

Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren

Anja Rinke und Rudolf Arnold, Marburg

Neuroendokrine Tumoren sind selten. Ihre Inzidenz nimmt aber seit etwa drei Jahrzehnten zu. Die Tumoren können entweder mit einem charakteristischen klinischen Syndrom einhergehen oder klinisch „stumm“ sein. Dann fallen sie durch ein verdrängendes Tumorwachstum oder als Zufallsbefunde auf. Die bildgebende Diagnostik umfasst Ultraschall, CT, MRT, die Somatostatinrezeptorzintigraphie und PET-Untersuchungen unter Verwendung spezieller Tracer wie ⁶⁸Gallium. Die Säulen der Therapie sind die Kontrolle der Symptome durch den Hormonexzess und die Kontrolle des Tumorwachstums. Für die Symptomkontrolle sind heute Somatostatinanaloga unverzichtbar. Die Chirurgie, die Biotherapie, die molekular-zielgerichtete Therapie, ablativ Verfahren, die Chemotherapie sowie die Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT) sind sich in der Regel ergänzende Pfeiler der antiproliferativen Therapie. Von verschiedenen Fachgesellschaften publizierte Leitlinien haben hilfreiche Algorithmen publiziert, wie man sich bei der Fülle unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten im Einzelfall verhalten kann.

Arzneimitteltherapie 2014;32:2–13.

Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind seltene Tumoren, deren Inzidenz und Prävalenz in den letzten Jahrzehnten allerdings kontinuierlich gestiegen ist [45]. Die Gründe hierfür sind unklar: NET werden heute bei Untersuchungen öfters in Betracht gezogen und von Pathologen häufiger diagnostiziert. Darüber hinaus dürfte ein allgemeiner Anstieg ihrer Inzidenz vorliegen. Die Gesamtinzidenz in der Bevölkerung liegt bei etwa 5,3 Erkrankungen pro 100 000 Personen und Jahr [59], schwankt aber, abhängig vom Sitz des Primärtumors, beträchtlich: 0,86/100 000/Jahr für NET des Rektums und 0,32/100 000/Jahr für NET des Pankreas.

Definition

Die Nomenklatur der NET war in den letzten Jahrzehnten einem ständigen Wandel unterworfen. Siegfried Oberndorfer prägte 1907 den Begriff „Karzinoid“, um das karzinomähnliche Wachstum der von ihm im Dünndarm entdeckten Tumoren zu charakterisieren [34]. Als „Karzinoide“ sollten heute allerdings nur noch solche NET bezeichnet werden, die ihren Ursprung in der Lunge, Thymus und im Magen-Darm-Trakt (Magen-, Appendix-, Rektumkarzinoide) haben, nicht aber solche des Pankreas. Der Oberbegriff für diese Tumoren ist der Terminus „neuroendokrine Neoplasie“ (NEN). Hochdifferenzierte Tumoren bezeichnet man als „neuroendokrine Tumoren“ (NET). Das gilt auch dann, wenn sie metastasiert sind. Niedrig differenzierte Tumoren werden als „neuroendokrine Karzinome“ (NEC) bezeichnet.

Pathohistologisch haben NEN einen gemeinsamen Phänotyp: sie lassen sich immunhistologisch mit pan-neuroendokrinen Markern wie Chromogranin A und Synaptophysin anfärben, ohne dass damit ausgesagt wird, dass sie embryologisch aus der Neuralleiste abstammen. NEN entwickeln sich aus vom Mesoderm abstammenden Stammzellen.

NEN können an verschiedenen anatomischen Stellen des gastro-entero-pankreatischen Systems, der Lunge, des Thymus und selten auch an anderen Stellen (Mamma, Niere, Prostata, Leber) entstehen, haben je nach Entstehungsort eine unterschiedliche Biologie und immer ein malignes Potenzial. Das wurde in der Vergangenheit oft nicht berücksichtigt, wenn die Wirkung neuer Arzneimittel evaluiert werden sollte. Wegen ihrer niedrigen Inzidenz und Prävalenz wurden oft NEN unterschiedlicher Herkunft in eine Therapiestudie eingeschlossen. Das hatte zur Folge, dass die Aussagekraft solcher Studien für den Stellenwert einer bestimmten Therapie (z. B. Chemotherapie) begrenzt war.

Einstufung und Klassifizierung

Die jüngste WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2010 berücksichtigt die unterschiedliche Biologie der NEN und unterteilt sie in NET G1, NET G2 und NET/NEC G3 [45–47]. Dieses

Prof. Dr. med. Rudolf Arnold, Dr. med. Anja Rinke, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Anneliese-Pohl-Krebszentrum Marburg, Comprehensive Cancer Center, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, E-Mail: arnoldr@mail.uni-marburg.de

Grading orientiert sich am Proliferationsverhalten der Tumoren:

- G1-Tumoren sind sehr niedrig proliferativ, immer gut differenziert und weisen einen Ki-67-Index (Zellteilungsmarker) von $\leq 2\%$ auf.
- G2-Tumoren sind auch gut differenziert, weisen aber eine höhere Proliferation auf, sichtbar an einem Ki-67-Index von 2 bis 20%.
- G3-NET sind hoch proliferativ mit einem Ki-67-Index von $> 20\%$. Sie können trotzdem noch gut differenziert sein. In diesem Fall trifft die Bezeichnung NET zu. Sind sie aber schlecht differenziert und klein- oder großzellig, spricht man von NEC (neuroendokrines Karzinom). NEC G3 haben fast immer eine sehr schlechte Prognose.

Das Grading von NEN ist von erheblicher prognostischer Bedeutung. So leben Patienten mit G1-Tumoren länger als solche mit G2- und G3-Tumoren [35]. Patienten mit G3-Tumoren profitieren in der Regel von einer Chemotherapie, Patienten mit G1-Tumoren nicht. Das Grading ist somit auch bezüglich einer zu wählenden Therapiestrategie von großer Bedeutung.

Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) hat darüber hinaus für NEN, die aus dem gastrointestinalen Bereich oder aus dem Pankreas stammen, eine TNM-Klassifikation (Staging) vorgeschlagen [46, 47]. Sie basiert auf bildgebenden Verfahren (Ultraschall, CT, MRT, ^{68}Ga -DOTA-TOC/-NOC/-TATE-PET, Endoskopie, endoskopischem US) oder dem operativen Befund, ergänzt durch die Bestimmung von Biomarkern wie Chromogranin A. Auch das Tumor-Staging beeinflusst das Überleben und die Wahl einer geplanten Therapie [35].

Die neuesten Leitlinien für die Therapie neuroendokriner Tumoren (ENETS, ESMO, NANETS) berücksichtigen die unterschiedliche Biologie der NEN. Entsprechend wurden für die Tumoren je nach Herkunftsort gesonderte Therapieleitlinien vorgeschlagen, die auf dem Grading und Staging des jeweiligen Tumors beruhen und an denen sich die nachfolgenden Aussagen zur Therapie neuroendokriner Tumoren orientieren.

Allgemeine Charakteristika neuroendokriner Tumoren

Alle NEN haben ein malignes Potenzial, das in der Regel von der Primärtumorgröße abhängt. Tumoren < 2 cm sind in aller Regel gutartig. Eine Ausnahme stellen duodenale Gastrinome und NET des distalen Jejunum und Ileum dar,

Tab. 1. Klassifikation neuroendokriner Tumoren

Lokalisation	Häufigkeit	Funktionelle Aktivität	Leitsymptome
Intestinaltrakt	ca. 50 % aller NEN		
• Magen		Nein*	
• Duodenum		Ja/Nein	Zollinger-Ellison-Syndrom: Refluxkrankheit, Peptische Ulzera, Diarrhö
• Jejunum		Ja/Nein	Karzinoid-Syndrom: Flush, Diarrhö, Schwitzen, Karzinoid-Herzkrankung
• Ileum		Ja/Nein	
• Kolon		Nein	
• Rektum		Nein	
Pankreas	ca. 30 % aller GEP-NET		
• Insulinom		Ja	Whipple-Trias: Symptome der Neuro-Hypoglykämie, niedriger Blutzucker, Besserung nach Glucosezufuhr
• Glukagonom		Ja/Nein	Nekrolytisches migratorisches Erythem, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust
• PPom		Nein	
VIPom		Ja/Nein	Verner-Morrison-Syndrom: Exzessive Diarrhöen, Hypokaliämie, Hypochlorhydrie
Gastrinom		Ja	Zollinger-Ellison-Syndrom: Peptische Ulzera, Refluxkrankheit, Diarrhöen, Hypergastrinämie, Säurehypersekretion
Somatostatinom		Nein**	
CRHom/ ACTHom		Ja	Ektopes Cushing-Syndrom
GHRHom/ GRFom		Ja	Ektopes Akromegalie-Syndrom
Calcitoninom		Ja/Nein	
Neurotensinom		Nein	
Parathomone related peptide secreting tumor		Ja	Hypercalcämie-Symptome wie bei Hyperparathyreoidismus

* Die NET des Magens, Kolon, Rektum sowie der Appendix gehen in der Regel nicht mit einem klinischen Syndrom einher. Auch 70% der NET des Jejunums und des Ileums sind funktionell inaktiv und unterscheiden sich histologisch und immunhistologisch nicht von den an gleicher Stelle gelegenen, mit einem Karzinoid Syndrom einhergehenden Varianten.

