liches Heilmittel dagegen gibt, da auch die Ursachen nicht klar auszumachen sind.

Während der Therapien, z. B. einer Chemo- oder Strahlentherapie, kommt es relativ häufig zu einer akuten Fatigue, die in klarem Zusammenhang zur Behandlung steht. Außerdem entwickeln Patienten unter Krebstherapie nicht selten eine Anämie (sogenannte „Blutarmut“), da die Blutbildung im Knochenmark beeinträchtigt sein kann. Die schlechtere Sauerstoffversorgung der Organe kann so zu den genannten Symptomen führen. Wenn dies erkannt wird, lässt es sich gut behandeln.

Die Fatigue kann sich aber auch chronifizieren. Dies kommt relativ häufig vor nach systemischen Krebserkrankungen, Hochdosis-Chemotherapie oder Stammzelltransplantation. Prinzipiell kann es aber bei jeder Krebserkrankung dazu kommen. In einer Studie mit Krebspatienten (Kuhnt et al., 2009) klagten 36 % über mittelstarke und 12 % über starke



Fatigue-Symptome bei einer durchschnittlichen Dauer von dreieinhalb Jahren. Aber es gibt durchaus Beispiele für eine noch länger anhaltende Symptomatik. Dies führt bei manchen Betroffenen zu Ängsten, dass es sich um Anzeichen einer erneuten Erkrankung handeln könnte. Dies ist aber in der Regel nicht der Fall. Manche haben die Befürchtung, an einer Depression zu leiden. Patienten mit psychischen Problemen in der Vorgesichte können verunsichert sein, ob sich eine erneute depressive Episode ankündigt. Hier besteht durchaus auch die Gefahr einer Verwechslung, da Fatigue und Depression einige Gemeinsamkeiten aufweisen wie das subjektive Gefühl von Erschöpfung, Antriebsmangel sowie Konzentrations- und Gedächtnisprobleme. Während der Patient, der unter Fatigue leidet, in der Regel gerne aktiv sein will, aber nicht kann, leidet der Depressive zusätzlich unter länger andauernder Interessen- und Lustlosigkeit, Schuldgefühlen, Gefühl der Wertlosigkeit, Hoffnungs- und Perspektivlosigkeit bis hin zu Suizidgedanken.

Fatigue kann viele unterschiedliche Ursachen haben

Es gibt viele Versuche, die Ursachen zu erklären. Ein Modell, das alles schlüssig erklären könnte, gibt es dagegen nicht; manche Fragen sind noch offen. Die Fatigue - besonders in ihrer chronifizierten Form - hat aber zumeist ein Ursachenbündel, wobei körperliche, psychische und soziale Faktoren eine Rolle spielen können.

- Körperliche Ursachen können sein: der Tumor selbst, Folgen der Therapien (Chemotherapie, Bestrahlung, Nebenwirkung bestimmter Medikamente), Hormonmangel (z. B. Schilddrüse, Nebenniere, Geschlechtshormone), Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Stoffwechselstörungen), Organschäden, Schlafstörungen, Gewichtsabnahme, Mangelernährung, Infektanfälligkeit bzw. chronische Infekte, andere Erkrankungen und - in vielen Fällen - Muskelabbau durch Mangel an körperlichem Training nach einer mehr oder weniger langen Schonungsphase.

- Mögliche psychische Faktoren sind: Stress, Sorgen und Ängste, Trauer, Depression, Wut und Ärger, das heißt belastende Gedanken und Gefühle, die sich im Zusammenhang mit der Erkrankung einstellen können.
- Als soziale Faktoren können zusätzliche Belastungen hinzukommen, z. B. familiäre, finanzielle oder berufliche Probleme sowie geringe soziale Unterstützung oder zwischenmenschliche Enttäuschungen.

Einige Wissenschaftler (z. B. Winningham, Barton-Burke, 2000) gehen von einem allgemeinen Energiedefizitmodell aus, das heißt, dass durch die oben genannten Faktoren die Energiereserven mit der Zeit erschöpft werden. Das bedeutet, dass, wenn es nicht gelingt, Energiereserven immer wieder angemessen aufzufüllen, Fatigue die Folge davon sein kann.

Fatigue hat ernst zu nehmende Auswirkungen

Für die Betroffenen bedeutet Müdigkeit und ein Mangel an Energiereserven eine ständige Herausforderung im Alltag. Es fällt schwer, sich zu Aktivitäten aufzuraffen, die Freude an Aktivitäten fehlt und es besteht die Gefahr, sich immer mehr zurückzuziehen. So kann man leicht in einen Teufelskreis geraten, indem man sich ausruht und schont, in der Hoffnung, dass es irgendwann besser wird, aber merkt, dass man dadurch nur immer schwächer und energieloser wird. Das soziale Umfeld kann sich oft nur schwer hineinversetzen und erwartet, dass man die Erkrankung endlich hinter sich lässt. Häufig erwartet man als Betroffene/r dies auch und ist von

sich selbst enttäuscht. Die Fatigue erschwert nicht selten den Wiedereinstieg in den Beruf. Betroffene fühlen sich nicht ausreichend belastbar und den normalen Anforderungen des Arbeitsalltags nicht gewachsen. So führt die Fatigue bei einem Teil der Krebspatienten zu Arbeitsunfähigkeitszeiten weit über die akute Erkrankungsphase hinaus.

Man kann selber einiges tun

Da normalerweise eine ganze Reihe von Faktoren zusammenkommen, die noch dazu miteinander in einer Wechselwirkung stehen, gibt es nicht eine einfache Therapie. Wenn die körperlichen Ursachen erfasst wurden, kann man häufig hier gezielt ansetzen (z. B. bei Anämie, hormonellen oder Stoffwechselproblemen). Manche Medikamente, die man einnehmen muss, haben Müdigkeit und Abgeschlagenheit als Nebenwirkung. Dies zu wissen, erleichtert einen gelassenen Umgang damit. Ein geeignetes Medikament, das alle Folgen der Fatigue beheben könnte, hat man dagegen bisher nicht gefunden. Hier sind die Betroffenen zu Eigeninitiative aufgefordert, das heißt sich passende Strategien zur Steigerung der Energiereserven anzueignen. Hier kann eine RehaMaßnahme sehr hilfreich sein.

Eine ganz entscheidende Maßnahme zur Steigerung der allgemeinen Belastbarkeit ist regelmäßige körperliche Aktivität. Diese wirkt sich nicht nur positiv auf Ausdauer und Kraftreserven aus, sondern beeinflusst auch die Stimmungslage. Während man im Teufelskreis der Schonung körperlich immer mehr abbaut und Misserfolgserlebnisse sammelt, hat man bei körperlichem

Training einen umgekehrten Effekt: Man erlebt Erfolge, fühlt sich gut und steigert seinen Antrieb. So wird es im Laufe der Zeit immer leichter, aktiv zu sein.

Das gilt im Prinzip auch für geistige Aktivität. Konzentration und Gedächtnis wollen ebenfalls trainiert werden, Schonung führt auch hier zu einem Abbau der Leistungsfähigkeit.

Daneben gilt es, ein gutes Gleichgewicht zwischen Aktivität (körperlich und geistig) und Ruhe bzw. Entspannungsphasen zu finden. Schlafstörungen haben häufig damit zu tun, dass dieses Gleichgewicht gestört ist. Schlafstörungen können aber ebenfalls viele unterschiedliche Ursachen haben. Die Strategien zur Besserung der Fatigue haben jedoch meistens hier auch positive Effekte.

Auch eine gesunde, ausgewogene Ernährung kann sich günstig auswirken, da sie Energien verfügbar macht bzw. zusätzliche Belastung durch Fehlernährung vermeidet.

Bei psychosozialen Belastungen kann es sinnvoll sein, sich Hilfe zu suchen. Nicht alle Probleme lassen sich allein und aus eigener Anstrengung lösen. Eine Krebserkrankung bedeutet neue Herausforderungen, denen man sich nicht allein stellen muss. Hier kann der Austausch mit anderen Betroffenen (z. B. in der Reha oder in einer Selbsthilfegruppe) entlastend sein. Aber auch psychoonkologische Beratung (z. B. in einer Krebsberatungsstelle) oder eine Psychotherapie helfen, die Erkrankung gut zu bewältigen und eigene Kraftquellen zu finden. Bei einer beruflichen und/oder finanziellen Problemlage benötigen Patienten Information und Beratung für eine positive Zukunftsperspektive.

Auch der Wiedereinstieg in den Beruf ist oft eine Chance, aus dem Teufelskreis der Fatigue heraus zu kommen, denn man wird wieder gefordert, hat einen strukturierten Tagesablauf und soziale Kontakte, die die Gedanken ablenken. Trotz anfänglicher Bedenken erleben viele Betroffene dies letztendlich als positiv und stärkend.

Die emotionale Auseinandersetzung mit der eigenen Erkrankung ist ein Prozess, der mehr oder weniger lange dauern kann und der Kraft kostet. Alles, was der Seele guttut, stärkt und gibt Energie für die täglichen Herausforderungen. Hier muss jeder Einzelne für sich herausfinden, welche Kraftquellen ihm/ihr zur Verfügung stehen und welche möglicherweise neu zu erschließen sind. Am Ende geht es um eine ausgewogene Balance zwischen Aktivität und Passivität, zwischen Herausforderung und Regeneration, zwischen Pflicht und Vergnügen, zwischen dem Erkennen der eigenen Grenzen und der allmählichen Erweiterung der persönlichen Belastungsfähigkeit. Wenn ich erkannt und verstanden habe, dass die Fatigue erst einmal ein normaler Bestandteil der Erkrankung sein kann, dann kann ich mit Geduld und Beharrlichkeit die Erschöpfung überwinden und in einen normalen Alltag zurückfinden.

Korrespondierende Autorin:

Heike Glander

Diplom-Psychologin

Psychoonkologin

Stellvertretende Leitung Psychologie

Klinik Bad Oexen GmbH & Co. KG

Oexen 27

32549 Bad Oeynhausen

Tel.: +49-(0)5731-537-917

Fax: +49-(0)5731-537-737

E-Mail: glander@badoexen.de

„Fatigue bei Neuroendokrinen Neoplasien – ein wenig beachtetes Begleitproblem?“

Neues zur Patientenbefragung des Netzwerks NeT

Einführung

Tumor assoziierte Fatigue (TrF) ist eine schwere Komplikation, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung steht und sowohl im Rahmen der Diagnosestellung als auch während und nach Beendigung einer Tumorthherapie auftreten kann. Betroffene können dadurch stark in der Gestaltung ihres Lebens eingeschränkt werden. Trotz der hohen Häufigkeit wird die TrF jedoch sowohl von Ärzten als auch Patienten wenig beachtet und oft unterschätzt. Zu den auftretenden Symptomen zählen chronische Erschöpfung, Schlafprobleme, Schmerzen und Benommenheit. Als Ursache werden chronische Entzündungen sowie andere Risikofaktoren, wie genetische Anfälligkeiten, vermutet. Diagnostiziert wird TrF klinisch, mit den von D. Cella¹ (siehe Tabelle 1) vorgeschlagenen Kriterien, wobei sich hierbei oftmals Probleme und Überschneidungen mit anderen Erkrankungen ergeben.

Im Jahr 2017 führte das Netzwerk NeT eine Umfrage bei NET-Patienten zum Thema Fatigue durch. Wissenschaftlich begleitet wurde sie von den Autoren dieses Beitrags. Das Ziel dieser Umfrage war es herauszufinden, wie viele Mitglieder mit neuroendokrinen Neoplasien unter TrF leiden, wie es sie in ihrem alltäglichen und beruflichen Leben einschränkt und ob es Faktoren gibt, die im Zusammenhang mit dem Auftreten stehen.

Dies war die erste Umfrage, die zu diesem Thema überhaupt jemals bei NET-Patienten durchgeführt wurde.

Die ersten Ergebnisse der Befragung wurden bereits auf dem Europäischen Jahreskongress für neuroendokrine Tumorerkrankungen, ENETS 2018, in Barcelona vorgestellt (siehe Poster, Seite 21).

Methodik

Die Befragung wurde sowohl online, anonym via Link (mit Hilfe von „Sur-



PD Dr. med.
Patricia Grabowski

Medizinischen Klinik III
Hämatologie/Onkologie/Tumorimmunologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin CC14, CBF



Simon Banz

vey Monkey“), als auch in Papierform per Post durchgeführt.

Die Umfrage enthielt verschiedene, erprobte Fragebögen zur Messung

A1.	deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis mit Beeinträchtigung des Lebens
A2.	Gefühl der allgemeinen Schwäche oder Gliederschmerzen
A3.	Konzentrationsstörungen
A4.	Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
A5.	gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)
A6.	Schlaf wird als wenig erholsam erlebt.
A7.	Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
A8.	Gefühl, sich zu jeder Aktivität zu zwingen
A9.	Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
A10.	nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein
A11.	ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z. B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
B.	Die Symptome sorgen für ein deutliches Krankheitsgefühl und beeinträchtigen die soziale und berufliche Entfaltung.
C.	Durch die Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborparameter wird deutlich, dass die Symptome eine Folge der Tumorerkrankung oder der Tumorthherapie sind.
D.	Die Symptome sind nicht primär durch eine andere psychiatrische Erkrankung wie Schizophrenie, Depression, Somatisierungsstörungen, somatoforme Störungen oder Delir zu erklären.

Tabelle 1: Die von Cella¹ vorgeschlagenen ICD-10 Kriterien. Mindestens sechs der Symptome (A1–A11) müssen fast täglich für zwei Wochen im letzten Monat vorhanden gewesen sein. A1 muss erfüllt sein.

einzelner Symptome, insbesondere Erschöpfung (LASA-Score³, ICD-10 Kriterien von D. Cella¹) und der Lebensqualität (EORTC QLQ – 30⁴). Weiter waren verschiedene Fragen zur Tumorerkrankung und der momentanen Lebenssituation und die kanadischen Kriterien⁵ enthalten, die zur Diagnose des „Chronischen Erschöpfungssyndroms“ dienen. Insgesamt enthielt die Umfrage 110 einzelne Fragen.

Ergebnisse

Vom 05.06.2017 bis zum 06.09.2017 wurden 686 Beantwortungen online gestartet, davon 69 % (470) beendet. 51 Fragebögen wurden per Hand ausgefüllt und zurückgesandt. Insgesamt konnten 487 (66 %) Beantwortungen ausgewertet werden.

Es nahmen etwa gleich viele Frauen (54 %) wie Männer (44%) an der Umfrage teil. Das Medianalter lag bei 63. Die häufigsten Tumore stammten aus dem Darm (43 %) sowie dem Pankreas (22 %). Siehe dazu Figure 3 auf dem Poster S. 21.

57 % erhielten momentan eine Krebstherapie. Dabei war die am häufigsten eingesetzte Therapie zum Zeitpunkt der Befragung eine Biotherapie, meistens Somatostatin-Analoga (43 %). Siehe dazu Figure 4 auf dem Poster.

58 % Teilnehmer gaben an, dass sie zurzeit oder in der Vergangenheit an einer starken Erschöpfung litten. 39 % standen derzeit unter keiner tumorbezogenen Therapie.

Die von D. Cella vorgeschlagenen Kriterien erfüllten 41 %, von denen 38 % keine krebsbezogene Therapie erhielten. Zwischen den

verschiedenen Differenzierungen gab es nur leichte Unterschiede (G1 oder G2 39 % und G3 47 %). Teilnehmer, die angaben, momentan unter einem Erschöpfungszustand zu leiden, erzielten signifikant (p -Wert $> 0,05$) schlechtere Werte in der Kategorie Lebensqualität des EORTC. Das spiegelte sich auch in der starken negativen Korrelation, also Wechselbeziehung ($\text{corr} = -0,6408$) zwischen der Lebensqualität und dem LASA-Score wieder (siehe Figure 6 auf dem Poster S. 21). Weiter erreichten Teilnehmer mit angegebener Fatigue signifikant (p -Wert $< 0,05$) schlechtere Werte in der Kategorie Sozialleben. Ein weiterer Aspekt ist das Berufsleben: 6 % der Teilnehmer mussten aufgrund ihrer Erkrankung in Teilzeit wechseln, während 21 % berentet wurden. Siehe dazu Figure 5 auf dem Poster.

8 % der Patienten erfüllten auch alle Kriterien für das „Chronische Erschöpfungssyndrom“. 23 % gaben an, unter einer deutlich verlängerten Erholungsphase nach körperlicher oder geistiger Anstrengung (sogenannte „post-exertionelle Malaise“) zu leiden.

Fazit

Fatigue ist eine schwere und häufige Komplikation während und nach einer Therapie von Neuroendokrinen Neoplasien. Sie scheint ein Hauptgrund für niedrige Lebensqualität

und Einschränkungen im Sozialleben zu sein. Da circa ein Fünftel der Teilnehmer auch an einer Form der Belastungsintoleranz leidet, ist zu vermuten, dass es sich bei TrF um keine homogene, also einheitlich auftretende Krankheit handelt. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich verschiedene Pathologien, also gesundheitliche Störungen, in ähnlichen Symptomen äußern (siehe dazu Figure 1 auf dem Poster). Dementsprechend muss ein Therapieansatz multimodal sein, also auf verschiedene Weisen erfolgen, und individuell geplant und erprobt werden.

An der weiteren Auswertung der Befragung wird gearbeitet, ebenso wie an den Konsequenzen für eine Hilfestellung für die Patienten. Beim 15. Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag des Netzwerks *NeT* am 06. Oktober 2018 in Würzburg werden die Ergebnisse ausführlich in einem Workshop vorgestellt.

*PD Dr. med. Patricia Grabowski,
Simon Banz
Medizinischen Klinik III
Hämatologie/Onkologie/
Tumorimmunologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
CC14, CBF
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin*

Literatur

1. Cella, D et al. (2001) J Clin Oncol. 19(14): 3385-91.
2. Bower JE (2014). Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11(10): 597-609.
3. Locke, DE (2007) et al. J Pain Symptom Manage. 2007 Dec; 34(6): 628-38.
4. Sprangers, MA et al. Qual Life Res. 1993 Aug; 2(4): 287-95.
5. Carruthers BM et al. (2011) J Intern Med. 70(4): 327-38.

First Patient Survey about Tumor-associated Fatigue in NEN

S. Banz¹, K. Mellar³, A. Letsch⁴, C. Scheibenbogen¹, M. Pavel⁵, P. Grabowski^{1,2}

¹Institute of Medical Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

²Dept. of Gastroenterology and Endocrinology, ENETs CoE Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka, Germany

³National German support group "Netzwerk NeT e.V.", Nürnberg, Germany

⁴Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

⁵Medical Clinic I, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

Background:

Tumor-related fatigue (TrF) is a debilitating condition occurring during the course of the tumor disease, and can persist despite tumor remission and completion of therapies. The syndrome consists of chronic fatigue, sleep disturbances, severe pain, brain-fog and is often underestimated by physicians. Potential pathomechanisms are an ongoing inflammation and other risk factors². Diagnosis is made according to the criteria by D. Cella¹ (Figure 2).

Aim:

The purpose of the survey was to figure out how many NEN patients suffer from TrF, if there are factors associated with fatigue, and how this impairs the patient's quality of life and working ability.

Material and Methods:

The national German support group "Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V." conducted together with the scientific support of the Charité this first survey concerning fatigue among NEN patients. The survey was conducted completely anonymous via Link ("Survey Monkey") and email to all patients of the support group; in part, for patients without email account, the questionnaires were sent by post. Furthermore the survey was published on the Netzwerk NeT e.V. – homepage and distributed by physicians.

The questionnaires consist of several instruments to characterise the symptoms. We used the ICD-10 criteria by D. Cella¹ (Figure 2) and the LASA-Score, a single-item linear analog scale from 0 (no fatigue) to 10 (severe fatigue) to measure fatigue. For Quality of Life we used the EORTC QLQ-C30, a common instrument in the evaluation of cancer patients. Further the diagnostic criteria for Chronic Fatigue syndrome, the Canadian Criteria³ were evaluated. The study was approved by the Ethics Commission of Charité-Berlin.

Results:

Between 06/2017 and 09/2017 686 patients started the online survey, but only 69 % (470) finished the survey. 51 questionnaires returned by post. Overall 501 (73 %) replies could be evaluated.

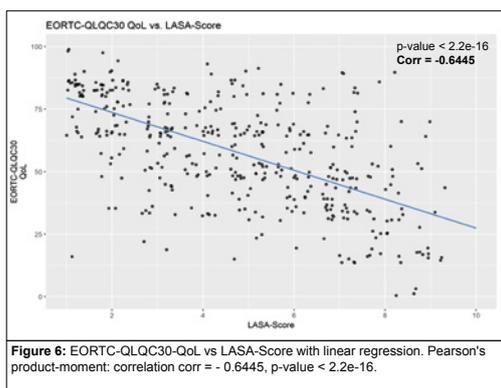
Female (54 %) and male (44 %) patients were distributed even. The median age is 62. The most common entities were intestinal (42 %) and pancreatic (20 %) NEN (Figure 3). The most common therapeutics patients received at the time were biotherapeutics (Figure 4), mostly somatostatin analogues (42 %).

58% of the participants stated that they suffered from severe fatigue in the past or ongoing. The proposed diagnostic criteria by Cella were fulfilled in 41 %, most of them were currently under no cancer therapy. Nearly half of the patients with NEC G3 and 41 % with NET G1/G2 tumors meet the Cella criteria. In the EORTC-subscore "quality of life" patients with self reported fatigue scored significantly (p-value < 0.05) worse than patients without fatigue. This is also represented in the negative correlation between quality of life and the LASA-Score (r = -0.64) (Fig. 5). Also in the subscore "social function" patients with fatigue score significantly lower (p-value < 0.05). Patients are impaired in the ability to work. 6 % had to reduce worktime because of their disease and 21 % had to retire.

8 % patients also match the criteria for "Chronic Fatigue Syndrome". 23% of the patients suffer from post exertional malaise (PEM), in which symptoms of fatigue, pain and dizziness can worsen dramatically even after a small mental or physical exertion.

	n = 501		
	f	m	NA
Gender (%)	272 (54 %)	221 (44 %)	8 (1%)
Age (median + STD Min - Max)	59 ± 11 26 - 84	63 ± 10 22 - 82	3
Metastasis at Diagnosis (%)	yes 289 (57 %)	no 161 (32 %)	NA 51 (10%)
Grading at Diagnosis (%)	G1 or G2 430 (85 %)	G3 60 (11 %)	NA 11 (2%)
currently under Therapeutics (%)	yes 278 (55 %)	no 193 (38 %)	NA 30 (5%)
EORTC-Quality of Life (median + STD)	Fatigue		NA
	yes	no	
	50 ± 21.96	75 ± 18.3	24 (4%)
EORTC-cognitive Function (median + STD)	66.67 ± 26.22	100 ± 15.89	116 (23%)
EORTC-social Function (median + STD)	66.67 ± 35.05	83.33 ± 21.46	160 (31%)

Figure 5: Characteristics of the study cohort. EORTC-function-scores range from 100 (best) to 0 (worst).



Conclusion:

Fatigue is a major and very common symptom during and after therapy in NEN.

It's a major cause for low quality of life.

Since 1/5 of all participants reported a severe systemic exertion intolerance it seems that TrF is not a homogeneous disease. Patients may need individualized therapy to get better (probably adapted sport recommendation).

Summary:

- 58 % of questioned NEN-patients suffered at some point of their disease from significant fatigue.
- All subtypes of NEN are affected.
- Multimodal integrative approaches are necessary to achieve improvement of quality of life.

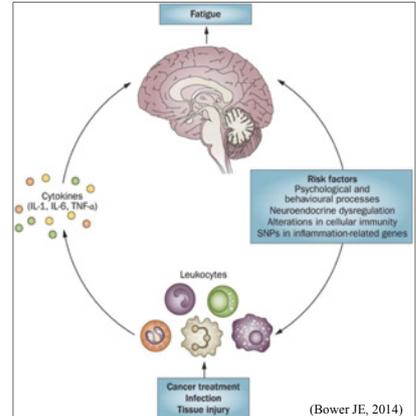


Figure 1: Elevated levels of proinflammatory cytokines like IL-1β, TNF-α, and IL-6 are found in patients with TrF. These cytokines can lead to a wide variety of symptoms, like fatigue and other behavioural changes caused by their effect on the central nervous system².

- Significant fatigue, diminished energy, or increased need to rest, disproportionate to any recent change in activity level
- Complaints of generalized weakness or limb heaviness
- Diminished concentration or attention
- Decreased motivation or interest to engage in usual activities
- Insomnia or hypersomnia
- Experience of sleep as unrefreshing or nonrestorative
- Perceived need to struggle to overcome inactivity
- Marked emotional reactivity (eg, sadness, frustration, or irritability) to feeling fatigued
- Difficulty completing daily tasks attributed to feeling fatigued
- Perceived problems with short-term memory
- Postexertional malaise lasting several hours
- The symptoms cause clinically significant distress or impairment social, occupational, or other important areas of functioning There is evidence from the history, physical examination, or laboratory findings that the symptoms are a consequence of cancer or cancer therapy.
- The symptoms are not primarily a consequence of comorbid psychiatric disorders such as major depression, somatization disorder, somatoform disorder, or delirium.

Figure 2: Proposed ICD-10 criteria for cancer related fatigue by Cella¹. At least six of the symptoms (A1 – A11) have to be present nearly every day during the same two-week period in the past month. A1 needs to be present.

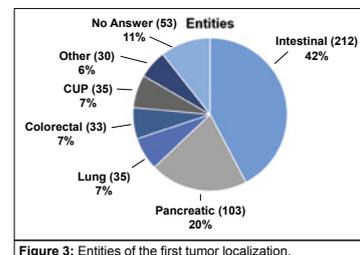


Figure 3: Entities of the first tumor localization.

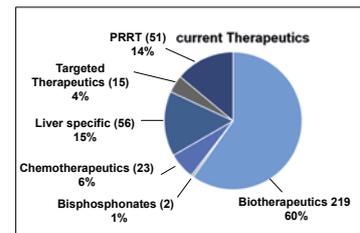


Figure 4: Current treatment (biotherapeutics include interferon and somatostatin analogues; chemotherapeutics).

Acknowledgements:

This work was supported by the National German support group "Netzwerk Neuroendokrine Tumoren NeT e.V." and Berliner Krebsgesellschaft e.V.

*Contact: patricia.grabowski@charite.de

References:

- Cella, D. et al. (2001) J Clin Oncol. 19(14):3385-91.
- Bower, JE (2014) Nat Rev Clin Oncol;11(10):597-609.
- Carruthers, BM et al. (2011) J Intern Med; 70(4):327-38.

Fatigue bei Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien? Eine erste Umfrage bei Ärztinnen/Ärzten

Anlässlich einer Fortbildungsveranstaltung für Ärzte speziell zu den Neuroendokrinen Neoplasien gab das Netzwerk *NeT* an die Teilnehmer einen anonym zu beantwortenden Fragebogen aus. Der Fragebogen wurde von 34 Ärztinnen und Ärzten bearbeitet. Diese kamen aus folgenden Fachgebieten: 9 aus der Gastroenterologie, 4 Endokrinologie, 1 Innere Medizin, 6 Onkologie (1 davon in der Onkologischen Reha tätig), 3 Nuklearmedizin, 5 Chirurgie, 4 Pathologie, 1 Allgemeinmedizin, 1 sonstige. 12 von ihnen sind an einem ENETS-Zentrum tätig, 19 von ihnen arbeiten mit einer Patientenorganisation zusammen.

Auf die Frage „*Wenn ja (Zusammenarbeit mit Patientenorganisation), welche Angebote nutzen Sie?*“ erhielten wir die folgenden Antworten (wobei es natürlich Mehrfachnennungen gab): Informationsmaterial für Patienten, Broschüren, Veranstaltungen, (regionale) Selbsthilfegruppe, Organisation von Patiententagungen, gemeinsame Infoveranstaltungen, gegenseitiges Nennen von Ansprechpartnern, Regionalgruppen des Netzwerks *NeT*, Vermittlung von Patienten an das Netzwerk *NeT*, *DIAGNOSENeT*, Flyer, Broschüren, Selbsthilfegruppen-Arbeit,

Presseartikel, Netzwerk-*NeT*-Treffen, Patienteninformation, Zweitmeinung, Flyer, Infobroschüren. 20 der Befragten geben die Informationen an die Betroffenen weiter, 18 Befragte halten die Informationen für sehr wichtig bzw. wichtig für ihre eigene Arbeit, nur 3 bewerten dies nicht so (Pathologe, Chirurg), was natürlich vom Fachgebiet her nachvollziehbar ist.

Ein Teil der gestellten Fragen bezog sich speziell auf Fatigue bei NET-Erkrankungen. In der folgenden Übersicht finden Sie eine Auswertung der Antworten zu diesem Bereich.

Frage 1 a): Wie viel Prozent Ihrer NEN-Patienten leiden Ihrer Einschätzung nach an einer Tumor-assoziierten Fatigue?

Anteil an den NEN-Patienten	Anzahl der Befragten, die diese Antwort gegeben haben (Prozentsatz gerundet)
100–75 %	1 (3 %)
<75–50 %	7 (21 %)
<50–25 %	11 (32 %)
<25–0 %	4 (12 %)
keine Angaben	11 (32 %)

Frage 1 b): Wie viel Prozent dieser NEN-Patienten haben noch eine aktive Tumorerkrankung bzw. stehen unter aktiver Therapie?

Anteil an den NEN-Patienten	Anzahl der Befragten, die diese Antwort gegeben haben (Prozentsatz gerundet)
100–75 %	8 (24 %)
<75–50 %	6 (18 %)
<50–25 %	6 (18 %)
<25–0 %	2 (6 %)
keine Angaben	12 (35 %)

Frage 2): Welchen Stellenwert hat Ihrer Meinung nach das Thema „Fatigue bei NEN“ für die Patienten?

(1: sehr hoch; 2: hoch; 3: mittel; 4: gering; 5: minimal; 6: keinen)

	Anzahl der Befragten, die diese Antwort gegeben haben (Prozentsatz gerundet)
1 sehr hoch	4 (12 %)
2 hoch	10 (29 %)
3 mittel	8 (24 %)
4 gering	1 (3 %)
5 minimal	1 (3 %)
6 keinen	1 (3 %)
keine Angaben	10 (29 %)

Frage 3): Welchen Stellenwert hat für Sie als Arzt/Ärztin das Thema „Fatigue bei NEN“?

(1: sehr hoch; 2: hoch; 3: mittel; 4: gering; 5: minimal; 6: keinen)

	Anzahl der Befragten, die diese Antwort gegeben haben (Prozentsatz gerundet)
1 sehr hoch	3 (9 %)
2 hoch	5 (15 %)
3 mittel	14 (41 %)
4 gering	3 (9 %)
5 minimal	0 (0 %)
6 keinen	0 (0 %)
keine Angaben	9 (26 %)

Frage 4a): Können Sie/Kann Ihre Klinik für NEN-Patienten, die an Fatigue leiden, Hilfsangebote/Therapiemaßnahmen anbieten?

	Anzahl der Befragten, die diese Antwort gegeben haben (Prozentsatz gerundet)
ja	11 (32 %)
nein	12 (35 %)
keine Angaben	11 (32 %)

Ziel des Netzwerks *NeT* ist es, die Aufmerksamkeit für Fatigue bei NET in Fachkreisen zu steigern. Selbst wenn die bisher vorliegenden Antworten aufgrund der relativ geringen Zahl der Befragten noch nicht hinreichend repräsentativ sind, so ist doch zu beachten, dass es sich bei den Teilnehmern der Umfrage um Ärztinnen und Ärzte mit einer bereits vorhandenen Aufmerksamkeit für NET handelt.

Seien Sie versichert:

Wir bleiben dran an diesem Thema!

Katharina Mellar

Frage 4b): Gegebenenfalls welche?

Antworten (A)	
A 1	TPN, Nahrungsergänzung, Ernährungsberatung, Psychoonkologie
A 2	nicht Fatigue-spezifisch, aber Psychoonkologie, Musiktherapie, Ergo-/Sporttherapie für Krebspatienten
A 3	Fatigue-Seminar, schriftliche Info
A 4	psychosomatische Anbindung
A 5	körperliche Aktivität, Programm „Sport und Krebs“, Studien
A 6	Psychoonkologie stationär und ambulant in der Klinik, Klinische Palliativmedizin/SAPV, Abteilung für Hämatonkologie
A 7	psychosomatische Betreuung, palliative Komplexbehandlung
A 8	Info/Strategien für den Umgang vermitteln, psychoonkologische Einzelgespräche/Sport- und Entspannungstherapie

3 weitere Ärzte/Ärztinnen hatten bei Frage 4 a) mit „ja“ geantwortet hatten, machten aber bei 4 b) keine näheren Angaben zu den vorgehaltenen Hilfsangeboten.

Deutsche Leitlinie für Neuroendokrine Neoplasien des Verdauungstraktes erschienen

Die Behandlung von Neuroendokrinen Tumoren (NET) ist oft schwierig, da die Symptomatik sehr vielfältig sein kann. In den letzten Jahren wurden entscheidende Fortschritte in Diagnostik und Therapie gemacht.

Um neue und bewährte Behandlungsoptionen zu bewerten und optimierte Vorgehensweisen unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Patientenrisiken zu entwickeln, wurde nun unter Federführung der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) – neben der europäischen ENETS-Leitlinie – erstmals eine deutsche Leitlinie für Neuroendokrine Neoplasien des Verdauungstraktes erstellt.

Koordinatoren für die Ausarbeitung waren Prof. Dr. med. Thomas Gress, Marburg, und Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann, Berlin. Beteiligt an der Erstellung waren auch benachbarte Fachgebiete, neben den Vertretern der Gastroenterologie waren das Pathologen, Chirurgen, Radiologen, Interventionelle Radiologen, Onkologen und Nuklearmediziner. Auch das Netzwerk *NeT* war vertreten durch seine Vorsitzende,

Katharina Mellar. Damit hatten dankenswerter Weise auch die betroffenen Patienten eine Stimme.

Leitlinien formulieren Handlungsempfehlungen auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Informationen und sollen Ärzten und Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern. Sie sind als Handlungs- und Entscheidungskorridore zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder muss.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine sogenannte S2k-Leitlinie. Sie soll als praktische Hilfe für die Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren dienen. Sie soll den aktuellen Stand der Wissenschaft darstellen, das Erkennen der Erkrankung fördern und die Behandlung der Patienten verbessern.

Die DGVS-Leitlinie „Neuroendokrine Tumore“ ist einsehbar unter www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/neuroendokrine-tumore/.

Katharina Mellar

Bewegungstherapie bei Krebspatienten hocheffektiv Neue Erkenntnisse zu Fatigue und Polyneuropathie

Berlin – Viele Krebspatienten leiden unter den Nebenwirkungen ihrer Therapie. Dazu gehören etwa Erschöpfung, auch Fatigue-Syndrom genannt, oder Polyneuropathie, eine Schädigung der Nerven. Gezieltes bewegungstherapeutisches Training hilft, die zum Teil starken Einschränkungen zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Aktuelle Studienergebnisse – unter anderem eine Meta-Analyse aus den USA – konnten nun belegen: Körperliche Aktivität vermindert die Beschwerden erfolgreicher als eine medizinische oder eine psychologische Therapie. Auf dem 33. Deutschen Krebskongress wurden diese Erkenntnisse erstmals bei einer Pressekonferenz der Deutschen Krebshilfe vorgestellt.

„Bewegung ist das geeignetste ‚Medikament‘ zur Reduzierung des Fatigue-Syndroms“, berichtete PD Dr. Freerk Baumann, Leiter der Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin am CIO Köln/Bonn. Doch nicht nur bei der Behandlung des Fatigue-Syndroms gibt es neue Erkenntnisse. „Auch bei der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) zeigen Studien, dass Bewegungstherapie hilft. Für die Polyneuropathie gibt es keine andere Behandlungsmethode, deren nachhaltige Wirkung bewiesen werden konnte“, so Baumann weiter. „Somatosensorisches Training und womöglich auch Vibrationstraining erzielen die besten Effekte bei der Therapie von Nervenschäden, wie eingeschränktes Tastgefühl an den Händen sowie Kribbeln und Schmerzen an Händen und Füßen.“

Dieser Ansatz wird derzeit in einer gemeinsamen Studie der Deutschen Sporthochschule Köln und der Uniklinik Köln weiter verfolgt. Erste Forschungsergebnisse unterstützen die Annahme, dass spezielles Bewegungstraining eine hemmende Wirkung auf die CIPN haben könnte.