** Ob es ein Somatostatinom-Syndrom gibt, wird von Experten heute bestritten.

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin); CRH: Corticotropin releasing hormone (Corticoliberin); GEP: gastroenteropankreatisch; GHRH: Growth hormone releasing hormone (Somatoliberin); GRF: Growth hormone releasing factor; PP: pankreatisches Polypeptid; VIP: vasoaktives intestinales Peptid

die bereits bei einer Größe von wenigen Millimetern mit Lymphknotenmetastasen einhergehen können.

NEN können funktionell aktiv, das heißt mit einer Hormonsymptomatik einhergehend, oder funktionell inaktiv sein. Die funktionell aktiven Tumoren und ihre Leitsymptome sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Die meisten funktionell aktiven NEN sind maligne, haben große Primärtumoren oder metastasieren früh. Eine Ausnahme bilden die Insulinome. Von diesen sind etwa 95 % gutartig und klein. Nur bei 5% der mit Hypoglykämien einhergehenden Insulinome handelt es sich um maligne Tumoren. Sie sind viel größer als ihre gutartigen Varianten und können mit regionalen und Fernmetastasen (Leber) einhergehen.

NET, vor allem G1-Tumoren, wachsen in der Regel sehr langsam. Nach WHO (World health organization) oder RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kann

zwar eine signifikante Zunahme des Wachstums schon innerhalb von drei Monaten nachweisbar sein, in anderen Fällen geht das Wachstum viel langsamer vor sich [48]. Wie nicht anders zu erwarten, haben Patienten mit einem spontan langsam wachsenden Tumor eine bessere Prognose als solche mit einem schneller wachsenden Tumor. Das langsame Wachstum erklärt, warum viele NET nicht oder nur ungenügend auf eine Chemotherapie ansprechen.

90% der NET weisen Rezeptoren für Somatostatin auf, insbesondere für die Subtypen 2a und 5. Somatostatin-Rezeptoren lassen sich mittels Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und neuerdings mittels ⁶⁸Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachweisen. Das hat auch eine therapeutische Relevanz, auf der die Biotherapie mit Somatostatin-Analoga und die Radiorezeptortherapie mit Gallium- oder Lutetium-markierten Somatostatin-Analoga beruht.

Klinische Erscheinungsbilder neuroendokriner Tumoren

Die Symptome funktionell aktiver NEN sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Sie sind Folge der unkontrollierten Freisetzung der im Primärtumor oder in dessen Metastasen gebildeten Hormone.

Man spricht dann von einem Insulinom oder einem Gastrinom (**Tab. 1**), wenn das entsprechende klinische Syndrom vorliegt. Beim Insulinom sind dies Symptome der spontanen Neurohypoglykämie, die sich auf Glucosezufuhr hin bessern. Beim Gastrinom umfassen die Symptome gastroduodenale Ulzera und wässrige Diarrhöen als Folge der Säurehypersekretion. Zusätzlich zum vorliegenden Symptomkomplex muss der vom Chirurgen gefundene und vom Pathologen aufgearbeitete Tumor Insulin beziehungsweise Gastrin enthalten.

Funktionell inaktive NEN lassen sich pathohistologisch nicht von funktionell aktiven NEN unterscheiden. Sie können ebenfalls Hormone enthalten, setzen diese aber nicht frei. Oder aber die freigesetzten Hormone oder Peptide verursachen kein klinisches Bild. Das gilt für pankreatisches Polypeptid, Chromogranin A und seine Spaltprodukte, für Neuron-spezifische Enolase und andere Peptide. Funktionell inaktive NEN können sogar Insulin oder Gastrin enthalten. Man sollte solche Tumoren dann aber nicht als Insulinome oder Gastrinome bezeichnen, sondern diese Begriffe ihren mit funktioneller Aktivität einhergehenden Varianten vorbehalten. Funktionell inaktive NEN sind häufig Zufallsbefunde und werden durch bildgebende oder endoskopische Maßnahmen, die aufgrund anderer Indikation durchgeführt werden, entdeckt. Sie können aber zu Symptomen führen, wenn sie wachsen und Strukturen im Gastrointestinaltrakt beeinträchtigen. Am häufigsten sind Abdominalschmerzen, gelegentlich auch einmal ein Verschlussikterus. Funktionell inaktive NEN des Jejunums oder des Ileums führen nicht selten zu intermittierenden Bauchschmerzen, meist im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme. Diese Symptome sind entweder Folge einer zunehmenden Lumenobstruktion des Dünndarms oder Folge einer „desmoplastischen Reaktion“ des Mesenteriums. Darunter versteht man eine Bindegewebsvermehrung im Bereich der Mesenterialwurzel, bedingt durch Sekretionsprodukte des Tumors oder dessen Lymphknotenmetastasen. In die Bindegewebsvermehrung werden Gefäße, die den Darm versorgen, einbezogen. Während des Nahrungstransports reicht die Blutversorgung des entsprechenden Darmabschnitts nicht mehr aus, und es resultieren daraus Schmerzen. Wird ein Patient zu einem solchen Zeitpunkt operiert, meist unter den Zeichen des akuten Abdomens, findet der Chirurg einen bläulich-livide verfärbten Darm. Leider ergeben die körperliche Untersuchung sowie bildgebende Maßnahmen einschließlich CT und MRT in der Frühphase der Erkrankung häufig keinen wegweisenden Befund. Solche Patienten werden dann oft jahrelang unter der Fehldiagnose „funktionelle Magendarmerkrankung“ oder „irritables Darmsyndrom“ geführt. In anderen Fällen führen Leberrundherde, die im Rahmen einer US- oder CT-Untersuchung aus anderer Indikation entdeckt werden, zur Diagnose.

Glossar

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CT	Computertomographie
CRH	Corticotropin releasing hormone
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DOTA-NOC	DOTA-[Nal3]-Octreotid
DOTA-TATE	DOTA-[Tyr3, Thr8]-Octreotid
DOTA-TOC	DOTA-[Tyr3]-Octreotid
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
FU	Fluorouracil
GRF	Growth hormone releasing factor
GHRH	Growth hormone releasing hormone
IFN	Interferon
MRT	Magnetresonanztomographie
mTor	Mammalian target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NANETS	Northern American Neuroendocrine Tumor Society
PRRT	Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie
PDGF	Platelet-derived growth factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
sstr	Somatostatin-Rezeptor
TAE	Transarterielle Embolisation
TACE	Trans-arterielle perkutane Chemo-Embolisation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIP	Vasoaktives Intestinalpeptid

Bei funktionell aktiven Tumoren zwingt das klinische Bild zur weiteren Abklärung. Diese besteht aus der biochemi-

Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Bei funktionell aktiven Tumoren zwingt das klinische Bild zur weiteren Abklärung. Diese besteht aus der biochemi-

schen Diagnostik, der Tumorlokalisation sowie der histologischen Sicherung der Diagnose.

Die wichtigsten *biochemischen* Maßnahmen umfassen bei Verdacht auf Insulinom den über 72 Stunden oder bis zum Nachweis einer Hypoglykämie gehenden Fastentest. Die Hypoglykämie führt zur Neuroglukopenie, deren Symptome sich nach Glucosezufuhr wieder zurückbilden (Whipple-Trias: Hypoglykämie → Symptome der Neuroglukopenie → Verschwinden nach Glucosegabe). Bei Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom) ist der Nachweis der Säurehypersekretion bei gleichzeitig bestehender Hypergastrinämie zwingend, da eine Hypergastrinämie viel häufiger bei einer Achlorhydrie zum Beispiel im Rahmen einer Typ-A-Gastritis vorkommt. Da quantitative Säurebestimmungen heute nicht mehr durchgeführt werden, muss alternativ der pH-Wert im Magensaft bestimmt werden. Er liegt bei einem Gastrinom immer bei <2 , bei der Achlorhydrie bei >3 . Durch intravenöse Applikation von Sekretin lässt sich ein unmittelbar auf die Sekretion folgende Anstieg des Serumgastrins provozieren [40]. Bei anderen Ursachen der Hypergastrinämie fällt dagegen das Gastrin nach Sekretiongabe in der Regel ab. Der Test ist aber nicht spezifisch und kann falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse liefern. Er ist bei Patienten mit typischem klinischem Bild, saurem Magen-pH und deutlich erhöhten Gastrinspiegeln, die auch nach Absetzen von Protonenpumpenblocker persistieren, häufig verzichtbar [40]. Allerdings kann das Absetzen der Protonenpumpenhemmer für den Patienten schwerwiegende Folgen haben bis hin zur Ulkuserforation, wenn nicht gleichzeitig hoch dosiert H_2 -Blocker verabreicht werden. Will man den Sekretintest dennoch durchführen, beispielsweise bei nur mäßig erhöhten Gastrinspiegeln, sollten Protonenpumpenhemmer etwa vier Wochen lang abgesetzt sein und gegen kurz wirksame Histamin- H_2 -Blocker in hoher Dosierung ausgetauscht werden. Letztere sind am Abend vor den geplanten Untersuchungen (Messung des Magen-pH, Sekretintest mit Gastrinbestimmungen) abzusetzen.