Trotz der Erfolge, die mit einer gezielten Bewegungstherapie erreicht werden können, ist es jedoch schwierig, entsprechende Versorgungsstrukturen für alle Patienten zu schaffen. „Ein therapeutisches Training während der medizinischen Krebstherapie muss individuell auf die Patienten angepasst werden. Hierzu bedarf es speziell ausgebildeter Sport- und Physiotherapeuten, von denen es zurzeit noch nicht genügend gibt“, erklärte der Direktor des Centrums für integrierte Onkologie (CIO) Köln/Bonn, Professor Dr. Michael Hallek. „Darüber hinaus bestehen in den Onkologischen Zentren auch räumliche und finanzielle Engpässe, um hochwertige Trainingsgeräte anzuschaffen.“ Erschwerend käme hinzu, dass die Sporttherapie im Gegensatz zur Physiotherapie nicht im Heilmittelkatalog aufgeführt ist, obwohl die positiven Effekte durch Sporttherapie bereits sehr gut wissenschaftlich belegt seien.

„Hier ist die Gesundheitspolitik gefordert, dies schnellstens zu ändern“, unterstrich PD Dr. Baumann. „Denn, würde die Sporttherapie in den Heilmittelkatalog aufgenommen, so wäre es für die Krebszentren deutlich einfacher, entspre-

chende bewegungstherapeutische Strukturen aufzubauen.“

Um umfassende Informationen über die Versorgungsstrukturen zur Bewegungstherapie in Deutschland zu erhalten und Erkenntnisse darüber zu gewinnen, inwieweit Krebspatienten die Möglichkeiten der Sporttherapie überhaupt vermittelt werden, hat die Deutsche Krebshilfe eine bundesweite Umfrage bei über 700 Krebszentren durchgeführt. „Die Ergebnisse dieser Evaluation werden in Kürze vorliegen, doch schon jetzt zeichnet sich dringender Handlungsbedarf ab“, erklärte Gerd Nettekoven, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Krebshilfe. „Das Thema körperliche Aktivität in der Krebstherapie hat für die Deutsche Krebshilfe einen hohen Stellenwert. Wir halten es für wichtig, die Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben, um weitere wissenschaftliche Erkenntnisse zu erhalten. Wir wollen aber auch Krebspatienten und Ärzte umfassend über die positiven Effekte der Bewegungstherapie informieren.“ Dies gelte zudem nicht nur für die Zeit während der Therapie, sondern auch für die Zeit danach, denn auch in der Krebsnachsorge seien Sport und Bewegung wichtig für das Wohlbefinden der Betroffenen.

*(Quelle: Auszug aus: DKK 2018, Pressemitteilung, 23.02.2018)
(www.dkk2018.de/files/content/Newsroom/Bewegungstherapie%20bei%20Krebspatienten%20hocheffektiv.pdf)*

Vortrag: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Werner Schmid

Next Generation Sequencing – der Weg zur personalisierten Medizin?

Der Bedarf für kostengünstige Sequenzierungen hat zur Entwicklung von sogenannten Hochdurchsatz-Methoden geführt, die als Next-Generation-Sequencing (NGS) bezeichnet werden. In einem einzigen NGS-Durchlauf können dabei 5–6 Milliarden Nukleotid-Paare sequenziert werden. Nukleotide sind die Bausteine der DNA (Desoxyribonukleinsäure; die im Zellkern unserer Zellen befindliche Trägerin des Erbgutes). Unter Sequenzierung versteht man ein molekularbiologisches Analyseverfahren, das die Nukleotidabfolge der DNA bestimmt und dadurch der Entschlüsselung der Erbinformation, also des Genoms von Organismen dient. Die Entwicklung erschwinglicher Tisch-Sequenzier-Geräte hat NGS seit wenigen Jahren für den täglichen Routinebetrieb tauglich gemacht. In der biomedizinischen Forschung stellt die NGS-Methode zwischenzeitlich die entscheidende treibende Kraft bei der Analyse des menschlichen Genoms dar. Durch den gigantischen Anstieg der dabei gewonnenen Datenmengen stellt deren Analyse gegenwärtig das Nadelöhr in der weiteren Entwicklung dar.

Eine kurze, verständliche und informative Darstellung des NGS ist fast unmöglich; selbst aktuelle Übersichtsartikel in Fachjournalen können kaum mit der rasanten Entwicklung Schritt halten. Ein kontinuierliches Update anhand verfügbarer neuer Erkenntnisse ist selbst für ausgewiesene Spezialisten

zeitlich nur schwierig machbar. Im Folgenden wird aber trotzdem der Versuch unternommen, den gegenwärtigen Stand und die zukünftigen Perspektiven der personalisierten Onkologie, bei der gegenwärtig die NGS-basierte Analyse entsprechender Gene die Schlüsselrolle einnimmt, einigermaßen verständlich zu vermitteln.

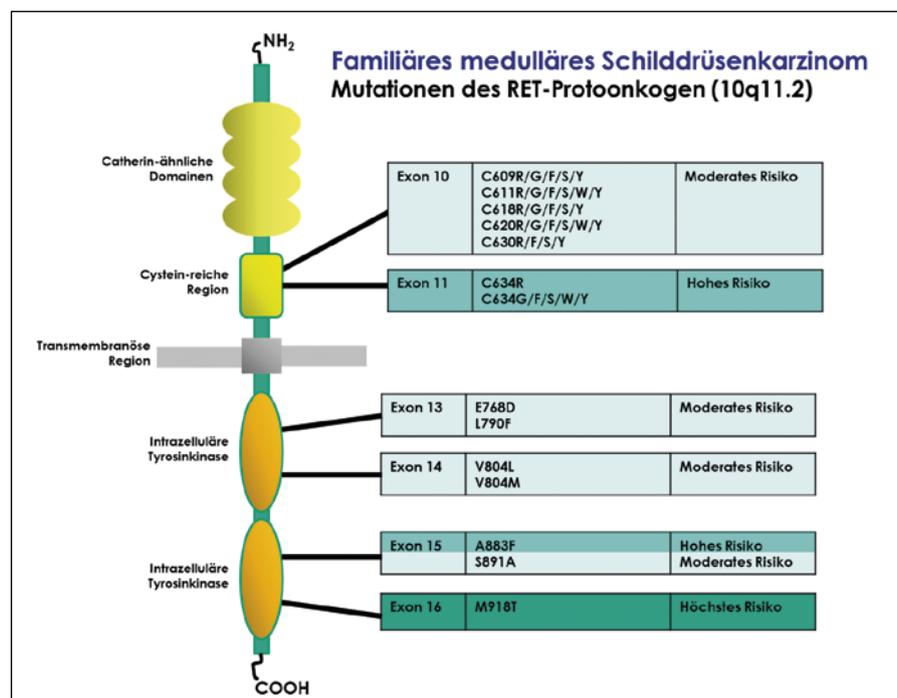
Gegenwärtiger Stand und Möglichkeiten

Die systematische genomische Analyse großer Patientengruppen im letzten Jahrzehnt trug maßgeblich dazu bei, dass bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen zahlreiche medikamentös angehbare onkogene Mechanismen identifiziert wurden. Deren Wirksamkeit wurde in entsprechenden Studien belegt und zahlreiche Medikamente



Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Werner Schmid, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

wurden aufgrund der dadurch erzielbaren signifikanten Prognoseverbesserung bereits in klinische Leitlinien aufgenommen. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom ist zwischenzeitlich die NGS-basierte Bestimmung therapeutisch relevanter Subgruppen mit EGFR-, ALK-, RET- oder ROS1-Alterationen ein Fixpunkt personalisierter

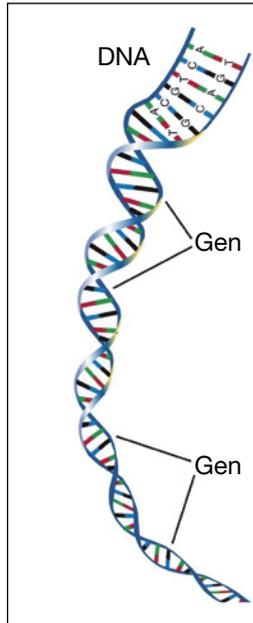


Therapiekonzepte; gleiches gilt für die BRAF-Mutationen beim malignen Melanom. Diese Erfolge belegen in beeindruckender Weise den klinischen Wert prädiktiver Biomarker und das damit verbundene enorme Potenzial der „targeted therapy“. Sie machen berechtigten Mut, dass derartige Therapiekonzepte auch für andere Tumorarten in absehbarer Zeit zu Verfügung stehen.

Die Verfügbarkeit routinemäßig einsetzbarer molekulargenetischer Methoden wie NGS, die eine umfassende genetische Charakterisierung von Tumorerkrankungen (sogenanntes Tumorprofiling) ermöglichen, als auch eine ständig steigende Anzahl zielgerichtet wirksamer Medikamente führen naturgemäß zu folgender Frage: Was gibt es für klinische Einsatzmöglichkeiten und Indikationen auch bei seltenen Tumorarten, wie zum Beispiel den Neuroendokrinen Neoplasien? Dazu passt die Erkenntnis, dass selbst die genomische Untersuchung weniger oder sogar einzelner Patienten dazu beitragen kann, unbekannte onkogene Mechanismen zu identifizieren, durch die eine personalisierte Therapie für genetisch definierte Subgruppen etabliert werden kann.

Was ist DNA und welche Rolle spielt diese bei der Krebsentstehung?

Im Normalzustand liegt DNA in Form einer sogenannten Doppelhelix vor; dabei handelt sich um zwei lange Kettenmoleküle, die lediglich aus vier verschiedenen Bausteinen, den Nukleotiden (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin, oft abgekürzt mit A, T, G und C), aufgebaut sind. In der DNA liegen die Gene, die den



- DNA ist der Träger der „Erbinformation“.
- Auf der DNA verstreut liegen die Gene.
- Jedes Gen enthält den Bauplan für ein Protein (Eiweißmolekül).
- Proteine sind die Akteure der Zelle.

Bauplan enthalten, anhand dessen über mehrere Zwischenschritte die für die biologische Entwicklung eines Lebewesens und den Stoffwechsel der Zellen notwendigen Proteine (Eiweiße) hergestellt werden. Bei der Zellteilung kann es im Zuge der Verdoppelung der DNA durch verschiedene Ursachen zu dauerhaften Veränderungen kommen (Mutationen); dadurch kommt es zum Bau eines fehlerhaften Proteins, welches in seiner Funktion erheblich gestört oder gänzlich inaktiviert sein kann. In einigen Fällen betrifft diese Störung den Zellzyklus und die Zellteilung, was die Ursache für die Entstehung eines Tumors sein kann. Mutationen sind zum einen der Motor der Evolution, zum anderen aber die Ursache zahlreicher Erkrankungen, darunter eben auch Krebs. Die durch Sequenzierung nachgewiesenen Mutationen geben einerseits Aufschluss über den Mechanismus der Entstehung der betreffenden Krebszellen, bieten andererseits in jüngster Zeit aber ebenso die Option, Patienten mit einem genau darauf zugeschnittenen Medikament behandeln zu können (personalisierte Medizin).

Die Rolle der Pathologie

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Tumorarten wird durch den Pathologen unter dem Lichtmikroskop eine auf histomorphologischen Kriterien beruhende Diagnose gestellt, die in der Regel die weitere Therapie und die Prognose des/der betroffenen Patienten/in bestimmt. Die Diagnose wird dabei an Tumorgewebe gestellt, welches bei einer Biopsie entnommen oder im Rahmen einer Operation entfernt wurde. Dieses Gewebe, das in Pathologie-Instituten tiefgefroren, meist aber in Formalin-fixierter und Paraffin-eingebetteter Form zumindest für 10 Jahre aufbewahrt werden muss, steht aber auch für weiterführende genetische Analysen zur Verfügung. Der Pathologe wählt für diese Untersuchungen das am besten geeignete Material aus. In einigen Fällen bedient er sich dazu der sogenannten Mikrodissektion. Mit deren Hilfe können Tumorzellen selektiv aus dem Gewebe ausgeschnitten werden, um Verunreinigungen durch Bindegewebszellen oder Lymphozyten, die die genetische Analyse maßgeblich

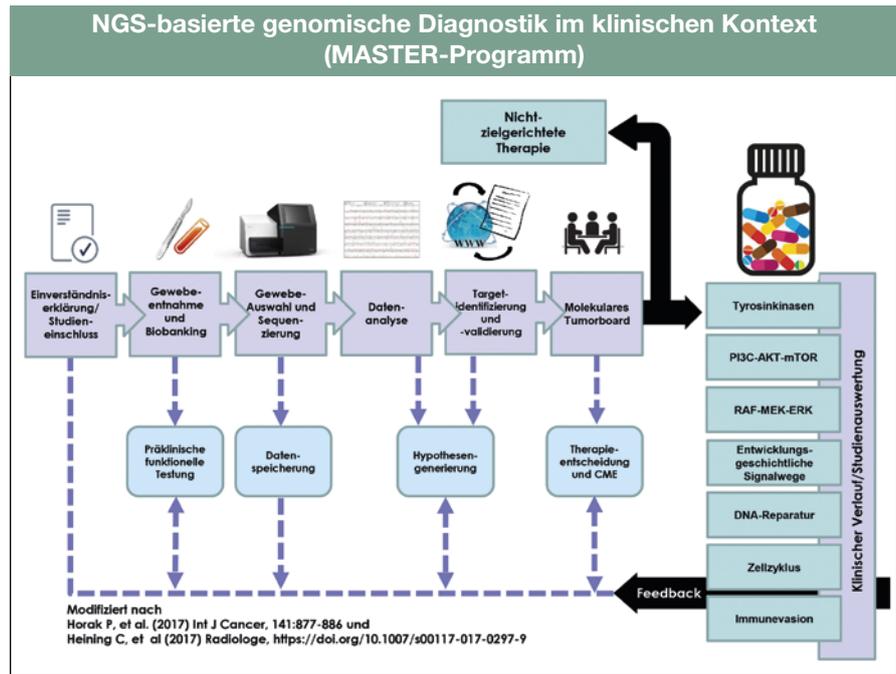
behindern oder sogar verhindern können, zu vermeiden.

Für die NGS-Analyse wird die DNA aus den Tumorzellen extrahiert, das heißt herausgelöst, und anschließend mittels „Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)“ vervielfältigt (sogenannte Amplifikation). Eine Vervielfältigung ist notwendig, da einzelne DNA-Moleküle mit den derzeit zur Verfügung stehenden Techniken (noch) nicht analysiert werden können. Binnen ein bis zwei Stunden lassen sich mit der PCR-Methode von einem DNA-Molekül ca. eine Milliarde Kopien anfertigen. Nach weiteren notwendigen Zwischenschritten kann die eigentliche Sequenzierung starten, die nach ca. 24 Stunden Ergebnisse liefert. Deren bioinformatische Auswertung nimmt, je nach Rechenleistung des Computers, weitere Stunden bis Tage in Anspruch.

Beim Nachweis entsprechender „Targets“ wird die Entscheidung zur personalisierten Therapie des betreffenden Patienten in interdisziplinären Tumorboards getroffen.

Ausblick

Neben der bisher nur bei wenigen Tumorerkrankungen etablierten molekularen Routinediagnostik können die dabei untersuchten Gruppen an möglichen „Targets“ auch für seltene Tumorarten Anwendung finden; in der Regel werden dabei bekannte Zielstrukturen erfasst. Alternativ könnte eine leider zeitlich sehr aufwendige und (noch) mit beträchtlich höheren Kosten verbundene umfangreiche molekulare Diagnostik, z. B. durch Sequenzierung des gesamten Genoms, durchgeführt werden. Als weiterer Nachteil besteht auch die eingeschränkte Vergleichbarkeit der in unterschied-



lichen Institutionen erhobenen Ergebnisse und insbesondere bei metastasierenden Erkrankungen auch ein Zeitdruck zu Therapieentscheidung und -beginn. Deshalb wird heute in den meisten Fällen eine zunächst auf bekannte „Targets“ fokussierte genetische Analytik den Vorzug bekommen. Mittelfristig wird durch die genetische Komplexität vieler fortgeschrittener Tumorerkrankungen allerdings eine wesentlich breitere genomische, routinemäßig anwendbare Diagnostik notwendig sein. Hindernisse sind allerdings die gegenwärtig überschaubare Anzahl zielgerichteter Therapeutika, die Austestung und Finanzierung neuer zielgerichteter

Medikamente in Studien sowie die schlussendliche Kostenübernahme derartiger Therapien durch die Kostenträger unseres Gesundheitssystems. Das langfristige Ziel muss es aber sein, angesichts ständig steigender Patientenzahlen auch für seltene Tumorarten (wie Neuroendokrine Neoplasien) wirksame personalisierte Therapiekonzepte als Standard anbieten zu können.

*Univ.-Prof. Dr. med.
Kurt Werner Schmid,
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Essen,
Universität Duisburg-Essen
Tel.: +49 201 723 2890
E-Mail kw.schmid@uk-essen.de*

Literatur

Bonzheim I, Fend F (2014) Prädiktive Biomarker tumorrelevanter Signalwege in der molekularen Pathologie. Pathologie 35:93-105. doi: 10.1007/s00292-013-1798-6.
Heining C, Horak P, Gröschel S, Glimm H, Fröhling S (2017) Personalisierte Onkologie. Radiologie 57:804-811.

Vortrag: Dr. med. Thorsten Pöppel

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) leiten sich von verschiedenen neuroendokrinen Zellen ab, welche als sogenanntes disseminiertes neuroendokrines System dem Körper als neuro-endokrine Schnittstelle dienen. Sie weisen deshalb sowohl funktionelle als auch morphologische Charakteristika von endokrinem Gewebe auf und stellen gleichzeitig Proteine her, die in Nervenzellen vorkommen. Ein Charakteristikum neuroendokriner Zellen ist deshalb sowohl die Überexpression einer Vielzahl von Rezeptoren (vermehrte Anhäufung oberflächlicher Andockstationen für die Zell-Zell-Kommunikation mittels bestimmter Botenstoffe) als auch die von Transportern für Botenstoffe oder deren Vorstufen auf der Zelloberfläche. Die besonderen zellulären Eigenschaften von NEN eröffnen eine Vielzahl an nuklearmedizinischen Möglichkeiten zur hochempfindlichen Diagnostik und zielgerichteten Therapie.

Diagnostik

Gamma-Kamera-Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Verfahrenstechnik

Bei der Bildgebung mittels Gamma-Kamera und PET handelt es sich um emissionstomographische Verfahren, bei denen im Gegensatz zu den transmissionstomographischen Verfahren der Röntgendiagnostik die aus dem Körper austretende

Strahlung zur Bildgebung genutzt wird.

Eine Gamma-Kamera nutzt die Fähigkeit der Szintillation (von lateinisch scintillare: funkeln, flackern) bestimmter Verbindungen (z. B. spezieller Kristalle wie Natriumiodid), in denen durch radioaktive/ionisierende Strahlung Lichtblitze ausgelöst werden. Deren Menge hängt von der Energie der einfallenden Strahlung ab. Diese sehr schwachen Lichtblitze werden elektronisch verstärkt (mit sogenannten Fotomultipliern) und gemessen. Die Gamma-Kamera besitzt eine matrixartige Anordnung der Szintillationszähler, sodass letztlich ein zweidimensionales räumlich auflösendes System entsteht. Die Tiefe des Strahlungsursprungs innerhalb des Körpers bleibt dabei unberücksichtigt. Auf diese Weise überlagern sich zwangsläufig die inneren Strukturen auf der Detektorfläche, es entsteht ein planares sogenanntes Projektionsbild.

Für eine ordnungsgemäße Abbildung benötigt eine Gamma-Kamera einen sogenannten Kollimator zur Eingrenzung der Strahlrichtung der gemessenen radioaktiven Strahlung als „Blende“. Dieser besteht aus einem Abschirmmaterial mit vielen dünnen, geraden Bohrungen (wie eine Lochplatte). Nur Strahlung, die annähernd parallel in Richtung der Bohrungen verläuft, kann den Kollimator passieren, alle anderen Strahlen werden absorbiert („verschluckt“). Daher wird ein Teil der entstehenden Strahlung ausge-



Dr. med. Thorsten Pöppel
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Essen

blendet, sodass aufgrund der geringeren Ausbeute im Vergleich zur PET eine geringere Empfindlichkeit und räumliche Auflösung resultieren.

Die bildliche Darstellung erfolgt dann entweder planar oder mittels Einzel-Photonen-Computer-Tomographie (SPECT). Bei der SPECT können durch eine Rotation der Gamma-Kamera um die Längsachse des Patienten planare Szintigraphien in vielen Winkelstellungen aufgenommen werden. Jedes Szintigramm stellt wie beschrieben die zweidimensionale Projektion der dreidimensionalen Radioaktivitätsverteilung im Körperinneren dar. Aus der Gesamtheit dieser Projektionen wird die dreidimensionale Radioaktivitätsverteilung mathematisch berechnet (rekonstruiert), aus der dann Schnittbilder in beliebigen Ebenen erzeugt werden können. Beim SPECT kann es von Nachteil sein, dass es an detaillierten anatomischen Informationen im Bild mangelt. Die exakte Standortbestimmung einer Läsion, also einer krankhaften Gewebeveränderung in einem Organ, kann eine Herausforderung darstellen. Zur besseren Zuordnung ist deshalb eine Bildüberlagerung mit morphologischen Bildern sinnvoll. Dies ist durch

Hybridgeräte möglich, überwiegend durch die Kombination mit der CT, als sogenanntes SPECT/CT.

Die Positronen-Emissionstomographie nutzt die bei der Wechselwirkung von Positronen (Antimaterie) und Elektronen (Materie) entstehende Vernichtungsstrahlung. Dabei wird die Masse des Teilchenpaares in Energie umgesetzt, sodass zwei in entgegengesetzter Richtung von ihrem Entstehungsort ausgehende Strahlen entspringen. Die Detektion der Strahlen, also das Aufspüren z. B. eines Tumorherdes, erfolgt durch Szintillationszähler, die in mehreren Ringen um den auf einer Liege befindlichen Patienten angeordnet sind. Nur wenn ein sich gegenüberliegendes „Detektorpaar“ ein Ereignis entdeckt, wird dieses für die Bildgebung genutzt (sogenannte Koinzidenzbildgebung). Aus der registrierten Strahlung wird die räumliche Radioaktivitätsverteilung im Körperinneren rekonstruiert und es können Schnittbilder dargestellt werden. Aufgrund der dieser Koinzidenzbildgebung innewohnenden räumlichen Zuordnung der Strahlung benötigen PET-Geräte keinen Kollimator. PET-Geräte existieren mittlerweile (nahezu) ausschließlich als Hybridgeräte im Sinne von PET/CT.

Somatostatinrezeptor-Bildgebung

Eine typischerweise von NEN überexprimierte, also übermäßig ausgebildete Rezeptorart sind sogenannten Somatostatinrezeptoren (sst; Andockstellen für Somatostatin). Somatostatin ist ein regulatorischer Botenstoff (vom Aufbau her ein Polypeptid, das heißt eine kurzkettige Verbindung verschiedener Aminosäuren), welcher in Prozesse wie Zellwachstum, programmiertem

Zelltod und Hormonausschüttung eingebunden ist.

Die Somatostatinrezeptor-Bindung folgt dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Dies bedeutet, dass eine Bindung nur dann zustande kommt, wenn sich die Strukturen gegenseitig ergänzen. Bisher konnten fünf verschiedene Somatostatinrezeptor-Subtypen mit etwas unterschiedlichen Bindungseigenschaften identifiziert werden (sst1–5).

Da Somatostatin im Blut eine relativ kurze Halbwertszeit von zwei bis vier Minuten hat, wurden für die Behandlung von NET oder damit verbundenen Syndromen verschiedene stabilere synthetische Somatostatin-Analoga entwickelt. Die wichtigsten Analoga in der klinischen Anwendung sind Octreotid und Lanreotid. Nach geringfügigen strukturellen Modifikationen können viele synthetische Analoga mit speziellen Verbindungssubstanzen (sogenannte Chelatoren, z. B. DOTA, DTPA, EDDA/HYNIC) gekoppelt und mit Radiometallen wie Indium-111 (^{111}In), Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) oder Lutetium-177 (^{177}Lu) markiert werden, um die sst-Verteilung mit Gamma-Kameras zu visualisieren oder therapeutisch zu nutzen. Darüber hinaus führte die Markierung der Analoga mit Gallium-68 (^{68}Ga) zur Entwicklung mehrerer Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)-Radiopharmaka (z. B. ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE), die im Vergleich zu den Gamma-Kamera-Radiopharmaka bessere Abbildungseigenschaften aufweisen. Die radioaktiv-markierten Somatostatin-Analoga schaffen somit die Grundlage für die Somatostatinrezeptor-gerichtete Bildgebung (Szintigraphie und PET) und Therapie.

Die Somatostatinrezeptor-Bildgebung und Somatostatinrezeptor-gerichtete Therapie beruhen hauptsächlich auf der im Allgemeinen außergewöhnlich hohen Dichte von sst2 in NEN. Die sst2-Dichte hängt dabei mit verschiedenen Faktoren wie Tumortyp, Tumorursprung/-lokalisierung und Differenzierungsgrad zusammen und unterscheidet sich deshalb bei den verschiedenen NEN: NET des Magen-Darm-Traktes weisen für gewöhnlich eine höhere sst2-Dichte auf als solche der Lunge und die Intensität der Somatostatinrezeptor-Expression sinkt mit zunehmender Entdifferenzierung, das heißt, die höchste Somatostatinrezeptor-Dichte besitzen differenzierte NET (G1). Die Intensität der Anreicherung der markierten Somatostatin-Analoga in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung spiegelt somit den Grad der sst-Dichte im Tumor wider. Es ist erwähnenswert, dass die bildgebende Darstellung des Somatostatin-Rezeptors stark positiv sein kann und damit eine hohe sst-Dichte im Tumor beweist, selbst wenn die Immunhistochemie keine oder nur geringe sst-Expression (sst-Ausbildung) im Tumor nachweisen konnte. In den meisten Fällen besteht jedoch eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem immunhistochemischen und bildgebenden Rezeptornachweis.

Die bisher in der Diagnostik und Therapie eingesetzten sst-Analoga sind ausnahmslos sogenannte *Agonisten* am Somatostatinrezeptor, das heißt, sie besitzen dort eine aktivierende Wirkung. Mittlerweile wurde eine neue Generation Radiopharmaka für die Somatostatinrezeptor-Bildgebung und Somatostatinrezeptor-gerichtete Therapie entwickelt, welche

sogenannte *Antagonisten* (Gegenspieler) am Somatostatinrezeptor sind. Sie besitzen dort also eine hemmende Wirkung. Jedoch sind nicht Aktivierung oder Hemmung am Rezeptor für die Bildgebung/Therapie entscheidend, sondern dass die Antagonisten im Vergleich zu den Agonisten in höherer Zahl am Rezeptor binden. Dadurch geht ein stärkeres Signal für die Bildgebung aus bzw. es kann eine stärkere Bestrahlung unter Therapie erzielt werden. Der Einsatz von Somatostatinrezeptor-Antagonisten ist derzeit jedoch noch Gegenstand von Studien.

In der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren ist die Bildgebung mittels radioaktiv-markierter Somatostatinrezeptor-Liganden anerkannter Standard. Die spezifische Bindung der Radiopharmaka erlaubt dabei eine Identifikation auch kleinster Läsionen (Tumorherde), da diese im Bild als intensive Anreicherung herausstechen. Mittels Somatostatinrezeptor-Bildgebung können Pathologien (Auffälligkeiten) schon vor morphologischen Veränderungen detektiert werden. Das PET/CT ist dabei hinsichtlich der Bildqualität der konventionellen Szintigraphie aufgrund überlagerungsfreier Abbildung und höherer Ortsauflösung überlegen. Auch im Vergleich zur morphologischen Bildgebung mittels CT oder MRT ist die Somatostatinrezeptor-PET das empfindlichere Verfahren (Abb. 1). NET des Magen-Darm-Traktes lassen sich mittels Somatostatinrezeptor-Bildgebung für gewöhnlich empfindlicher nachweisen als solche der Lunge, was durch den unterschiedlichen Grad der Somatostatinrezeptor-Expression bedingt ist. Daher sinkt auch

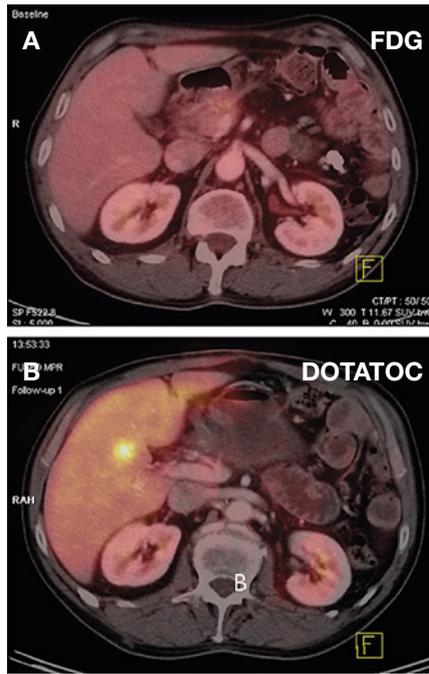


Abb. 1:
Pankreas-NET (G1) mit einer Lebermetastase (positiv nur in B)
A = ¹⁸F-FDG-PET/CT
B = ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT

die Empfindlichkeit mit zunehmender Entdifferenzierung der NEN, das heißt, schlecht differenzierte NEN/NEC können in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung negativ sein.

Die Somatostatinrezeptor-Bildgebung ist zudem als Indikator für die Therapiefähigkeit vor einer Somatostatinrezeptor-gerichteten Therapie (das sind die Somatostatin-Analoga und die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie = PRRT) notwendig. Wird eine PRRT erwogen, wird die Intensität der Bindung des radioaktiv-markierten Somatostatinrezeptor-Liganden genutzt und in vier Stufen einteilt: geringer (Grad 1), gleich (Grad 2), höher als in normalem Lebergewebe (Grad 3) oder höher als im normalen Milzgewebe (Grad 4). Prinzipiell ist eine PRRT umso erfolgsversprechender, je höher die Anreicherungsintensität ist.

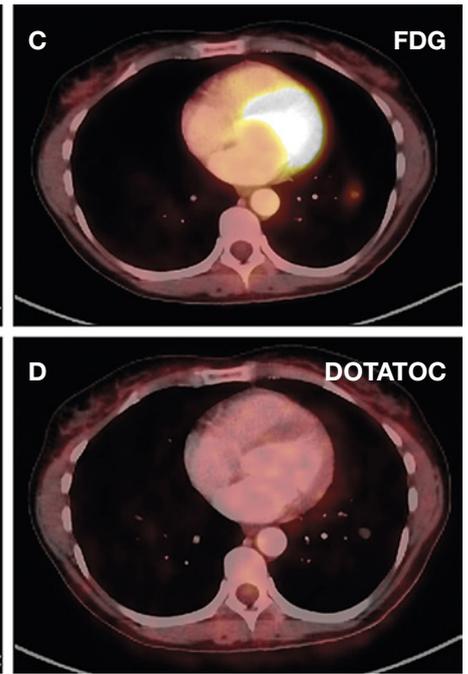


Abb. 2:
NET-CUP (G2) mit einer Lungenmetastase (positiv nur in C)
C = ¹⁸F-FDG-PET/CT
D = ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT

Bildgebung mit **Metaiodobenzylguanidin (MIBG)**

Ein von bestimmten NEN überexprimiertes Transportprotein ist der Noradrenalin-Transporter. Dieser ist für die Wiederaufnahme von Noradrenalin in Noradrenalin ausschüttende Zellen verantwortlich. Noradrenalin agiert einerseits systemisch (auf den ganzen Körper wirkend) als Stresshormon, welches von den Nebennieren produziert wird, und andererseits als ein Botenstoff eines Teiles des vegetativen Nervensystemes (des sogenannten Sympathikus). Noradrenalin wird in den ausschüttenden Zellen in bestimmten intrazellulären, also innerhalb der Zellen befindlichen Depots gelagert (sogenannten Vesikeln). Metaiodobenzylguanidin (MIBG) ist einem alten blutdrucksenkenden Medikament (Guanethidin, einem sogenannten Antisymphotonikum) verwandt und ähnelt strukturell

dem Noradrenalin. MIBG wird über den Noradrenalintransporter in Zellen aufgenommen und von weiteren Transportern in den Vesikeln gespeichert. MIBG kann mit den Jodisotopen ^{131}I oder ^{123}I markiert werden, wobei das ^{123}I -markierte MIBG der szintigraphischen Gamma-Kamera-Diagnostik, das ^{131}I -markierte der MIBG-Therapie dient. Darüber hinaus ist die Markierung mit ^{124}I für PET-Bildgebung möglich, was eine bessere Bildqualität im Vergleich zu den Gamma-Kamera-Radiopharmaka bietet (siehe S. 29).

MIBG besitzt eine hohe Relevanz in der Diagnostik und Therapie von Tumoren, die sich vom Nebennierenmark (Phäochromozytom) oder sympathischen Nervensystem (Parangangliom) ableiten, da diese den Noradrenalin-Transporter in hohem Maß exprimieren. Bei anderen NEN spielt die MIBG-Bildgebung eine begrenzte Rolle, da hier die Expression des Noradrenalin-Transporters recht variabel und oft deutlich geringer ist. Die MIBG-Bildgebung erfolgt z. B. dann, wenn bekannte differenzierte NET-Manifestationen (Tumoren) in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung negativ sind. Somit nimmt MIBG eine dazu komplementäre, das heißt ergänzende Rolle ein.

Bildgebung mit Fluordesoxyglukose (FDG)

Seit den 1920er Jahren ist durch die Forschungen von Otto Warburg bekannt, dass bösartige, schnell wachsende Tumore typischerweise eine im Vergleich zu normalem Gewebe bis zu 200-fach gesteigerte Zuckerverstoffwechslung zur Energiegewinnung aufweisen. Fluordesoxyglukose (FDG) ist ein Struk-

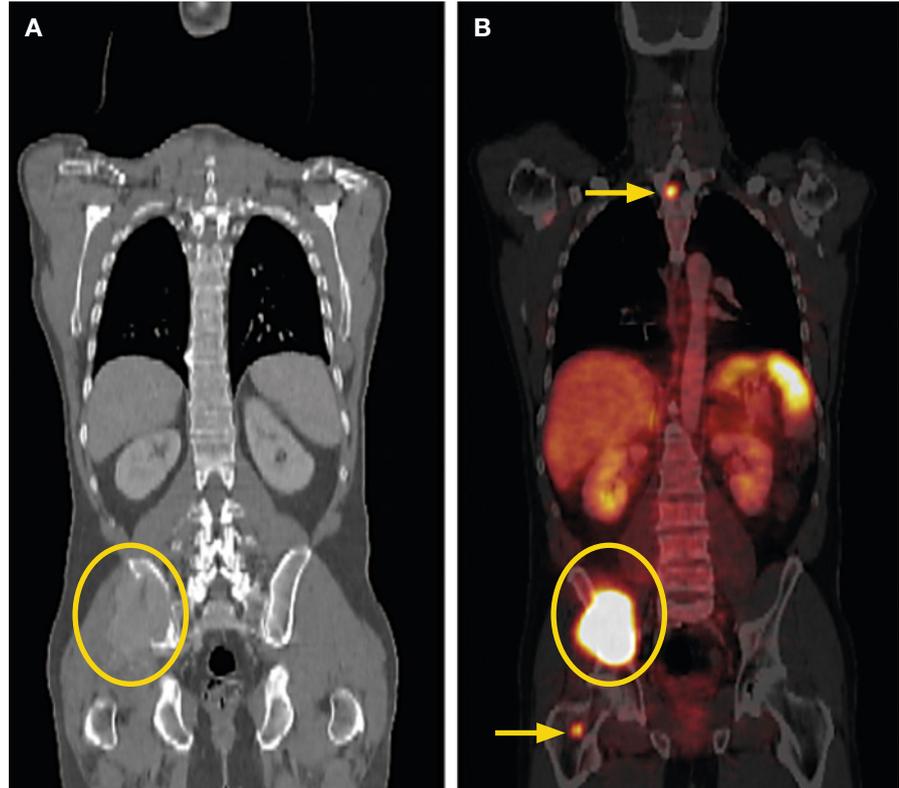


Abb. 3: NET (G1) mit Knochenmetastasen
 A = CT: Darstellung einer Knochenmetastase
 B = ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT: Darstellung zahlreicher weiterer Knochenmetastasen

turanalogon des Einfachzuckers Glukose und kann mit dem Positronenstrahler Fluor-18 (^{18}F) markiert werden. FDG wird von den Zellen zunächst sehr ähnlich wie Glukose (über spezielle Transporterproteine) intrazellulär aufgenommen, kann aber anschließend nicht auf dem üblichen Weg verstoffwechselt werden. Dies hat eine Anreicherung in den Zellen zur Folge, sodass sich FDG in Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität, wie viele aggressive Tumoren sie haben, ansammelt. Als Daumenregel ist die Anreicherung in Tumoren umso höher, je aggressiver/schneller wachsend diese sind. Deshalb repräsentiert das FDG-PET für viele Tumorarten die nuklearmedizinische Bildgebung der Wahl. In differenzierten NET mit niedriger Wachstumsrate ist die FDG-Aufnahme allerdings oftmals sehr gering, sodass die Darstellung der NET-Manifestationen im

FDG-PET im Gegensatz zur Somatostatinrezeptor-PET unzureichend ist. Mit zunehmender Aggressivität/schlechterer Differenzierung steigt jedoch die Häufigkeit der FDG-Aufnahme von Neuroendokrinen Neoplasien (NEN). Somit bietet bei schlecht differenzierten NEN das FDG-PET die selben Vorzüge wie die Somatostatinrezeptor-PET bei den hochdifferenzierten NET (Abb. 1 und Abb. 2).