Beim Karzinoid-Syndrom führt die Messung der 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure, dem Abbauprodukt des Markerhormons Serotonin, im 24-Stunden-Sammelurin zur Diagnose. Bei den übrigen funktionell aktiven Tumoren genügt der Nachweis der Erhöhung des jeweiligen für die Symptomatik verantwortlichen Hormons: VIP (vasoaktives Intestinalpeptid) beim Verner-Morrison-Syndrom, Glucagon beim Glukagonom-Syndrom. Ein bei fast allen NET erhöhter Tumormarker ist das Plasma-Chromogranin A. Es korreliert mit der Tumormasse und eignet sich so zur Verlaufskontrolle.

Die Lokalisationsdiagnostik beruht auf den allgemein bekannten Maßnahmen zur Tumorlokalisation und umfasst den Routine-Ultraschall, endoskopische Untersuchungen, Kontrastmittel-verstärktes CT, MRT- und PET-Untersuchungen. Letztere werden heute unter Verwendung des Tracer $^{68}\text{Gallium}$ ($^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC/-NOC) durchgeführt. Das $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC-PET ersetzt zunehmend die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie. Beide bildgebenden Maßnahmen beruhen auf dem Besatz der Zelloberfläche von NEN mit Somatostatin-Rezeptoren. Besonders die Subtypen 2a und 5 sind auf den meisten Tumoren exprimiert. Die $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-TOC-PET ist wesentlich sensitiver als die

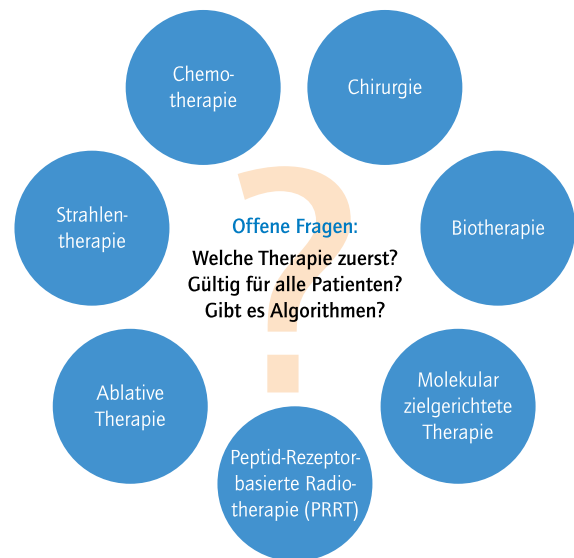


Abb. 1. Therapieprinzipien bei neuroendokrinen Tumoren

Szintigraphie [58] und erlaubt durch die Kombination mit der CT die genaue Lokalisation einer Mehranreicherung. Bei NEN des Pankreas, des Magens und des Rektums kommt zusätzlich der endoskopische Ultraschall zur Anwendung, weil er die empfindlichste Methode zur Erfassung der Tumorfunktion in tiefere Wandschichten darstellt und beispielsweise Pankreastumoren ab einer Größe von 2 mm erfassen kann. Das ist vor allem bei sehr kleinen Insulinomen von Bedeutung.

Die Diagnose wird gesichert durch den Pathologen. Am Operationspräparat oder an Ultraschall- bzw. CT-gesteuert entnommenen Gewebeproben kann er die Artdiagnose (neuroendokrin/nicht neuroendokrin) festlegen. Hierzu dient die Färbung mit den neuroendokrinen Markern Synaptophysin und Chromogranin A. Er erkennt, ob es sich um einen gut differenzierten oder schlecht differenzierten Tumor handelt und bedient sich dabei zur Festlegung des Gradings der immunhistologischen Ki-67-Färbung. Damit ist eine Aussage zur Proliferationsaktivität des Tumors möglich. Schließlich wird der Pathologe immunhistologische Hormonfärbungen vornehmen, um bei Verdacht auf Insulinom, Gastrinom oder auf Serotoninproduktion durch die jeweiligen Färbungen die klinische Diagnose zu erhärten. Bei unbekanntem Primarius können Spezialfärbungen zudem Hinweise auf dessen Sitz geben.

Therapie neuroendokriner Tumoren

NEN-Patienten werden von Vertretern verschiedener medizinischer Subdisziplinen betreut: Chirurgen, Nuklearmedizinern, Gastroenterologen, Endokrinologen, Onkologen. Da das Spektrum therapeutischer Maßnahmen weit gefächert ist (Abb. 1) und die Evidenz für bestimmte therapeutische Maßnahmen aufgrund vielfach fehlender prospektiver und kontrollierter Studien gering ist, sollten Patienten mit NEN bevorzugt in Zentren behandelt werden, die über eine hohe Kompetenz auf dem Gebiet der NEN verfügen. Die European Neuroendocrine Tumor Society hat vor vier Jahren ein Exzellenzprogramm mit dem Ziel der Zertifizierung solcher europäischer Zentren begonnen, die sich nach-

prüfbar durch eine hohe klinische und wissenschaftliche Kompetenz auf dem Gebiet der NEN auszeichnen. So müssen diese in der Regel an überregionalen Krankenhäusern angesiedelten Zentren beispielsweise darlegen, dass alle NEN-Patienten in interdisziplinär besetzten Tumorboards besprochen werden, dass diagnostische und therapeutische Algorithmen vorliegen und eingehalten werden, dass die pathohistologische Gewebsaufbereitung leitliniengerecht erfolgt, und dass jährlich eine definierte Mindestanzahl an neuen Patienten in einem solchen Exzellenz-Zentrum behandelt wird. Die Zentren werden auf der ENETS-Website geführt (www.enets.org/excellence.html).

Chirurgische Therapie

Die Operation ist das einzige Verfahren, das einen NEN-Patienten heilen kann. Daher sollte stets als erstes überprüft werden, ob eine Operation mit kurativer Intention infrage kommt. Aber auch in palliativer Intention spielt die Chirurgie im Sinne des Tumordebülking oder der Primärtumorsektion zur Vermeidung von Komplikationen (z. B. Ileusprophylaxe) eine wichtige Rolle.

Die Größe des Primärtumors stellt ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Art der operativen Therapie dar. Das gilt besonders für NET des Magens und des Rektums („Karzinoide“). Bis zu einer Größe von 1 cm genügt die endoskopische Entfernung. Bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm Größe sollte vor der endoskopischen Entfernung eine endoskopische Ultraschalluntersuchung mit der Frage der Tiefeninfiltration und möglicher Vergrößerungen regionärer Lymphknoten erfolgen. Tumoren, die die Muscularis infiltrieren, und solche mit verdächtigen Lymphknoten sollten operiert werden. Im Bereich des Pankreas gilt ein Primärtumor < 2 cm in der Regel als benigne. Nur 6% dieser Tumoren sind maligne [6]. Ob Tumoren < 2 cm operiert werden sollten oder ob auch eine engmaschige Beobachtung gerechtfertigt ist, wird oft diskutiert und muss im Einzelfall entschieden werden [4, 5]. Im Gegensatz dazu gilt die Resektion des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten bei Tumoren mit Sitz im Ileum (mit und ohne Karzinoid-Syndrom) grundsätzlich als indiziert, selbst dann, wenn bereits mehrere kurativ nicht mehr resezierbare Lebermetastasen vorliegen [1, 19, 32, 49]. Im unteren Dünndarm können bereits Tumoren von wenigen Millimeter Größe zu Metastasen geführt haben. Daher muss bei solchen, beispielsweise bei Tumoren, die im Rahmen einer Screening-Koloskopie gefundenen wurden, immer eine onkologische Resektion mit Sanierung des regionalen Lymphabflussgebiets erfolgen. Dies verbessert nicht nur das Gesamtüberleben, sondern beugt einer desmoplastischen Reaktion des Mesenteriums mit Umscheidung der den Darm versorgenden Gefäße und einer Darmobstruktion vor.

In der metastasierten Situation gelten als Indikationen für eine palliative Chirurgie eine medikamentös nicht ausreichende Kontrolle des endokrinen Syndroms (Insulinom, VIPom, Karzinoid-Syndrom) und Debülking-Strategien, wenn damit 90% des Tumolvolumens entfernt werden können.

Neuroendokrine Tumoren der Appendix bis zu einer Größe von 1 cm sind mit einer einfachen Appendektomie ausreichend behandelt. Bei Tumoren > 2 cm sollte grundsätzlich

eine rechtsseitige Hemikolektomie mit Lymphknotenresektion erfolgen. Im Bereich zwischen 1 und 2 cm ist meist eine einfache Appendektomie ausreichend; eine Ausnahme bilden solche, die in das Mesenteriolum der Appendix infiltrieren. Hier ist wegen der Gefahr einer bereits erfolgten Absiedelung in regionale Lymphknoten eine rechtsseitige Hemikolektomie angezeigt.

Lokal ablative Maßnahmen

Sie umfassen verschiedene Maßnahmen wie die Radiofrequenzablation oder Laserablation weniger kleiner Lebermetastasen, die Embolisation von Lebermetastasen mit (TACE) und ohne (TAE) Beifügung eines Chemotherapeutikums und als jüngste Entwicklung die „selektive interne Radiotherapie“ (SIRT). Die Radiofrequenzablation wird oft im Zusammenhang mit einer Debülking-Operation eingesetzt, wenn nach einer rechts- oder linksseitigen Hemihepatektomie im verbleibenden Leberlappen noch wenige kleine Metastasen vorhanden sind. SIRT ist eine nuklearmedizinische Therapie, die auf dem Einbringen von „Mikrosphären“, also kleinen mit ⁹⁰Yttrium beladenen Kügelchen, in tumornahe Äste der Arteria hepatica beruht. Am meisten Erfahrungen bestehen mit der TACE bzw. TAE, die beide eine günstige Wirkung hinsichtlich Symptom- und Tumorkontrolle aufweisen. Bis jetzt liegen keine Untersuchungen vor, die SIRT und Embolisation miteinander verglichen haben. Beide scheinen aber etwa gleich wirksam zu sein.

Medikamentöse Therapie

Diese umfasst die in **Abbildung 1** dargestellten Therapiealternativen, also Biotherapie, Molekular zielgerichtete Therapie und Chemotherapie.

Biotherapie: Somatostatin-Analoga

Unter Biotherapie versteht man eine Therapie mit Somatostatin-Analoga, insbesondere Octreotid, Lanreotid und Pasireotid, sowie mit Interferon alfa.

Somatostatin ist ein 1974 im Hypothalamus nachgewiesenes natives inhibitorisches Peptidhormon [8]. Das dort freigesetzte Hormon gelangt über ein Portalsystem zur Hypophyse und hemmt hier die Freisetzung von Hormonen. Somatostatin produzierende Zellen kommen aber auch an vielen anderen Stellen des Organismus, insbesondere im Gastrointestinaltrakt vor. Somatostatin hemmt auf autokrinen Wege sowohl die endokrine als auch die exokrine Sekretion benachbarter Zellen. Es beeinflusst die intestinale Motilität und die Motilität der Gallenblase. Das in den Zellen gebildete Prosomatostatin wird durch gewebsspezifische Degradation in das aus 14 Aminosäuren bestehende Somatostatin 14 und das aus 28 Aminosäuren bestehende Somatostatin 28 gespalten [25]. Experimentell konnte weiter gezeigt werden, dass Somatostatin auch das Tumorwachstum durch Hemmung der Zellproliferation und der Angiogenese sowie durch Induktion von Apoptose beeinflussen kann [2, 25, 55].

Um seine Wirkung zu entfalten, muss Somatostatin zunächst an spezifische Somatostatin-Rezeptoren gebunden werden. Es gibt fünf Somatostatin-Rezeptoren (sstr1–5), die man auf normalem menschlichem Gewebe findet [7, 23, 55, 56]. In endokrinen Organen und endokrinen Tumoren

finden sich überwiegend die Subtypen sstr2 und sstr5 [2, 7, 23, 55]. Auf menschlichem Gewebe findet sich der Subtyp sstr2a [55]. Durch Bindung von Somatostatin an seinen Rezeptor wird eine Rezeptorspezifische Signaltransduktion aktiviert.

Synthetische Derivate. Da die nativen Somatostatin-Analoga durch raschen enzymatischen Abbau nur eine Halbwertszeit von <3 Minuten haben, wurden für den therapeutischen Einsatz synthetische Derivate mit längerer Halbwertszeit entwickelt: Octreotid, Lanreotid sowie Pasireotid. Octreotid liegt in einer subkutan applizierbaren „intermediate-release“- (Dosierung: 3-mal 50 bis 3-mal 200 µg s. c. pro Tag; Sandostatin®) und in einer intramuskulär applizierbaren „long-acting“(LAR)-Form vor (Dosierung: 10 bis 30 mg i. m. alle 28 Tage; Sandostatin® LAR®) [50]. Die LAR-Form wurde durch Bindung des aus nur 8 Aminosäuren bestehenden Somatostatin-Analogons Octreotid an spezielle Polymere erreicht und weist eine Wirkdauer von vier Wochen auf. Auch Lanreotid liegt in einer „extended release formulati-on“ vor, die über 28 Tage wirksam und als Somatuline Autogel® im Handel ist (Dosierung: 60 bis 120 mg alle 28 Tage) [52]. Octreotid und Lanreotid binden bevorzugt an den Rezeptor sstr2 und mit geringerer Affinität an sstr5. Octreotid und Lanreotid sind nach bisherigen Erfahrungen gleich wirksam. Pasireotid (Som230) ist dagegen ein Multirezeptoranalogue und bindet mit hoher Affinität an sstr1, 2, 3 und 5. Im Vergleich mit Octreotid bindet es 2,5-mal schwächer an sstr2 [51]. Ob Pasireotid eine stärkere symptomatische und auch antiproliferative Wirkung hat, wird derzeit in mehreren Studien untersucht.

Octreotid ist zugelassen für die Behandlung der Symptome beim Karzinoid-Syndrom (Durchfälle, Flush), der Durchfälle bei VIPom, der Hauterscheinungen beim Glukagonom sowie bei der Akromegalie. Lanreotid ist in Europa, nicht den USA, zugelassen zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, also ähnlich wie Octreotid. Pasireotid ist bislang nur zur Therapie des zentralen Cushing-Syndroms zugelassen [50–52].

Für die symptomatische Behandlung neuroendokriner Tumoren stehen also hoch wirksame und zugleich nebenwirkungsarme, allerdings nur intramuskulär (Octreotid LAR®) bzw. tief subkutan (Somatuline Autogel®) applizierbare Substanzen zur Verfügung. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten sind sie die wirksamsten Arzneistoffe zur Behandlung des Flush und der Diarrhöen beim Karzinoid-Syndrom, der Durchfälle bei VIPom (Werner-Morrison-Syndrom) und des migratorischen nekrolytischen Erythems beim Glukagonom [27]. Für die Prophylaxe und Behandlung der Karzinoid-Krise, die besonders bei der Einleitung einer Narkose oder bei der Manipulation während der chirurgischen Tumorentfernung auftreten kann, sind Somatostatin-Analoga unverzichtbar. Zur Therapie der Ulkuskrankheit und der sekretorischen Diarrhö beim Zollinger-Ellison-Syndrom sind sie allerdings ungeeignet, da hier die oral verabreichbaren, hochpotenten Protonenpumpenhemmer zur Verfügung stehen. Zur Behandlung der Hypoglykämien beim Insulinom sind Somatostatin-Analoga bedingt geeignet und nur bei der Hälfte der Patienten wirksam. Weil sie nicht nur die Insulinsekretion aus den Tumorzellen, sondern auch die pankreatische Glucagonproduktion hem-

men, können Somatostatin-Analoga die Hypoglykämieeinigung sogar verstärken.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Somatostatin-Analoga zählen Knötchen und Schmerzen an den Injektionsstellen, Diarrhöen, Flatulenz, gelegentliche Übelkeit, Gallensteine sowie ein Anstieg des Blutzuckers [15].