Das FDG-PET wird deshalb bevorzugt bei schlecht differenzierten NEN eingesetzt. Liegen von einem Patienten mit metastasiertem NET sowohl ein Somatostatinrezeptor-PET als auch ein FDG-PET vor, kann eine vollständigere Charakterisierung der NEN-Metastasen hinsichtlich gut differenzierter Somatostatinrezeptor-PET-positiver Anteile und schlechter differenzierter FDG-PET-positiver Anteile vorgenommen werden

(zudem existieren auch Übergänge, mit einem unterschiedlichem Grad an Somatostatinrezeptor-Expression und gleichzeitiger FDG-Aufnahme). Daraus lassen sich sowohl prognostische Informationen über den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung ableiten als auch solche, wie erfolgsversprechend die Durchführung einer PRRT ist. Damit nimmt FDG eine zum Somatostatinrezeptor-PET komplementäre Rolle ein.

Therapie

Mit Ausnahme von FDG können die oben genannten Liganden nicht nur mit Gamma- oder Positronenstrahlern zu diagnostischen Zwecken markiert werden, sondern auch mit Betastrahlern, die in ihrer Umgebung eine therapeutische Wirkung entfalten (z. B. ¹⁷⁷Lu oder ¹³¹I). Diese Paarbildung aus Diagnostikum und Therapeutikum (welche sich in der Nuklearmedizin lediglich durch den Austausch des radioaktiven Strahlers ergibt) wird als Theranostik bezeichnet. Vor der zielgerichteten nuklearmedizinischen Therapie steht damit die spezifische nuklearmedizinische Bildgebung.

Somatostatinrezeptorgerichtete Therapie (PRRT)

Die radioaktive Markierung der Somatostatin-Analoga mittels der Betastrahler ¹⁷⁷Lu oder ⁹⁰Y schafft die Grundlage für die spezifische, zielgerichtete Therapie von NET: Die markierten Somatostatin-Analoga haben eine hohe Selektivität für die NET und die Betastrahlen eine geringe Reichweite im Gewebe. Insofern entfaltet sich die Therapiewirkung hauptsächlich in den Tumorherden und die unerwünschte

Bestrahlung benachbarter, nicht befallener Strukturen ist gering. Die PRRT richtet sich dabei vorrangig an Patienten mit metastasierten, inoperablen NET in einem progressiven (fortschreitenden) Stadium. In dieser Situation kann ein Rückgang der Tumorlast oder eine Stabilisierung der Erkrankung in einer Vielzahl der Patienten erzielt werden, ohne dass es gehäuft zu Nebenwirkungen kommt. Als relevanteste Nebenwirkung sei das Risiko der Nierenschädigung und der Knochenmarksschädigung genannt. Über die Therapie mit Betastrahlern markierten Somatostatin-Analoga wurde zuletzt für die DIAGNOSE-NeT Nr. 24 vom Überregionalen Tumortag 2015 in München berichtet. An den Prinzipien und der Wirksamkeit hat sich seither nichts verändert. Die Ergebnisse der großen, internationalen sogenannten NETTER-1-Studie haben jedoch die bisherigen Erkenntnisse wissenschaftlich belegt. Für vom Mitteldarm ausgehende NET konnte gezeigt werden, dass die PRRT zu einer fast 80 %igen Verringerung des Risikos des Fortschreitens der Krankheit/der Sterblichkeit führt (Strosberg et al., N Engl J Med. 2017).

PRRT und Radiosensitizer (Wirkungsverstärker)

Eine sich grundsätzlich in der Behandlung von Tumorleiden etablierende Strategie ist die von Kombinationstherapien. Für die PRRT bietet sich die Kombination mit Chemotherapeutika an, welche die Strahlenwirkung verstärken. Die am häufigsten beschriebene Kombination ist die mit Capecitabin. Eine weitere sich gegenseitig verstärkende Kombination ist das

Hinzufügen von Temozolomid. Für die Dreierkombination aus Capecitabin, Temozolomid und PRRT wurden beeindruckende Verminderungen der Tumorlast beschrieben (Claringbold et al., Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals, 2012). Solche Kombinationstherapien sollte jedoch speziellen Situationen vorbehalten werden, in denen die Wirkung einer alleinigen PRRT als zu gering oder zu langsam einsetzend angenommen wird, da sich die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapeutika verstärken können.

Somatostatinrezeptor-Antagonisten können durch ihre im Vergleich zu den Agonisten zahlenmäßig höhere Rezeptorbindung eine stärkere Wirkung einer PRRT erzielen, wie bereits in einer Pilotstudie gezeigt werden konnte (Wild et al., J Nucl Med. 2014). Der Einsatz der Somatostatinrezeptor-Antagonisten ist derzeit jedoch noch Gegenstand von Studien.

MIBG-Therapie

Die radioaktive Markierung von MIBG mittels des Betastrahlers ¹³¹I ist eine fest etablierte Therapie von Tumoren, die sich vom Nebennierenmark oder vom sympathischen Nervensystem ableiten (sogenannte Phäochromozytome/Paragangliome). Für andere NEN ist die MIBG-Therapie eine seltene Alternative zur PRRT, wenn diese z. B. aufgrund einer zu geringen Somatostatinrezeptor-Expression als nicht erfolgsversprechend oder aufgrund einer vorbestehenden Nierenschädigung als zu nebenwirkungsreich erwartet wird. Für die MIBG-Therapie ist eine im Vergleich zur PRRT etwas geringere

Rate des Rückgangs der Tumorlast oder Stabilisierung der Erkrankung beschrieben. Die Rate an Nebenwirkungen ist jedoch ebenfalls gering. Im Gegensatz zur PRRT spielt allerdings die Beeinträchtigung der Blutbildung eine größere Rolle, wohingegen Nierenschädigungen zu vernachlässigen sind.

Zusammenfassung

Die Bildgebung mittels radioaktiv markierter Somatostatinrezeptor-Liganden ist in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren anerkannter Standard. Insbesondere die Somatostatinrezeptor-PET/CT mit ⁶⁸Ga-DOTATOC oder -DOTATE liefert eine Genauigkeit, welche konventionelle Diagnostik mittels CT oder MRT deutlich übertrifft. Mit zunehmender Aggressivität/schlechterer Differenzierung tritt die Somatostatinrezeptor-Bildgebung jedoch hinter die FDG-PET zurück, sodass bei schlecht differenzierten NEC (Neuroendokrine Karzinome) das FDG-PET die selben Vorzüge wie die Somatostatinrezeptor-PET bei den hochdifferenzierten NET bietet. Das FDG-PET wird deshalb überwiegend bei schlecht differenzierten NEN eingesetzt.

MIBG besitzt einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von Phäochromozytomen/Paragangliomen, kann jedoch in bestimmten Fällen als Alternative für differenzierte NET fungieren.

Mit Ausnahme von FDG können die genannten Substanzen nicht nur zu diagnostischen Zwecken radioaktiv markiert, sondern auch mit Strahlern versehen werden, die in ihrer Umgebung eine therapeutische Wirkung entfalten. Die-

se Paarbildung aus Diagnostikum und Therapeutikum, welche sich lediglich durch den Austausch des radioaktiven Strahlers ergibt, wird als Theranostik bezeichnet. Den höchsten Stellenwert in der Therapie von NEN hat die Somatostatinrezeptor-gerichtete PRRT (wie aktuell in der NETTER-1-Studie eindrucksvoll bestätigt werden konnte). Spezielle Situationen können auch den Einsatz von Chemotherapie-PRRT-Kombinationstherapien rechtfertigen. Die MIBG-Therapie kann neben der Therapie von Phäochromozytomen/Paragangliomen in bestimmten Fällen als Alternative zur PRRT fungieren. Weitere

spezifische Radiopharmaka sind in Entwicklung oder bereits auf ihrem Weg zum Einsatz in der Klinik, da die besonderen zellulären Eigenschaften von NEN eine Vielzahl an nuklearmedizinischen Möglichkeiten zur hochempfindlichen Diagnostik und zielgerichteten Therapie eröffnen.

Dr. med. Thorsten Pöppel

Klinik für Nuklearmedizin

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstr. 55

45122 Essen

E-Mail:

thorsten.poeppel@uk-essen.de

Literatur

Claringbold PG1, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012 Nov;27(9):561-9. doi: 10.1089/cbr.2012.1276.

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.

Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, Fischer R, Rivier JE, Reubi JC, Maecke HR, Weber WA. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med.* 2014 Aug;55(8):1248-52. doi: 10.2967/jnumed.114.138834.

Glossar

Analogon: synthetisch hergestellte Substanz, die in der Struktur dem körpereigenen Stoff ähnelt

Immunhistochemie: Verfahren zur Sichtbarmachung von Proteinen oder anderen Strukturen wie Zellstrukturen

Ligand: ein Molekül, das an eine Zielstruktur binden kann

Morphologie: Lehre von der Körper- bzw. Organform und der Körperstruktur

Selektivität: begrenzte Bindung an bestimmte Moleküle

Workshop: Dr. med. Thorsten Pöppel**Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der Nuklearmedizin**

Dr. med. Thorsten Pöppel gab zunächst einen Überblick über bewährte und neue Methoden der Nuklearmedizin zur Erkennung von neuroendokrinen Tumoren. Im Anschluss daran stellte er die wichtigsten nuklearmedizinischen Methoden zur Behandlung der Tumoren im Einzelnen vor und beantwortete Fragen der Teilnehmer.

Neuroendokrine Tumoren können quasi in jedem Organ vorkommen, hauptsächlich betreffen sie jedoch den Magen-Darm-Trakt (ca. 65 %) und die Lunge (ca. 30 %). Oft sind die Tumoren klein und schwer zu diagnostizieren und reagieren nicht auf die klassischen Chemotherapeutika oder externe Strahlentherapie.

Mithilfe der nuklearmedizinischen Diagnostik können neuroendokrine Tumoren sichtbar gemacht werden, die man mit anderen Methoden nicht erkennen kann. Auch in der Therapie bietet die Nuklearmedizin zusätzliche Möglichkeiten.

Sowohl für die nuklearmedizinische Diagnostik als auch für die Therapie nutzt man geeignete Rezeptoren („Schlösser“) an der Zelloberfläche der Tumoren und passende Liganden („Schlüssel“). Art und Anzahl der Rezeptoren variieren je nach Tumor-Art.

Methoden zur Diagnostik

Für die nuklearmedizinische Bildgebung stehen für die Neuro-

endokrinen Neoplasien verschiedene Verfahren zur Verfügung, die in Abhängigkeit von der Tumorart zum Einsatz kommen können.

- *SSTR(Somatostatin-Rezeptor)-PET/CT*

Für die spezifische Sichtbarmachung von NET mittels PET/CT ist es erforderlich, dass sich an der Zelloberfläche Somatostatin-Rezeptoren befinden. Dabei wird überwiegend DOTATOC/DOTATATE eingesetzt (der „Schlüssel“), was an die Somatostatin-Rezeptoren andockt. Eine hohe Somatostatin-Rezeptor-Dichte ist fast immer der Fall bei NET des Magen-Darm-Pankreas-Traktes (G1/G2), jedoch seltener bei gutartigen Insulinomen (NET der Bauchspeicheldrüse, die das Hormon Insulin produzieren). Bei Lungen-NET sind die passenden Somatostatin-Rezeptoren etwas seltener, jedoch auch noch sehr häufig. Zur Bildgebung sind DOTATOC/DOTATATE mit der radioaktiven Substanz ⁶⁸Gallium markiert. Auch kleine Lymphknotenmetastasen oder Knochenmetastasen sind mit dieser Methode sehr gut zu erkennen. Es gibt eine neuere, noch empfindlichere (genauere) Variante, die anstelle der in der Somatostatin-PET verwendeten SSTR-Agonisten sogenannte SSTR-Antagonisten einsetzt (z. B. ⁶⁸Ga NODAGA-JR11). Diese Methode ist allerdings noch nicht breit verfügbar und wird bislang überwiegend im Rahmen von Studien angewandt.

- *SSTR(Somatostatin-Rezeptor)-Szintigraphie*

Die ältere – allgemein verfügbare – Variante dieser Methode ist die Somatostatin-Szintigraphie. Sie ist deutlich weniger empfindlich als das DOTATOC-PET.

- *FDG-PET/CT*

Diese Methode funktioniert gut bei schnell wachsenden Tumoren mit einem hohen Glukose-Verbrauch. Sie wird deshalb bei neuroendokrinen G3-Tumoren und vielen anderen Krebsarten eingesetzt. Differenzierte/langsam wachsende NET bilden meist mehr Somatostatin-Rezeptoren aus und weisen keinen intensiven Glukoseverbrauch auf. Bei neuroendokrinen Tumoren vom Typ G1/G2 ist daher in aller Regel das DOTATOC-PET/CT die Methode der Wahl.

Wenn der Verdacht besteht, dass unterschiedlich schnell wachsende Tumoren im Körper vorhanden sind, können auch beide Verfahren eingesetzt werden.

Methoden zur Therapie

- *PRRT (Radio-Rezeptor-Therapie)*

Die Methode wird in Essen bereits seit 2008 angewandt. Es werden wie bei der Diagnostik die Somatostatin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche als „Schloss“ genutzt. Als „Schlüssel“ wird ebenfalls DOTATOC oder DOTATATE verwendet, als radioaktive Substanz hingegen

heute meist ^{177}Lu (^{177}Lu), früher häufig ^{90}Y (^{90}Y), welche eine Strahlenwirkung im Tumor hervorrufen.

In ca. 15–30 % der Fälle wird eine (selten komplette, meist teilweise) Rückbildung der Tumoren erreicht, in ca. 70 % der Fälle zumindest eine Stabilisierung für 30–40 Monate. PRRT wird als Zweitlinien-Therapie (nach Somatostatinanaloga) vor allem bei G1- und G2-NET eingesetzt.

Probleme mit Nieren-Toxizität (anhaltender Nierenschädigung) liegen unter 2 %. Zur Vermeidung werden Infusionen mit einer Aminosäurelösung gegeben. Auswirkungen auf das Blutbild durch die PRRT sind eher gering.

Die bisherigen Erfolge mit der PRRT wurden durch die Studie NETTER-1 bestätigt, die 2012 startete und deren Ergebnisse jetzt vorliegen. In dieser Studie wurde Patienten mit metastasiertem Mitteldarm-NET in zwei Gruppen geteilt: Die eine ist mit PRRT + Somatostatin behandelt worden, die andere mit einer erhöhten Gabe von Somatostatin, jedoch ohne PRRT. Die Zeit ohne Tumorwachstum betrug bei der PRRT-Gruppe ca. 40 Monate, wobei der Median (Begriffsklärung S. 52) noch nicht erreicht ist.

- *Verstärkung der PRRT-Wirkung*

Zur Verstärkung der Wirksamkeit kann die PRRT mit Chemotherapeutika, z. B. mit Temozolomid und/oder Capecitabin (TEMCAP), kombiniert werden. Diese Substanzen erhöhen die Empfindlichkeit der Tumoren gegen die radioaktive

Strahlung. Die Kombination wird in Spezialfällen eingesetzt. Sie eignet sich bevorzugt für Pankreas-NET G2 und Mitteldarm-NET G2/G3. Die Wirkung der PRRT kann auch durch spezielle Liganden, wie die oben genannten SSTR-Antagonisten weiter gesteigert werden.

- *MIBG-Therapie*

Die MIBG(meta-Iodobenzylguanidin)-Therapie kommt dann zur Anwendung, wenn keine/kaum Somatostatin-Rezeptoren vorhanden sind (z. B. bei NET des Nebennierenmarks). Das MIBG kann ebenfalls einerseits zur Bildgebung, andererseits zur Therapie radioaktiv markiert werden. Aus älteren Daten ist eine Stabilisierung des Tumorwachstums in 40–75 % sowie eine teilweise Rückbildung in 10–20 % der Fälle zu entnehmen. Die Nierenschädigung ist gering. Die Therapie hat etwas größeren Einfluss auf das Knochenmark als die PRRT.

Fragen und Antworten

? Wie lange dauert ein DOTATOC-PET/CT? Muss man dafür in die Röhre?

Für das PET/CT verwendet man ein CT-artiges ringförmiges Gerät. Die Liege mit dem Patienten fährt dabei abschnittsweise durch den Ring hindurch, sodass ein Körperabschnitt von ca. 25 cm auf einmal aufgenommen wird. In jeder Position wird gewartet, bis genug Strahlung im Detektor angekommen ist. Die Untersuchung dauert etwa 15–20 Minuten. Die Bilder werden im Computer überlappend zusammengesetzt. Die untere Auflösungsgrenze liegt bei ca. 5 mm.

? In welchen Abständen ist ein DOTATOC-PET/CT zu empfehlen?

Dafür gibt es keine allgemeingültige Regel. Es kommt zwar zu einer Strahlenbelastung, aber man muss jeweils den Nutzen der Diagnostik dagegen abwägen, der in der Regel größer ist. Typische Abstände sind anfangs 3–6 Monate, später genügen je nach Fall Abstände von 6–12 Monaten oder mehr.

? Wie viele Behandlungen sind bei der PRRT üblich und in welchen Abständen werden sie durchgeführt?

In der NETTER-1-Studie wurden 4 Anwendungen gemacht, jeweils im Abstand von 8 Wochen. Für diese Vorgehensweise gibt es daher die beste Beweislage, sie ist jetzt der Standard. Natürlich würde man in Einzelfällen auch davon abweichen, beispielsweise nicht alle 4 Anwendungen machen, wenn kein Erfolg zu erkennen ist.

Auch wenn das Vorgehen bei vielen Patienten in der Vergangenheit anders war als in der Studie, muss das nicht heißen, dass die Therapie schlechter wirkt. Für andere Zyklen liegen jedoch keine Daten vor.

Die Workshopmitschrift erfolgte durch Doris Oberkobusch.



Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth

Durchfallsymptomatik: mögliche Ursachen und Maßnahmen

Bei Menschen mit neuroendokrinen Tumoren (NET) können Durchfälle (Diarrhoen) ganz unterschiedliche Ursachen haben. Sie können etwa durch eine Hormonüberproduktion des Tumors (z. B. Karzinoidsyndrom) ausgelöst werden oder Folge einer Operation sein, wenn große Teile des Magens, des Darms oder der Bauchspeicheldrüse entfernt werden mussten. Nicht selten ist der Stuhldrang schwer beherrschbar und Stuhlgänge treten mehrfach täglich auf, sodass die Lebensqualität im Alltag deutlich reduziert sein kann.

Allgemeine Empfehlungen

Eine wichtige allgemeingültige Empfehlung, unabhängig von der Ursache des Durchfalls, ist, den Flüssigkeitsverlust durch eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme von mindestens 2–3 Litern auszugleichen. Sonst droht eine Austrocknung und der Verlust von Blutsalzen (Mineralien). Orientierung kann hier die Farbe des Urins liefern, er sollte eine hellgelbe Farbe haben. Getränke ohne Kohlensäure und ohne Koffein sowie stark verdünnte Saftschorlen (max. ¼ Saft und mind. ¾ Wasser) und Boullion sind zu bevorzugen. Kamillen- und Fencheltee bremsen die Eigentätigkeit des Darms und können so die Durchfallsymptomatik ebenfalls lindern.

Häufigere kleinere Mahlzeiten sind zu favorisieren. Auf fettreiche, opulente Mahlzeiten sollte verzichtet werden, ebenso sind Hülsenfrüchte

zu meiden. Gewürze und Nahrungsmittelbestandteile, die eine Durchfallsymptomatik lindern können, sind z. B. Muskatnuss und lösliche Ballaststoffe wie Pektine, die in Bananen, Äpfeln und Möhren enthalten sind. Durch Reiben oder Pürieren dieser Nahrungsmittel werden die Pektine verdaubar, binden Wasser und wirken so stopfend.

Durchfälle infolge von Serotonin-Überproduktion

Produziert der NET das Hormon Serotonin, so kann sich aus dieser Überproduktion Durchfall entwickeln (Karzinoidsyndrom).

Zur Linderung der Hormonproduktion und damit auch des Durchfalls ist der Einsatz der sogenannten Somatostatin-Analoga (SSA) nachgewiesen. Es sind zwei gleichwertige Präparate verfügbar: Lanreotid und Octreotid. Für beide Medikamente gibt es eine langwirksame Depotform, sodass die Spritze in den Muskel (Octreotid) oder ins tiefe Unterhautfettgewebe (Lanreotid) in der Regel im Abstand von 4 Wochen erfolgt. Bei ausgeprägter Symptomatik kann der Spritzabstand auch auf bis zu 2 Wochen verkürzt oder die Dosis erhöht werden, um Linderung zu verschaffen. Allerdings ist zu beachten, dass das Medikament selbst zunächst den Durchfall verstärken kann. Dies ist insbesondere zu Beginn der Therapie mit



PD Dr. med.
Nicole Unger



Mercedes Kabuth
Ernährungsberaterin/DGE

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel
Zentrallabor – Bereich Forschung und Lehre
Endokrines Tumorzentrum am WTZ/
Comprehensive Cancer Center
und ENETS Center of Excellence, Essen

SSA oder bei einer Dosiserhöhung möglich und reguliert sich in der Regel nach wenigen Tagen, selten Wochen.

Zur Regulierung von Durchfällen als Nebenwirkung der SSA-Therapie kann die Gabe von Bauchspeicheldrüsenenzymen (Pankreatin) hilfreich sein. Weiterhin kann zusätzlich zur Therapie mit den langwirksamen SSA die Gabe eines kurzwirksamen SSA genutzt werden, um Durchfälle zu lindern. Dieses Präparat kann dann, ähnlich wie die Insulinspritze bei der Zuckerkrankheit (Diabetes), eigenständig mehrmals täglich ins Unterhautfettgewebe am Bauch gespritzt werden.

Interferon alpha ist ebenfalls ein Medikament in Spritzenform, das schon sehr lange erhältlich ist und zusätzlich zur SSA-Therapie bei nicht ausreichender Linderung der Durchfälle bei Karzinoidsyndrom eingesetzt werden kann.

Im vergangenen Jahr als Tablette zugelassen und seit Mitte Oktober 2017 in der Apotheke erhältlich, ist das neue Medikament Telotristat ethyl. Hierbei handelt es sich um einen Hemmer der Serotoninproduktion. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Medikament im Vergleich zum Placebo die Häufigkeit der Stuhlgänge pro Tag senkt und den Stuhldrang reduziert. Daher darf es bei nicht ausreichender Wirkung der SSA in Kombination mit SSA eingesetzt werden.

Durchfälle infolge von Operationen im Verdauungstrakt

Durch eine Operation im Bereich des Verdauungstraktes wie Magen, Darm oder Bauchspeicheldrüse kann die Verdauung auf unterschiedliche Weise beeinflusst sein und es können Durchfälle resultieren.

Wird z. B. der Kopf der Bauchspeicheldrüse entfernt, so fehlen in der Regel die Verdauungsenzyme, die wir insbesondere für die Fettverarbeitung benötigen, sodass hieraus die Entwicklung fettiger Stühle möglich ist. Daher müssen diese Verdauungsenzyme zu den Mahlzeiten in Abhängigkeit vom geschätzten Fettgehalt der Mahlzeit eingenommen werden.

Bei operativer Entfernung eines Teils des unteren Dünndarms (Ileum) kann es je nach Ausmaß des entfernten Anteils zu einem Gallensäurenverlust mit der Folge von (fetthaltigen) Durchfällen kommen. Hier kann ein Therapieversuch mit Austauschharzen wie Colestyramin als Granulat, Pulver oder Kautablette hilfreich sein.

Bei Entfernung großer Teile des Dünndarms kann ein sogenanntes Kurzdarmsyndrom mit Durchfällen



Auf großes Interesse stieß der Workshop von PD Dr. med. Nicole Unger und Mercedes Kabuth bei den Teilnehmern des 14. Überregionalen Tumortags in Essen.

und Mangelversorgung von Nährstoffen entstehen. Hier ist besonders eine individuelle Ernährungsberatung, vor allem in Hinblick auf häufige, kleine und nährstoffreiche Mahlzeiten, erforderlich. Eventuell auftretende Mangelerscheinungen müssen ärztlich überprüft werden.

Bei operativer Entfernung von Teilen des Darms oder Magens kann es, je nach Ausmaß der Operation, zu unterschiedlichen Verdauungsproblemen und Mangelerscheinungen kommen. Eine individuelle Diät- und Ernährungsberatung ist in jedem Fall bei Operationen an Magen, Darm oder Bauchspeicheldrüse empfehlenswert, um Gewichtsverlust, Durchfällen, Beschwerden nach den Mahlzeiten und gegebenenfalls Nebenwirkungen der Therapie wie z. B. Übelkeit oder Appetitverlust vorzubeugen oder entgegenzuwirken.

Sicherlich ist nach einer Operation zunächst Geduld gefragt, einige Funktionen der Organe können sich im Verlauf regenerieren und die Gewöhnung an eine gegebenenfalls notwendige Ernährungsumstellung gelingt nicht innerhalb weniger Tage.

Sind die Durchfälle nicht beherrschbar, so mag der Einsatz von sogenannten Opioiden bzw. Opiaten (z. B. Tinctura opii), die in erster

Linie auf den Darm wirken, sinnvoll sein, um die Darmtätigkeit zu reduzieren. Die Anwendung erfolgt ebenfalls unter ärztlicher Kontrolle.

Fazit

Insgesamt sind die Ursachen von Durchfällen bei NET sehr vielfältig. Der individuelle Grund ist nicht immer einfach zu diagnostizieren. Behandlungsmöglichkeiten sind auch bei unklarer Ursache des Durchfalls gegeben. Es stehen spezifische und symptomatische medikamentöse Therapien und eine Ernährungsanpassung im Vordergrund. Nicht selten ist die Kombination hilfreich.

*PD Dr. med. Nicole Unger,
Mercedes Kabuth
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Stoffwechsel,
Zentrallabor – Bereich Forschung
und Lehre
Endokrines Tumorzentrum am
WTZ/Comprehensive Cancer Center
und ENETS Center of Excellence
Zertifiziertes Diabeteszentrum DDG
Typ 1 und Typ 2
Hufelandstraße 55
45147 Essen*

Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth**Durchfallssymptomatik:
mögliche Ursachen und Maßnahmen****Fragen der Teilnehmer**

? „Bei einem Mangel an Bauchspeicheldrüsen-Enzymen können diese durch künstlich hergestellte Verdauungsenzyme ersetzt werden. Wie ist es einzunehmen und was ist dabei zu beachten?“

Mercedes Kabuth: „Wichtig hierbei ist, dass sie immer zur Mahlzeit eingenommen werden. Und dass Sie sie richtig dosiert einnehmen. Viele sagen, man kann sie nicht überdosieren. Doch, kann man. Wenn ich auf lange Sicht zu viele Enzyme einnehme, können diese eine Schädigung der Darmschleimhaut hervorrufen.“

Bei kompletter Entfernung der Bauchspeicheldrüse oder des Bauchspeicheldrüsenkopfes sollte auch bei einer reinen Kohlenhydratmahlzeit, z. B. zu einer Tüte Salzstangen, eine kleine Menge Enzym (ca. 10.000 Einheiten) eingenommen werden.

Bei totaler Magenentfernung muss die Kapsel geöffnet und müssen die Pellets unzerkaut geschluckt werden. Bei Einnahme von Säureblo-

ckern kann dieses Vorgehen ebenfalls für eine verbesserte Wirkung hilfreich sein.

Auch bei Dünndarmteilentfernung können Bauchspeicheldrüsenenzyme verdauungsunterstützend eingenommen werden. Alternativ kann ein Versuch mit der Einnahme von einer kleinen Menge gebuttertem Brot oder Kracker 15 Minuten vor der Mahlzeit hilfreich sein.

2.000 Einheiten pro Gramm Nahrungsfett ist die empfohlene Enzymdosis. Die Dosis sollte immer individuell an die Fettmenge und Mahlzeit angepasst werden. Beispiel: Bei einer Portion Currywurst mit Pommes werden ca. 100.000 Einheiten benötigt. Eine individuelle Ernährungsberatung kann Sie diesbezüglich unterstützen.“

? „Wann nimmt man die Enzyme während der Mahlzeit ein?“

Mercedes Kabuth: „Tendenziell sollte man immer nach ein, zwei Bissen die erste Kapsel einnehmen. Wenn man mehr als eine Kapsel

braucht, dann diese über die Mahlzeit verteilen.“

? „Ich habe mit Flohsamenschalen experimentiert. Das scheint auch einen Effekt auf die Verdickung des Stuhls zu haben.“

PD Dr. Unger: „Flohsamenschalen sind ein gutes Mittel den Stuhl einzudicken. Im Reformhaus oder im Drogeriemarkt sind Flohsamenschalen günstiger als in der Apotheke, wobei es qualitativ keine Unterschiede gibt.“

? „Sind getrocknete Heidelbeeren gegen Durchfall sinnvoll?“

PD Dr. Unger: „Normalerweise sind getrocknete Früchte eher durchfallfördernd. Heidelbeeren sind die Ausnahme, da sie u. a. eine stopfende Wirkung erzielen können.“

Christian Schulze Kalthoff

Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk **NeT** erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Hier einige Rückmeldungen zum Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag 2017:

Für mich war es in Essen die erste Teilnahme an einem Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag und es hat mich ob der Professionalität und Menschlichkeit stark beeindruckt! Kurzum, ab jetzt ein fester Termin für mich. Und nochmal vielen Dank für Ihr Engagement im Netzwerk **NeT**!!!

Thomas Sch.

Liebes NET-Team, es waren für uns unvergessliche Tage in Essen. Die Vielfalt an Informationen, der Kontakt zu so hochkarätigen Spezialisten, die Gespräche mit Betroffenen und die Kompetenz „meines NET-Teams“ (also die eure!) nehmen mir die Angst vor ... ja ... was eben noch so auf mich zukommt. Ein herzliches Dankeschön an Euch!

Gaby J.

Workshop: PD Dr. med. Nicole Unger, Mercedes Kabuth (Ernährungsberaterin/DGE)

Neuroendokrine Neoplasien des Magens, Zwölffingerdarms (Duodenum), Kolons (Dickdarm) und Rektums (Mastdarm)

Zunächst wurden die Anatomie des Magen-Darm-Trakts und der Begriff "Neuroendokrine Zellen" erläutert. Anschließend wurden Fragen und Themen gesammelt, die dann gemeinsam diskutiert worden sind.

? Ich habe einen NET des Magens, Typ 1, dieser wurde endoskopisch entfernt (Ki 67 = 1–2 %). Ein Schatten auf der Leber wurde als Hämangiom (gutartiges Blutschwämmchen) diagnostiziert. Nach einer Zeit ist erneut ein Magen-NET Typ 1 aufgetreten. Soll nun der ganze Magen entfernt werden?

PD Dr. Unger: Man unterscheidet beim Magen-NET 3 Typen:

Typ 1 (wie bei Ihnen) entsteht bei chronisch atropher Gastritis, einer Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen Magen­zellen gebildet werden (70–80 % der Magen-NET). Bei dieser Gruppe wurde bisher noch kein Todesfall beobachtet, nur 5 % bilden Metastasen, also Absiedlungen außerhalb des Magens.

Typ 2 (5–6 %) tritt im Zusammenhang mit dem MEN1-Syndrom (erbliche Form)/Gastrinom auf.

Typ 3 (14–25 %) tritt sporadisch (zufällig) auf.

Operative Verfahren wie die Magen­(teil)entfernung stehen bei Typ 1 Magen-NET nicht im Vordergrund. In der Regel werden größere Tumoren (> 1 cm) im Rahmen einer Magen­spiegelung entfernt.

? Bei mir ist der Primarius (Ausgangstumor) unbekannt. Kann man den Primarius von Metastasen unterscheiden?

PD Dr. Unger: Der Pathologe kann durch spezifische Untersuchungen der Metastase einen Hinweis auf den Ort des Ursprungstumors erhalten. So gibt es spezifische Marker, die sich z. B. in erster Linie bei NET der Lunge, der Bauchspeicheldrüse oder des Dünndarms finden. Weiterhin nutzt man alle bildgebenden Verfahren wie CT, MRT, PET, Szintigraphie, Spiegelungen etc., um den Primarius nachzuweisen. Außerdem kann man anhand der Hormonproduktion Hinweise finden. Allerdings bleibt der Primarius in 10 bis 15 % der Fälle unbekannt. Manchmal wird er auch erst nach einiger Zeit sichtbar, da er sehr klein sein kann. Auch bei unbekanntem Primarius wird man die Therapie je nach vermutetem Ursprungsorgan und Ausdehnung der Metastasen individuell anpassen.

? Wenn der Primarius operiert ist, hat man dann ein besseres Überleben, weniger Rezidive (Rückfälle)?

PD Dr. Unger: Am günstigsten ist es, wenn man durch eine Operation vollständige Tumorfreiheit erzielen kann. Mit allen anderen Therapiemöglichkeiten ist beim Vorhandensein von Metastasen eine Heilung (noch) nicht möglich. Trotz zunächst gegebener Tumorfreiheit können jedoch im Ver-

lauf Metastasen auftreten, weil sich einzelne Zellen vielleicht schon vor der OP abgesetzt haben.

? Bei mir wurde ein NET im Bauchbereich operiert, dadurch wurde ich tumorfrei. Jetzt wurden Zysten in anderen Organen gefunden. Können das Metastasen sein?

PD Dr. Unger: Wenn Ihr Arzt Ihre Befunde als Zysten eingeordnet hat und keinen weiteren Handlungsbedarf sieht, wird man nicht von Metastasen ausgehen. Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Veränderungen. Sie sind in der Regel gutartig.

? Bei mir wurde ein NET des Duodenums endoskopisch entfernt, nach drei Monaten wurde ein Rezidiv entdeckt, seitdem Stillstand, es ist keine Therapie erforderlich. Ich habe oft einen komischen Geschmack im Mund. Könnte das ein Hinweis auf Hormonaktivität sein?

PD Dr. Unger: Unwahrscheinlich. NET des Duodenums können in seltenen Fällen das Hormon Gastrin produzieren, sogenannte Gastrinome. Symptome sind in erster Linie Durchfälle, Bauchschmerzen und immer wieder auftretende Magengeschwüre. Man kann den Gastrin Spiegel durch eine Blutentnahme überprüfen. Leicht bis mäßig erhöhte Werte sprechen jedoch nicht für ein Gastrinom, sondern haben zumeist andere, harmlose Ursachen.