PROMID und CLARINET. Lange umstritten war die Frage, ob Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Tumoren auch das Wachstum hemmen können. Darauf wies zwar eine Reihe von Beobachtungen hin, die sich aber immer nur auf kleine Fallserien mit unterschiedlichen Tumorentitäten bezogen, nicht Placebo-kontrolliert waren und keine Information zum Grading und zur Tumorlast berücksichtigten. Derzeit liegen zwei Placebo-kontrollierte Therapiestudien vor, die überzeugend zeigen, dass Somatostatin-Analoga antiproliferativ wirken. Das hat zuerst die PROMID-Studie gezeigt, eine Placebo-kontrollierte, prospektive und randomisierte Phase-III-Studie, in die ausschließlich Patienten mit gut differenzierten Midgut-Tumoren, die im distalen Jejunum und Ileum ihren Ausgang nehmen, eingeschlossen wurden. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (time to tumor progression, TTP) war in der Octreotid-Gruppe 14,3 Monate und damit signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (6,0 Monate). Der Effekt war sowohl bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren (Karzinoid-Syndrom) als auch bei funktionell inaktiven Tumoren vorhanden und galt besonders für Patienten mit niedriger Tumorlast [48]. Eine weitere prospektive, Placebo-kontrollierte Studie (Controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with GEP-NET, CLARINET) untersuchte den Effekt von 120 mg Lanreotide Autogel bei verschiedenen entero-pankreatischen Tumoren und bestätigte zum einen die PROMID-Ergebnisse bei Midgut-Tumoren. Darüber hinaus konnte durch CLARINET gezeigt werden, dass Lanreotid auch das Wachstum funktionell nichtaktiver neuroendokriner Tumoren des Pankreas hemmt. Während das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in der Lanreotid-Gruppe nach 2-jähriger Behandlung noch nicht erreicht war, betrug es in der Placebo-Gruppe 18 Monate [10].

Damit liegen jetzt zwei prospektive, Placebo-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und verschiedenen Somatostatin-Formulierungen vor, die unabhängig voneinander belegen, dass Somatostatin-Analoga antiproliferative Wirkung haben. Das ist wegen der wenigen UAW dieser Therapie für die betroffenen Patienten von nicht zu unterschätzendem Wert, zumal alle medikamentösen und interventionellen Alternativen mit *mehr* UAW behaftet sind.

Ob sich dieser günstige antiproliferative Effekt hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens auch auf das Gesamtüberleben auswirkt, ist noch nicht bekannt. Allerdings existieren einige Hinweise, die in diesem Sinne interpretiert werden können. So ist das Überleben von Patienten bei Ansprechen auf eine Biotherapie günstiger als bei Nichtansprechen [3, 21]. Das mittlere Überleben von Patienten mit NEN war vor der Einführung von Somatostatin-Analoga kürzer als nach deren Einführung in den 1980er-Jahren [59]. Aus heutiger Sicht stellt die Gabe von Somatostatin-Analoga die Therapie der ersten Wahl für folgende Patienten dar:

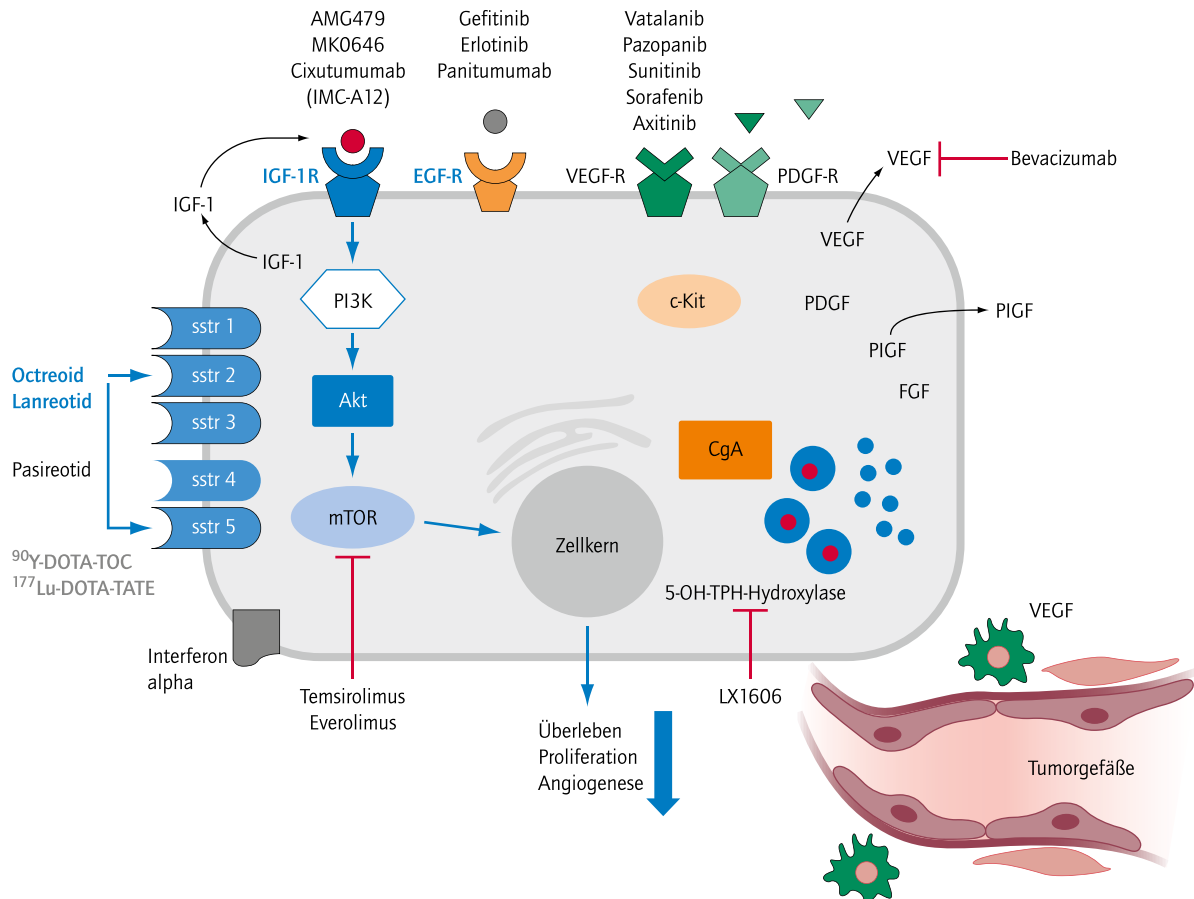


Abb. 2. Biotherapie und molekular zielgerichtete Therapieansätze bei neuroendokrinen Tumoren (Mit Genehmigung von Pavel M [38])

Die Therapien wirken über eine Interaktion mit den Rezeptoren oder den Signalwegen. Im klinischen Einsatz sind Therapien, die mit Wachstumsfaktorrezeptoren wie VEGF-R und mit mTor interagieren.

EGF-R: epidermal growth factor receptor; FGF: fibroblast growth factor; IGF-R: insulin-like growth factor receptor; mTor: mammalian target of rapamycin; PDGF-R: platelet-derived growth factor receptor; PIGF: placental growth factor; sstr: Somatostatin-Rezeptor; TPH: Tryptophan; VEGF-R: vascular endothelial growth factor receptor

- G1-/G2-Tumoren mit einem Ki-67 von <10%, also langsam wachsend, da nur gering proliferativ
- geringe Tumormasse
- funktionell aktive ebenso wie funktionell inaktive Tumoren

Die PROMID-Daten sind bereits in internationale Leitlinien eingeflossen. Für die Daten der CLARINET-Studie wird dies voraussichtlich in Kürze geschehen.

Biotherapie: Interferon alfa

Die Datenlage für Interferon alfa (IFN- α) ist viel schlechter als für die Somatostatin-Analoga. Es konnte aber gezeigt werden, dass IFN- α sowohl die Hormonsekretion der neuroendokrinen Tumoren hemmt und so zur Symptomenkontrolle dient als auch antiproliferativ wirkt [17, 36, 39]. Die Wirkung wird über die Induktion von Apoptose, durch Immunmodulation und durch antiangiogenetische Effekte erklärt. IFN- α bindet an Typ-I-IFN-Rezeptoren und aktiviert JAK-STAT-Signalkaskaden. Die antiproliferative Wirkung beruht auf Beobachtungen aus prospektiven, jedoch nicht Placebo-kontrollierten Studien [36]. IFN- α ist zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms zugelassen. Es hat ein Nebenwirkungsspektrum, das dem der Somatostatin-Analoga klar unterlegen ist. Während bei den Somatostatin-Analoga nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche sehr selten

sind, müssen beim IFN- α 15 bis 20% der behandelten Patienten die Therapie wegen UAW beenden. Auch die Kombinationstherapie mit Somatostatin-Analoga plus IFN- α wird gelegentlich favorisiert. Sie ist nach Studienlage der Therapie mit den Einzelsubstanzen nicht überlegen [3, 17], kann aber in Einzelfällen zumindest versucht werden [18]. Zusammenfassend existiert vor allem wegen des Nebenwirkungsspektrums von IFN- α nur in Ausnahmefällen eine Indikation für dessen Einsatz in der Erstlinientherapie.