? Bei mir wurde der Tumor entfernt, er hatte keine Hormone produziert, jetzt habe ich aber Schweißausbrüche und Flush (anfallsartige Gesichtsrötung). Habe ich ein Karzinoidsyndrom?

PD Dr. Unger: Ein Karzinoidsyndrom setzt die Überproduktion von Serotonin voraus. Die Serotoninproduktion kann mittels 24 Stunden-Sammelurin auf das Abbauprodukt 5-HIES überprüft werden. Falls diese normal ist, haben die Symptome eher andere Ursachen.

? Ich hatte einen NET am Übergang vom Dünndarm zum Dickdarm (Bauhin'sche Klappe). Vor vier Monaten wurde wegen einer Zunahme von Metastasen eine PRRT (Radiopeptidtherapie) durchgeführt. Jetzt erhalte ich eine Somatostatin-Therapie. Vor der PRRT war die 5-HIES erhöht, danach niedrig. Jetzt habe ich aber schon bei geringsten Alkoholgengen Flush.

PD Dr. Unger: Flush nach geringen Mengen Alkohol, insbesondere Rotwein, ist ein typisches Erscheinungsbild des Karzinoidsyndroms, bedingt durch die Serotoninüberproduktion. Durch eine PRRT können Tumorzellen zerstört werden und es kann so zur vermehrten Freisetzung von Serotonin in der Zeit nach der PRRT kommen. Die 5-HIES kann ja aktuell noch einmal überprüft werden.

? Kommunizieren Drüsen miteinander, speziell Schilddrüse und Bauchspeicheldrüse? Ich hatte eine Schilddrüsenüberfunktion (Thyreoiditis de Quervain). Diese wurde behandelt. Dann fand man einen Pankreas-NET, dieser wurde entfernt, jetzt

arbeitet die Schilddrüse völlig normal.

PD Dr. Unger: Zwei seltene Erkrankungen! Die Thyreoiditis de Quervain ist sehr selten und gutartig, ein Zusammenhang mit neuroendokrinen Tumoren ist nicht bekannt.

? Ich hatte einen NET des Duodenums. Es fand vor vier Jahren eine ausgedehnte OP mit Entfernung des Bauchspeicheldrüsenkopfs und des Magens statt. Ich habe oft ein Druckgefühl im Bauch, auch unabhängig vom Essen, ein paar Stunden andauernd, wie wenn ich zu viel gegessen hätte. Ich achte jedoch immer auf kleine Mahlzeiten. Zurzeit bin ich tumorfrei.

PD Dr. Unger, M. Kabuth: Eventuell hilft ein Ernährungsprotokoll, um den Auslöser der Beschwerden zu finden. Z. B. könnten das Getränke mit Kohlensäure sein. Auch ist es wichtig, sehr gut zu kauen. Oft hilft eine individuelle Ernährungsberatung.

? Bei mir sind große Teile des Darmes entfernt worden. Kann in der Folge eine Unterversorgung mit Nährstoffen entstehen (Kurzdarmsyndrom)?

Zunächst wird von PD Dr. Unger erläutert, in welchem Abschnitt des Dünndarms welche Nährstoffe aufgenommen werden.

PD Dr. Unger, M. Kabuth: Meist können nach Entfernung von Teilen des Darms andere Darmabschnitte die Aufgaben übernehmen. Vitamin B12 wird allerdings nur im terminalen Ileum (letztes Stück des Dünndarms) aufgenommen. Wenn dieses entfernt wurde, muss unter

Umständen Vitamin B12 regelmäßig gespritzt werden, genauso wie nach Entfernung des Magens.

Auch kann es zu einem Verlust der Gallensäuren über den Dickdarm (weil sie infolge des fehlenden terminalen Ileums dort nicht rückresorbiert werden können) und dadurch zu Durchfällen kommen. Die Fettverdauung ist gestört. Hier kann man einen Therapieversuch mit Colestyramin (Austauscherharz) durchführen. Bei Eisenmangel helfen nach Magen-/Darmentfernung Eisentabletten oft nur wenig. Man sollte eher flüssige Formen oder die intravenöse Gabe von Eisen bevorzugen. Am besten wird Eisen mit etwas Vitamin C aufgenommen, schwarzer Tee sollte vermieden werden.

Die Entfernung der Gallenblase führt nicht zu einem Gallensäurenverlust, die Gallenflüssigkeit wird weiterhin in den Leberzellen produziert und in den Dünndarm weitergeleitet.

? Bei mir wurde eine Whipple-Operation durchgeführt (Entfernung von Bauchspeicheldrüsenkopf, Zwölffingerdarm und eventuell unterstem Teil des Magens). Der Chirurg sagt, dass ich Verdauungsenzyme weglassen kann, da andere Teile der Bauchspeicheldrüse die Funktion übernehmen würden.

PD Dr. Unger, M. Kabuth: Man kann dies probieren. Wenn bei einer normalen Mahlzeit keine Fettstühle auftreten, ist es okay. Oft ist es aber sinnvoll, erst eine langsame Verminderung der Verdauungsenzym-Dosis zu versuchen, bis man die richtige Menge gefunden hat. So können Verwertungsstörungen von Fetten verhindert werden.

Die Workshopmitschrift erfolgte durch Irmgard Baßler.

Workshop: Prof. Dr. med. Jens Theysohn

Lebermetastasen lokal behandeln mit TACE, SIRT oder Radiofrequenzablation

Einführung

Aufgrund ihrer Größe, ihrer Lage oder ihrer Ausdehnung können bösartige Tumoren nicht in jedem Fall operativ entfernt werden. Haben sich bereits Metastasen entwickelt, werden in der Regel medikamentöse Therapien zur Behandlung des gesamten Organismus eingesetzt. Bei lokaler Beschränkung des Tumors auf eine Region oder ein Organ können unter Umständen alternativ minimal-invasive Verfahren erwogen werden, die eine Abkoppelung von der Gefäßversorgung oder eine direkte Zerstörung des Tumorgewebes zum Ziel haben.

Speziell bei Lebertumoren kommen als Behandlungsmethoden die *Transarterielle Chemoembolisation (TACE)* bzw. die *Transarterielle Embolisation (TAE)*, die *Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)* oder die *Radiofrequenzablation (RFA)* in Frage. Eine Entscheidung darüber, welches Verfahren eingesetzt wird, wird in der interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt.

Prof. Dr. med. Theysohn erläuterte in seinem Workshop den theoretischen Background dieser kathetergestützten Methoden und erklärte das Vorgehen anhand einiger Demonstrationsobjekte auch sehr praxisnah.

So wurden mit einem mitgebrachten Katheter die verschiedenen Funktionen dieses Instrumentes erläutert.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE) / Transarterielle Embolisation (TAE)

Mit der TACE bzw. TAE werden Tumoren in der Leber behandelt. Sie stammen aus der Leber selber, den Gallengängen oder sind Metastasen anderer Tumoren. Für die Behandlung wird die spezielle Form der Blutversorgung der Leber genutzt. Gesundes Lebergewebe wird zu 2/3 über die Pfortader (nährstoffreiches Blut vom Darm) und 1/3 über die Leberarterie mit Blut versorgt. Lebertumoren bzw. -metastasen können fast ausschließlich (hepatozelluläres Karzinom) bzw. überwiegend (NET) über die Leberarterie versorgt werden.

Das Prinzip der TACE besteht in der Verabreichung von Chemotherapeutika direkt in die tumorversorgenden Blutgefäße der Leber in Verbindung mit einem gezielten Verschließen (Embolisation) dieser Gefäße mithilfe von Mikro-Partikeln. Damit werden die Sauerstoffversorgung des stark durchbluteten Tumors reduziert und die Einwirkung der Chemotherapeutika verlängert. Hierdurch wird außerdem die Konzentration der Chemotherapeutika im Tumor gesteigert (lokal bis zu 100-fach höhere Konzentrationen), während die Nebenwirkungen im übrigen Organismus reduziert werden können. Durch den gefäßverschließenden Anteil des Mittels ist zusätzlich eine starke Drosselung oder völlige Unterbindung der Blut-



Prof. Dr. med. Jens Theysohn
Facharzt für Radiologie
Universitätsklinikum Essen

versorgung des Tumors gegeben. Dies führt zu einer Austrocknung und zum längeren Verbleib der Chemotherapie im Tumor. Möglich ist auch eine TAE, eine gefäßverschließende Embolisation ohne Verabreichung von Chemotherapeutika (auch als „blande Embolisation“ bezeichnet).

Verfahren im Einzelnen

Dem Patienten werden über die Vene ein hochwirksames Schmerzmittel sowie Medikamente gegen

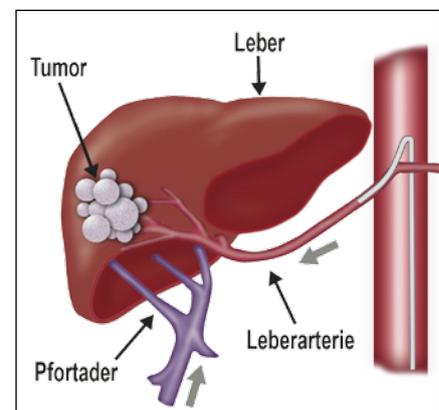


Abb. 1: Gesundes Lebergewebe wird hauptsächlich über die Pfortader mit Blut versorgt, die Lebertumoren bzw. Metastasen fast ausschließlich über die Leberarterie.

Übelkeit und Erbrechen und auf Wunsch auch ein Beruhigungsmittel verabreicht.

Anschließend wird die Leistenarterie mit einer dünnen Nadel punktiert und unter Zuhilfenahme eines sehr feinen, flexiblen Drahtes in sogenannter Seldinger-Technik eine Kunststoffkanüle (Schleuse) in die Leistenarterie eingelegt. Die Schleuse schafft einen sicheren Zugangsweg zum Gefäß und ermöglicht eine im weiteren Verlauf weitgehend „unblutige“ Intervention.

Über die Schleuse wird nun unter Röntgenkontrolle ein dünner Plastikschlauch (Katheter) über die Leistenarterie in der Bauchschlagader positioniert bzw. in den Ursprung der Leberarterie aus der Bauchschlagader. Zusätzlich wird dann hierdurch ein dünnerer Mikrokatheter geschoben und noch tiefer innerhalb der Leber positioniert (z. B. rechte Leberarterie, linke Leberarterie oder selektiv unmittelbar vor der Metastase bzw. dem Tumor). Über diesen Katheter werden dann ein Kontrastmittel, kleine Mikro-Partikel sowie das Chemotherapeutikum direkt in den Tumor gegeben. Durch die Injektion von Kontrastmittel lassen sich die Ausdehnung des Tumors und seine Blutversorgung darstellen. Anschließend werden die tumorversorgenden Arterien mit feinen Partikeln verschlossen (Embolisation), sodass das Chemotherapeutikum möglichst lange im Tumor verbleibt. Der Eingriff dauert ca. eine Stunde.

Nach Beendigung der Applikation werden das Katheter-Material und die Schleuse entfernt. Da die TACE in der Regel über eine Leistenarterie erfolgt, wird die Punktionsstelle mit Druckverband verschlossen und der Patient muss

für ca. 24 Stunden strenge Bettruhe halten. Bei sehr dünnem Blut kann die Wunde auch mit einem Stopfen verschlossen werden. Am gleichen oder am Folgetag wird in der Regel noch eine Computertomographie des Oberbauchs durchgeführt, um die Einlagerung der Medikamente im Tumor zu dokumentieren.

? Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Eine typische Nebenwirkung nach TACE ist das sogenannte "Post-embolisations-Syndrom". So wird ein Symptomenkomplex bezeichnet, der häufig mit Übelkeit, Druck im Oberbauch, Schmerzen und Schwitzen, manchmal auch Fieber einhergeht. Dabei handelt es sich um eine normale Reaktion des Körpers auf die Behandlung durch Freisetzung von Botenstoffen des absterbenden Gewebes. Diese Beschwerden sind in der Regel im Rahmen des stationären Aufenthalts gut zu beherrschen. Normalerweise kann der Patient nach der Therapie seinen üblichen Alltagsgewohnheiten ohne Einschränkungen nachgehen.

? Wie oft wird diese Therapie wiederholt?

Bei Lebermetastasierung in beiden Leberlappen wird die Embolisation in der Regel nach sechs bis acht Wochen wiederholt. Denn aus Verträglichkeitsgründen kann meist nicht die ganze Leber auf einmal behandelt werden, sondern es sind in Abhängigkeit vom Ausmaß der Metastasierung zwei bis drei Interventionen nötig, um alle Leberherde einmal behandelt zu haben.

Das Behandlungsergebnis wird im Verlauf über eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie kontrolliert, um zu entscheiden, ob eine weitere TACE erforderlich ist – oder auch, um weitere Therapieschritte zu planen.

? Kann bei einer Kontrastmittelallergie das Kontrastmittel weggelassen werden?

Das Kontrastmittel ist notwendig, um die Ausdehnung des Tumors und seine Blutversorgung darzustellen. Einzige Möglichkeit ist, das Kontrastmittel zu reduzieren.

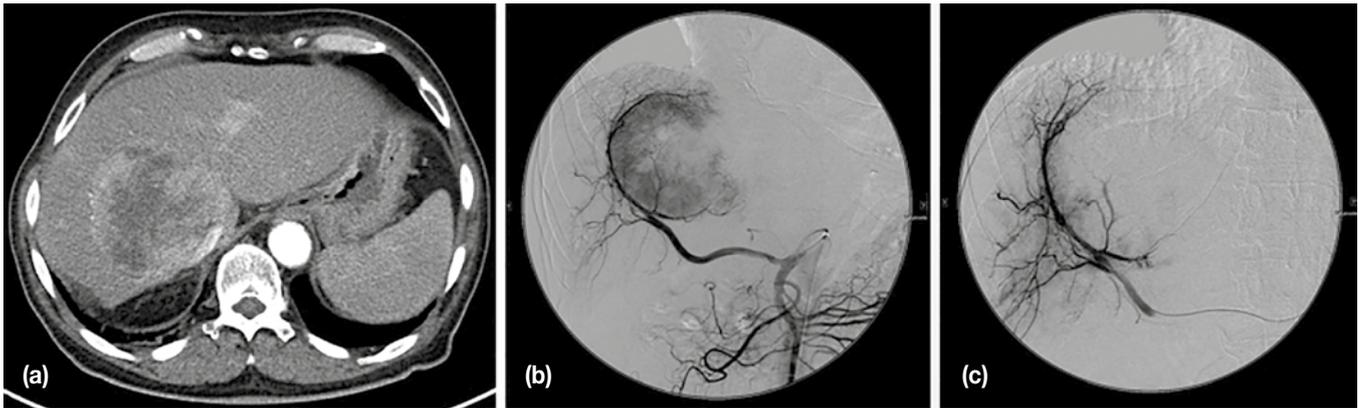
Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, ist eine Strahlentherapie zur Behandlung von Krebs in der Leber. Anders als bei der Bestrahlung des Körpers von außen wird bei der SIRT das erkrankte Gewebe ganz gezielt von innen bestrahlt, gesunde Zellen werden weitestgehend geschont. Die Behandlung erfolgt über einen Leistenkatheter. Die genaue Bestrahlungsdosis wird für jeden Patienten individuell festgelegt.

Verfahren im Einzelnen

Gesundes Lebergewebe erhält sein Blut zu 2/3 über die Pfortader (nährstoffreiches Blut vom Darm) und zu 1/3 über die Leberarterie (siehe Abbildung 1). Tumoren oder Metastasen der Leber werden vorwiegend über die Leberarterie versorgt. Die SIRT macht sich genau diese Besonderheit der Blutversorgung zunutze.

Mit einem kleinen biegsamen Schlauch (Katheter) werden winzige



Großer, stark arterialisierter NET zur SIRT, dargestellt in: CT (a), Angiographie: Übersicht mit Hauptkatheter (b), selektiv mit Mikrokatheter (c)

radioaktive Mikrokügelchen in die Leberarterie eingeführt. Die Mikrokugeln konzentrieren sich durch die stark arterielle Durchblutung im tumorösen Gewebe, wo die Bestrahlung der bösartigen Zellen ganz gezielt erfolgt.

Die Mikrokügelchen bestehen aus Kunststoff oder Glas. Sie sind sehr klein, der Durchmesser entspricht etwa dem Drittel des Durchmessers eines menschlichen Haares (Glasmikrosphären haben einen Durchmesser von 20–30 µm; Harzmikrosphären von 20–60 µm). Die Mikrokügelchen enthalten ⁹⁰Yttrium, ein radioaktives Isotop, das Beta-Strahlung abgibt. Diese Strahlung reicht im menschlichen Gewebe über eine Entfernung von zwei bis elf Millimetern. Die Halbwertszeit liegt bei etwa zweieinhalb Tagen.

? Wie lange dauert der Krankenhausaufenthalt?

In der Regel können die Patienten zwei Tage nach der Behandlung nach Hause gehen und sehr bald wieder ihre normalen täglichen Aktivitäten aufnehmen.

? Welche Nebenwirkungen oder Komplikationen sind möglich?

Manche Patienten verspüren vorübergehend Appetitlosigkeit, Müdigkeit oder etwas Unwohlsein bzw. geringe Bauchschmerzen. Starke Bauchschmerzen, Übelkeit oder Fieber sind keine üblichen Nebenwirkungen.

Durch einen vorangegangenen Probelauf der SIRT-Therapie mit unschädlichen Eiweißmolekülen (MAA-Scan), die an der identischen Position wie später die SIRT injiziert werden, wird ausgeschlossen, dass die Mikrosphären in andere Organe gelangen. Die Verteilung dieser Probesubstanz kann durch ihre äußerst schwache Radioaktivität (gekoppeltes ^{99m}Technetium) nachfolgend durch ein SPECT-CT gemessen werden. Nur in äußerst seltenen Fällen (< 1%) kann eine geringe Anzahl von Mikrosphären in andere Organe des Körpers, z. B. in Gallenblase, Magen, Darm oder Pankreas, gelangen und dadurch Entzündungen verursachen, die dann behandelt werden müssen. Eine sehr gefürchtete Komplikation ist die RILD oder Strahlenhepatitis, der strahleninduzierte Leberschaden. Jedoch werden Auswahlkriterien zur SIRT sehr genau geprüft und bei zu starker Vorbeschädigung der Leber diese nicht angeboten.

? Was passiert mit den Mikrokügelchen?

Diese verbleiben im Körper.

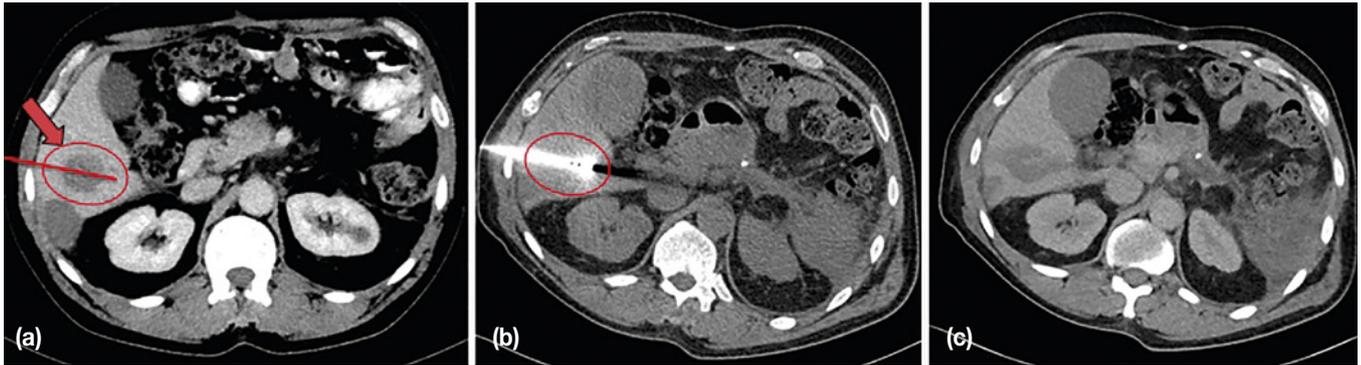
Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation verwendet hochfrequenten elektrischen Strom, um in einem eng umschriebenen Areal Hitze zu erzeugen und damit Gewebe zu zerstören. Die Verabreichung des Hochfrequenzstroms erfolgt über spezielle Elektrodennadeln, die gezielt in das zu zerstörende Tumorgewebe eingebracht werden.

Das Einbringen und die endgültige Positionierung der Nadel werden mit Ultraschall oder CT-Bildgebung kontrolliert. Nach erfolgter Positionierung erzeugt man im Zielgebiet Temperaturen bis über 80° und hält sie über einige Zeit (100° können auch erreicht werden, aber Ziel ist z. B. 85° C; ca. 25 Minuten pro Zyklus). Bösartiges Tumorgewebe sowie ein ausreichender schmaler Sicherheitssaum an noch nicht erkranktem Gewebe werden hierdurch zerstört.

Verfahren im Einzelnen

Die Ablationssonden bringt man in lokaler Betäubung und mit



Lebermetastase zur RFA: Planungs-CT (a), Ablationsposition (b), Kontrolle (c)

Medikamenten zur Schmerzstillung und Beruhigung durch die Haut in die betreffenden Lebertumoren/-metastasen. Das Einbringen der Ablationssonden erfolgt aus Sicherheitsgründen generell ultraschallgesteuert oder unter computer-tomographischer Steuerung, um eine Verletzung von umgebenden organischen Strukturen (Dünndarm, Dickdarm, Magen, Gallenblase, Gefäßstrukturen) zu vermeiden. Nach Positionierung der Ablationssonde im Tumor wird dieser sowie ein den Tumor umgebender Sicherheitssaum an gesundem Gewebe durch einen hochfrequenten Wechselstrom auf über 80° erhitzt. 100° können auch erreicht werden, aber Ziel ist z.B. 85°C. Hierdurch ent-

steht im Tumor und in seiner unmittelbaren Umgebung eine Koagulationsnekrose (Zone der Zerstörung bzw. Verkohlung).

Die Dauer einer RFA beträgt in der Regel zwischen 30 und 45 Minuten. Am wirksamsten ist die RFA bei lokalen Tumoren bis zu einem Durchmesser von 3 cm.

Alternativ kann eine Mikrowellenablation angeboten werden, die auf anderen technischen Grundlagen einen ähnlichen Effekt erzielt. Insbesondere falls Lebertumoren oder -metastasen nahe an großen Lebergefäßen liegen, kann diese Technik bessere Ergebnisse zeigen.

? Wie oft kann RFA durchgeführt werden?

Die Radiofrequenzablation kann man mehrmals alle ein bis zwei Jahre durchführen. Die Leber ist dabei nicht das kritische Organ, vor allem muss man darauf achten, dass die Lunge nicht geschädigt wird.

Die Workshopmitschrift erfolgte durch Udo Krauss. Sie wurde bearbeitet und ergänzt von Prof. Dr. Theysohn.

Danke für Ihre Rückmeldungen

Das Netzwerk *NeT* erreichen viele positive Rückmeldungen. Wir bedanken uns herzlich dafür und fühlen uns durch sie in unserer Arbeit bestärkt. Hier einige Rückmeldungen zum Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag 2017:

Liebe Frau Mellar, vielen herzlichen Dank für den schönen und sehr informativen Tag in Essen. Und ganz lieben Dank an Sie und Ihr Team für die viele, viele Arbeit. Ich bewundere Sie immer, wie Sie alles schaffen.

Ingrid S.

Der diesjährige Tumortag war in meinen Augen - wie immer - eine hervorragende Veranstaltung: sehr informativ, auf hohem wissenschaftlichen Niveau und bestens organisiert. Besonders angetan war ich davon, dass die Expertenvorträge in allgemeinverständlicher Sprache und angemessenem Tempo gehalten wurden.

Hans-Joachim N.

Für mich war es der erste Neuroendokrinen Tumortag. Hilfreiche Infos bekam ich, die meisten habe ich erst später verarbeitet. Auch wenn einige Vorträge mehr für „Medizinmänner/-frauen“ waren, so bleibt doch einiges hängen und ist sicher auch noch später von Nutzen. Einen Dank an alle, die zum Gelingen geholfen haben.

Joseph W.

Es war sehr interessant. Sehr verständlich die Fachbegriffe erklärt und informativ. Außerdem fühlte ich mich nicht allein gelassen. Die speziellen Seminare fand ich besonders gut.

Monika H.

Gründungssymposium NET-Zentrum Tübingen (NET-Z)

Am Mittwochnachmittag, 11. Oktober 2017, fand am Universitätsklinikum Tübingen die Gründungsveranstaltung für das dortige **Zentrum für Neuroendokrine Tumore – NET-Zentrum (NET-Z)** Tübingen statt. **Prof. Dr. med. Lars Zender**, Ärztlicher Direktor der neu eingerichteten Inneren Medizin VIII - Klinische Tumorbiologie & Phase 1 Klinik, hatte dazu eingeladen, tatkräftig unterstützt von seinem Stellvertreter, **Prof. Dr. med. Ulrich Lauer**. Für das Gründungssymposium hatten sie ein interessantes und vielseitiges Programm zusammengestellt. Neben Referenten des Uniklinikums Tübingen berichteten international renommierte Experten über die aktuellsten Entwicklungen der interdisziplinären NET-Diagnostik und Therapie. Der integrative und interdisziplinäre Ansatz des Tübinger NET-Zentrums wurde anhand einer Falldiskussion vorgestellt. Auch das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NET) e. V. wurde für einen Vortrag gewonnen.

Tragende Kliniken bzw. Institute des Zentrums für Neuroendokrine Tumore – NET Zentrum Tübingen (NET-Z) sind neben der Abteilung Innere Medizin VIII mit Prof. Zender und Prof. Lauer die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer und Prof. Dr. med. Silvio Nadalin), die Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung (Prof. Dr. med. Christian la Fougère und Dr. med. Helmut Dittmann), die Abteilung Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie (Prof. Dr. med. Falko Fend und Prof. Dr. med. Bence Sipos) und die Abteilung



Prof. Dr. med. Lars Zender und Prof. Dr. med. Ulrich Lauer

Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou und Prof. Dr. med. Fabian Bamberg).

Zum Gründungssymposium waren sowohl Ärztinnen und Ärzte als auch NET-Patientinnen und -Patienten eingeladen. Die Veranstaltung war ausgesprochen gut besucht, der Hörsaal der Kinderklinik war gefüllt. Prof. Zender begrüßte die Teilnehmer und stellte das neue NET-Z Tübingen vor.

Basics der NET-Pathologie und WHO 2017

Im ersten Fachvortrag führte **Prof. Dr. med. Bence Sipos**, Institut für Pathologie, UK Tübingen, in die NET-Pathologie ein und berichtete über die Änderungen der WHO-Klassifikation 2017 für die NET der Bauchspeicheldrüse.

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) werden bestimmt durch die Gewebemarker Synaptophysin und Chromogranin A. Sie sind gut oder



Prof. Dr. med. Bence Sipos

gering differenziert, wobei die Differenzierung das Ausmaß der Ähnlichkeit zwischen dem Ausgangsgewebe und dem Tumorgewebe beschreibt. Bei den meisten anderen Tumorarten bestimmt das Maß der Differenzierung das Grading, und dieses liefert wichtige Informationen für die Therapie und die Prognose. Bei NEN ist das anders: Hier spielt auch die Proliferation (Wachstumsrate) Ki67 (MIB1) eine wichtige Rolle. Sie wird bestimmt durch Auszählen von positiven und negativen Zellkernen, also von der Zahl der

Tumorzellen im Verhältnis zu den gesunden Zellen. Weitere wichtige Parameter bei den NEN sind u. a. Tumorgröße, Angioinvasion (Einwachsen in Blutgefäße), Infiltration der Muscularis Propria (tiefere Muskelschicht eines Organs), Metastasierung.

Neuroendokrine Neoplasien G3 der Bauchspeicheldrüse (pNEN) sind genetisch und biologisch verschieden.

Die WHO-Klassifikation 2010 unterteilte die Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) in gut differenzierte Neuroendokrine Tumoren (NET) G1 mit Ki67 $\leq 2\%$ und G2 mit Ki67 = $>2-20\%$ sowie Neuroendokrine Karzinome (NEC) G3 mit Ki67 $>20\%$. Beobachtungen an den Patienten und retrospektiv, das heißt rückblickend erfasste klinische Daten (Sorbye et al., Ann Oncology 2013) belegen jedoch: Die Neoplasien in der G3-Gruppe verhalten sich heterogen, nehmen einen unterschiedlichen Verlauf. Unter ihnen gibt es auch NEN, die gut differenziert sind und sich verhalten wie NET.

Die neue WHO-Klassifikation 2017 trägt dieser Erkenntnis Rechnung. Nun gilt: NET G1 mit Ki67 $<3\%$, NET G2 mit Ki67 = $3-20\%$ und eine Unterscheidung zwischen NET G3 mit Ki67 $>20\%$ (meist bis Ki67 = 50%) und NEC G3 mit Ki67 $>20\%$ (meistens höhere Ki67-Werte als bei NET G3). (Diese Klassifikation gilt zunächst für die NEN der Bauchspeicheldrüse. Voraussichtlich wird sie für die gastrointestinalen NEN in zwei Jahren übernommen.)

Die Untersuchungen von Raj et al., veröffentlicht in Pancreas 2017;46: 296-301, bestätigen diese Unter-

teilung. Sie zeigen auch, dass die besseren Verläufe bei NET G3 nicht auf unterschiedliche Therapien zurückgeführt werden können. Forscher sind bemüht, molekulare und genetische Marker zu validieren (wissenschaftlich zu prüfen) für eine bessere Unterscheidung zwischen NET G3 und NEC G3 (p53, TP53, Rb1-Verlust bei NEC G3, SSTR2A, ATRX, DAXX, mTOR-Pathway, auch MEN1 bei NET G3). Jedoch sieht man außerdem: Auch die NEC G3 können unter Umständen nur sehr langsam, ab 20% , proliferieren. Hier sind weitere Untersuchungen nötig.

Aktuelles zur NET-Chirurgie

Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen, informierte ausführlich und bildlich anschaulich über die verschiedenen Typen von NEN des Magens, des Duodenums (Zwölffingerdarm), des Dünndarms und des Dickdarms (Appendix, Kolon, Rektum) sowie des Pankreas.

Magen-NET Typ 1 ist assoziiert mit chronisch-atrophischer Gastritis und erhöhtem Gastrin, Typ 2 mit Multipler endokriner Neoplasie 1 (MEN 1) und Zollinger-Ellison-Syndrom (erhöhte Magensäure). Ein nicht fernmetastasierter NET Typ 3 wird wie ein Adenokarzinom des Magens operiert.

Primärtumoren bei **NET des Ileums** sind meist klein, in 30% multifokal, das heißt, es können mehrere Tumorherde im Dünndarm vorhanden sein. In $80-90\%$ findet man mesenteriale (im Mesenterium = Darmgekröse befindliche)



Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer

Lymphknoten(LK)-Metastasen. Es besteht das Risiko einer sogenannten desmoplastischen Reaktion des Mesenteriums mit Ischämie, also einer bedrohlichen Minderdurchblutung eines Dünndarmabschnittes. Aus retrospektiven Studien gibt es Hinweise, dass die Entfernung des Primärtumors selbst bei Vorliegen von LK-Metastasen und Verbleiben von Leber-Metastasen eine verbesserte Prognose bringt.

NET des Dickdarms unterscheiden sich sehr in Abhängigkeit vom Darmabschnitt, in dem sie auftreten (Blinddarm = Zökum, Wurmfortsatz = Appendix, Kolon, Rektum).

- **NET des Appendix** sind beinahe immer Zufallsbefunde, werden selten präoperativ entdeckt. Bei jeder 300. Appendektomie („Blinddarm“-OP) wird ein NET gefunden. 90% sind <2 cm und nur selten metastasiert (6% messen $2-3$ cm und haben zu 21% Metastasen gebildet; 4% >3 cm, zu 44% Metastasen). Bei entsprechenden Risikofaktoren (Tumor an der Basis oder >2 cm) wird eine onkologische Hemikolektomie rechts (Entfernung des

aufsteigenden Dickdarms samt der dazugehörigen LK) durchgeführt.

Achtung: Das *Goblet-Zell-Karzinoid* (auch *Becherzell-Karzinoid* genannt) nimmt wegen seines aggressiven Wachstums und seiner Neigung zur Metastasierung eine Sonderstellung ein.

- Für *NET des Kolons* gilt: Bei > 2 cm erfolgt eine typische Kolonresektion (Entfernung des Kolons), bei kleineren Tumoren genügt in den allermeisten Fällen eine endoskopische Resektion. Im Kolon gibt es häufig auch NEC. Diese werden nicht endoskopisch behandelt. Im Falle einer Metastasierung werden NEC auch nicht chirurgisch behandelt (sofern Komplikationen wie Darmverschluss nicht dazu zwingen), sondern primär mit Chemotherapie.
- *NET des Rektums* weisen bei einer Größe von weniger als 2 cm nur äußerst selten Metastasen auf, bei > 2 cm sind sie jedoch in 80 % metastasiert.

NET des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) sind etwas komplexer, sie können vererbt werden (z. B. MEN 1, VHL-Syndrom) oder sporadisch (zufällig) auftreten, hormonaktiv (20–30 %; z. B. Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukagonom, Somatostatinom) oder nicht hormonaktiv sein.

- *Insulinome* treten immer im Pankreas auf und sind meist 1–2 cm groß. 90–95 % der Insulinome sind gutartig. Wegen der durch sie verursachten gefährlichen Hypoglykämien (Unterzuckerungen) müssen sie entfernt werden. Fast immer ist eine Enukleation (eingeschränkte OP, „Herausschälen“) möglich.

- *Gastrinome* finden sich im Pankreas, im Zwölffingerdarm und im Magen. Meist sind sie klein und gut differenziert (G1 oder G2). Sie verursachen das Zollinger-Ellison-Syndrom (das Hormon Gastrin führt zu einer übermäßigen Produktion von Magensäure und dadurch zu Sodbrennen, Bauchschmerzen und Geschwüren in Magen und Zwölffingerdarm). Als diagnostische Tests stehen die Bestimmung von Nüchtern-Serumgastrin, der Magensäurespiegel und der Sekretin-Stimulationstest zur Verfügung.

Offene Fragen im Bereich der NET der Bauchspeicheldrüse (pNET), die im Einzelfall im Tumorboard zu diskutieren sind, sind u. a.:

- Resektion oder Follow up (Überwachung) bei einem Zufallsbefund eines nicht hormonaktiven pNET < 2 cm?
- Resektion des Primärtumors bei fortgeschrittenem pNET?
- Bei metastasiertem pNET was und wann behandeln?
- Wann ist eine Lebertransplantation sinnvoll?
- Mit *kurativer (heilender) Absicht* kann eine Metastasen-Resektion (chirurgische Entfernung) infrage kommen, sofern keine nicht resektablen LK-Metastasen, keine Metastasen außerhalb des Bauchraums und keine nicht resektable Peritonealkarzinose (Streuung ins Bauchfell) vorhanden sind. Die Resektion von Metastasen von NEC G3 wird generell nicht empfohlen.
- Die Kriterien für eine *Lebertransplantation* bei Metastasierung sind streng. Nicht zuletzt ist es entscheidend, den geeignetsten Zeitpunkt zu finden. Prof. Königsrainer diskutierte die Forschungs-

ergebnisse von Mazzaferro und A. Frilling. In jedem Fall kommen nur sehr wenige und sorgfältig ausgewählte Patienten dafür infrage.

Endoskopie bei NET-Tumoren

Prof. Dr. med. Martin Götz, Leiter der Interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Tübingen, sprach dann über das Thema „Endoskopie bei NET-Tumoren“. Anhand zahlreicher Bildaufnahmen nahm er die Zuhörer mit auf die Reise durch den Verdauungstrakt.

Neuroendokrine Tumoren können in unterschiedlich tiefe Schichten des Ursprungsorgans vorgedrungen sein. Häufig sieht der Endoskopiker sie gelblich durchschimmernd. Sie sind meist derb.

Bei den häufig langsam wachsenden neuroendokrinen Neoplasien ist die Endoskopie aber nicht nur diagnostisches, sondern auch therapeutisches Werkzeug.

Karzinoides des Magens sind zu 70–80 % vom Typ 1. Meist finden sich multiple, also zahlreiche Tumoren dieses Typs im Magenfundus, meist < 10 mm, assoziiert mit atrophischer Gastritis. Die meisten Tumoren sind noch nicht in die Muscularis propria (die glatte Muskelschicht des Magens) eingedrungen. Eine genaue Inspektion ist jedoch wichtig. Die überwiegende Zahl der Patienten hat keine Symptome. Ob für dieses Kollektiv ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Adenokarzinoms des Magens besteht, wird unterschiedlich gesehen.

Magen-NET Typ 2 (5–6 %) ist assoziiert mit MEN 1 und Zollinger-Ellison-Syndrom (Erläuterung siehe oben).



Prof. Dr. med. Martin Götz

Fast bei all diesen Patienten ist eine endoskopische Resektion möglich, das bedeutet, der Magen muss nicht entfernt werden!

Sind keine Risikofaktoren (wie Lymph- oder Blutgefäßinfiltration oder hohe Proliferationsrate) vorhanden, wird von Scherübl et al. (in: World J Gastrointest Endosc 2011;3:133-139) bei einer Größe bis 1 cm für Typ 1 die Überwachung, gegebenenfalls eine EMR (Endoskopische Mukosa-Resektion) empfohlen, für Typ 2 die Überwachung, für Typ 3 die EMR. Bei einer Größe von 1–2 cm ohne Risikofaktoren empfiehlt Scherübl für Typ 1 und Typ 2 die EMR und regelmäßige Nachsorge, für Typ 3 die chirurgische Resektion. Bei einer Größe über 2 cm oder Vorhandensein von Risikofaktoren sollte die Operation diskutiert werden. Bei unvollständig entfernten NET des Duodenums (Zwölffingerdarm) ist meist eine endoskopische Nachresektion möglich. Prof. Götz veranschaulichte in seinem Vortrag die OTSC-assistierte tiefe Resektion (OTSC = Over-The-Scope-Clip), ein Verfahren zur Vollwandresektion. Auch der Chirurg kann natürlich für die Nachresektion gefragt sein.

Insulinome – sie gehen immer vom Pankreas aus – können gut mithilfe der Endosonographie (Ultraschall „von innen“) dargestellt werden.

Für größere, tiefere NET des Rektums ist die Vollwandresektion eine Therapieoption. Laut einer Studie von A. Schmidt (in: Gut A) war diese Methode bei 20 von 22 Patienten (87 %) erfolgreich, es konnte eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) erreicht werden. 10 von ihnen hatten NET G1, die übrigen hatten andere, langsam wachsende Tumorerkrankungen. 19 von 23 Patienten blieben in regelmäßiger Nachsorge. Bei keinem von ihnen wurde ein Rezidiv beobachtet.

Rekreation und Austausch in der Pause

In der Pause waren die Teilnehmer zum weiteren kollegialen Austausch mit kleinem Imbiss eingeladen. Auch der Netzwerk-Stand, der von **Regionalgruppenleiterin Sabine Wagner** betreut wurde, fand reges Interesse.

Studien rund um NET

Danach sprach **Prof. Dr. med. Marianne Pavel**, Leiterin des Schwerpunkts Endokrinologie und Diabetologie, Uniklinik Erlangen, zum Thema „NET-Studien“.

Prof. Pavel gab zunächst eine Übersicht über die aktuellen systemischen (auf den gesamten Organismus wirkenden) Therapieoptionen bei NET. Sie erläuterte dann die Empfehlung der ENETS-Konsensus-Leitlinien 2016 für das interdisziplinäre Management von NET G1/G2. Im Einzelnen führte sie im Anschluss eine Reihe klinischer Studien zu den NEN aus.



Prof. Dr. med. Marianne Pavel

Die (bereits beendeten) TELECAST- und TELESTAR-Studien zielten auf die *Symptomkontrolle* beim refraktären (behandlungsresistenten) Karzinoid-Syndrom. Die Ergebnisse – eine relevante Reduzierung der Diarrhöen (Durchfälle) und der 5-HIES – führten im vergangenen Herbst zur Zulassung von Telotristat ethyl, einem Hemmstoff der Serotoninbildung. Damit steht nun eine neue, effektive Therapieoption zur Behandlung von Serotonin-bedingter Diarrhö zur Verfügung.

Eine Reihe von Studien untersuchen die *antiproliferative Wirkung*, also die *Wachstumskontrolle* bei NET G1/G2: Die Ergebnisse von NETTER 1 (Dünndarm) und RADIANT 4 (Dünndarm, Lunge) wurden bereits publiziert, LUNA (Lunge; befindet sich in der Auswertung; erste Ergebnisse untermauern die Effektivität von Everolimus bei Lungen-NET, zeigen aber auch eine Wirkung des SSA Pasireotid), SPINET (Lungen-NET), CLARINET forte (GEP-NET), SONNET (GEP-NET), REMINET (Pankreas-NET) und SEQTOR (Pankreas-NET) laufen noch. Die EVINEC-Studie nimmt speziell Patienten mit NEC G3 auf. Siehe dazu auch S. 53.

(Hinweis: Nähere Informationen zu den einzelnen Studien finden Sie auf unserer Internetseite www.netzwerk-net.de.)

Für die antiproliferative Therapie bei NET G1/G2 sind derzeit folgende Therapien evidenzbasiert, das heißt beweisgestützt::

- bei Ileum-NET: die SSA Octreotid und Lanreotid, ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE und ein mTOR-Hemmer
- bei Pankreas-NET: Lanreotid, ein mTOR-Hemmer und ein Tyrosinkinase-Hemmer, die Chemotherapeutika Streptozotocin und 5-FU.

Zu anderen seltenen NET (z. B. Magen, Rektum) fehlen weiterhin Daten.

Weiter untersucht wird aktuell der Stellenwert von Lanreotid beim typischen und atypischen Lungen-Karzinoid (SPINET-Studie) sowie als Hochdosis-Therapie nach Standard-Dosis (CLARINET forte) und in der Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht chirurgisch entfernbaren neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse oder des Zwölffingerdarms nach vorausgegangener molekular-zielgerichteter oder Chemotherapie (REMINET)

Die SEQTOR-Studie will mehr Erkenntnisse über die wirksamste Abfolge von Behandlungen mit dem mTOR-Hemmer Everolimus und Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU bringen.

Die COMPETE-Studie wird mehr Evidenz, das heißt wissenschaftliche Nachweise für die Therapieabfolge von PRRT und molekular-ziel-

gerichteten Substanzen bei GEP-NET schaffen.

Weiter untersucht wird auch der Stellenwert der PRRT bei NET des Pankreas, der Lunge und anderer Primärtumorlokalisationen sowie von Tyrosinkinase-Hemmern bei nicht pankreatischen NET. In Australien ist zur Frage der PRRT in Kombination mit Chemotherapie eine Studie angelaufen.

Offen sind auch Fragen nach der Wirkung von Monotherapien im Vergleich zu Kombinationstherapien (z. B. Temozolomid alleine oder in Kombination mit Capecitabin bzw. mit Lanreotid). Erforscht werden neue Behandlungsansätze bei NEN G3. Weiter lernen will man über den Stellenwert von Immuntherapien bei NET. Auch die Frage nach der Wirkung einer vorbeugenden Behandlung mit Somatostatin-Analoga ist ein Thema (Octreotid nach PRRT, Lanreotid als Erhaltungstherapie nach Chemo oder die primäre Frage nach dem Behandlungsbeginn bei Erstdiagnose oder alternativ erst bei Progress).

Radiopeptid-Therapie

Der letzte Fachvortrag wurde gehalten von **Prof. Dr. med. Alexander Haug**, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien. Sein Thema war die **Radiopeptid-Therapie (PRRT)**.

Zunächst gab Prof. Haug allgemeine Informationen zum Ablauf der PRRT an seiner Klinik: stationärer Aufenthalt von 3–4 Tagen, in der Regel 4 Zyklen intravenös mit 7,4 GBq ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE bei vorgehaltener Gabe von Aminosäureinfusionen zum Nierenschutz. Die



Prof. Dr. med. Alexander Haug

Behandlungen erfolgen im Abstand von 6–12 Wochen. Voraussetzungen sind neben einem ausreichenden Besatz der Tumorzellen mit Somatostatin-Rezeptoren hinreichende Laborwerte.

Die PRRT wird bereits seit 20 Jahren durchgeführt. Die erste prospektiv-randomisierte Studie zur PRRT bei NET des Midgut, also vorwiegend des Dünndarmes, die NETTER-1, bestätigte nun die insgesamt guten Erfahrungen und führte zur Zulassung für diese Indikation.

Können wir die PRRT noch besser machen? Ja, sagt Prof. Haug.

- mehr Tumordosis:
 - *Verwendung von SSR-Antagonisten* (DOTA-JR11 / OPS-201). Die Antagonisten nutzen mehr Rezeptoren auf der Tumoroberfläche als die bisher gängigen Agonisten. Dadurch erhöht sich wahrscheinlich die Dosis, die am Tumor wirkt.
 - *Intraarterielle PRRT* bei Lebermetastasierung: Die Gabe erfolgt nicht systemisch über die Vene, sondern direkt in die Leberarterie, also nahe an den Leberherden. Dadurch erreicht die Lebermetastasen eine höhere Dosis (im ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET

4x höherer Uptake). Eine höhere Toxizität (schädigende Wirkung) wurde bislang nicht beobachtet, jedoch kann vereinzelt ein sogenanntes Tumolyse-Syndrom auftreten (Überschwemmung des Körpers mit abgestorbenen Tumorzellen, was zu einer Überforderung der Ausscheidungskapazität der Nieren und in der Folge zu einer Stoffwechsellentgleisung führen kann). Das Verfahren ist logistisch aufwendig und es ist nur bei selektionierten, also streng ausgewählten Patienten möglich.

- Effekt der Strahlung nutzen
 - *Radiosensitizer*: Eine unterstützende Gabe von strahlensensibilisierenden Chemotherapeutika (z. B. Capecitabin bzw. Capecitabin + Temozolomid) erhöht die Wirkung der PRRT. Bisher wurde dadurch keine erhöhte Toxizität beobachtet.

Insgesamt ist die PRRT eine wirksame Therapie, relativ nebenwirkungsarm. Sie führt fast immer zu einer signifikanten Besserung der Lebensqualität und hat ein vergleichsweise langes therapiefreies Intervall zur Folge. Die höchste Evidenz besteht bei den NET des Dünndarms.

Fallvorstellung mit interdisziplinärer Diskussion

Im Anschluss an die Fachvorträge wurden einige spannende Patientensituationen interdisziplinär, also fächerübergreifend diskutiert. Beteiligt waren folgende Experten des Uniklinikums Tübingen: **Prof. Zender** als Vertreter der Inneren



Katharina Mellar stellt die Angebote und Aktivitäten des Netzwerks *NeT* vor.

Medizin, **Prof. Königsrainer** von der chirurgischen Seite, **Prof. Si-pos** für die Pathologie, **Prof. Dr. Marius Horger** für die Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie der Chef der Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, **Prof. la Fougère**. Unterstützt wurde das Board durch **Dr. Saskia Biskup**, Praxis für Humangenetik Tübingen, die im Bereich der Molekularen Sequenzierung mit der UK Tübingen kooperiert.

Vorstellung Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.

Auch das Netzwerk *NeT* war aktiv in die Veranstaltung eingebunden, beginnend schon bei der Planung. **Katharina Mellar**, die Vorsitzende des Netzwerks, war gebeten, die Angebote und Aktivitäten der Organisation vorzustellen. Die Schwerpunkte ihres Vortrags: die unmittelbaren Hilfsangebote für die Betroffenen, die vielfältigen Informationsangebote für Patienten, Angehörige, Fachpersonal und Ärzte/Kliniken und die zahlreichen Bemühungen um mehr Bewusstsein für

die NET zunächst bei Ärzten, aber auch bei Krankenkassen, in der Politik und in der Öffentlichkeit. Besonders interessiert waren die Tübinger Organisatoren an der Darstellung der Aktivitäten zur Unterstützung der Forschung über Neuroendokrine Neoplasien. Auch auf diesem Gebiet hat das Netzwerk Beachtliches zu berichten.

Verabschiedung und Dank

Gegen 20:30 Uhr verabschiedeten Prof. Zender und Prof. Lauer schließlich die Teilnehmer. Diese hatten eine sehr informative Veranstaltung erlebt, bei der sich das neu gegründete NET-Zentrum NET-Z Tübingen überzeugend präsentieren konnte.

Danke, dass das Netzwerk *NeT* in die Gründungsveranstaltung eingebunden wurde. Wir freuen uns, dass in Tübingen ein engagiertes NET-Zentrum im Wachsen ist und wir freuen uns auf eine gute Kooperation vor allem für unsere Regionalgruppe Schwaben!

Katharina Mellar

Medikamentöse Therapien bei NET: Neuester Stand und aktuelle Studien

Am 16. Mai 2017 durfte die Regionalgruppe Erlangen-Nürnberg **Prof. Dr. med. Marianne Pavel** begrüßen. Prof. Pavel war zum 2. Mai 2017 von ihrem vorherigen Tätigkeitsort, der Charité Berlin, an die Uniklinik Erlangen gewechselt und hat dort die Leitung der Endokrinologie in der Medizinischen Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, sowie die Bereichsleitung Neuroendokrine Tumore (NET) übernommen. Sie hatte in Berlin die erste Professur überhaupt für Neuroendokrine Tumoren inne.

Ihr Thema bei der Regionalgruppe Erlangen-Nürnberg: „Medikamentöse Therapien bei NET: Neuester Stand und aktuelle Studien.“

NET sind verschieden. Therapien sind individuell anzupassen.

Prof. Pavel gab zunächst einen Überblick über die NET, unter anderem über die Palette möglicher Ursprungstumoren, über hormonelle Aktivität und über (selten vorkommende) erbliche Formen. Und sie gab eine Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten im medikamentösen Bereich. Dazu zählen biologische Substanzen (Somatostatin-Analoga und Interferon- α), Chemotherapien, molekular-zielgerichtete Medikamente (vor allem mTOR-Hemmer und Tyrosinkinase-Hemmer) und neuerdings auch Immuntherapien im Rahmen von Studien, sowie die Substanz Telotristat bei refraktärem, das heißt nicht be-

einflussbarem Karzinoid-Syndrom. Außerdem zählt dazu die Peptidvermittelte Rezeptor-Radiotherapie (PRRT) aus dem nuklearmedizinischen Bereich. Darüber hinaus stehen interventionelle Behandlungsoptionen zur Debatte. Vor allem sind das die chirurgische Entfernung von Tumormasse, interventionell-radiologische Verfahren wie die TAE (Transarterielle Embolisation)/TACE (Transarterielle Chemo-Embolisation) bzw. die SIRT (Selektive interne Radiotherapie). Die Therapieempfehlungen sind für jeden Patienten individuell zu treffen.

Ein Beispiel: Karzinoid-Patienten etwa leiden häufiger unter Durchfall und/oder der anfallsartigen Gesichtsrötung Flush und in einzelnen Fällen auch unter der Karzinoid-Herzerkrankung (nicht jeder Karzinoid-Patient hat all diese Symptome). Viele der Betroffenen bekommen über Jahre Somatostatin-Analoga (SSA) und können damit ihre Beschwerden und das Tumorstadium unter Kontrolle halten. Wenn jedoch die SSA auch nach Dosiserhöhung nicht mehr hinreichend wirksam sind, kann z. B. eine sogenannte Debulking-OP (Reduzierung der Tumormasse durch Operation) oder eine TAE bzw. TACE, eventuell die Gabe von Interferon- α , bei Wachstum auch die PRRT erwogen werden. Seit Kurzem gibt es für Patienten mit unzureichend kontrollierbarer Serotonin-bedingter Diarrhö (Durchfall-Symptomatik) die Substanz Telotristat ethyl. Sie hemmt die Bildung des Botenstoffs Serotonin.



Frau Prof. Pavel (rechts) zusammen mit Katharina Mellar

Welche Parameter (Messgrößen) werden verwendet, um das Ansprechen eines Tumors auf eine Therapie zu messen bzw. Angaben über das Wachstum des Tumors zu machen?

- „RECIST“ (Radiological Evaluation Criteria in Solid Tumors) ist ein Kriterium, das durch radiologische Bildgebung (Röntgen bzw. CT) definiert ist: Von „Partieller Response“ (PR) spricht man bei einer Verringerung des längsten Durchmesser von ausgewählten Läsionen (Tumorherden) um mindestens 30 %. Von „Wachstum“ spricht man bei einer Zunahme des längsten Durchmesser von ausgewählten Läsionen um mindestens 20 %.

- „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) beschreibt die Zeitspanne zwischen dem Beginn einer bestimmten Behandlung bzw. Beobachtung und dem Fortschreiten des Tumorwachstums. In der Regel wird das „mediane PFS“ in Monaten angegeben.

Median: Aus einer Reihe von gemessenen Werten ist der Median derjenige Wert, bei dem die Hälfte der beobachteten Werte darunter liegt und die andere Hälfte darüber liegt. Ein Beispiel: In den Everolimus-Studien lag das mediane PFS bei 11 Monaten, das heißt, etwa 50 % der Patienten haben mindestens 11 Monate oder länger profitiert, während die anderen 50 % unter 11 Monaten profitiert haben.

Was erreichen wir mit den einzelnen medikamentösen Therapien bei NET?

Im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankung = Stable Disease (SD) sprechen 60–80 % der NET-Patienten auf SSA, auf molekular-zielgerichtete Therapien sowie auf die PRRT mit Lutetium an.

- Beispiel Dünndarm-NET:
Eine Stabilisierung der Erkrankung kann erreicht werden durch Somatostatin-Analoga, Interferon- α , molekular-zielgerichtete Therapie (mTOR-Hemmer) oder ^{177}Lu tetium (PRRT). Selten ist eine Tumorverkleinerung nach RECIST durch molekular-zielgerichtete Therapie, etwas häufiger durch ^{177}Lu tetium.
- Beispiel Bauchspeicheldrüsen-NET:
Eine Stabilisierung der Erkrankung ist möglich durch Somatostatin-Analoga, molekular-zielgerichtete Medikamente (mTOR-Hemmer, Tyrosinkinase-Hemmer). Eine

Tumorverkleinerung nach RECIST ist seltener durch molekular-zielgerichtete Therapie, häufig dagegen durch Chemotherapie (Streptozotocin, 5-FU) oder ^{177}Lu tetium.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen einzelner Therapieformen

Bei der Therapieauswahl sind immer Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. Stets geht es dabei auch um die Frage: Welche Therapie hilft welchem Patienten zu welcher Zeit?

Gegenwärtig werden viele molekulare Analysen durchgeführt, um herauszufinden, welche Therapie für welchen Patienten am sinnvollsten ist.

Bei NET mit Ki67 < 10 %, bei G1- und niedrigen G2-NET also, beginnt man die Behandlung in der Regel mit Somatostatin-Analoga (SSA). Mit SSA hat man bereits seit mehr als 30 Jahren Erfahrung. Von den meisten Patienten werden sie gut vertragen. Solange diese Therapie ausreichend wirksam ist, ist das ein guter Weg.

Folgende Nebenwirkungen sind bei SSA die am häufigsten beobachteten: Durchfall (bei 37 % der Patienten), Fettstühle (39 %), Blähungen (28 %) und Schmerzen an der Einstichstelle (28 %). Seltener kommen Gallensteine (18 %), Erbrechen (12 %) und Unterzuckerungen (11 %) vor, gelegentlich auch Bradykardien (niedrige Pulsfrequenz; 4 %) und Cholangitis (Entzündung der Gallengänge; 4 %). Die Nebenwirkungen sind meist vorübergehender Art. Und auch die Langzeitverträglichkeit – bei einer Einnahme über viele Jahre – ist sehr gut.

Auch die *Peptidvermittelte Radiorezeptortherapie (PRRT)* wird von fast

allen Patienten gut vertragen, insgesamt brechen nur 5 % der Behandelten die Therapie wegen unerwünschter Nebenwirkungen ab. Die Zentren sind bemüht, die Patienten, die voraussichtlich stärker unter Nebenwirkungen zu leiden hätten, im Vorfeld zu selektieren. Die Zahl Betroffener, die langfristige Nebenwirkungen am Knochenmark oder der Niere nach dieser Therapie entwickeln, ist gering, bei in Zentren behandelten Patienten sind es etwa 3 %.

Unerwünschte Nebenwirkungen in der Behandlung mit *mTOR-Hemmern* sind vor allem Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut; 60–65 %), Durchfall (25–35 %), Müdigkeit (31 %), Infektionen (20–30 %), Pneumonitis (nicht bakterielle Lungenentzündung; 12–17 %), Hyperglykämie (hoher Blutzucker; 10–13 %). Die Angaben beziehen sich auf die Studien RADIANT 2, RADIANT 3 und RADIANT 4. Einige Patienten profitieren über Jahre von dieser Therapieform.

Aktuelle Studien zu medikamentösen Therapien

Im Folgenden eine Auswahl wichtiger aktuell laufender Studien zu den NEN:

Die SEQTOR-Studie (Sequenz-Therapie-Studie) vergleicht bei Patienten mit metastasierten Neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse die Therapieabfolge von Everolimus (mTOR-Hemmer) und Streptozotocin + 5 FU (Chemotherapie). Eine Studiengruppe erhält zunächst den mTOR-Hemmer und bei Progress (Tumorwachstum) Streptozotocin + 5 FU, die zweite Gruppe zuerst die beiden chemotherapeutischen Substanzen, bei Progress dann Everolimus.

Die *REMINET*-Studie prüft die Frage, ob bei Patienten mit NET G1/G2 der Bauchspeicheldrüse oder des Zwölffingerdarmes, deren Tumor nach Chemotherapie oder molekularzielgerichteter Therapie stabil ist, eine Erhaltungstherapie mit der Substanz Lanreotid einen Vorteil bringt.

CLARINET forte: Sie untersucht die Wirkung von Hochdosis-Lanreotid (120 mg/alle 2 Wochen) bei unter Standarddosis von Lanreotid progressiven Dünndarm- und Bauchspeicheldrüsen-NET.

SPINET: Sie untersucht die antitumorale Wirkung von Lanreotid 120 mg/alle 4 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit gut differenziertem neuroendokrinen Tumor der Lunge, also bei Patienten mit einem typischen (TC) oder atypischen (AC) Karzinoid der Lunge.

EVINEC: Sie prüft die Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit des mTOR-Hemmers Everolimus bei Patienten mit progressivem NET G3/NEC G3 außerhalb der Lunge nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie.

PDR001: Hierbei handelt es sich um die erste Immuntherapie-Studie für Neuroendokrine Neoplasien G1, G2, G3 der Lunge, des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) und Intestinums (Dünndarm). Die Substanz ist ein sogenannter Checkpoint-Inhibitor.

Zum Hintergrund der Immuntherapie

Unser Immunsystem wehrt schädliche Keime im Körper ab. Dieses Prinzip funktioniert, sofern das Immunsystem die Eindringlinge/veränderten Zellen/Tumorzellen erkennt.

Das funktioniert jedoch nicht, wenn die Tumorzelle sich entsprechend tarnt.

Mögliche Gründe, warum die Immunabwehr nicht hinreichend funktioniert:

Die Tumorzelle präsentiert auf ihrer Oberfläche bestimmte Strukturen, Antigene. Dies sind Andockstellen zwischen Tumorzelle und Immunzellen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip (wobei das Antigen das Schloss auf der Tumorzelle sei, die Immunzelle der Schlüssel).

- Es kann sein, dass der Tumor gar kein Antigen produziert, also keine verräterischen Andockstellen hat.
- Auch können diese Andockstellen abgeschaltet sein.
- Eventuell prägt die Tumorzelle diese Antigene zwar aus, aber das Immunsystem erkennt sie nicht.
- Möglich ist außerdem, dass zwar Schlüssel und Schloss vorhanden sind, die Tumorzelle aber einen anderen Mechanismus entwickelt hat, eine Blockade zur Abwehrzelle.
- Zudem kann es sein, dass die Umgebung der Tumorzelle blockiert, sodass Schlüssel und Schloss nicht aufeinandertreffen.

Man kennt verschiedene Andockstellen, die man auch benennt, z. B. PD1 auf der Immunzelle und PD-L1 auf der Tumorzelle. Die Kontrollpunkte nennt man Checkpoints. Wenn man die Blockade zwischen Tumorzelle und Immunzelle mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD1) unterbricht, kann die Immunzelle ihre Aufgabe übernehmen.

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren eröffnet komplett neue Perspektiven. Bei den Neuroendo-

krinen Neoplasien sind jedoch noch viele Fragen offen. Nicht zuletzt die Frage: Welche Patienten sprechen auf die Therapie an? Von anderen Krebsarten, z. B. vom Melanom oder vom Lungenkrebs weiß man, dass für die Wirksamkeit dieser Therapie die Tumorzelle viele Mutationen aufweisen soll. Aber das gilt nicht in jedem Fall. Die PDR001-Studie soll hierzu weitere Erkenntnisse bringen. Um die Wirksamkeit einzuschätzen, bedarf es in jedem Einzelfall einer präzisen Diagnostik.

Die Erforschung neuer Substanzen, die Suche nach einem besseren Verständnis der Biologie von neuroendokrinen Neoplasien sowie die Entwicklung von Biomarkern verfolgen das Ziel einer auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen individualisierten Tumorthherapie.

Zusammenfassung

- Standardtherapie zur Syndromkontrolle sind Somatostatin-Analoga.
- Telotristat ist eine neue Option bei Diarrhö (Durchfallsymptomatik) im Rahmen eines Karzinoid-Syndroms.
- Zur Tumorchemmung stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung: SSA, molekularzielgerichtete Substanzen, Chemotherapie, PRRT.
- Studien untersuchen, in welcher Reihenfolge Medikamente eingesetzt werden sollen.
- Hochdosis-SSA und neue Medikamente, z. B. Immuntherapie, werden in aktuellen Studien untersucht.
- Die Bedeutung des mTOR-Hemmers Everolimus wird bei schlecht differenzierten NEC überprüft.

Weitere Fragen der Teilnehmer

Im zweiten Teil der Veranstaltung hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, ihre persönlichen Fragen an Prof. Pavel zu richten. Hier eine Auswahl von Fragen und Antworten, die auch für unsere Leser von Interesse sein können.

? *Mein Tumor hat zystische Einlagerungen. Was bedeutet das?*

Prof. Pavel: Es kommt manchmal vor, dass sich Tumoren zystisch verändern, das heißt, es bilden sich Flüssigkeitseinlagerungen. Dies geschieht manchmal nach Therapie, aber auch spontan. Das bedeutet nicht in jedem Fall ein Tumorwachstum. Oftmals ist das, was Flüssigkeit ist, kein Tumorgewebe, manchmal sogar ein Zeichen für einen Tumorrückgang. Bei gut schallbaren, also mittels Ultraschall gut untersuchbaren Patienten lässt sich das leicht unterscheiden.

? *Ich bekomme seit einem Jahr SSA. Vor vier Wochen wurde mir wegen Gallensteinen die Gallenblase entfernt. Mein Arzt sagt, es könnten sich noch Gallensteine im Gallengang entwickeln.*

Prof. Pavel: Das ist extrem selten, weil die Steine in der Regel aus der Gallenblase kommen.

? *Ich wurde an einem Dünndarm-Karzinoid mit Lymphknotenbefall operiert. Später traten Metastasen in der Leber auf. SSA konnten das Wachstum für kurze Zeit stoppen. Unter Everolimus zeigte sich nach drei Monaten ein deutlicher Rückgang und seitdem kein Wachstum mehr. Aber ich leide unter den Nebenwirkungen. Kann ich die Dosis reduzieren?*

Prof. Pavel: Man könnte eventuell die Dosis halbieren. Nach drei Monaten sollte erneut eine Kontrolle erfolgen. Es gibt keine Dosisfindungsstudie; die meisten Patienten bekommen 10 mg. Ich habe bei vielen Patienten die Dosis auf die Hälfte reduziert, ohne dass der Tumor gleich wieder gewachsen ist.

? *Welche Untersuchung ist zu bevorzugen: MRT oder Ultraschall?*

Prof. Pavel: Die MRT-Untersuchung der Leber ist der Sonographie grundsätzlich überlegen. Wenn ein Patient gut schallbar ist und wenn kein Wachstum vorhanden ist, reicht für einfache Fälle auch der Ultraschall. Allein aufgrund eines Ultraschallbefundes sollte jedoch keine Therapieentscheidung getroffen werden. Bei Lymphknotenbefall ist das CT besser, bei Knochenbefall brauchen wir das PET.

? *In welchem Abstand sollten PET-Kontrollen durchgeführt werden?*

Prof. Pavel: Das ist abhängig von der Fragestellung. Die ENETS-Leitlinien empfehlen alle 2 Jahre bzw. nennen einen Zeitraum von 1–2 Jahren. Bei Knochenbefall ist das PET eventuell jedes Jahr sinnvoll; ebenso wenn der Verdacht auf Wachstum gegeben ist. Vor einer PRRT muss unbedingt eine PET-Bildgebung (oder, wenn nicht verfügbar, eine Somatostatinrezeptor-Szintigraphie) erfolgen.

? *Bei mir wurde der Primärtumor aus dem Dünndarm entfernt. Meine Lebermetastasen zeigen sich im halbjährlich durchgeführten PET im Wechsel mal stabil, dann wieder wachsend. Wie oft sollte eine PET-Untersuchung durchgeführt werden?*

Prof. Pavel: Das PET/CT beinhaltet eine Strahlenbelastung. Es muss in diesem Fall nicht halbjährlich erfolgen, auch das MRT bildet die Leberherde gut ab.

? *Vor drei Jahren wurde mir ein Dünndarm-NET G1 von 2 cm vollständig entfernt. Wann soll im Rahmen der Nachsorge wieder eine Darmspiegelung erfolgen?*

Prof. Pavel: Es ist extrem selten, dass an derselben Stelle wieder ein Rezidiv auftritt. Trotzdem besteht die Empfehlung für eine Routine-Spiegelung alle 5 Jahre. Jedoch nicht wegen des Dünndarm-NET, sondern weil NET-Patienten ein erhöhtes Risiko für andere Tumorerkrankungen haben (Dickdarmkrebs tritt in der Bevölkerung relativ häufig auf).

? *Ich bekomme bereits über längere Zeit alle 3 Wochen Temozolomid. Nun zeigt sich eine Knochenmarksdepression. Soll ich eine Therapiepause einlegen?*

Prof. Pavel: Es muss abgeklärt werden, wie stark die Knochenmarksdepression ist. Eventuell kann man einen medikamentösen Anstoß für die Vermehrung der Blutzellen geben. Bei Temozolomid handelt es sich jedoch nicht um eine Dauertherapie. Normalerweise behandelt man ½ bis 1 Jahr. Nach Absetzen soll alle 3 Monate eine Nachsorgekontrolle stattfinden.

? *Welche Unterlagen soll man zum Arztgespräch mitbringen?*

Prof. Pavel: Am besten alle, zumindest den Verlauf der letzten 2–3 Jahre und immer den histologischen Befund.

Katharina Mellar

Hinweis: Die Regionalgruppe wird gefördert durch die gesetzlichen Krankenkassen und deren Verbände in Bayern.

3. Schaumburger NEN-Symposium und 3. Schaumburger Arzt-Patienten-Seminar NEN-/MEN-Erkrankte

3. Schaumburger NEN-Symposium – eine Ärzteveranstaltung

Am 24.11.2017 trafen sich interessierte Ärzte aus der näheren und weiteren Umgebung auf der Burg Schaumburg bei Rinteln zum 3. Schaumburger NEN-Symposium. Eingeladen hatten **Prof. Dr. med. Conny Bürk**, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und minimal-invasiven Chirurgie, Agaplesion Ev. Klinikum Schaumburg, sowie die leitende Oberärztin der Klinik, **Dr. med. Nehara Begum**. Beide engagieren sich schon seit vielen Jahren für Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien (Neoplasie = Neubildung).

Nach einer Führung durch die Burg gab es ein spannendes Vortragsprogramm.

NEN des Gastrointestinal-Trakts

Zunächst berichtete Frau **Inga Boeck**, Institut für Pathologie, MVZ Limburg, über „NEN des Gastrointestinal-Trakts – Pathologische Diagnostik und Fallstricke“. Neuroendokrine Neoplasien sind sehr heterogen (unterschiedlich), es gibt mehr als 50 verschiedene Tumoruntergruppen.

Als erstes muss der Pathologe die neuroendokrine Natur eines Tumors erkennen. Er kann dafür die Substanzen Chromogranin A und Synaptophysin durch bestimmte Färbemethoden (Immunhistoche-

mie) in neurosekretorischen Bläschen der Zellen nachweisen. Schwierig wird die Diagnose bei großzelligen neuroendokrinen Karzinomen, da sie sehr verschiedenartig aussehen und leicht mit anderen Tumorarten verwechselt werden können.

Auch können gemischte Tumoren vorkommen, welche einen Anteil Plattenepithel- oder Adenokarzinom und einen Anteil Neuroendokrines Karzinom enthalten. Früher wurden diese als MANEC bezeichnet, eine Umbenennung in MiNEN = Gemischte (Mixed) Neuroendokrine Neoplasien ist erfolgt.

Im zweiten Schritt beurteilt der Pathologe die Differenzierung der NEN (Abweichungen vom normalen Aussehen des Gewebes) in hoch oder niedrig differenziert, wodurch ein Neuroendokriner Tumor bzw. ein Neuroendokrines Karzinom bestimmt wird. Niedrig differenzierte Tumoren haben viele Mitosen (Zellteilungen) und ähneln nicht mehr dem normalen, ortsständigen Gewebe.

Als drittes bestimmt man das Grading (G1, G2, G3). Hierzu zählt man unter dem Mikroskop die Mitosen in den Zellen und die Anzahl der Zellen, die sich mit einem Antikörper gegen den Proliferationsmarker Ki67 anfärben. Manchmal sind diese ungleichmäßig im Tumor



Der Eingang zur Schaumburg

verteilt, man richtet sich nach der Teilungsrate in „Hot spots“ (Orte der meisten gefärbten Zellen bzw. höchsten Zellteilungsrate). Eine solche Auszählung dauert ca. 15 Minuten, sodass für den Pathologen die Versuchung besteht, nur zu schätzen. Dies kann jedoch in Grenzbereichen (z. B. zwischen G2 und G3) zu Fehlbestimmungen führen.

Anschließend erläuterte Frau Boeck noch das nur zum Teil erforschte Feld der Untersuchung des Genoms (Erbgut) der Neuroendokrinen Karzinome. Hierzu gibt es nur eine spärliche Datenlage. Neuroendokrine Karzinome haben mehr und andere Mutationen (genetische Veränderungen) als Neuroendokrine

Tumoren. Aus den Forschungsergebnissen könnten sich personalisierte Behandlungen entwickeln (unterschiedliche Medikamente, je nachdem, welche Gen-Veränderung vorliegt).

Schwierig zu beurteilen ist die Gruppe der NET G3 (hoch differenziert, aber hohe Wachstumsrate, da sie eine sehr uneinheitliche Gruppe ist).

2017 wurde eine neue Klassifikation (Einteilung) der WHO (Weltgesundheitsorganisation) veröffentlicht. Dort wird erstmals für die Tumoren der Bauchspeicheldrüse mit einer Wachstumsrate Ki67 > 20 % (entsprechend G3) zwischen einem hoch differenzierten Tumor (NET G3) und einem schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinom (NEC G3) unterschieden. Für andere Organe gilt diese Klassifikation bislang nicht. Auch die gemischten Tumoren erhalten neue Bezeichnungen (MiNEN, siehe S. 55).

Es scheint also immer komplizierter zu werden. Das Ziel ist es aber, besser auf den einzelnen Patienten abgestimmte Therapien zu finden.

Zellkulturen bei NEN

Das Thema vertiefte **Dr. med. Jörg Schrader** (UKE Hamburg, I. Med. Klinik) unter dem Titel „Zelllinien bei NEN und mögliche Therapieoptionen“.

Als Zellkultur wird die Kultivierung tierischer oder pflanzlicher Zellen in einem Nährmedium außerhalb des Organismus bezeichnet. Zelllinien sind Zellen einer Gewebeart (meistens von Tumorgewebe), die sich im Lauf dieser Zellkultur unbegrenzt fortpflanzen können.