Molekular zielgerichtete Therapien

Abbildung 2 zeigt vereinfacht eine neuroendokrine Tumorzelle, ihre zahlreichen Rezeptoren und einen kleinen Ausschnitt der Signalkaskaden, die durch die Interaktion von Liganden (in der Regel Wachstumsfaktoren) mit den Rezeptoren aktiviert werden. Im Resultat führt die Aktivierung der verschiedenen Rezeptoren über eine Beeinflussung der DNA-Synthese im Zellkern zu einer Stimulation oder zu einer Hemmung der Zellproliferation, der Angiogenese und des Überlebens einer Tumorzelle.

Als molekular zielgerichtet bezeichnet man solche Therapien, die mit den Rezeptoren selbst oder mit den Rezeptorvermittelten intrazellulären Signalkaskaden interagieren, sie stimulieren oder hemmen. Insofern ist auch die Therapie mit Somatostatin-Analoga und IFN- α eine molekular

zielgerichtete Therapie, weil durch die Bindung von Somatostatin-Analoga oder von Interferon an die auf der Zelloberfläche befindlichen Somatostatin- bzw. Interferon-Rezeptoren intrazelluläre Signalkaskaden in Richtung einer Hemmung der Proliferation beeinflusst werden.

Molekular zielgerichtete Therapie: Sunitinib

Sunitinib (Sutent[®]) ist ein oral einzunehmender Tyrosinkinasehemmer, der unter anderem an den VEGF (Vascular endothelial growth factor)- und an den PDGF (Platelet derived growth factor)-Rezeptor bindet und so die durch diese Rezeptoren stimulierten Tyrosinkinasen hemmt. Auch andere Tyrosinkinasen wie KIT, FLT3 und RET werden gehemmt [13]. VEGF und PDGF sind proangiogenetische Substanzen, die für die Blutgefäßbildung in normalem und vor allem in Tumorgewebe wichtig sind. VEGF-Expression in gut differenzierten NEN ist assoziiert mit dem Auftreten von Metastasen und einem kürzeren progressionsfreien Überleben [61, 63].

Die Hemmung der Angiogenese durch Sunitinib ist vermutlich der wesentliche Wirkungsmechanismus dieses Multityrosinkinaseinhibitors in der Behandlung von Patienten mit NET. Die Wirksamkeit haben eine Reihe kleinerer Studien gezeigt. Diese Ergebnisse wurden durch eine große Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Patienten, bei denen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas vorlagen, bestätigt. In einer Dosierung von 37,5 mg verlängerte Sunitinib das progressionsfreie Überleben auf 11,4 Monate im Vergleich zu 5,5 Monaten in der Placebo-Gruppe [43]. Die meisten Patienten hatten wie in der PROMID- oder der CLARINET-Studie einen Wachstumsstillstand als bestes therapeutisches Ereignis.

Weniger als 10% der Patienten erlebten eine echte Tumorreduktion. Im Vergleich zu den Somatostatin-Analoga sind aber die UAW einer Therapie mit Sunitinib ungleich gravierender: 60% der Patienten litten unter Durchfällen (5% Grad 3 oder 4), 45% unter Übelkeit, gefolgt von Müdigkeit, Schwäche, Hypertonie und Neutropenie. Sunitinib ist zugelassen in den USA und in Europa für die Behandlung pankreatischer NET. Offen ist die Frage, ob Sunitinib auch das Gesamtüberleben der Patienten günstig beeinflusst [44].

Ein weiterer Hemmer der Blutgefäßbildung ist Bevacizumab, ein monoklonaler Antikörper, der an VEGF bindet und so die Blutgefäßneubildung hemmt. Er wird unter anderem in der Behandlung der feuchten Makuladegeneration eingesetzt, aber auch in der Behandlung verschiedener Malignome wie dem Dickdarmkrebs, dem nichtkleinzelligen Lungenkrebs sowie beim Glioblastom. Derzeit untersucht eine Phase-III-Studie (SWOG S0518), inwieweit Bevacizumab zusammen mit einem Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Neoplasien antiproliferativ wirksam ist. Eine Studie mit kleinen Fallzahlen weist darauf hin [61].

Inwieweit die anderen in **Abbildung 2** gezeigten Multityrosinkinasehemmer wie Vatalanib, Sorafenib und Pazopanib ebenso wirksam sind wie Sunitinib, bei vergleichbarem UAW-Profil, ist noch offen. Dies wird gegenwärtig in Phase-II-Studien geprüft.

Molekular zielgerichtete Therapie: Everolimus

mTor (mammalian target of rapamycin) ist eine Serin/Threonin-Kinase. Es hat eine wichtige und zentrale Rolle im Stoffwechsel einer Zelle und integriert verschiedene Signalkaskaden, die durch Wachstumshormone aktiviert werden. Aktivierung von mTor bedeutet vermehrte Proliferation, vermehrte Angiogenese und längeres Überleben der Zelle. Bei einer Reihe genetisch bedingter neuroendokriner Tumorerkrankungen ist der mTor-Signalweg aktiviert. Dazu zählen multiple endokrine Neoplasie (MEN) I, die tuberöse Sklerose 2 (TSC 2), die Neurofibromatose 1 und die von Hippel-Lindau-Erkrankung. Auch dann, wenn Hemmer von mTor vermindert exprimiert werden (wie bei der TSC2), kann es über einen Anstieg der Proliferation zum Tumorwachstum kommen. Die in **Abbildung 2** dargestellte Akt/mTor-Kaskade ist besonders wichtig für die Entstehung pankreatischer NET, wie an einem transgenen Mausmodell gezeigt werden konnte [12].

Zu den Hemmern von mTor zählen die Rapamycin-Abkömmlinge Temsirolimus und Everolimus. Beide Substanzen haben sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen. Besonders Everolimus wurde in Phase-II- und -III-Studien untersucht. RADIANT I ist eine offene Phase-II-Studie, in die 160 Patienten mit pankreatischen NET eingeschlossen wurden. Everolimus 10 mg pro Tag oral allein oder in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR i.m. alle vier Wochen führte zu einer hohen Stabilisierungsrate. Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war im Everolimus-Arm allein 9,7 Monate und im kombinierten Arm 16,7 Monate [60]. Das Ergebnis führte zu einer Phase-III-Studie mit 410 Patienten (RADIANT III) mit pNET, die auf 10 mg Everolimus pro Tag oder auf Placebo in einem prospektiven und doppelblinden Prüfungsansatz randomisiert wurden. Das PFS war im Everolimus-Arm mit 11 Monate signifikant länger als im Placebo-Arm mit 4,6 Monaten. Auch hier war der Wachstumsstillstand der Tumoren das am häufigsten anzutreffende günstige Ereignis, wohingegen Tumorregression nach radiologischen Kriterien mit 5% selten erreicht wurde [62]. Die Daten der RADIANT-III-Studie führten zur Zulassung von Everolimus bei Patienten mit pankreatischen NET.

In die Radiant-II-Studie sollten dagegen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinoid-Syndrom eingeschlossen werden (n=429). Überraschenderweise lag dabei nur in der Hälfte der Fälle der Primärtumor im Dünndarm. Die anderen Patienten hatten den Primärtumor an anderer Stelle, viele in der Lunge. Verglichen wurde die Kombination von 30 mg Octreotid LAR i.m. alle vier Wochen plus täglich 10 mg Everolimus mit 30 mg Octreotid LAR alle vier Wochen plus Placebo. In dieser ebenfalls prospektiven Placebo-kontrollierten Studie waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Das PFS war in der Gruppe Everolimus plus Octreotid LAR 16,4 Monate versus 11,3 Monate im Octreotid-Arm ohne Everolimus. Das vordefinierte Signifikanzniveau in der zentralen Auswertung der Bildgebung wurde knapp verfehlt. Die Erklärung ist naheliegend. Bereits die PROMID-Studie hatte gezeigt, dass Octreotid LAR zu einer signifikanten Verbesserung des PFS bei NEN des Midgut führt. Ein zusätzlicher Effekt von Everolimus ist zwar vorhanden, die Unterschiede waren aber nicht signifikant [37]. Eine

Tab. 2. Chemotherapie-Schemata bei neuroendokrinen Pankreastumoren (I–III) sowie bei schlecht- bzw. undifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (IV)

I	Streptozocin	500 mg/m ² /Tag an Tag 1–5, i. v.	Dauer des Zyklus: 6 Wochen
	Fluorouracil	400 mg/m ² /Tag an Tag 1–5 i. v.	
	oder		
	Doxorubicin	50 mg/m ² an Tag 1 und 22 i. v.*	
	* Maximale kumulative Dosis: 500 mg/m ² Wegen der emetogenen Wirkung von Streptozocin sollte ein 5-HT ₃ -Antagonist und bei schwer beeinflussbarer Ernesis der NK ₁ -Antagonist Aprepitant plus ein 5-HT ₃ -Antagonist plus Dexamethason verabfolgt werden.		
II	Capecitabin	750 mg/m ² 2-mal tgl. an Tag 1–14 oral	Dauer des Zyklus: 28 Tage
	Temozolomid	150 mg/m ² tgl. an Tag 10–14 oral	
	Vor der Einnahme von Temozolomid Gabe eines 5-HT ₃ -Antagonisten. Falls keine nennenswerte Hämatoxizität vorliegt, kann die Temozolomid-Dosis auf 200 mg/m ² gesteigert werden.		
III	Dacarbazin (DTIC)	650 mg/m ² über 60–90 Minuten	Einmalig alle 4 Wochen i. v.
IV	Etoposid	130 mg/m ² an Tag 1–3	Wiederholung alle 28 Tage
	Cisplatin	45 mg/m ² an Tag 2 und 3	
	Wegen der emetogenen Wirkung Tripeltherapie wie beim Streptozocin-Schema. Alternativ kann anstelle des Cisplatin auch Carboplatin (AUC 5) an Tag 1 plus Etoposid 100 mg/m ² an Tag 1–3 verabfolgt werden.		

Zulassung von Everolimus beim Karzinoid-Syndrom liegt nicht vor.

Das UAW-Spektrum von Everolimus umfasst als häufigste unerwünschte Wirkung eine Stomatitis, gefolgt von Ausschlag, Diarrhö, Müdigkeit, Neigung zu Infektionen, Anämie und Pneumonitis. Bei 13% der mit Everolimus behandelten Patienten trat eine diabetische Stoffwechsellaage auf.

Molekular zielgerichtete Therapie: Telotristat Etiprat

Für die Behandlung der Diarrhö und des Flushs beim Karzinoid-Syndrom genügt in aller Regel die Gabe von langwirkenden Somatostatin-Analoga. Im Verlauf der Erkrankung kann es als Folge einer Tachyphylaxie oder bei Tumorprogression zu einer ungenügenden Kontrolle des Karzinoid-Syndroms durch alleinige Gabe von Somatostatin-Analoga kommen. Der neue, oral verabreichbare, systemisch wirkende Hemmer des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase, das die Konversion von Tryptophan zu Serotonin katalysiert, ist eine vielversprechende Ergänzung zu den Somatostatin-Analoga. Es wird derzeit multizentrisch untersucht, inwieweit sich Telotristat Etiprat günstig auf die Durchfälle und die Abdominalbeschwerden bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom auswirkt, die mit Somatostatin-Analoga allein nicht mehr ausreichend behandelt sind. Auch ein möglicher, günstiger Effekt auf das Fortschreiten einer Karzinoid-Herzkrankung wird diskutiert.

Chemotherapie

Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (G1 und G2) sprechen mit Ausnahme von Tumoren des Pankreas auf eine Chemotherapie ungenügend an. Das gilt besonders für Tumoren des Midgut (unteres Jejunum und Ileum). G3-Tumoren/neuroendokrine Karzinome sprechen dagegen auf Somatostatin-Analoga schlecht, auf eine Chemotherapie aber gut an. Eine der Ursachen für das schlechte Ansprechen von G1- und G2-Tumoren extrapancreatischer NET auf eine Chemotherapie könnte in der geringen Zellteilungsrate der Tumoren liegen.

Chemotherapie gut differenzierter (G1 und G2) pankreatischer Tumoren

Seit mehr als zwei Jahrzehnten ist eine Therapie mit Streptozocin plus Doxorubicin oder von Streptozocin plus Fluorouracil (FU) etabliert (Tab. 2) [29]. Die Ansprechraten schwanken in der Literatur sehr und liegen zwischen 6 und 69%. Die Therapie wird allgemein gut vertragen. Neben Übelkeit und Erbrechen ist besonders die Nephrotoxizität von Streptozocin zu beachten. Weitere Chemotherapie-Schemata enthalten Kombinationen von Streptozocin, Doxorubicin und FU [22], Dacarbazin [42], Temozolomid plus Capecitabin [54] sowie Temozolomid plus Bevacizumab [11]. Insbesondere die Kombinationstherapie Temozolomid plus Capecitabin erscheint aufgrund hoher Ansprechraten bei guter

Verträglichkeit vielversprechend, allerdings basieren die Daten auf einer nichtkontrollierten Studie mit einer geringen Fallzahl [54].

Die Ansprechraten bei Tumoren extrapancreatischen Ursprungs sind viel geringer. Daher können die in Tabelle 2 angegebenen Therapieschemata für Patienten mit Tumoren des Magen-Darm-Trakts generell nicht empfohlen werden. Auf dem ASCO 2012 wurde eine Therapiestudie mit 49 Patienten [26] vorgestellt, die an progressiven, metastatischen, gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts erkrankt waren. 40 Patienten hatten einen Primärtumor im Midgut (Dünndarm). Die Patienten erhielten eine Therapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab 7,5 mg/m² an Tag 1 i. v. alle 3 Wochen plus Capecitabin 1000 mg/m² 2-mal täglich oral an Tag 1 bis 14 (Zyklusdauer 22 Tage).

Die Ergebnisse waren mit einer PFS-Rate von 55% nach 18 Monaten überraschend gut und sollten zunächst in einer kontrollierten Phase-III-Studie überprüft werden, bevor dieses Schema empfohlen werden kann.

Chemotherapie bei G3-Tumoren

Bei G3 und undifferenzierten, klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen ist seit vielen Jahren die Kombination aus Etoposid plus Cisplatin Standard (Tab. 2, IV) [28]. Anstelle von Cisplatin kann allerdings auch Carboplatin verwendet werden [53]. Die Ansprechraten sind hoch, allerdings ist die Dauer des Ansprechens kurz und die Prognose schlecht. Eine Zweitlinientherapie ist nicht etabliert.

Eine skandinavische Arbeitsgruppe berichtete kürzlich über 25 Patienten, die nach einer Tumorprogression unter einer Erstlinienchemotherapie entweder Temozolomid 150 bis 200 mg/m² für 5 Tage und Wiederholung jede 4. Woche oder die Kombination aus Capecitabin 750 bis 1000 mg/m² 2-mal täglich an den Tagen 1 bis 14 plus Temozolomid 150 mg/m² an den Tagen 10 bis 14 erhielten. 33% der Patienten sprachen auf die Therapie mit einer partiellen Remission und 38% mit einer Stabilisierung ihrer Erkrankung

an [57]. Diese überraschend günstigen, allerdings retrospektiv erhobenen Befunde bedürfen einer Bestätigung durch eine kontrollierte prospektive Studie.

Peptidrezeptor-basierte Radiotherapie (PRRT)

Das Therapieverfahren basiert auf der Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren auf der Oberfläche der meisten neuroendokrinen Tumorzellen. Die heute für die PRRT am häufigsten verwendeten Somatostatin-Analoga sind DOTA-TATE und DOTA-TOC. Beide haben eine hohe Affinität zum häufigsten Subtyp sstr2. Als Strahlenquelle dient entweder ¹⁷⁷Lutetium oder ⁹⁰Yttrium. ⁹⁰Yttrium ist ein reiner Beta-Strahler, ¹⁷⁷Lutetium emittiert auch Gamma-Strahlen. Das markierte Somatostatin-Analogon wird von der Zelle internalisiert und wirkt über die intrazelluläre Bestrahlung antiproliferativ. Kritische Organe, die bei einer PRRT geschädigt werden können, sind die Niere und das Knochenmark. Die Nierentoxizität wird durch die Koinfusion einer Arginin/Lysin-haltigen Aminosäurelösung, die die tubuläre Rückresorption von bereits ausgeschiedenen markierten DOTA-TATE/TOC hemmt, gemindert. Die Nephrotoxizität ist bei Verwendung von ⁹⁰Yttrium als Strahler ausgeprägter als bei einer ¹⁷⁷Lutetium-basierten PRRT. Die Hämatotoxizität ist in der Regel transient, bei etwa 1% der behandelten Patienten wurde allerdings ein myelodysplastisches Syndrom beobachtet. Meist werden 2 bis 4 Zyklen im Abstand von 6 bis 12 Wochen verabfolgt: 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE oder 3700 MBq ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC. Die Ergebnisse in den meisten Zentren sind gut. Die publizierten Raten für ein objektives Ansprechen mit Tumorregression schwanken allerdings von Zentrum zu Zentrum und betragen zwischen 4 und 30%. Bei den meisten Patienten wird eine Stabilisierung des Tumorwachstums erreicht, die berichteten medianen PFS-Daten sind mit 16 bis 40 Monaten lang [9, 14, 20, 24]. Patienten, die auf die Therapie mindestens mit einer Stabilisierung der Erkrankung ansprechen, haben einen Überlebensvorteil [24]. Prognostisch günstige Faktoren für ein Therapieansprechen sind ein hoher Rezeptorbesatz, eine geringe hepatische Tumorlast, ein gutes Allgemeinbefinden, keine vorherige Chemotherapie und das Fehlen ossärer Metastasen [20, 24].