Es handelt sich hier um prä-(vor-)klinische Forschung, zunächst im Labor, dann im Tierexperiment und erst danach können klinische Studien mit Patienten (Phase 1-3) begonnen werden.

Wozu braucht man solche Grundlagenforschung?

- Testung neuer Medikamente
- Verbesserung bereits existierender Therapien
- Testung von Kombinationstherapien
- Erforschung neuer Therapieoptionen

Welche Eigenschaften sollten solche Zelllinien haben, an denen diese Forschung durchgeführt werden kann?

Das ideale Modell sollte einfach zu züchten sein, muss die typischen Eigenschaften der Neuroendokrinen Tumoren haben, sollte einfach zu manipulieren (bearbeiten) und klinisch bedeutungsvoll sein.

Solche Zelllinien sind für NET schwer herzustellen. Ein Grund ist, dass NET-Zellen sich meist sehr langsam teilen. In Hamburg ist es nun gelungen, einige solcher Zelllinien zu züchten. Sie stellen Synaptophysin und Chromogranin A her und haben auch Somatostatin-Rezeptoren, entsprechen somit den typischen NET.

Aus menschlichem Tumorgewebe, welches bei einer Operation entnommen wird, werden zunächst im Labor Tumorzellen isoliert und daraus Zellkulturen angelegt. Wenn diese gut wachsen, können daraus dauerhafte Zelllinien gezüchtet werden, deren Fortbestand über Jahre möglich ist.

Um Forschung am lebenden Organismus durchzuführen, werden sol-

che Zellen dann auf Mäuse übertragen, welche dann Neuroendokrine Tumoren entwickeln. Leider dauert es oft mehrere Monate, bis in der Maus ein solcher Tumor wächst. Aber so könnten neue Substanzen an einem Modell getestet werden, welches den menschlichen NET-Tumoren ähnelt. Ob sich die Ergebnisse dann auch in die klinische Anwendung übertragen lassen, muss im nächsten Schritt in klinischen Studien geprüft werden.

Es bleiben noch viele offene Fragen. Die perfekten Modelle für alle Arten von Neuroendokrinen Tumoren für die präklinische Forschung fehlen noch, vielleicht werden neu zu entwickelnde Zelllinien diese Lücke schließen können. Hierfür ist es wichtig, dass Patienten damit einverstanden sind, dass Gewebestücke von Tumorproben der Wissenschaft zur Verfügung gestellt werden.

Leberresektionen und Transplantation

Anschließend referierte **Prof. Dr. med. Andreas Pascher**, Charité Berlin, Chirurgische Klinik, zum Thema „Leberresektionen und Lebertransplantation bei NEN“.

Wann kann eine Leberresektion sinnvoll sein?

Die Ergebnisse der Operation von Lebermetastasen sind von der richtigen Auswahl geeigneter Patienten abhängig:

Typ 1: Befall eines Leberlappens, sonst kein weiterer Befall: Entfernung sinnvoll, komplette Resektion anstreben (R0)

Typ 2: Beide Leberlappen sind umschrieben befallen: Operation sinnvoll zur Tumorverkleinerung in Kombination mit anderen Verfahren

(SIRT, TACE, PRRT, lokale Therapie, z. B. Radiofrequenz-Ablation)
 Typ 3: Fortgeschrittener bzw. dif-fuser Befall beider Leberlappen: Hier ist die Chirurgie meistens nicht möglich oder sinnvoll.

Gegebenenfalls Pfortaderem-bolisation (Verschluss der Pfortader mit der Folge, dass ein Leberlap-pen nicht mehr durchblutet und der andere Leberlappen in der Folge größer wird). Eventuell kann da-durch eine Operation möglich wer-den, weil nach dem Eingriff noch genug gesundes Lebergewebe vor-handen ist.

Auch kann ein operativer Eingriff bei funktionellen, hormonprodu-zierenden Tumoren sinnvoll sein, um die Tumormasse und damit die Symptome zu verringern.

Die Anwendung minimal invasiver Chirurgie („Schlüsselloch-Chirurgie“) kann zu schnellerer Heilung und ge-ringeren Operationsfolgen führen.

*Wann kann eine **Lebertransplan-tation** sinnvoll sein?*

Um auf die Transplantationsliste zu kommen, muss ein Patient sehr strenge Kriterien erfüllen (Alter, Allgemeinzustand, Leberfunktion, G1/G2 u. a.). Wer aber diese Kri-terien erfüllt, hat durch eine Le-bertransplantation keine besseren Überlebenschancen, als wenn er mit anderen Methoden behandelt wird.

Daher ist eine Lebertransplantation nur sehr selten zu befürworten.

Ein Beispiel: Eine junge Frau hat ein Insulinom mit zahlreichen Le-bermetastasen. Aufgrund der un-gebremsten Insulinproduktion un-terzuckert sie ständig. Daher muss

sie Tag und Nacht am Glukose-Tropf hängen. Nach Ausschöpfen aller anderen Therapiemöglich-keiten erhält sie eine Lebertrans-plantation und ist seitdem be-schwerdefrei.

Medikamentöse Therapie

Dr. med. Anja Rinke, Uniklinik Marburg, Gastroenterologie und Endokrinologie, berichtete über „Medikamentöse Therapie – Aktu-elle Studiendaten“.

Zum besseren Verständnis erläuterte sie die mögliche Reihenfolge der ver-schiedenen Therapien an einem Bei-spiel: Ein Patient mit einem gut diffe-renzierten Neuroendokrinen Tumor des Dünndarms mit vielen Leberme-tastasen, hormonell funktionell (Sero-tonin abgebend), Teilungsrate Ki 67= 1%: zunächst Operation, dann Gabe von Octreotid LAR (Somatostatin-Analogen) als Spritze alle vier Wochen. Dies verlängert laut PROMID-Studie die Zeit bis zum Tumorwachstum.

Bei Größerwerden der Metastasen könnte man die doppelte Dosis Oc-treotid LAR geben oder nuklearme-dizinisch mit der Radiopeptidthera-pie (PRRT) behandeln.

Auch der Einsatz von Everolimus (Tablettentherapie, welche in den Stoffwechsel der Tumorzelle ein-greift; mTOR-Inhibitor) kann bei NET der Lunge oder des Magen-Darm-Trakts Erfolge bringen.

Bei Hochrisiko-NET vergleicht eine Studie Octreotid + Lanreotid + Bevacizumab (hemmt Bildung neuer Blutgefäße zum Tumor) und Octreotid + Interferon. Es gibt un-terschiedliche Nebenwirkungen: Bevacizumab vor allem Bluthoch-

druck, Interferon besonders Fatigue (Müdigkeit). Bezüglich des eigent-lichen Zielpunktes der Zeit bis zum Tumorprogress (progressionsfreies Überleben) gab es keinen stastis-tisch signifikanten Unterschied zwi-schen den Behandlungsarmen, die Ansprechrate war im Bevacizumab-Therapiearm höher.

Beim Karzinoid-Syndrom (durch Serotoninproduktion bedingte Symptome wie Flush, Durchfälle, Bauchschmerzen) wird empfohlen: in der Erstlinientherapie Somatosta-tin-Analoga (SSA)

bei Versagen der SSA: Erhöhen der Dosis oder Verkürzen der Spritzab-stände

danach: Interferon alpha

danach: Verminderung der Tumor-last durch lokale (örtliche) Verfahren (TAE, TACE, SIRT, PRRT, operative Entfernung von Teilen der Metasta-sen/des Tumors)

Zusätzlich Telotristat (neu zuge-lassene Tabletten, welche die Herstellung von Serotonin in den Tumorzellen unterbinden). (Anmer-kung: Diese Aufzählung gibt die Reihenfolge der Empfehlungen in der Leitlinie wieder, was aber nicht zwangsläufig heisst, dass das Vorgehen genau in dieser Rei-henfolge sein muss.) Hierdurch können Durchfälle vermindert wer-den, eventuell auch Flush. Bauch-schmerzen bleiben unbeeinflusst. Telotristat ist gut verträglich, bei Gabe des Wirkstoffs gab es in der Zulassungsstudie nicht mehr Thera-pieabbrüche als unter Placebo.

Outcome der chirurgischen Therapie

Zum Abschluss berichtete **Dr. med. Nehara Begum**, AGAPLESION Ev. Klinikum Schaumburg, Allgemein- und Viszeralchirurgie, über „Outcome

der chirurgischen Therapie – Daten des Deutschen NET-Registers”.

Das beste Ergebnis hat eine Operation, wenn alle Tumoranteile und Metastasen entfernt werden können (R0). Dann besteht auch das beste 10-Jahres-Überleben. Bei lokal begrenzter Erkrankung können 76 % der Patienten R0 (also bei Entfernung allen sichtbaren Tumors) operiert werden.

Wichtig für die Entscheidung zu einer Operation ist auch das Grading des Tumors (G1, G2, G3) und ob

Metastasen vorhanden sind. Bei gering differenzierten NET G3 und bei NEC bewirkt im begrenzten Tumorstadium die Operation ein besseres Überleben, im fortgeschrittenen Stadium schneidet die Chemotherapie besser ab.

Lohnt es sich, bei nicht operativ entfernbaren Metastasen den Primarius (ursprünglichen Herd) zu entfernen?

Es scheint so zu sein, dass andere Therapien nach einer solchen Operation besser ansprechen. (Man weiß, dass dies z. B. bei einem

Nierenzell-Karzinom der Fall ist). Um dies für Neuroendokrine Tumoren/Karzinome herauszufinden, ist die Durchführung einer neuen Studie PRESENAS beantragt, die den Effekt der operativen Entfernung des Primärtumors bei fortgeschrittenen Metastasen überprüfen soll. Auf das Ergebnis kann mit Spannung gewartet werden.

Unter lebhaften Diskussionen zwischen Teilnehmern und Referenten klang der gelungene Abend aus.

3. Schaumburger Arzt-Patienten-Seminar NEN-/MEN-Erkrankte

Am Folgetag, dem 25.11.2017, fand das 3. Schaumburger Arzt-Patienten-Seminar NEN/MEN-Erkrankte unter dem Titel **„Gemeinsam Fahrt aufnehmen“** im Stift Obernkirchen statt. Es nahmen acht Betroffene, vier Ärzte, ein Regionalgruppenleiter des Netzwerks **NeT** sowie zwei Vertreter der Pharmaindustrie teil.

Nach einer herzlichen Begrüßung durch Frau Dr. Begum schilderte eine Patientin aus Lübeck, unter dem Titel **„MEN-1 – Ängste und Hoffnungen einer Betroffenen“** ihr Leben mit dieser Krankheit.

Schon als Kind machte sie die Erfahrung, dass ihr Vater oft ins Krankenhaus musste, auch er hatte MEN-1, damals war die Diagnose allerdings noch nicht bekannt.

Bei ihr wurde die Diagnose 1982 gestellt, auch zwei ihrer drei Kinder haben das MEN-1-Gen geerbt.

Immer wieder waren Operationen und Behandlungen erforderlich, oft fühlte sie sich alleingelassen, so dass sie zum Austausch mit ande-

ren MEN-1-Betroffenen und gegenseitiger Unterstützung eine Selbsthilfegruppe gründete.

Sie habe gute Ärzte gefunden, aber die vielen Untersuchungen und Therapien bedeuten „Stress, Zeit und Nerven“. Bei allem Schweren hat sie die Devise: „Es kommt wie es kommt. Wichtig ist, dass man lebt und jeden Tag genießt. Dazu braucht man gar nicht so viel.“

Anschließend referierte **Dr. med. Christian Terkamp**, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, zum Thema **„MEN-1 und MEN-2 – wann daran denken, wie diagnostizieren und wie nachsorgen?“**

Bei Überfunktion der Nebenschilddrüsen (Hyperparathyreoidismus), Bauchspeicheldrüsen-NET und Hypophysentumoren an die Diagnose MEN denken. Über 90 % der MEN-1-Patienten erkranken an Hyperparathyreoidismus (meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren), die Tumoren erscheinen im

Alter von durchschnittlich 40 Jahren.

30–70 % der Betroffenen haben Neuroendokrine Tumoren, davon 30–40 % Gastrinome und Insulinome, 20–55 % nichtfunktionelle NET.

Außerdem treten Neuroendokrine Tumoren des Thymus (2 %), Bronchial-Karzinome (2 %), Magen-NET (10 %) und gutartige Tumoren vor allem der Nebenschilddrüse, der Hirnanhangsdrüse sowie z. B. Lipome (gutartige Fettgeschwülste) auf.

Man muss an die Diagnose denken, wenn

- zwei MEN-1 definierende Erkrankungen auftreten oder
- eine MEN-1 definierende Erkrankung auftritt sowie eine bekannte Familiengeschichte für MEN-1 vorliegt.

Das erste Symptom ist oft ein Hyperparathyreoidismus, eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen mit hohem Calcium-Spiegel im Blut.

Genetische Diagnostik: Wann ist bei Kindern eine genetische Testung sinnvoll?

Wir haben 46 Chromosomen, auf denen die Erbinformation als DNA in einer Doppelstranghelix niedergelegt ist. Alle Chromosomen sind doppelt vorhanden. Die Hälfte bekommen wir von der Mutter, die Hälfte vom Vater. Die Anordnung der Bausteine auf den Strängen bestimmt, welche Informationen an den Zellkern gegeben und welche Eiweiße in der Zelle hergestellt werden.

MEN-1-Gendefekt

Das MEN-1-Gen liegt auf Chromosom 11, dies ist ein sehr wichtiges Tumorsuppressor-Gen (steuert die Unterdrückung von Tumorzellwachstum). In diesem Bereich gibt es über 1000 Genmutationen (Veränderungen). Das Eiweiß, welches mit Hilfe des Gens produziert wird, heißt MENIN. Bei einer Mutation des Gens wird kein MENIN mehr hergestellt, Tumorzellwachstum kann erfolgen. Die Veränderungen sind selten, sie betreffen in Deutschland 2 von 100.000 Einwohnern, also insgesamt circa 1.600 Menschen. Nicht alle wissen davon. MEN-1 wird autosomal dominant vererbt, das heißt, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, und es reicht aus, wenn das veränderte Gen von einem Elternteil weitergegeben wird. Wenn ein Elternteil die Mutation hat, erbt statistisch gesehen die Hälfte der Kinder das veränderte Gen.

MEN-2-Gendefekt

Bei MEN-2 ist ein sogenanntes Protoonkogen mutiert, hierdurch entsteht viel häufiger und früher Krebs als bei MEN-1. Fast alle be-

kommen ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, auch schon im Kindesalter. Hierbei ist der Marker Calcitonin erhöht.

50 % der Genträger bekommen ein Phäochromozytom (Erhöhung der Stresshormone), 10–25 % einen Hyperparathyreoidismus (Erhöhung von Parathormon und Calcium). Daher sollten Kinder und Geschwister von MEN-2-Betroffenen früh genetisch untersucht werden. Wenn sie die Mutation geerbt haben, sollte die Schilddrüse entfernt werden, um die Entstehung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zu verhindern.

Bei Kindern von MEN-1-Betroffenen sieht dies anders aus. Es reicht oft, jährlich den Calcium-Spiegel zu prüfen und nur bei Erhöhung und Hyperparathyreoidismus auch den Gen-Test durchzuführen. Falls die Gen-Veränderung nämlich bekannt ist, erhält der Betroffene z. B. keine Lebensversicherung oder private Krankenversicherung mehr, da er dies bei Abschluss einer solchen Versicherung angeben muss. Es muss also jeder selbst entscheiden, ob er den Test durchführen lassen möchte. Und nicht jeder mit der genetischen Veränderung bekommt auch Tumore, da scheinen Einflüsse von außen ebenfalls mitzuspielen.

Welche Neuroendokrinen Neoplasien (Neubildungen, NEN) treten bei MEN-1 auf?

1. Gastrinome, vor allem im Zwölffingerdarm (bei Betroffenen ohne MEN finden sich Gastrinome in der Bauchspeicheldrüse). Sie stellen das Hormon Gastrin her, welches zu Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren führt. Gastrin kann fälschlicher-

weise auch bei Einnahme von Säureblockern erhöht sein.

2. Insulinome (in der Bauchspeicheldrüse). Diese stellen unabhängig vom Zuckerspiegel im Blut Insulin her. Hierdurch kommt es zur Unterzuckerung bis hin zu Ohnmachtsanfällen.

Diagnostik: Bestimmung des Blutzuckers und des Insulinspiegels im 72-Stunden-Fastentest. Bei Vorhandensein eines Insulinoms bleibt der Insulinspiegel trotz Hungerns hoch, der Blutzucker sinkt stark ab. Mit Ultraschall (vor allem endoskopisch durchgeführt, sogenannte Endosonographie) kann man oft die Tumoren in der Bauchspeicheldrüse erkennen.

3. In circa 10–15 % der NEN findet man den Primarius (ursprünglichen Tumor) trotz aller Suche nicht (CUP-Syndrom = carcinoma of unknown primary).

Weitere Fragen zu NEN

Verschiedene andere Fragen wurden geäußert und besprochen, z. B., ob es ungewöhnlich sei, dass der Primärtumor bei Vorhandensein einer Metastasierung durch einen NET nicht gefunden wird. Hier antworteten die anwesenden Ärzte, dass man in circa 10–15 % der NEN den Primarius (ursprünglichen Tumor) trotz aller Suche nicht findet (CUP-Syndrom = carcinoma of unknown primary).

Therapie der NEN

Wenn irgend möglich, sollte operiert werden. Wenn dies nicht komplett möglich ist und Symptome bestehen, folgt die Behandlung mit Somatostatin-Analoga (SSA) als Spritze alle vier Wochen.

Hierunter können oft die Symptome gelindert und Metastasen stabil gehalten werden. Bei Nichtansprechen der Therapie könnte z. B. bei Pankreas-NET auch an eine Chemotherapie gedacht werden. Außerdem kann eine Radioligandentherapie (PRRT, Nuklearmedizin) erfolgreich sein.

Hormonelle Veränderungen bei MEN-1

Hormone sind Botenstoffe, welche in spezialisierten Drüsenzellen gebildet werden (z. B. Schilddrüse, Nebenschilddrüse). Sie wirken bereits in sehr kleinen Mengen. Über die Blutbahn oder das Gewebe werden sie zu den Zielzellen gebracht und entfalten dort eine ganz bestimmte Wirkung. Dies geschieht nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an der Zelloberfläche oder im Zellkern, wodurch bestimmte Funktionen in der Zelle in Gang gesetzt werden.

Am häufigsten tritt eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen auf. Diese produzieren zu viel Parathormon, hierdurch wird Vitamin D in den Nieren aktiviert, Calcium wird vermehrt aus dem Darm aufgenommen sowie aus den Knochen herausgelöst, was zu einer Osteoporose (Knochenentkalkung) führt.

Der zu hohe Calcium-Spiegel im Blut bewirkt folgende Symptome: starker Durst, daher hohe Trinkmenge, hohe Urinausscheidung, Muskelschwäche, Übelkeit, Magengeschwüre, Nierensteine, psychische Veränderungen (Depression, Antriebslosigkeit).

Die Diagnose wird durch Nachweis von zu hohem Calcium und Parathormon im Blut gestellt. Mit Ultraschall sucht man nach vergrößerten Nebenschilddrüsenkörperchen, bei

MEN-1 sind oft alle vergrößert. Diese lassen sich operativ gut entfernen. Weniger als 1 % bekommen Nebenschilddrüsenkrebs.

Falls eine Operation nicht möglich sein sollte, gibt es Medikamente (Wirkstoff Cinacalcet), die den Calciumspiegel normalisieren.

Zudem können Tumoren der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) auftreten. Diese werden oft als Zufallsbefund entdeckt und sind meist harmlos. Probleme entstehen, wenn die Tumoren auf die Sehnerven drücken und so zu einer Einschränkung des Gesichtsfelds führen („Scheuklappensehen“). Dann sollten sie operiert werden. Ansonsten reicht eine Kontrolle.

Bei MEN-1-Syndrom stellen die Hypophysentumoren oft Hormone her:

- häufig Prolaktin: bewirkt bei der Frau einen Milchfluss, beim Mann einen erniedrigten Testosteronspiegel
- selten Wachstumshormon: führt bei Kindern zu Riesenwuchs (in Russland gibt es einen 3 m großen Mann), bei Erwachsenen zur Vergrößerung von Händen und Füßen, Nase, Kinn, Gesicht und Ohren (Akromegalie)
- selten ACTH: Anregung der Nebenniere zur Produktion von Cortisol: führt zum Cushing-Syndrom (dicker Bauch, geschwollenes rundes Gesicht, rote Streifen am Bauch, dünne Arme und Beine durch Verminderung von Eiweiß in den Muskeln)

Auch kann durch den Druck des Tumors ein Mangel an Hypophysenhormonen entstehen, die dann die abhängigen Drüsen nicht mehr aus-

reichend stimulieren. Die dann nicht produzierten Hormone müssen ersetzt werden (Schilddrüsenhormone, Geschlechtshormone, Wachstumshormon, Cortison).

Nach diesen vielen Informationen gab es Gelegenheit zu Fragen, um sich dann beim wohlverdienten Mittagessen und einer Pause entspannen zu dürfen.

Führung durch Stift Obernkirchen und Klinikum Schaumburg

Anschließend erhielten wir eine Führung durch das Stift Obernkirchen. Eine der noch dort lebenden sechs Stiftsdamen erzählte uns viel über die wechselhafte Geschichte der Einrichtung und gewährte uns Einblicke in den Garten, in die wunderbare Kirche und ein interessantes Museum.

Danach durften wir das Neue Klinikum Schaumburg besuchen. Es herrschte in dem ansprechenden Neubau geschäftiges Treiben, da zwei Tage später die Patienten aus den beiden bisherigen Kliniken einziehen sollten.

Gestärkt mit Kaffee und Kuchen gab es noch Gelegenheit zu einem lebhaften Austausch, bevor der rundum gelungene Tag bei einem gemeinsamen Abendessen ausklang.

Im Herbst 2018 möchte Frau Dr. Begum das 4. Schaumburger Arzt-Patienten-Seminar NEN veranstalten. Termin und Programm werden rechtzeitig auf der Homepage des Netzwerks *NeT* veröffentlicht. Es wäre wunderbar, wenn auch Sie teilnehmen könnten, es lohnt sich allemal!

Irmgard Baßler

Beitrag von Dr. med. Anja Rinke und Prof. Dr. med. Dieter Hörsch

15. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS) 7.–9. März 2018 in Barcelona (Teil 1)



Der weltweit größte internationale Kongress, der sich spezifisch den Neuroendokrinen Neoplasien widmet – der ENETS-Kongress –, fand traditionsgemäß auch 2018 wieder im März in Barcelona statt. Insgesamt nahmen 1503 Teilnehmer aus 66 verschiedenen Ländern teil. Erstmals waren auch Vertreter aus Ghana, Usbekistan und Georgien anwesend. Dies macht deutlich, dass dieser Kongress wie auch die Aktivitäten der ENETS weit über die Grenzen Europas hinaus wahrgenommen werden.



Kongresspräsident Prof. M. Falconi eröffnet die Veranstaltung.

Nach dem Postgraduiertenkurs am Mittwoch, der als umfassende Fortbildung überwiegend für Ärztinnen und Ärzte mit noch begrenzter Erfahrung im Bereich der NET gedacht ist und in diesem Jahr von über 700 Teilnehmern besucht wurde, eröffnete der jetzt scheidende Präsident der Gesellschaft, **Prof. Falconi** (Mailand, Italien), den Hauptkongress.

Er hob in seiner Begrüßungsansprache die **Errungenschaften der Gesellschaft** hervor: Neben dem bereits erwähnten weltweit größten Kongress sind das u. a. die **Vernetzung mit der Selbsthilfeorganisation INCA** (im Jahr 2010 vom Netzwerk *NeT* mitbegründet!), die Einführung von Exzellenzakademien für junge Kolleginnen und Kollegen, ein elektronisches Fortbildungsprogramm („e-learning“), Kooperation mit verschiedenen Geschwistergesellschaften wie z. B. der NANETS

(North American Neuroendocrine Tumor Society), die Herausgabe der sogenannten „Standards of Care“, die jedem Kongress Teilnehmer auf einem USB-Stick zur Verfügung gestellt wurden, die Übertragung der Vorträge in Webcasts und vieles mehr.

Sitzung: **„Annäherung an das Verständnis von NET“**

Die erste Sitzung war mit **„Annäherung an das Verständnis von NET“** betitelt. **Prof. Aldo Scarpa** (Italien) führte als erster Redner die Ergebnisse zu **genetischen Veränderungen bei pankreatischen NET** aus, die 5 genetische Gruppen bzw. 4 Hauptsignalwege, in denen genetische Veränderungen nachgewiesen werden konnten, umfassen. Seine im Vorjahr hochrangig publizierten Ergebnisse

zeigten zudem, dass Keimbahnmutationen (und damit erbliche Varianten von NET der Bauchspeicheldrüse) mit 17 % häufiger nachweisbar sind, als zuvor angenommen wurde.

Prof. James Yao (USA) erläuterte den **aktuellen Stand zu antiangiogenetischen Therapiekonzepten**, das heißt zu Therapieformen, die auf die Gefäßneubildung und Durchblutung der Tumorherde Einfluss nehmen - am bekanntesten hier die Ergebnisse mit dem für pankreatische NET zugelassenen Multityrosinkinase-Hemmer. Zudem stellte er die Resultate der großen amerikanischen SWOGS0518-Studie vor: Depot Octreotid + Interferon alpha-2b wurde mit Depot Octreotid + Bevacizumab bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen NETs verglichen. Dabei zeigte sich bezüglich des Endpunktes „Zeit bis zum Progress“ mit 15,4 gegenüber 16,6 Monaten kein signifikanter Unterschied, die Ansprechrate war mit 13 % in Bevacizumab-Kombinationsarm tendenziell höher als mit 4 % im Interferon-Kombinationsarm. Die Gesamtnebenwirkungsrate war vergleichbar, die Art der Nebenwirkungen unterschied sich allerdings deutlich: Während im Bevacizumab-Arm Bluthochdruck das häufigste schwergradige unerwünschte Ereignis war, war dies im Interferon-Arm Fatigue (Abgeschlagenheit, Müdigkeit).

Weitere kleinere Studien mit Multityrosinkinase-Hemmern wie die amerikanische Pazopanib-Studie und die Cabozantinib-Studie sowie die chinesische Sulfatinib-Studie wurden erwähnt, die Ergebnisse sollen jetzt in größeren Studien kontrolliert werden. Bei der letztgenannten zeigte sich, dass auch nach Vorbehandlung mit einem anderen Multityrosinkinase-Hemmer auf Sulfatinib ein Ansprechen erzielt werden konnte. Zuletzt führte Prof. Yao aus, dass es auch Hinweise gebe, dass antiangiogenetische Therapien immunmodulatorische Effekte aufweisen, sodass eine Kombinationsbehandlung mit Immuntherapeutika ein neuer Ansatz wäre, der vielversprechend sein könnte (erste Ergebnisse im Mausmodell weisen auf eine wechselseitige Wirkverstärkung hin).

Prof. Rubin (Bern, Schweiz) ging auf das **Thema der möglichen „neuroendokrinen Transformation“ von Prostatakarzinomen** ein: Während unbehandelte Prostatakarzinome nur sehr selten neuroendokrine Marker aufweisen (<1/1000), ließen sich diese nach antihormoneller Vorbehandlung in ca. 11 % nachweisen. Meist handelt es sich bei der neuroendokrinen Komponente um schlecht differenzierte kleinzellige Karzinome, sehr selten gibt es aber auch gut differenzierte NET in der Prostata.

Sitzung: **„Epidemiologie – ENETS trifft Ost und West“**

Die zweite Sitzung mit dem Titel **„ENETS trifft Ost und West“** umfasste die **Darstellung von Ergebnissen aus verschiedenen Tumormregistern**.

Das größte Tumormregister ist das **amerikanische SEER-Register**, welches zwar nicht flächendeckend alle amerikanischen Krebsfälle registriert, wie **Prof. Michelle Kim** (USA) darstellte, aber für die Bevölkerung der USA repräsentativ ist. Die Häufigkeit eines bestimmten Primärtumors ist auch von ethnischen Faktoren abhängig, z. B. kommen NET des Rektums bei Schwarzen häufiger vor. Über den Registrierungszeitraum lässt sich für die NEN ein stetiger Inzidenzzuwachs verzeichnen, zuletzt lag die Inzidenzrate (Neuerkrankungsrate) 2012 bei 6,98/100.000 Einwohnern. Dabei ist die Inzidenzzunahme im Alter zwischen 40 und 60 Jahren am ausgeprägtesten, die Zahl der lokalisierten Erkrankungsfälle (ohne Metastasierung) ist erfreulicherweise stärker angestiegen als die Zahl der metastasierten Fälle, was auf eine frühere Diagnosestellung hinweisen könnte. Nachteile des SEER-Registers seien das Fehlen von Ki67-Werten (und damit dem in der WHO-Klassifikation empfohlenen Grading des Tumors) und begrenzte Informationen zu Therapien oder anderen Erkrankungen.

Prof. David Wyld (Australien) stellte **australische und asiatische Registerdaten** vor. Insgesamt gibt es nur wenige Daten aus dem asiatisch-pazifischen Raum. In den vorhandenen Registern findet sich ebenfalls ein Inzidenzanstieg. Mit gutem Überleben waren im Register von Queensland (Bundesland von Australien) eine Primärtumorgebiet in der Appendix, also dem Wurmfortsatz des Blinddarms, oder im Rektum und ein Alter jünger als 50 Jahre bei Diagnosestellung assoziiert. Im Vergleich zu westlichen Registern scheinen im asiatischen Raum

rektale NET insgesamt häufiger und Dünndarm-NET seltener vorzukommen. Weitere Register seien nötig, um verlässliche epidemiologische Daten zu erhalten.

Prof. Côme Lepage (Frankreich) stellte **europäische Registerdaten** vor und wies auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit dieser Daten bei unterschiedlichen Bevölkerungsstrukturen wie auch Erfassungskriterien hin (z. B. werden in einige Register die Lungen-NET eingeschlossen, in andere nicht, werden überwiegend gutartig verlaufende Tumoren wie kleine NET der Appendix oder des Rektums gar nicht erfasst oder eben auch berücksichtigt). In Großbritannien ist der Anteil der Neuroendokrinen Karzinome (NEC) höher als in den kontinentaleuropäischen Registern. Der Anteil der metastasierten Fälle lag insgesamt bei der Hälfte aller registrierten Fälle, wichtigste prognostische Faktoren waren die Tumordifferenzierung (also neuroendokrines Karzinom oder Neuroendokriner Tumor) und die Lokalisation des Ausgangstumors. Bemerkenswert sei auch, dass die in den Registern berichtete Prognose deutlich schlechter ist als in den Veröffentlichungen von einzelnen Zentren.

Sitzung: **Aktuelle klinische Studien**

Eine weitere Session widmete sich **gerade abgeschlossenen oder laufenden und geplanten Therapiestudien**. **Dr. Guillaume Nicolas** (Basel, Schweiz) stellte **nuklearmedizinische Studien** vor. Bereits abgeschlossen ist die NETTER-1-Studie, von der wir schon berichtet haben und

Prof. Strosberg (USA) in einer späteren Sitzung eine Aktualisierung zu Lebensqualitätsdaten gab. Aus deutscher Sicht (Beteiligung mehrerer deutscher Zentren) ist die COMPETE-Studie erwähnenswert, die bei fortschreitenden NET des Verdauungsbereichs die PRRT mit Everolimus vergleicht. Andere interessante Ansätze wie die PRRT mit Verwendung von Somatostatinrezeptor-Antagonisten, eine Studie zur adjuvanten Behandlung (nach Operation mit Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorerde), eine Studie zur intraarteriellen PRRT (Gabe über die Leiste in die Leberarterie) und eine Vergleichsstudie mit dem zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmer bei NET der Bauchspeicheldrüse laufen in anderen Ländern.

Dr. Enrique Grande (Madrid, Spanien) erläuterte die Studienlandschaft zu **Chemotherapien und molekular-zielgerichteten Therapien**. Zu den internationalen Studien, bei denen deutsche Studienzentren beteiligt sind, zählen die SECTOR-Studie (NET der Bauchspeicheldrüse: Vergleich der Reihenfolge erst Chemotherapie mit Streptozotocin + 5-FU, gefolgt von Everolimus, bei Progress mit der umgekehrten Reihenfolge), die AXINET-Studie (Axitinib + Octreotid versus Placebo + Octreotid bei Tumoren des Verdauungsbereichs) und die EVINEC-Studie (Everolimus bei G3-Tumoren).

Dr. Wouter van der Zwan (Rotterdam, Niederlande) stellte die **Erfahrungen seines Zentrums mit PRRT-Wiederholungen** dar. Eingeschlossen wurden Patienten, die nach einer ersten Behandlungsserie von vier PRRT-Gaben mindestens stabil waren. Bei Progress im



Prof. Delle Fave bekommt die Auszeichnung für sein Lebenswerk.

Verlauf wurden dann nochmals bis zu 2x2 PRRT-Gaben verabreicht. Bei 75 % der Patienten ließ sich erneut eine Tumorkontrolle erzielen. Schwerwiegende Veränderungen am Knochenmark (sogenanntes Myelodysplastisches Syndrom) traten bei 2,2 % auf, die Nebenwirkungen unterschieden sich insgesamt nicht von der Erstbehandlung. Entsprechend schlussfolgerte Dr. de Zwan, dass bei Patienten, die zuvor gut auf eine PRRT ansprachen, weitere PRRT-Zyklen angewendet werden können.

Die Verleihung des **Preises für das Lebenswerk an den italienischen Gastroenterologen Prof. Gianfranco Delle Fave** stellte den Abschluss des ersten Kongressvormittags dar.

Preisverleihungen, ENETS-Zertifizierungen, ENETS-Mitgliederversammlung

Am Abend waren dann Kurzvorträge verschiedener Preisträger der letzten beiden Jahre zu hören, u. a. von **Dr. Merola** (jetzt Erlangen) und es folgte die Vergabe neuer Preise. Dieses Jahr kamen **zwei neue europäische Exzellenzzentren** hinzu, **Bologna** (Italien) und **Hamburg**, siehe hierzu auch Seite 15. Den Abschluss des ersten vollen Kongresstages bildete die **ENETS-Mitgliederversammlung**.



Elettra Merola (jetzt: Erlangen) bei einem Kurzvortrag

Bemerkenswert aus deutscher Sicht ist, dass **Frau Prof. Pavel die nächste Präsidentin der Gesellschaft** sein wird.

ENETS/INCA Symposium: „Unmet Needs of NET Patients“

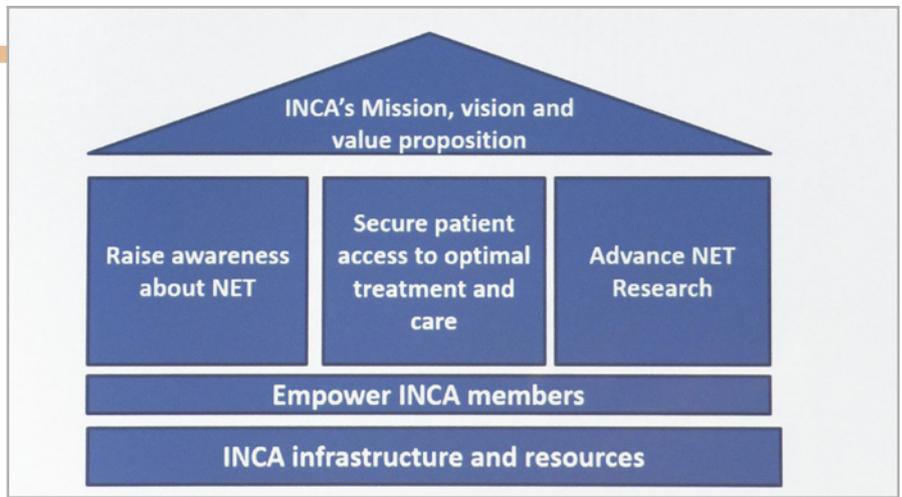
Am Freitag fand das gemeinsame Symposium von INCA (internationale Selbsthilfeorganisation, das Netzwerk *NeT* ist Gründungsmitglied) und ENETS statt. Hierüber berichtet auch **Katia Brozek**, siehe Beitrag Seite 15.

Ron Hollander (USA) begrüßte die Teilnehmer und berichtete über die **Struktur und Zielsetzung von INCA**. INCA umfasst inzwischen 20 Organisationen aus 17 Ländern. Im Anschluss zeigte Frau **Simone Leyden** (Australien) Fotos vom „**NET Awareness Day 2017**“ (Kampagne, mit der das Bewusstsein für die Erkrankung weltweit gesteigert werden soll). Es sei wichtig, dass die unerfüllten Bedürfnisse von Betroffenen und Angehörigen geäußert werden. Sie stellte auch die Herausforderung einer internationalen Organisation dar, die lernen müsse, mit verschiedenen kulturellen Hintergründen umzugehen. Für viele Patientenmaterialien werden zudem Übersetzungen benötigt.

Prof. Martyn Caplin (Großbritannien, vorheriger ENETS-Präsident)

stellte den **Zuweisungsweg von Patienten** in sein Londoner Zentrum dar. Damit Betroffene, aber auch deren weiterbetreuende Ärzte zeitnah und ausreichend informiert werden, sei eine enge Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Berufsgruppen am Zentrum unter Einschluss von spezialisierten Pflegekräften und Dokumentaren erforderlich. Ein Kernstück der ENETS-Zentren sei die Besprechung aller zugewiesenen Patienten in interdisziplinären Tumorkolloquien. Der Koordinator der Tumorkonferenz informiere den Hausarzt, die spezialisierte Pflegekraft den Patienten. Zudem erhalte jeder Patient Informationsmaterial, Notfallkarten, Kontaktdaten für Rückfragen, Infoblätter von Selbsthilfegruppen. Wie wichtig die Behandlung in spezialisierten Zentren sei, zeige sich daran, dass die Prognose bei Behandlung in Zentren besser sei als die in Registerdaten veröffentlichte Prognose.

Teodora Kolarova (Bulgarien) stellte die Ergebnisse einer weltweiten **Umfrage zu den Bedürfnissen von Betroffenen** vor. Dabei hätten bis 84 % der Befragten angegeben, dass die Information, die ihnen gegeben wurde, ungenügend gewesen sei, um zwischen verschiedenen Therapien entscheiden zu können. Bei jeweils über 40 % der Befragten habe Information zu psychologischer Unterstützung bzw. zu Selbsthilfeorganisationen gefehlt. Ein weiteres großes Problem sei der für viele Betroffene fehlende Zugang zu moderner Diagnostik und Therapie, als häufigstes Beispiel ist hier die Verfügbarkeit von Ga-DOTATOC- bzw. Ga-DOTATATE-PET/CT-Bildgebung (gefolgt von molekularer/genetischer Diagnostik) und der PRRT



Die wesentlichen Zielsetzungen von INCA

genannt worden, welche weltweit in sehr vielen Ländern noch im Argen liegt. Abschließend wies Frau Kolarova noch auf einen Film von INCA hin (*#letstalkaboutnets*), der anlässlich des Awareness Days 2017 erstellt wurde.

Lise Munk Plum (Kopenhagen, Dänemark) stellte die **Sicht der spezialisierten NET-Krankenschwester** dar. Für eine umfassende Information Betroffener seien Informationsmaterialien, die zu einem späteren Zeitpunkt zu Hause in Ruhe gelesen werden können, wichtig. Diese seien jedoch unpersönlich und manchmal nicht auf die spezifische Situation des Betroffenen zugeschnitten. Deswegen sei die Kombination aus persönlicher Beratung durch den betreuenden Arzt und die beteiligten Pflegekräfte und den Informationsmaterialien wichtig. Für Zentren ist es auch bedeutsam, so Munk, Feedback zu bekommen, um zu sehen, was schon gut läuft und wo es noch Verbesserungspotenzial gibt.

Kate Wakelin (Australien), ebenfalls spezialisierte NET-Krankenschwester, stellte die **besondere Situation in ihrem Land** dar, in dem viele Betroffene weite Wege zu den Spezialzentren haben. Sie habe 70-100 Telefonkontakte pro Monat. Dabei sei die Frage nach

Selbsthilfegruppen noch häufiger als nach Informationen zu NET allgemein oder spezieller Diagnostik, Therapien, möglichen Nebenwirkungen und Ernährung. In Australien sei eine spezielle App für Patienten entwickelt worden.

In einer **anschließenden Panel-diskussion** mit Teilnahme von Betroffenen, NET-Krankenschwestern, Hausarzt und ärztlichen NET-Spezialisten wurden die verschiedenen **Aspekte der mangelnden Erfüllung der Bedürfnisse von NET-Patienten** nochmals diskutiert.

Der zweite Teil der Veranstaltung widmete sich dem Thema der **Forschung im NET-Bereich**. Auch hierzu wurde eine Befragung vorgestellt, die u. a. die **Prioritäten der Betroffenen** erfassen sollte. Zwei Patientenvertreter (**Ben Lawrence**, Neuseeland, und **Josh Mailman**, USA) stellten dar, wie sich aus Ihrer Sicht Betroffene in den Bereich Forschung einbringen können. Abschließend folgte auch zu dieser Thematik eine Paneldiskussion.

Teil 2 des Beitrags folgt in der Ausgabe Nr. 30 der DIAGNOSE^{NeT}

*Dr. med. Anja Rinke,
Prof. Dr. med. Dieter Hörsch*

NET to go! – die Vierte

Vor drei Jahren wurde „NET to go!“ erstmals durchgeführt, seitdem regelmäßig jedes Jahr. Die zweitägige Veranstaltung hat somit schon Tradition und hat sich zu Recht einen beachtlichen Ruf erworben. Entsprechend war die auch in diesem Jahr wieder sehr informative, prall mit knackig konzentriert vorgestellten, aktuellsten Informationen gefüllte NET-Veranstaltung sehr

gut besucht. Die von der Firma IPSEN organisierte und durchgeführte Fortbildungsmaßnahme war selbstverständlich produkt- und dienstleistungsneutral gehalten.

„NET to go!“ bot im Wesentlichen vier Themenwerkstätten. Im Folgenden sei ausführlich über die Ausführungen zur Karzinoid-Herzerkrankung berichtet.



NET-Werkstatt „Management des Karzinoid-Syndroms und der Karzinoid-Herzerkrankung – Was wissen wir (nicht)?“

Am Freitagnachmittag ging's nach der Begrüßung durch die Vertreterin der Firma Ipsen, **Britta Naschold**, gleich flott los mit der NET-Werkstatt „**Management des Karzinoid-Syndroms und der Karzinoid-Herzerkrankung – Was wissen wir (nicht)?**“. **Prof. Dr. med. Matthias M. Weber**, Mainz, moderierte die Werkstattarbeit.

Begriffserklärungen

Therapie-refraktäres Karzinoid-Syndrom

Dr. med. Harald Lahner, Essen, stellte folgende Definitionen vor: Nach Kvols (in: ERC (2012) 19: 657-666) ist ein Therapie-refraktäres Karzinoid-Syndrom gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

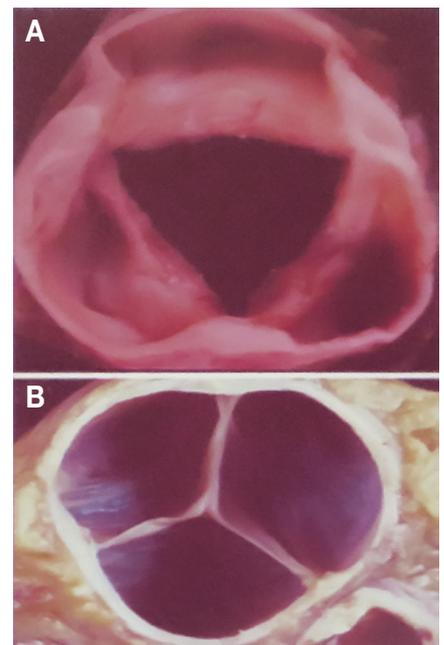
- Rezidiv der Symptome
- Anstieg des Stoffwechselprodukts 5-HIES
- Herzinsuffizienz durch KHE (Karzinoid-Herzerkrankung)
- ≥ 4 Diarrhöen (Durchfälle) oder ≥ 2 Flush täglich für mindestens 2 Wochen unter SSA (Somatostatin-Analoga)

Kulke hingegen spricht vom Therapie-refraktären Karzinoid-Syndrom bereits bei ≥ 4 Diarrhöen unter SSA seit ≥ 3 Monaten (J Clin Oncol (2017) 35: 14-23).

Karzinoid-Herzerkrankung = Hedinger-Syndrom

Der Begriff wurde von **PD Dr. med Christian Fottner**, Mainz, folgendermaßen erläutert:

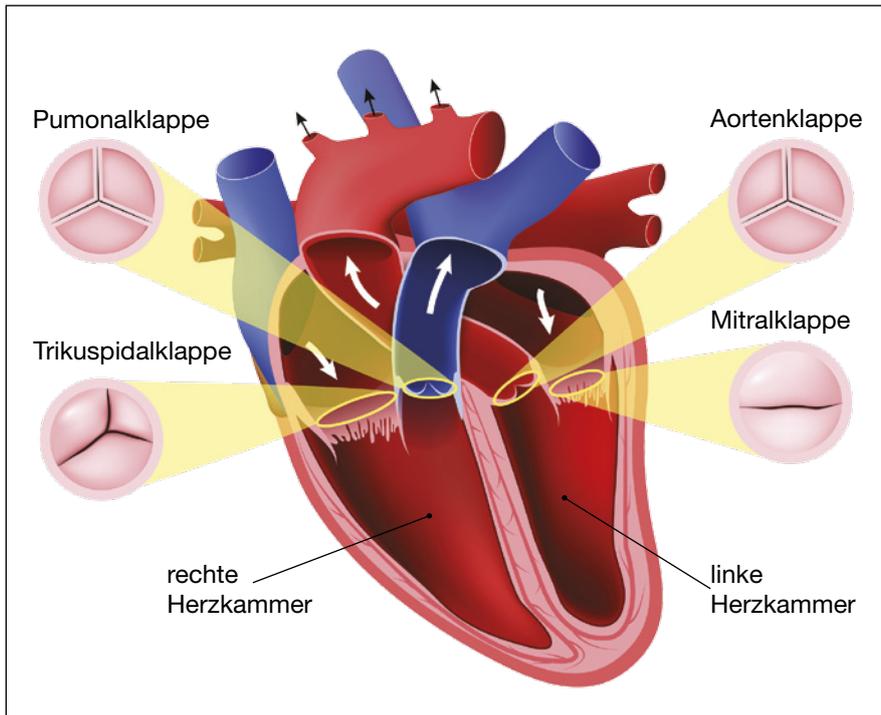
- Endokard-Schädigung des Herzens (Endokard: Herzhinnenhaut, welches die Herzhöhlen und die vier Herzklappen Mitralklappe, Trikuspidalklappe, Aortenklappe und Pulmonalklappe auskleidet) durch Serotonin, dessen Abbauprodukte und andere biogene Amine
- Plaque-Ablagerung führt zu Fibrosierung (bindegewebige Veränderung) und Sklerosierung (Verhärtung) des Klappenapparates
- Verdickung und narbige Schrumpfung und Retraktion (Zurückziehen) der Klappensegel sowie Ringdilatation (Erweiterung des Klappenringes) mit vermin-



Endokardfibrose (A)
Gesunde Trikuspidalklappe (B)

derter Beweglichkeit und meist dadurch bedingter Insuffizienz, seltener Stenose (Verengung) vor allem der Trikuspidal- und seltener der Pulmonalklappe

- in $< 10\%$ Beteiligung des linken Herzens (bei offenem Foramen ovale = „Loch“ zwischen dem rechten und linken Vorhof; hohen zirkulierenden Hormonspiegeln)



Und hier ergänzend noch die Definition des Hedinger-Syndroms/der Karzinoid-Herzerkrankung nach flexikon.doccheck.com/de/Hedinger-Syndrom:

Das Hedinger-Syndrom beschreibt die rechtsventrikuläre (die rechte Herzkammer betreffende) Fibrosierung des Endokards im Rahmen einer Karzinoid-Erkrankung. Manche endokrin aktiven Karzinomide schütten vermehrt Hormone wie Serotonin aus. Da diese Tumoren meist im Darm lokalisiert sind, wird die systemische, das heißt den gesamten Organismus betreffende Wirkung des Serotonins lange durch den First-Pass-Effekt (beschreibt die stoffwechselfähige Umwandlung einer Substanz – z. B. Arzneistoff, Botenstoff etc. – während deren erster Passage durch die Leber) in der Leber abgeschwächt.

Bei fortschreitendem Tumorwachstum mit Metastasierung in die Leber geht der First-Pass-Effekt verloren und das rechte Herz (das heißt die rechte Herzhälfte mit rechtem Vor-

hof und rechter Hauptkammer) ist höheren Hormonkonzentrationen ausgesetzt.

Wahrscheinlich verursacht diese vermehrte Exposition auf Dauer einen bindegewebigen Umbau des Endokards.

Infolge der fortschreitenden Fibrosierung kann es zu einer Trikuspidalklappen-Insuffizienz sowie einer Pulmonalklappen-Stenose kommen.

Bei Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts („Loch“; Verbindungsweg zwischen rechtem und linkem Herzen) sind auch fibrotische Veränderungen des linken Herzens möglich.

Fallvorstellung: Patient mit Dünndarm-NET und sich entwickelnder Rechtsherz-Insuffizienz

Als Einstieg in das Thema stellte **PD Dr. med. Christian Fottner**, Mainz, **den Fall einer 67-jährigen Patientin mit Dünndarm-NET und Ki67 = 15 %** vor.

Entfernung des Primärtumors 2013; das Gallium-PET nach OP zeigte zahlreiche Metastasen in Lymphknoten, Mesenterium, Bauchfell und Knochen. Zunächst Besserung durch Somatostatin-Analoga (SSA), 1 Jahr später jedoch Progress (Wachstum), erstmals auch Lebermetastasen gesehen. Stabilisierung und Verbesserung des Allgemeinzustandes nach 4 Zyklen Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRRT); Fortsetzung der SSA-Therapie, 15 Monate nach PRRT jedoch Verschlechterung der klinischen Problematik und massive Verschlechterung der Laborwerte, Gewichtsabnahme. Wegen Abnahme der Somatostatin-Rezeptoren keine weitere PRRT möglich. Verdoppelung der SSA-Dosis und zusätzlich Behandlung mit Everolimus, ab 11/17 zusätzlich Telotristat, darunter Reduzierung der Stühle. 12/17 Anzeichen einer Rechtsherz-Insuffizienz.

Zunächst erfolgte eine TED-Abfrage unter den Teilnehmern zu weiteren Therapieempfehlungen.

Dieser schloss sich eine **Diskussion im Tumorboard** an, besetzt mit **Prof. Dr. med. Martin Anlauf**, Pathologe, Limburg, **Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer**, Nuklearmediziner, München, **Prof. Dr. Matthias M. Weber**, Endokrinologe, Mainz, **Prof. Dr. med. Thomas Musholt**, Chirurg, Mainz, und **Dr. med. Sebastian Krug**, Internist, Halle/Saale.

Während laut Prof. Anlauf nicht ganz ungewöhnlich ist, dass anfänglich keine Lebermetastasen vorhanden waren, ist ein Wachstum von Ki67 = 15 % beim Dünndarm-Karzinoid ungewöhnlich hoch. Prof. Scheidhauer bestätigte die Beobachtung, dass ein zunächst

Somatostatinrezeptor-positiver Tumor im Verlauf der Erkrankung und Therapie Somatostatin-Rezeptoren verlieren kann.

Therapiealgorithmus des Therapie-refraktären Karzinoid-Syndroms und zum Stellenwert von Telotristat ethyl – Statement von Dr. med. Harald Lahner, Essen

Dr. Lahner empfahl folgende *Therapieschritte bei refraktärem Karzinoid-Syndrom*:

1. Schritt sind die SSA als die zugelassene Therapie. Etwa 70% der Patienten werden mit SSA mono ausreichend therapiert (Quelle: *Modlin, Pavel et al. Alimentary Pharmacol Ther. 2010;31:169-88*). Sollte diese Behandlung nicht hinreichend sein, wäre zunächst die Dosis zu steigern (durch Intervallverkürzung oder Dosiserhöhung). Der Patient sollte dafür ein Tagebuch führen über seine Diarrhö-Situation.
2. Schritt, falls die Dosissteigerung auch nicht hinreichend wirkt, wäre zusätzlich Telotristat. Die Substanz wirkt nicht immer sofort; wenn sich der Patient bzw. sein Darm an die Diarrhö angepasst hat, dauert es meist ein Weilchen, bis der Darm sich neu orientiert.
3. Schritt wäre eine Tumorroverringung durch OP oder lokal-ablative Maßnahmen, bei ausreichender Speicherung auch die PRRT.
Wenn man keine andere Wahl hat, kann man auch vorübergehend Interferon einsetzen. Oft bekommt man nach 2–3 Monaten die Diarrhöen etwas reduziert, sodass man dann ohne Interferon wieder weiterkommt.

Fallvorstellung: Patient mit Karzinoid-Syndrom und Hedinger-Syndrom

Prof. Dr. med. Jörg Bojunga, Frankfurt, stellte anschließend den Fall eines Patienten mit Karzinoid-Syndrom und Hedinger-Syndrom vor.

Patient mit Ki67 = 10 % und zahlreichen Metastasen in der Leber sowie einzelnen im Skelett (DOTA-TOC-PET/CT), mit massiven Flush, aber ohne Diarrhö; der Laborwert NTproBNP und die Echokardiographie, also die Ultraschalluntersuchung des Herzens, zeigten ein Hedinger-Syndrom; bisher SSA-Therapie; nun 2 Zyklen PRRT

Aus der Fallvorstellung von Prof. Bojunga und der Diskussion im Tumorboard bestätigten sich folgende *zusammenfassende Informationen*:

- Das Hedinger-Syndrom kommt beim Karzinoid-Syndrom zwar nicht extrem häufig vor, ist aber auch nicht selten. Wenn es auftritt, ist es prognosebestimmend.
- Die 5-HIES zeigt eine gewisse Korrelation (Wechselbeziehung) mit dem Auftreten.
- Der Laborwert NTproBNP wird als Diagnose- und Verlaufsparemeter (Messgröße) empfohlen, in Einzelfällen ist er jedoch alleine nicht ausreichend.
- Hauptsächliche Therapieoptionen nach konservativer Therapie:
 - Klappenersatz
 - Bei Trikuspidalklappen-Ste-nose ist auch Dilatation (Aufweitung, Dehnung) möglich.

Wird das Hedinger-Syndrom zu spät entdeckt?

Für einen chirurgischen Eingriff ist es sehr wichtig, den **richtigen Zeitpunkt** zu finden.

Leider ist die Befundung des rechten Herzens auch durch Kardiologen nicht immer korrekt, viele Untersucher schauen vor allem auf das linke Herz. Deshalb soll der Untersuchungsauftrag an den Kardiologen sehr präzise sein. Die eingehende Beurteilung des rechten Herzens erfordert Erfahrung.

„Karzinoid-Herzerkrankung: Welche Rolle spielt Serotonin/5-HIES?“ – Statement von Dr. med. Anja Rinke, Marburg

Nachdem die Karzinoid-Herzerkrankung (KHE) nahezu nur bei Patienten mit erhöhtem Serotonin beobachtet wird, besteht ganz offensichtlich ein Zusammenhang zwischen Serotonin und Karzinoid-Herzerkrankung. Jedoch hat man dazu noch kaum wissenschaftlich geforscht. Es liegen lediglich Beobachtungen an Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen vor, die Serotonin aufnahmen bzw. injiziert bekamen. Sie entwickelten Endokardläsionen, verdickte Klappen mit Karzinoid-ähnlichen Plaques und Pulmonal- bzw. Trikuspidalinsuffizienzen.

Für Experten:

Serotonin trägt in vitro (im Labor) zur Resistenz von Fibrin gegen Fibrinolyse (Auflösung eines Blutgerinnsels) bei.

Im Reagenzglas resultierte die Zugabe von 5HT_{2b}-Rezeptor-Antagonisten mit einer Proliferationshemmung der untersuchten intestinalen Zelllinie und

Hemmung des Serotoninspiegels, aber auch mit Senkung von Fibrosefaktoren wie TGF β 1, CTGF und FGF2 und der Proliferation von HEK293-Zellen. Serotoninerge (Serotonin-enthaltende) Medikamente, die Agonisten von 5HT $2b$ -Rezeptoren sind, können eine Endokard-Fibrose induzieren, die der KHE ähnelt.

Vonnöten ist auf jeden Fall eine bessere Diagnostik, um frühe Erkrankungsstadien genauer zu erfassen. Allerdings weiß man bisher auch über den klinischen Verlauf wenig. Offenbar zeigt sich anhand der bekannten Parameter die Erkrankung über lange Zeit nicht, dann kippt der Zustand plötzlich.

Kann Serotonin somit ein hinreichendes Markerhormon für die KHE sein?

Der positive Aspekt: Somatostatin-Analoga senken den Serotonin-/5-HIES-Spiegel. Seit Markteinführung von Octreotid vor mehr als 30 Jahren hat sich die Prognose für die betroffenen Patienten verbessert.

Zusammenfassend stellt Dr. Rinke fest: Zwar ist der genaue Mechanismus der Entstehung der Karzinoid-Herzerkrankung unklar und komplex, eine entscheidende Beteiligung von Serotonin ist aber nachvollziehbar.

„Karzinoid-Herzerkrankung: Diagnostik und Therapie“ – Statement von PD Dr. med. Christian Fottner, Mainz

Pathophysiologie und Epidemiologie

Unter Pathophysiologie versteht man die Lehre von den krankhaften Lebensvorgängen und Funktions-

störungen im menschlichen Organismus sowie deren Entstehung. Pathophysiologisch handelt es sich bei der Karzinoid-Herzerkrankung (KHE) um eine durch Serotonin und andere vasoaktive (die Gefäßmuskulatur beeinflussende) Substanzen vermittelte Aktivierung von Fibroblasten, die zu Plaque-Ablagerungen an der Oberfläche des Endokards führt.

Die Erkrankung betrifft 20–40 % aller Patienten mit Karzinoid-Syndrom.

In 75 % ist sie verursacht durch NET des Dünndarms, gefolgt von NET der Lunge, des Appendix (Wurmfortsatz des Blinddarms), des Kolons (mittlerer Abschnitt des Dickdarms) und der Ovarien (Eierstöcke).

Sie tritt in der Regel im Rahmen einer hepatischen, das heißt die Leber betreffenden Metastasierung auf, möglicherweise auch bei mediastinalen und retroperitonealen Lymphknoten-Metastasen. Diese können die Leber umgehen (ebenso wie pulmonale und ovariale NET) und das Karzinoid-Syndrom auslösen.

Die KHE ist nachweisbar bei 85 % der Patienten mit therapierefraktärem Karzinoid-Syndrom (im Vergleich zu 5 % der Patienten mit klinisch kontrolliertem Karzinoid-Syndrom).

Die Erkrankung ist ernst zu nehmen. Sie geht mit einer schlechteren Prognose einher. Wie auch Dr. Rinke schon ausführte, hat sich in den vergangenen Jahren jedoch eine erhebliche Prognoseverbesserung gezeigt (3-fach höheres medianes (mittleres) Überleben).

Klinisches Bild

Patienten haben in frühen Erkrankungsstadien meist keinerlei Symp-

tome einer Herzschwäche. Selbst bei mäßiger bis schwerer Erkrankung haben 57 % keine oder nur milde Symptome. Sie treten in der Regel erst auf, wenn die Erkrankung weit fortgeschritten ist. Jedoch schreitet sie in mehr als 50 % schnell voran, teilweise innerhalb weniger Monate.

Die Spätsymptome sind vor allem.

- Kurzatmigkeit (Dyspnoe) bei Belastung
- Müdigkeit, Leistungsminderung
- Herzgeräusche (Systolikum), verstärkt bei Einatmung
- Beinödeme, Aszites, Pleuraerguss (Wassereinlagerungen in Beinen, Bauch, Brustfell)
- gestaute Venen in der Halsregion

Ein Zusammenhang mit verstärktem Flush ist signifikant. Die Flush-Symptomatik ist sogar meist vorhersagekräftiger als die Zahl der Durchfälle, bei ≥ 3 Flush-Episoden am Tag besteht ein 5,2-fach erhöhtes Risiko für KHE.

Diagnostik

Labor: Das Risiko für die KHE steigt mit der Höhe der 5-HIES – sowohl im 24-Stunden-Urin als auch im Plasma gemessen – an. Umgekehrt haben Patienten mit KHE signifikant höhere 5-HIES-Spiegel.

Auch zeigen die Patienten mit KHE signifikant höhere NTproBNP-Spiegel.

Damit sind sowohl die 5-HIES als auch NTproBNP relativ gute Biomarker.

Bildgebung: Der Herzultraschall gilt als Goldstandard.

Allerdings setzt die Diagnostik hohe Erfahrung voraus. Auch PD Dr. Fottner stellte fest, dass die Untersucher meist vor allem auf das linke

Herz schauen und das rechte – das bei der Karzinoid-Herzerkrankung in der Regel betroffene – oftmals kaum beachten. Es bedarf also erfahrener Untersucher und einer klaren Fragestellung an diese.

Therapie:

Die Therapie ist eine multimodale, das heißt, sie besteht aus mehreren Elementen.

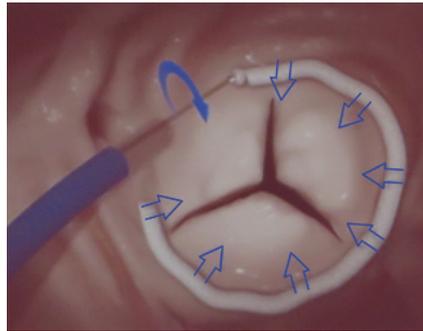
Einerseits muss das *Karzinoid-Syndrom* behandelt werden, also die Ausschüttung des Botenstoffs reduziert werden. Die kann geschehen durch SSA, Telotristat, Interferon, PRRT, OP, lokal-ablative Therapie etc.

Zum anderen sollte die *Karzinoid-Herz-Erkrankung* behandelt werden: *konservativ und medikamentös*, z. B. durch verringerte Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Kompressionsstrümpfe, Diuretika, ACE-Hemmer, *interventionell*: z. B. durch Ballonvalvuloplastie (Aufdehnung mit einem Ballonkatheter), OP, interventionelle Klappen-therapie

OP, Clip oder Cardioband?

Leider ist die isolierte chirurgische Reparatur der Trikuspidalklappe verbunden mit einer hohen OP-Mortalität (Sterblichkeit) von 6–10 %. Interventionelle Klappen-therapie-Verfahren könnten zur Lösung dieses Dilemmas beitragen.

Diese können spezielle Clips oder ein Cardioband sein. Die Behandlungsformen gibt es jetzt auch für das rechte Herz. Der *Clip* ist bereits etabliert für die Behandlung der Mitralklappe im linken Herzen. Er ist aber auch für die Trikuspidalklappe einsetzbar, jedoch nicht bei starker Ringdilatation.



Cardioband

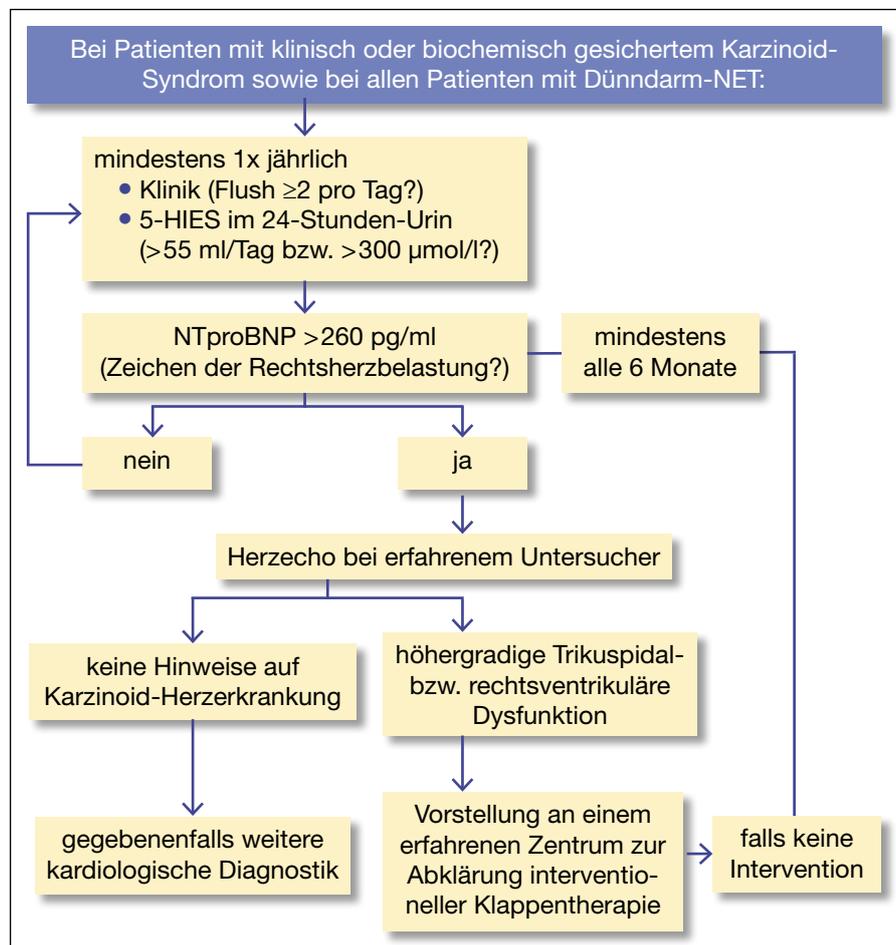


Mitraclip

Die Behandlung mit *Cardioband* kann auch bei starker Ringdilatation erfolgen. Ein „elegantes Verfahren“, wie PD Dr. Fottner es formuliert. Aktuell läuft eine Zulassungsstudie, auch am Uniklinikum Mainz (*Herzklappen@unimedizin-mainz.de* bzw. *stefan.von_Bardeleben@unimedizin-mainz.de*). Weitere Studienzentren in Deutschland sind: Uniklinik Bonn, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Med. VZ Ham-

burg, Uniklinik Köln, LMU München. Für nähere Informationen siehe www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02981953?term=Cardioband&rank=1.

PD Dr. Fottner empfiehlt *folgendes Vorgehen* (siehe Grafik unten) für *Patienten mit klinisch oder biochemisch gesichertem Karzinoid-Syndrom sowie bei allen Patienten mit Dünndarm-NET*:



Übersicht Therapie- Empfehlung nach Leitlinien – Zusammenfassendes Statement von Prof. Dr. med. Matthias M. Weber

Das Thema abschließend gab **Prof. Weber** eine ausführliche Übersicht über die aktuellen Leitlinien der ESMO 2012, der NCCN 2017, der ENETS 2017, der NANETS 2017 sowie der neuen DGVS-Leitlinien 2018 zum refraktären Karzinoid-Syndrom. Auch stellte er den Therapie-Algorithmus der UK Mainz für den Fall dieser Problematik vor (der vergleichbar ist dem von Dr. Lahner auf Seite 65 vorgestellten):

1. Schritt: Somatostatin-Analoga (120 mg Lanreotid subkutan/28 Tage bzw. 30 mg Octreotid LAR intramuskulär/28 Tage)
2. Schritt: Ausschluss/Behandlung anderer Ursachen der Diarrhö (z. B. Gallensäureverlust, exokrine Pankreasinsuffizienz = unzureichende Produktion von Verdauungsenzymen, Kurzdarmsyndrom ...)
3. Schritt: Abklärung:
 - a. bei Tumorprogress: wachstumshemmende Therapie, z. B. lokal-ablativ, Debulking, PRRT
 - b. bei stabilem Tumor: Telotristat
 - c. bei Beschwerden am Ende des Injektionsintervalls: Intervallverkürzung der SSA-Injektion
4. in Ausnahmefällen: zusätzlich kurzwirksames, subkutanes Octreotid oder Interferon α

Weitere NET-Werkstätten

Die weitere NET-Werkstatt am Freitag trug das Thema „**Seltene NEN-Entitäten**“. Moderiert von **Prof. Bojunga** war es untergliedert in folgende Bereiche:

„**Fallvorstellung**“ (**Dr. med. Sebastian Krug**), „**Seltene NET: die Sicht des Internisten**“ (**Prof. Weber**) bei besonderer Berücksichtigung von NET bzw. NEC der Prostata, der Brust, der Eierstöcke und der Blase, „**Seltene NET: die Sicht des Pathologen**“ (**Prof. Anlauf**), „**Therapie seltener NEC: Unterscheidet sie sich von der Therapie der NEC häufiger NET-Lokalisationen?**“ (**Dr. med. Leonidas Apostolidis**, Heidelberg), „**Chirurgische Therapie von NEC: wann sinnvoll?**“ (**Prof. Musholt**) und „**Zusammenfassendes Statement**“ (**Prof. Bojunga**). Am Tumorboard diskutierten dieses Thema **Prof. Bojunga**, **Prof. Scheidhauer**, **Prof. Musholt**, **Prof. Dr. med. Thomas Knösel**, Pathologie, München, **Dr. med. Sebastian Maasberg**, Internist, Berlin.

Dem gemeinsamen Abendessen ging eine „**Pre-Dinner-Talk to go!**“ voraus, gehalten von **Clemens Graf von Hoyos** zum Thema „**Über den Umgang mit Menschen – Welche Regeln muss der Arzt kennen?**“.

Am Samstag folgten dann zwei weitere NET-Werkstätten.

Das Thema „**Somatostatin-Rezeptor-Targeting: alle Fragen beantwortet?**“ wurde moderiert von **Prof. Dr. med. Marianne Pavel**, Endokrinologin, Erlangen. Am Tumorboard waren **Prof. Knösel**, **Prof. Scheidhauer** und **Prof. Weber**, **Dr. Maasberg** und **Dr. med. Harun Ilhan**, Nuklearmedizin, München, vertreten.

Die Fallvorstellung geschah durch **Dr. Apostolidis**. Es folgten vier Statements, von **Dr. Maasberg** zum Thema „**SSA-Therapie:**

Tumor Growth Rate der neue Parameter an Stelle von PFS?“, von **PD Dr. med. Patricia Grabowski**, Hämato-/Onkologin, Berlin, zum Thema „**From bench to bedside: was gibt es Neues zum Somatostatin-Rezeptor?**“, von **Dr. Ilhan** zum Thema „**Die Zukunft der PRRT nach Zulassung von Lutathera: was ändert sich?**“ und ein **zusammenfassendes Statement** von **Prof. Pavel**.

Das Werkstatt-Thema „**NEN-Pathologie jenseits von Ki-67: Identifikation von treatable targets, Genetic Profiling, NETomics, NGS ...**“ moderierte **Dr. Anja Rinke**. **PD Dr. Fottner** stellte die **Krankengeschichte eines Patienten** vor. Die **Tumorboard-Diskussion** wurde geführt von **Dr. Ilhan**, **Dr. Lahner** und **Prof. Anlauf**. Wieder folgten vier Statements: von **Prof. Knösel** zum Thema „**Molekulare Targets bei NET/NEC: die Sicht des Pathologen**“, von **Prof. Pavel** zum Thema „**Molekulare Targets bei NET/NEC: die Sicht des Internisten**“, von **PD Dr. Grabowski** zum Thema „**Aktuelles zur Immuntherapie von NET/NEC**“ und das zusammenfassende Statement „**NEN Therapie – wo geht die Reise hin?**“ von **Dr. Lahner**.

Nach der Verabschiedung durch die Firma IPSEN gab's zum Abschluss noch einen „Lunch to go!“. Danach machten sich die Teilnehmer auf die Heimreise, vollgepackt mit neuen, aktuellen Informationen. Beim nächsten „NET to go!“ wollen sie wieder dabei sein.

Das Netzwerk **NeT** bedankt sich bei der Firma IPSEN für die Einladung zu dieser lehrreichen Veranstaltung!