Zusammenfassung der therapeutischen Optionen

Wie soll man sich bei der Fülle der angegebenen Therapiemöglichkeiten im Einzelfall verhalten? Hier sind Algorithmen hilfreich, die von verschiedenen Fachgesellschaften publiziert wurden. Wichtig ist, dass NET-Patienten in einem Zentrum vorgestellt werden sollten, das auf dem Gebiet besondere Erfahrung hat und das eine im Tumorboard diskutierte und konsentrierte leitlinienbasierte Therapie anbietet.

Derzeit existierende Leitlinien stammen von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [16], von der European Society of Medical Oncology (ESMO) [33], vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [30] und von der Northern American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [31]. Eine weitere Leitlinie wurde unter anderem in Großbritannien publiziert [41]. Auch von der Deutschen

Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird derzeit eine eigene Leitlinie vorbereitet.

Die Leitlinien unterscheiden sich nur gering und berücksichtigen die landestypischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. So ist das ⁶⁸Gallium-DOTA-TOC-PET nicht überall verfügbar.

Hinsichtlich der Kontrolle des Tumorwachstums bei Patienten mit einer neu diagnostizierten NET-Erkrankung im metastasierten Stadium sollte dann, wenn die Operation keine Option darstellt, bei niedriger proliferativer Aktivität des Tumors (Ki-67 < 10%) mit einer UAW-armen Therapie, also mit einem Somatostatin-Analogon, begonnen werden, ganz gleich, ob der Tumor vom Pankreas oder Dünndarm seinen Ausgang nimmt. Besteht allerdings ein Remissionsdruck bei Beschwerden durch eine hohe Tumorlast, sollte bei pankreatischen NET der Chemotherapie Vorzug gegeben werden. Ist der Tumor progredient, gibt es mehrere Alternativen:

- Bei überwiegendem metastatischem Befall der Leber kann eine ablativ Therapie mit TAE, TACE oder SIRT erwogen werden. Die Wahl des Verfahrens ist abhängig von der speziellen Expertise des jeweiligen Zentrums.
- Bei Primärtumorsitz im Pankreas ist auch eine Chemotherapie, wie sie in **Tabelle 2** (I–III) angegeben wurde, oder eine Therapie mit Sunitinib oder Everolimus möglich.
- Bei Sitz des Primärtumors im Dünndarm ist eine Therapie mit Interferon alfa oder Everolimus (nicht zugelassen) eine Option, besonders wenn ablativ Verfahren nicht infrage kommen.

Die Frage, ob eine PRRT bereits in einem frühen oder erst in einem späteren Stadium eingesetzt werden sollte, ist nicht gelöst und wird von den Experten unterschiedlich beurteilt.

Therapy of neuroendocrine tumors

Neuroendocrine tumors (NET) are rare. However, there is a continuous increase in incidence within the last three decades. NET may be functionally active and inactive. Functionally active NET are characterized by a typical clinical syndrome as consequence of the excessive hormone release by the tumor. Imaging of NET is based on ultrasound, CT, MRI, Octreoscan, and PET with specific tracers as ⁶⁸Gallium. Aims of treatment are the control of hormone-mediated symptoms and the control of tumor growth. Somatostatin analogues are essential for symptom control. Surgery, biotherapy, molecular targeted therapy, ablative measure, chemotherapy and peptide receptor based radiotherapy (PRRT) are currently most powerful measures for effective control of tumor growth. Guidelines proposed by several national and international societies may serve as algorithms how to treat a newly diagnosed patient or patients not responding to one of the treatment alternatives.

Interessenkonflikterklärung

RA gibt an, Honorare von Novartis und Ipsen erhalten zu haben.

AR gibt an, Honorare von Ipsen, Pfizer und Novartis erhalten zu haben.

Literatur

1. Akerstrom G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991;30:547-53.
2. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2989-99.
3. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:761-71.
4. Bapurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011;93:223-9.
5. Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, et al. Primary tumor resection in metastatic non-functioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 2009;41:49-55.
6. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2011;150:75-82.
7. Bousquet C, et al. Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:727-37.
8. Burgus R, Ling N, Butcher M, Guillemin R. Primary structure of somatostatin, a hypothalamic peptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. *Proc Natl Acad Sci* 1973;70:684-8.
9. Bushnell DL Jr., O'Dorisio TM, Menda Y, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-9.
10. Caplin M, Ruzsniwski P, Pavel M, et al. *EJC* 2013;47(Suppl 2):Abstract.
11. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30:2963-8.
12. Chiu CW, Nozawa H, Hanahan D. Survival benefit with pro-apoptotic molecular and pathologic responses from dual targeting of mammalian target of rapamycin and epidermal growth factor receptor in a preclinical model of pancreatic neuroendocrine carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2010;28:4425-33.
13. Chow LQ, Eckhardt S. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-96.
14. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N, et al. Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:787-94.
15. Debono M, Hon LQ, Bax N, et al. Gluteal nodules in patients with metastatic midgut carcinoid disease treated with depot somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1860-4.
16. European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:67-177.
17. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the international lanreotide and interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-96.
18. Frank M, Klose KJ, Wied M, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1381-7.
19. Hellman P, Lundström T, Ohrvall T, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;36:991-7.
20. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-23.
21. Jann H, Denecke T, Koch M, et al. Impact of octreotide long-acting release on tumor growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumors of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013;98:137-43.
22. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-71.
23. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors with subtype specific antibodies. *Gut* 2002;50:52-60.
24. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30.
25. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
26. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with capecitabine in progressive, metastatic well-differentiated digestive endocrine tumors (BETTER study). *J Clin Oncol* 2012 (suppl; abstr 4071).
27. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
28. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
29. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2014. Neuroendocrine Tumors.
31. Northern American Neuroendocrine Tumor Society. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2010;39:705-948.
32. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):98-103.
33. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7): vii 124-30.
34. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-29.
35. Pape UF, Jann H, Müller-Norhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-65.
36. Pavel M, Baum U, Hahn EG, et al. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:8-13.
37. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-12.
38. Pavel M. Translation of molecular pathways into clinical trials of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013;97:99-112.
39. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:145-62.
40. Poitras P, Gingras M-H, Rehfeld JF. Secretin stimulation test for gastrin release in Zollinger-Ellison syndrome. *Pancreas* 2013;46:903-4.
41. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors (NETs). *Gut* 2012;61:6-92.
42. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12:1139-43.
43. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
44. Raymond E, Niccoli P, Raoul J, et al. Updated overall survival and progression-free survival by blinded independent central review of sunitinib versus placebo for patients with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstr 4008.
45. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010:13-4.
46. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
47. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-62.
48. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose JJ, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
49. Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):86-91.
50. Sandostatin LARR Depot (octreotide acetate for injectable suspension). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corporation, 2010.
51. Signifor 0.3 mg solution for injection. West Sussex, UK: Novartis Europharm Limited, 2012.
52. Somatuline Autogel (summary of product characteristics). Uppsala, Sweden: Pharmacia, 2002.

53. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152–60.
54. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75.
55. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as anti-tumor agents. *Ann Oncol* 2006;17:1733–42.
56. Unger N, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtype 1–5 proteins in numerous human normal tissues. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:482–9.
57. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of tomazolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617–22.
58. Wild D, Bomanij JB, Benkert P, Maecke H, et al. Comparison of 68Ga-DO-TANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:364–72.
59. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohey C, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–72.
60. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69–76.
61. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316–23.
62. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
63. Zhang J, Jia Z, Li Q, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer* 2007;109:1478–86.

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Alemtuzumab und Fumarsäure –
Neue Optionen in der Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Management der Sepsis

Atherosklerose und Entzündung –
C-reaktives Protein als Marker für kardiovaskuläres Risiko

Inflammatorische Kardiomyopathie – Ziel ist die personalisierte Therapie