Katharina Mellar

12. interdisziplinäres NEN-Symposium in Hannover, 3.–4. November 2017

NEN – besser KennNEN und LerNEN

134 Teilnehmer trafen sich zum 12. interdisziplinären NEN-Symposium in Hannover, welches von der Firma Novartis veranstaltet wurde.

Nach einer einführenden Begrüßung referierte **Prof. Dr. med. Christoph Thorns**, Pathologe, Uniklinik Lübeck, zum Thema „**Deep Genomic Sequencing in der klinischen Praxis**“.

Die Analyse des Erbguts von Tumorzellen mit dem Ziel, bedeutende Mutationen (Veränderungen) einzelner Gene zu finden, könnte die Grundlage für eine individualisierte Behandlung sein.

Inzwischen gibt es mehrere Anbieter solcher Gen-Sequenzierungsmethoden. Die Analyse dauert nur noch circa 24 Stunden, die Auswertung jedoch mehrere Wochen. Bei gefundenen Abweichungen muss erst durch Vergleich mit bereits gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnissen aus Datenbanken beurteilt werden, ob es sich nur um eine harmlose Variante (Polymorphismus) oder um eine relevante Mutation handelt. Für die Neuroendokrinen Neoplasien müssen diese Datenbanken erst noch auf- und ausgebaut werden. Mögliche Fehler bei der Probengewinnung und Verarbeitung wurden erläutert.

Das „Next Generation Sequencing“ (NGS), welches neuerdings häufig verwendet wird, bringt ähnlich gute Ergebnisse wie andere vergleichbare Untersuchungsmethoden. Die Ergebnisse verschiedener Zentren stimmen zu 100 % überein, auch gibt es keine Unterschiede, ob das

Probenmaterial frisch oder in Formalin fixiert verarbeitet wird.

Neue Suszeptibilitätsgene (Gene, die unter anderem eine Empfindlichkeit auf bestimmte Substanzen bedingen) sind in Zukunft identifizierbar.

Die Mutationslast (Anzahl der Mutationen) ist bei verschiedenen Tumoren unterschiedlich. Je höher sie liegt, ein desto besseres Ansprechen auf eine Anti-PD-1-Therapie (Immuntherapie, Checkpoint-Hemmer) kann erhofft werden.

In der Routine spielt die Genomsequenzierung allerdings noch eine untergeordnete Rolle.

Die **Umsetzung in die Klinische Praxis** erläuterte **Prof. Dr. med. Marianne Pavel**, Uniklinik Erlangen.

Beim gastrointestinalen (Magen-Darm-Trakt) NET gibt es nur eine geringe Anzahl somatischer (in den Tumorzellen liegender) Mutationen. CDK N 1B ist die einzige bekannte immer wiederkehrende Mutation. Hier scheint also eher die Epigenetik (An- und Abschalten von Genen) im Sinne von dysregulierten Genen für die Tumorentwicklung verantwortlich zu sein als das Vorliegen von Mutationen.

Beim pankreatischen NET (Bauchspeicheldrüse) gibt es in 15 % eine Mutation des mTOR-Pathways, wodurch ein Ansprechen auf Everolimus eventuell beeinflusst wird. Genauer ist darüber noch nicht bekannt.

Insgesamt weisen 70–80 % der pankreatischen NET somatische Mutationen auf (DNA damage repair Gen, Check 2, BRCA2, MEN-1, VHL, MUTYH), die klinische Bedeutung ist noch unklar.

Die Keimbahnmutationsrate (in Ei- und Samenzellen, Weitergabe an Nachkommen) beträgt 17 % (MEN-1).

Mutationen von p53 oder K-ras treten vor allem bei schlecht differenzierten NEN auf und haben bislang keine therapeutische Konsequenz. Nicht pankreatische NEN weisen selten Mutationen auf. 10–15 % BRAF-Mutation (Dick- und selten Dünndarm-NEN), davon sind 80 % NEC (Neuroendokrine Karzinome) G3. BRAF-Hemmer wie Dabrafenib/Trametinib können dann ein Ansprechen für 7–9 Monate bewirken.

Ein Molekulares Tumorboard kann (ähnlich wie die allgemeinen Tumorkonferenzen) Therapieempfehlungen anhand der Genomanalyse aussprechen. Allerdings dauert die Auswertung zwei Monate. Nur 20 % der untersuchten Patienten haben eine Mutation, die eventuell therapeutisch angegangen werden kann. Es muss noch viel geforscht werden. Vor allem bei schnell wachsenden Tumoren müsste die Bearbeitungszeit verkürzt werden (Prozessoptimierung). Neue Targets (Zielstrukturen) wären zu identifizieren. Auch muss man noch lernen, was bestimmte Mutationen wirklich bedeuten, vieles ist noch experimentell. Die Finanzierung ist schwierig.

Der Einschluss geeigneter Patienten in Studien ist empfehlenswert.

Das nächste Thema war „**Subtypen NET G3 - welche therapeutischen Konsequenzen hat das?**“.

Dr. med. Björn Konukiewitz, Pathologe, Klinikum rechts der Isar, München, erläuterte die neue WHO-Klassifikation der NEN, seit 2017 zunächst gültig für die NEN der Bauchspeicheldrüse (siehe Tabelle 1).

Dr. med. Anja Rinke, Uniklinik Marburg, sprach über die **therapeutischen Konsequenzen**.

Neuroendokrine Karzinome (NEC) werden in der Erstlinie mit Cisplatin + Etoposid bzw. Carboplatin + Etoposid therapiert. Eine Dreifachtherapie mit Hinzunahme von Vincristin oder Paclitaxel bringt keine besseren Ergebnisse, hat aber mehr unerwünschte Wirkungen.

Als Zweitlinientherapie kommt Capecitabin + Temozolomid zum Einsatz oder FOLFOX bzw. FOLFIRI.

Topotecan hat nur bei NEC der Lunge einen Effekt.

In einer Multicenterstudie zur Immuntherapie mit Checkpoint-Hemmern gibt es eine NEC-Kohorte (Untergruppe). Die Mainzer AVENEC-Studie untersucht den Einsatz von Avelumab bei NET G3 und NEC G3.

In der Nordic NEC-Studie zeigte sich, dass der Ki67-Wert und der Allgemeinzustand Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Auch schneiden Pankreas-NEN besser ab als Dickdarm-NEN. NET G3 zeigen ein besseres Überleben als NEC G3.

	gut differenziert			schlecht differenziert
	NET G1	NET G2	NET G3	NEC G3, Großzeller, Kleinzeller
Ki67	<3 %	3<20 %	>20 %	>20 %
Hormon-expression	ja			keine
Somatostatin-Rezeptor-Expression	SSTR 2A		SSTR 2A	keine
mögliche Mutationen	MEN1, ATRX, DAXX, mTOR		ATRX, DAXX	TP53, RB1, kRas

Tab. 1: Neue WHO-Klassifikation 2017 der NEN (zunächst gültig für die NEN der Bauchspeicheldrüse)

Welches die beste Therapie für NET G3 ist, ist noch unklar. Die Chemotherapie mit Temozolomid + Capecitabin ist zu bevorzugen, da sie weniger Nebenwirkungen hat. Auch möglich sind Streptozotocin + 5-FU bei pankreatischen Tumoren oder FOLFOX.

Die Radiorezeptortherapie (PRRT) spricht bei G3 zwar schlechter an als bei G1 und G2, ist aber als Zweitlinientherapie bis zu einem Ki67 < 55 % geeignet, vorausgesetzt es zeigt sich ein kräftiger und homogener Rezeptorbesatz.

Als Nächstes folgte ein Vortrag zu der noch nicht veröffentlichten **„DGVS-Leitlinie für Neuroendokrine Tumore“** durch **Dr. med. Jörg Schrader**, UKE Hamburg. Sechs Arbeitsgruppen haben über 300 Empfehlungen ausgearbeitet, welche in einer Konsensus-Konferenz 11/2016 zusammengefasst wurden.

Hier einige wichtige Punkte:

Diagnostik:

Bei ungewöhnlichem von der Regel abweichendem klinischen Verlauf sollte aus Metastasen eine erneute Probe zur histologischen (feinge-

weblichen) Beurteilung gewonnen werden.

Chromogranin A sollte nicht zum Screening bestimmt werden, ist aber zur Verlaufskontrolle im Rahmen der Nachsorge nützlich (falls es bei der Erstdiagnose erhöht war).

Bei G1 und G2 NET wird eine Somatostatinrezeptor-Bildgebung mittels DOTATOC-PET/CT empfohlen.

Die Nachsorge sollte nach kurativer Resektion (operative Entfernung des Tumors mit Ziel der Heilung) für 10 bis 15 Jahre durchgeführt werden.

Chirurgie:

Metastasen in der Leber sollten operiert werden, wenn sie komplett entfernt werden können, auch bei CUP-Syndrom (unbekannter ursprünglicher Tumor).

Ein Debulking (operative Verkleinerung der Tumormasse) sollte erfolgen, wenn eine Verbesserung lokaler Symptome oder eine Linderung hormoneller Syndrome erreicht werden kann.

Eine Lebertransplantation wäre bei NET G1/G2 mit ausgedehntem Leberbefall eventuell dann zu

erwägen, wenn alle anderen Therapien versagt haben. Große Zurückhaltung wird empfohlen.

Primariusresektion (Entfernung des Ausgangs-Tumors) wird auch bei nicht kurativ entfernbaren Metastasen empfohlen, wenn Beschwerden oder drohende Komplikationen gegeben sind.

Kleine NEN der Bauchspeicheldrüse sollten bei Größe > 2 cm entfernt werden, bei < 2 cm reicht Überwachung aus.

Einsatz von Somatostatin-Analoga (SSA; Spritze alle vier Wochen):

Patienten mit intestinalem NET (im Magen-Darm-Bereich) mit Ki67 < 10 % sollten bei Metastasen oder operativ nicht entfernbarem Tumor SSA erhalten.

Bauchspeicheldrüsen-NET: Bei niedriger bis mittlerer Tumormass sollten SSA eingesetzt werden, wenn der Rezeptorbesatz gut ist; bei hoher Tumormass können sie benutzt werden, stellen aber meist nicht die alleinige Behandlung dar.

PRRT (Radiorezeptor-Therapie) soll bei Fortschreiten der Erkrankung eingesetzt werden, nicht in der Erstlinientherapie.

Bei Dünndarm-NET zunächst SSA, alternativ Interferon alpha, als Zweites PRRT, als Drittes Everolimus.

Bei Bauchspeicheldrüsen-NET bei Ki67 < 10 % als Erstes SSA, dann Streptozotocin + 5-FU, mTOR-Hemmer oder Tyrosinkinase-Hemmer (eventuell PRRT), dann PRRT. Bei Ki67 > 10 % schon in der Erstlinie Streptozotocin + 5-FU, eventuell Temozolomid + Capecitabin.

Um eine möglichst große Praxisnähe zu erreichen, wurden anschließend in Arbeitsgruppen **interdisziplinäre Falldiskussionen** durch-

geführt, wie sie auch im Alltag in den Tumorkonferenzen stattfinden. So konnten im Austausch zwischen den einzelnen Fachrichtungen für die jeweilige Patientensituation günstige Therapiemöglichkeiten gefunden und das Für und Wider abgewogen werden.

Am nächsten Tag wurden die Ergebnisse dem gesamten Plenum vorgestellt.

Danach berichtete **PD Dr. med. Christian Fottner**, Uniklinik Mainz, über **YING(Young investigators NET Germany)-Förderprojekte 2018**.

Hierbei erhalten Nachwuchsmediziner finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte in Grundlagenforschung, Präklinik und Therapie. Durch regelmäßige Treffen werden die Zusammenarbeit untereinander und der Austausch gefördert, wodurch Projekte schnellere Erfolge erzielen können. Einmal im Jahr werden alle wissenschaftlichen Projekte vorgestellt, ein Beratergremium entscheidet, welche aussichtsreich und förderungswürdig sind.

Anschließend gab es wieder **Falldiskussionen über gastrointestinale NET und Lungen-NET**, wobei jeweils ein Pathologe, Chirurg, Internist und Nuklearmediziner seine Sicht des Falles darlegte. Die Zuhörer konnten mittels TED abstimmen, welche Therapieschritte sie für richtig hielten. Es gab eine erstaunliche Vielfalt der Meinungen. Gleichzeitig war es schön zu hören, dass es auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien noch erfolgversprechende Therapiemöglichkeiten gibt.

Am Nachmittag referierte **Prof. Dr. med. Heiner Mönig**, Uniklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, über **Molekular zielgerichtete medizinische Therapien**.

Bei metastasierten NET des Pankreas (pNET, NET der Bauchspeicheldrüse) sind ein mTOR-Hemmer und ein Multikinase-Hemmer zugelassen, welche auf molekularer Ebene in den Stoffwechsel der Tumorzelle eingreifen und so eine Wachstumshemmung bewirken. In der RADIANT-3-Studie wurde ein verlängertes Überleben bis zum Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu Placebo bestätigt. Seit 2016 ist der mTOR-Hemmer Everolimus auch bei G1- und G2-NET ohne Hormonproduktion mit Ursprung im Dünndarm und in der Lunge einsetzbar. Das gilt, wenn diese nicht operiert werden können oder metastasieren, falls die Erkrankung fortschreitet. In der RADIANT-4-Studie hatten sich Vorteile gegenüber Placebo für diese Krankheitsgruppen ergeben. Die Nebenwirkungen, wie z. B. Entzündung der Mundschleimhaut, Müdigkeit, Durchfall, Anstieg von Blutzucker und Blutfetten, lassen sich beherrschen, die Lebensqualität bleibt in der Regel gut. Die Kombination mit bestimmten Medikamenten (z. B. Johanniskraut) sollte vermieden werden, da sich hierdurch der Wirkspiegel von Everolimus verändern kann. Beim zugelassenen Tyrosinkinase-Hemmer können Entzündungen an Handflächen und Fußsohlen auftreten, Fatigue (Müdigkeit), Ergrauen der Haare, Schilddrüsenunterfunktion. Vielversprechend könnte auch die Kombination mit Bevacizumab sein, welches die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor hemmt. Allerdings

zeigte sich im Vergleich von Somatostatin-Analogen + Bevacizumab mit Somatostatin-Analogen + Interferon kein Überlebensvorteil.

Es gibt noch viele offene Fragen, welche in Studien untersucht werden sollten.

Prof. Dr. med. Arndt Vogel, MH Hannover, stellte das Thema **„Medizinische Therapie - Neue Ansätze“** vor.

Zur Immuntherapie bei NEN gibt es im Gegensatz zu anderen Krebsarten, bei denen sie schon erfolgreich eingesetzt wird, noch keine Daten. Geeignete Biomarker, an denen eine solche Therapie angreifen könnte, müssen bei NEN noch gesucht werden.

Bei hoher Mutationsrate können Neo-Antigene in der Tumorzelle gebildet werden, auf die das Immunsystem reagieren kann. Bei NEN ist jedoch meist die Mutationslast gering. Einige Untergruppen könnten interessant sein: POLE-Mutationen, Veränderungen im Mismatch-repair-Gen (Reparatur-Gen für Chromosomenbrüche) oder Mikrosatelliteninstabilität. Eine Kombination mit anderen Therapien (PRRT, TKI, Angiogenese-Hemmer, Virotherapie) bringt möglicherweise bessere Ergebnisse als eine alleinige Immuntherapie. Auch auf diesem Gebiet laufen mehrere Studien.

Die Rolle der **Nuklearmedizin** erläuterte **Prof. Dr. med. Samer Ezziddin**, Uniklinik Homburg/Saar. Bei NEN, welche Somatostatin-Rezeptoren an ihrer Oberfläche ausbilden, kann eine Bildgebung mittels ⁶⁸Gallium-DOTATOC-PET/CT erfolgen. Dieser Marker ist ein Somatostatinrezeptor-Agonist. Um

eine bessere Bildqualität zu ermöglichen, wird an Somatostatinrezeptor-Antagonisten (JR11) geforscht. Diese würden nicht in die Tumorzelle aufgenommen werden, sondern an der Zelloberfläche an mehr Bindungsstellen haften. Vor allem in der Leber können dadurch Herde besser dargestellt werden.

Auch für die Therapie könnten sich Vorteile ergeben: ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-JR11 wird besser in den Tumor aufgenommen und bleibt länger darin wirksam als das bisher verwendete DOTA-TATE (nach präklinischen Studien, also vor der Anwendung am Menschen geprüft). Auch wurde bereits an vier Patienten die Substanz als individueller Heilversuch erfolgreich angewandt. Ob dadurch auch das Überleben verlängert wird, muss noch geprüft werden. Eine amerikanische Studie prüft den Einsatz von ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 bei NET G1/G2.

Eine weitere Verbesserung des Ansprechens könnte durch die Hinzunahme von 5-FU oder Capecitabin als Radiosensitizer erzielt werden. Die Rolle der PRRT wird in Zukunft eher bedeutender werden, in Einzelfällen auch bei NEN G3.

Erfolgreiche Beispiele wurden vorgestellt: Bauchspeicheldrüsen-NEN high grade (Ki67 = 80 %) mit sehr gutem Ansprechen.

NET des Mastdarms (Rektum), G3 niedrig: mit 5x PRRT und 5-FU teilweise Rückbildung. Insgesamt über 6 Jahre 15 Zyklen PRRT jeweils bei Wiederaufflackern der Erkrankung, gut tolerable Nebenwirkungen, immer wieder gute Erfolge.

In einer australischen Studie soll bei Patienten mit NEN G3 und Ki67

< 55 % und gutem Rezeptorbesatz die PRRT mit der Chemotherapie mit Temozolomid + Capecitabine verglichen werden.

Um über die Sinnhaftigkeit der Erweiterung des Therapiespektrums (wann PRRT angewandt werden kann) besser entscheiden zu können, sollten zumindest eine Multi-center Evaluation (Aufzeichnung und Auswertung der Therapien in vielen Zentren), besser noch eine klinische Studie erfolgen.

Dies war ein sehr spannender Kongress. Insbesondere auch der persönliche Austausch unter den NET-Experten führt zu einer besseren Vernetzung sowie engeren Zusammenarbeit in Forschung und Therapie, was allen NEN-Patienten zugutekommt.

Irmgard Babler



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

Jede Spende zugunsten des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. hilft uns weiter und sichert unsere ehrenamtliche Arbeit und unsere Unabhängigkeit.

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

Cyberknife-Bestrahlung von Lebermetastasen eines NET der Bauchspeicheldrüse

Bei mir wurden mehrere große Lebermetastasen (drei davon ca. 6,7 cm groß) durch 12 Chemozyklen (FOLFOX-6-Schema mit Oxaliplatin) innerhalb von 6 Monaten auf ausschließlich 3 nachweisbare ca. 2,7 cm große Metastasen reduziert. Dieses ermöglichte eine Cyberknife-Bestrahlung als vollwertige Alternative zu einer aufwendigen und risikoreichen Leberoperation.

Wie läuft die Cyberknife-Behandlung ab?

Zunächst wurden mir hier am UKSH in Kiel neben den Lebermetastasen sogenannte Goldmarker implantiert. Eine etwas unangenehme Prozedur, da dieses nur unter örtlicher Betäubung auf dem CT-Tisch liegend mit langen Nadeln durchgeführt werden kann. Dabei wird der Stichkanal (es sind mehrere Versuche notwendig) im CT-Bild kontrolliert, bevor die Injektion der Goldmarker gesetzt werden kann. Das ganze Prozedere hat ca. 2,5 Stunden gedauert.

Das Cyberknife-Bestrahlungsverfahren ist technisch hochkomplex. Die radioaktive Bestrahlung geschieht über drei Strahlenquellen, die an einem vollständig im Raum frei beweglichen Roboterarm montiert sind. Jede einzelne Strahlenquelle wird so eingestellt, dass sie in der Regel nicht zur Schädigung menschlichen Gewebes führt. Erst die Winkelstellung der drei Strahlenquellen ermöglicht es, einen Brennpunkt zu bilden, in dem die Energiedichte so groß ist, dass eine Gewebebeeinflussung möglich



Cyberknife-Bestrahlung

wird. Die radioaktive Bestrahlung ist eine kalte Strahlung, das heißt, der Patient bemerkt davon nichts. Die Strahlung wirkt auf die DNA der Zellen und löst den Zelltod und den Gewebeabbau aus.

Der Patient muss während der Behandlung bewegungslos auf der Behandlungsliege ruhen. Die erforderliche größtmögliche Bewegungslosigkeit wird durch eine individuell angepasste Körperschale unterstützt, in die sich der Patient hineinlegt. Da die Leber sich mit der Atmung hebt und senkt, besteht eine Notwendigkeit, die damit einhergehende Tumorverschiebung einzuberechnen. Nur so ist eine 10tel millimetergenaue Bestrahlung möglich. Dazu wird im Vorfeld der Bestrahlung per MRT und CT eine exakte Lagevermessung der Tumore in Bezug auf die gesetzten Goldmarker vorgenommen. Die gewonnenen 3D-Daten dienen dann dem Medizinphysiker dazu, ein Bewegungsprogramm für den Roboterarm zu erstellen.

Die Lagekoordinaten der Lebermetastasen werden vom Cyberknife-System vor Bestrahlungsbeginn durch Ortung der Goldmarker per Röntgenkontrolle am auf der Behandlungsliege liegenden Patienten vorgenommen. Vor der Bestrahlung bekommt der Patient noch eine Weste angezogen, auf der Infrarotsender befestigt sind. Diese dienen dem Cyberknife-System zunächst dazu, den Atemrhythmus zu lernen. Das heißt, das System misst das Heben und Senken des Brustkorbes und kann daraus den Einfluss auf die Tumorverschiebung während der Bestrahlung vorausberechnen. Wichtig dabei ist, dass der Patient ruhig und gleichmäßig atmet. Schon bei einem Räuspern hält das System den Roboterarm an und wartet, bis sich die Atmung normalisiert hat. Die Bestrahlung jeder Lebermetastase hat bei mir 3,5 Stunden gedauert. Wobei die einzelne Bestrahlung nach 2,5 Stunden für ca. 1,5 Stunden unterbrochen wurde, da es mir nicht möglich war, für die gesamte Dauer bewegungslos liegenbleiben zu können.

Die Bestrahlung selbst ist schmerzfrei. Als Nebenwirkung habe ich lediglich am nächsten Tag eine leichte Schläffheit und geringe Übelkeit verspürt. Da zwischen den drei Bestrahlungen aber immer mindestens ein Tag Ruhepause war, ließ sich das gut ertragen.

Im Cyberknife-Zentrum in Güstrow, in dem ich behandelt wurde, wird die Bestrahlung ambulant durchgeführt und man muss sich als Patient

selbst um eine Hotelunterkunft kümmern, wenn man nicht die Strapazen der Heimreisen auf sich nehmen will. Meine Frau und ich hatten ein angenehmes Kurhotel am Insee in Güstrow gewählt und konnten die Behandlung noch mit einem Kurzurlaub und Sightseeing verbinden.

Über den Erfolg der Behandlung werden die in drei Monaten zu erfolgenden MRT-Untersuchungen entscheiden. Es wird sich zeigen, ob die bestrahlten Areale abgebaut wurden und sich neues Lebergewebe ausbreiten konnte.

Vorteile und Einschränkungen von Cyberknife

Nach meiner Einschätzung bietet die Cyberknife-Bestrahlung gegenüber der Leberoperation einen großen Vorteil. Wobei beide Verfahren denselben Zweck verfolgen, nämlich die Metastasen vollständig zu eliminieren. Das Cyberknife-Ver-

fahren ist der Operation überlegen, da die Metastasen örtlich lokal vernichtet werden können, ohne dass – wie bei einer Operation oftmals notwendig – ganze Lebersegmente entfernt werden müssen. Außerdem ist die Bestrahlung gänzlich unblutig und belastet den Patienten nur sehr gering, von den Operations- und Narkoserisiken ganz zu schweigen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es möglich ist, bei erneutem Metastasenbefall an anderer Stelle (ein Wiederbefall an bereits bestrahlter Stelle ist nicht bekannt) die Leber erneut zu bestrahlen. In den meisten Fällen können dazu sogar die vorhandenen Goldmarker wiederverwendet werden.

Die Indikation zur Cyberknife-Bestrahlung ist trotz der großen Vorteile sehr eng gesetzt (nach eigener Recherche werden nur 2–3 % aller Tumore mit dem Cyberknife-Verfahren behandelt). Es lässt sich lediglich mutmaßen, ob die viel

weiter verbreitete Chirurgie und die begrenzte Cyberknife-Kapazität die Entscheidung beeinflussen. Sicher spielen auch rein medizinische Aspekte eine große Rolle, wie Tumorgröße und -lage und die Fähigkeit des Patienten, die Goldmarkerimplantation zu ertragen, allgemeiner Gesundheitszustand, Voroperationen sowie Atmungskontrollfähigkeit des Patienten während der Bestrahlung. Und natürlich handelt es sich um eine Bestrahlung mit möglichen Strahlenfolgen. Auf jeden Fall ist die Cyberknife-Bestrahlung eine weitere beachtenswerte alternative Behandlungsform zu lokal-ablativen Verfahren wie RFA oder Mikrowellenablation sowie zu SIRT, TACE oder Leberoperation metastasierter Tumore.

*M. W.

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



Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V.

NETZWERK *NeT*

Das Netzwerk NeT

Menschen mit der Diagnose **Neuroendokriner Tumor, Neuroendokrines Karzinom, Neuroendokrine Neoplasie, Karzinoid, GEP-NET, Lungen-NET, urogenitale NET, MEN1** oder neuroendokriner **CUP** stehen vor einem Berg von Fragen: Was bedeutet diese Diagnose für mich und mein Leben? Wo kann ich Hilfe finden? Was kann ich selbst tun?

Damit Sie mit diesen und vielen anderen Fragen nicht alleine gelassen werden, haben sich Betroffene und Angehörige zum Netzwerk *NeT* zusam-

mengeschlossen: Hier finden Sie Verständnis, Unterstützung und sehr viel Wissen und Erfahrung. Das Netzwerk *NeT* ist für dieses Krankheitsbild die älteste und größte Selbsthilfegruppe im deutschsprachigen und im europäischen Raum. Im Januar 2000 wurde das Netzwerk *NeT* offiziell gegründet. Es ist rechtlich ein gemeinnütziger eingetragener Verein. Zur fachlichen Unterstützung steht dem Netzwerk *NeT* ein sehr erfahrener medizinisch-wissenschaftlicher Expertenrat zur Seite.

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. • Wörnitzstraße 115a • 90449 Nürnberg
Tel. 0911/25 28 999 • Fax 0911/2 55 22 54 • E-Mail: info@netzwerk-net.de

Neue Datenschutzbestimmungen

Liebe Mitglieder unseres Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.,

am 25. Mai 2018 ist die EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) in Kraft getreten und somit gelten neue Datenschutzbestimmungen bezüglich der Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von personenbezogenen Daten. Selbstverständlich setzen wir diese Regelungen um und passen unsere Prozesse, bei denen personenbezogene Daten betroffen sind, entsprechend an. Dadurch möchten wir, wie bisher auch schon, die uns anvertrauten Daten bestmöglich schützen.

Die DSGVO enthält insbesondere neue Informationspflichten (Art. 13 Abs. 1 und Abs. 2 DSGVO), denen wir hiermit nachkommen:

Das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. verarbeitet als Verantwortlicher im Sinne der DSGVO personenbezogene Daten. Dies betrifft die Verarbeitung aller im Rahmen der Beitrittserklärung aufgenommenen Daten zum Zweck der Anfrage-/Mitgliedschafts-abwicklung und Mitgliederbetreuung für die Verfolgung unserer Vereinsziele. Konkret werden vom Netzwerk NeT folgende personenbezogenen Daten, die Sie uns freiwillig zur Verfügung gestellt haben, gespeichert: Name, Geburtsdatum, postalische Adresse, E-Mail-Adresse, Festnetz- und/oder Mobiltelefonnummer und gegebenenfalls eine Kontoverbindung.

Wir erheben personenbezogene Daten auch über die Anmeldung zu unseren Veranstaltungen anhand von Anmeldekarten und Teilnehmerlisten. Diese Daten dienen uns zu Kommunikations-, Verwaltungs- und Organisationszwecken. Zusätzlich erfassen wir auch Gesundheitsdaten, die Sie uns freiwillig zur Verfügung gestellt haben, entweder per E-Mail, bei Telefonberatungen oder durch Ausfüllen des Patientenfragebogens nach Ihrem Beitritt in unserem Verein sowie durch Teilnehmerlisten bei Regionalgruppentreffen. Diese nutzen wir für die Vorbereitung auf persönliche individuelle Beratungsgespräche sowie eventuell künftig zu Statistikzwecken im Sinne der Forschung. Für statistische Zwecke werden die Daten anonymisiert, sodass eine Rückführung auf die betroffene Person nicht möglich ist.

Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist Art. 6 Abs. 1 lit. b DSGVO. Die Daten werden nur gespeichert und verarbeitet, soweit dies zur Abwicklung des bestehenden oder sich anbahnenden Rechtsverhältnisses zwischen uns und unseren Mitgliedern erforderlich ist. Sofern Sie uns Informationen zu Ihrer Erkrankung/Krankheitsgeschichte zur Verfügung stellen, dient uns Art. 9 Abs. 2 lit. d DSGVO als Rechtsgrundlage, da wir die Daten im Rahmen unserer rechtmäßigen Tätigkeit verarbeiten.

Als weitere Rechtsgrundlage kommt Ihre freiwillige Einwilligung gem. Art. 6 Abs. 1 lit. a DSGVO in Betracht, welche Sie selbstverständlich durch einfache Erklärung uns gegenüber jederzeit widerrufen können.

Gelegentlich kann eine Verarbeitung personenbezogener Daten zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich werden, in diesem Fall wären wir gem. Art. 6 Abs. 1 lit. c DSGVO dazu berechtigt.

Eine Übermittlung Ihrer personenbezogenen Daten an Dritte zu anderen als den im Folgenden aufgeführten Zwecken findet nicht statt. Wir geben Ihre personenbezogenen Daten nur an Dritte weiter, wenn:

- Sie Ihre ausdrückliche Einwilligung gem. Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. a DSGVO dazu erteilt haben,
- die Weitergabe nach Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. f DSGVO zur Geltendmachung, Ausübung oder Verteidigung von Rechtsansprüchen erforderlich ist und kein Grund zur Annahme besteht, dass Sie ein überwiegendes schutzwürdiges Interesse an der Nichtweitergabe Ihrer Daten haben,
- für den Fall, dass für die Weitergabe nach Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. c DSGVO eine gesetzliche Verpflichtung besteht, oder

- dies gesetzlich zulässig und nach Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. b DSGVO für die Abwicklung von Vertragsverhältnissen mit Ihnen erforderlich ist.

Wir speichern Ihre personenbezogenen Daten, solange es zur Erfüllung unserer gesetzlichen und vertraglichen Pflichten erforderlich ist. Nach dem Ende Ihrer Mitgliedschaft löschen wir Ihre Daten im Regelfall frühestens nach 5 Jahren aufgrund bestehender Aufbewahrungspflichten. Sofern wir gesetzlich dazu verpflichtet sind, einige Ihrer Daten länger zu speichern, beispielsweise wegen steuer- oder handelsrechtlicher Verpflichtungen, werden wir diese Daten im Regelfall nach 10 Jahren nach dem Ende Ihrer Mitgliedschaft löschen. Sensible Daten werden, soweit kein Personenbezug mehr erforderlich ist, pseudonymisiert oder anonymisiert.

Zur Verhinderung unberechtigter Zugriffe Dritter auf Ihre personenbezogenen Daten bedienen wir uns geeigneter technischer und organisatorischer Sicherheitsmaßnahmen, um Ihre Daten gegen zufällige oder vorsätzliche Manipulationen, teilweisen oder vollständigen Verlust, Zerstörung oder gegen den unbefugten Zugriff Dritter zu schützen. Wir weisen allerdings darauf hin, dass die Datenübertragung im Internet (z. B. bei der Kommunikation per E-Mail) Sicherheitslücken aufweisen kann. Ein lückenloser Schutz der Daten vor dem Zugriff durch Dritte ist nicht möglich.

Ihnen stehen uns gegenüber gemäß der DSGVO folgende Rechte zu:

- Sie können jederzeit gemäß Art. 15 DSGVO Auskunft über Ihre von uns verarbeiteten personenbezogenen Daten verlangen.
- Sie können gemäß Art. 16 DSGVO unverzüglich die Berichtigung und gemäß Art. 17 DSGVO die Löschung Ihrer bei uns gespeicherten personenbezogenen Daten verlangen;
- Sie können jederzeit unter den Voraussetzungen des Art. 18 DSGVO die Einschränkung der Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten verlangen;
- Sie haben ein Recht auf Datenübertragbarkeit gemäß Art. 20 DSGVO,
- Sie haben gemäß Art. 21 Abs. 1 DSGVO das Recht, aus Gründen, die sich aus Ihrer besonderen Situation ergeben, jederzeit gegen die Verarbeitung Sie betreffender personenbezogener Daten, die aufgrund von Artikel 6. Abs. 1 lit f DSGVO (Datenverarbeitung zur Wahrung eines berechtigten Interesses) erfolgt, Widerspruch einzulegen.
- Sie können gemäß Art. 7 Abs. 3 DSGVO Ihre einmal erteilte Einwilligung jederzeit gegenüber uns widerrufen. Dies hat zur Folge, dass wir die Datenverarbeitung, die auf dieser Einwilligung beruhte, für die Zukunft nicht mehr fortführen dürfen;
- Sie können sich gemäß Art. 77 DSGVO bei einer Aufsichtsbehörde beschweren.

Sie können diese Rechte uns gegenüber jederzeit geltend machen, z. B. per Mail an info@netzwerk-net.de.

Wir versprechen Ihnen selbstverständlich auch weiterhin – wie auch schon bisher von uns praktiziert – einen sehr sorgsamem Umgang mit Ihren Daten und werden Sie auch weiterhin regelmäßig auf postalischem und elektronischem Weg mit Neuigkeiten und aktuellen Informationen rund um NET versorgen, sofern Sie der Zusendung dieser Informationen nicht widersprechen.

Weitere Informationen zu den aktuellen Datenschutzbestimmungen finden Sie hier:

<https://www.datenschutz-grundverordnung.eu/>

<https://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de/wp-content/uploads/2018/03/OH-Datenschutz-im-Verein-nach-der-DSGVO.pdf>

VORSCHAU

Für die nächste Ausgabe sind folgende Beiträge vorgesehen:

- **Fachartikel zu den Vorträgen und Workshops beim 15. Überregionalen Neuroendokrinen Tumortag 2018 in Würzburg**
- **weitere Fachbeiträge zu wichtigen Themen, voraussichtlich u. a. Neuroendokrine Neoplasien aus der Sicht der Pathologie Epigenetik – Schnittstelle zwischen Erbgut und Umwelt**
- **Fortsetzung des Artikels zur 15. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS)**
- **weitere Berichte von medizinischen Fachkongressen**

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 30/2018 ist der
10. Oktober 2018**

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): _____

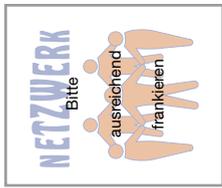
Geldinstitut: _____

Datum: _____

Unterschrift(en): _____

Zum Schutz Ihrer persönlichen Daten empfehlen wir, diese Beitrittserklärung im verschlossenen Briefumschlag zu versenden.

Notizen:



Absender:

Name, Vorname

Straße, Hs.-Nr.

PLZ, Ort

Telefon-Nr.

Rückantwort

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

Wir weisen Sie darauf hin, dass Ihre o.g. Daten vom Netzwerk NeT e. V. unter Berücksichtigung des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) für vereinsinterne Zwecke der Mitgliederverwaltung und bei Angabe der Mailadresse für den Mailverteiler gespeichert und verarbeitet werden. Die vertrauliche Behandlung der Daten wird zugesichert. Ihre Einwilligung können Sie jederzeit schriftlich und ohne Angabe von Gründen unter info@netzwerk-net.de widerrufen. Eine Weitergabe Ihrer persönlichen Daten an Dritte erfolgt nicht.

Weitere Informationen zu unserem Umgang mit personenbezogenen Daten finden Sie auf unserer Homepage www.netzwerk-net.de unter dem Menüpunkt „Datenschutz“.



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



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

