

---

# NET-NEWS Letter

Ausgabe 01/2008

BAD BERKA

---

## Kommunikation und Kooperation

Liebe Kollegen und Kolleginnen,

gerade bei den seltenen Erkrankungen sind Kommunikation und Kooperation entscheidend für eine Verbesserung von Diagnose und Therapie. Das trifft auch auf die neuroendokrinen Tumoren zu. Gerade die Zentren, die sich auf die Behandlung dieser Tumore spezialisiert haben, sind hier besonders in der Pflicht. Aus diesem Grund haben wir beschlossen, mit dem NET-NEWS Letter eine Kommunikationsmöglichkeit zu schaffen, der über internationale Kongresse und interessante Publikationen informieren soll. Weiterhin soll der NET-NEWS Letter eine Plattform sein, gemeinsam Projekte voranzubringen, Studien zu planen oder Fallsammlungen zu vervollständigen.

Die erste Ausgaben des NET-NEWS Letter wird von dem NET-Team des Zentrums für neuroendokrine Tumore aus Bad Berka herausgegeben. Für die weiteren Ausgaben legen wir Wert auf eine offene Gestaltung, die es allen Interessierten ermöglicht, sich aktiv an der Gestaltung weiterer Ausgaben zu beteiligen. Beiträge zu den einzelnen Rubriken sind ebenso herzlich willkommen wie Leserzuschriften und die Mitteilung von Kongressterminen und Patientenveranstaltungen. Bei Interesse kann der NET-NEWS Letter auch von anderen Zentren herausgegeben werden, in diesem Fall stellen wir unsere Formatvorlage zur Verfügung.

In der ersten Ausgabe stellen wir Neuigkeiten von dem Kongressen der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) sowie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vor. Weiterhin informieren wir über aktuelle Publikationen und über aktuelle Studien und Fallsammlungen. Wir hoffen, dass der NET-NEWS Letter der Beginn eines gemeinsamen Gespräches ist, aus dem hoffentlich viele gemeinsame Projekte erwachsen um die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit neuroendokrinen Tumore zu verbessern.

Herzliche Grüße aus Bad Berka

Ihr NET Team  
des Zentrums für Neuroendokrine Tumore

## Neues vom ENETS und ASCO 2008

**ENETS** Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) wurde 2004 gegründet um die Erforschung, Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren europaweit zu koordinieren. Die jährliche Konferenz, die dieses Jahr vom 6. bis 8. März in Paris stattfand, ist eine wichtige Austauschplattform für Kliniker und Grundlagenforscher, die sich mit dieser seltenen Erkrankung beschäftigen. Die ENETS hat sich in den letzten Jahren vor allem mit der Verfassung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumoren sowie eines Vorschlags für ein TNM Systems beschäftigt. Folglich stellten diese Themen auch einen Schwerpunkt der Tagung dar.

Basierend auf die WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore wurde ein TNM-System etabliert, das ein Grading sowie eine Stadieneinteilung erlaubt. Dieses System hat sich in ersten retrospektiven Untersuchungen als verlässlich hinsichtlich der Prognose erwiesen. Da die Bedeutung verschiedener Lymphknotenstationen für die Prognose der NET noch nicht validiert werden konnte, enthält die N-Einteilung lediglich die Unterscheidung zwischen N0 und N1 (positive regionale Lymphknoten) ohne weitere Aufteilung. Mit dem TNM-System der gastroentero-pankreatischen Tumore können nun vergleichende Studien international durchgeführt werden. Eine tabellarische Zusammenfassung des TNM-Systems ist auf unserer Homepage hinterlegt ([www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html](http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html)).

Für die Diagnose der neuroendokrinen Tumore wird die Kombination eines diagnostischen Übersichtsverfahrens mit einer genauen Schnittbilddiagnostik empfohlen, wobei als Übersichtsverfahren neben der Somatostatinrezeptorszintigraphie (111-IN-Octreotate) die sensitivere 68-Gallium Somatostatinrezeptor Positronen-Emissions-Tomographie (PET) angewendet werden kann.

Die konservative Therapie basiert weiterhin auf der Gabe von Somatostatinanaloga bei funktionell aktiven Tumoren während die Kombination mit Interferon in den Hintergrund gerückt ist. Erstmals wird in den europäischen Leitlinien auch die Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie, das auf der Bindung von Radioliganden wie

90-Yttrium oder 177-Lutetium an den auf NETs exprimierten Somatostatinrezeptoren basiert, als Therapieoption empfohlen. Bei den neuen Substanzen ist vor allem der mTOR Inhibitor RAD001 durch gute Phase-II Studienergebnisse in den Mittelpunkt des Interesses gerückt und wird zur Zeit in mehreren kontrollierten Studien untersucht.

Ein Teil der neuroendokrinen Tumore entsteht im Rahmen hereditärer Keimbahnmutationen wie die Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) oder der von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL). Bei der MEN-1 Erkrankung entstehen neuroendokrine Tumore durch klonale Expansion im Rahmen einer Hyperplasie-Adenom-Carcinom Sequenz. Allerdings ergeben sich daraus bei der MEN-1 Erkrankung im Gegensatz zu MEN-2 noch keine Empfehlungen zu einer prophylaktischen Chirurgie. Die betroffenen Organe bei der MEN-1 Erkrankung (Hypophyse, Nebenschilddrüse, Thymus, Lunge, Pankreas, Magen und Duodenum) sollten durch geeignete Untersuchungsverfahren engmaschig überwacht werden und chirurgische Maßnahmen erst nach dem Nachweis einer Läsion durchgeführt werden. Eine neue hereditäre MEN Erkrankung wird durch Keimbahnmutationen im p27<sup>KIP</sup> Gen ausgelöst und vom OMIM bereits als MEN-4 bezeichnet. Auch die VHL-Erkrankung geht mit pankreatischen Tumoren einher, die 75 % der Patienten betreffen und sich als Zysten, seröse Zystadenome und endokrine Tumore manifestieren. Hier wird eine endosonographische Überwachung des Pankreas und eine Operation endokriner Pankreastumore ab einer Größe von mehr als 2 cm, einer Exon3 Mutation des VHL-Gens oder einer Verdopplungszeit der Tumorgöße von weniger als 300 Tagen empfohlen.

Ein weiterer Schwerpunkt der ENET-Konferenz waren die neuroendokrinen Tumore der Lunge, die 3 % aller Lungentumore ausmachen, wenn man von den kleinzelligen Lungentumoren absieht. Die neuroendokrinen Tumore der Lunge gliedern sich in absteigendem Differenzierungsgrad nach der WHO-Klassifikation in typische, atypische, großzellige und kleinzellige neuroendokrine Tumore, die den kleinzelligen Bronchialkarzinomen entsprechen. Die Prognose korreliert eng mit der Differenzierung und die 10 Jahres-Überlebenszeiten von umspannen 87 % für die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore bis zu 0 % für die kleinzelligen Bronchialkarzinome. Die großzelligen neuroendokrinen Tumore unterscheiden sich dabei mit einer Überlebenszeit von 9 % nicht wesentlich von den kleinzelligen Bronchialkarzinomen.

Für die Stadieneinteilung wird das TNM-System der Lungentumoren verwandt, die jedoch für die Prognose der Patienten weniger Bedeutung hat als die WHO Klassifikation außer bei den gut differenzierten neuroendokrinen Tumore, bei denen der N-Status prognostisch entscheidend ist. Bei der Therapie ist darauf zu achten, dass die neuroendokrine Tumore der Lunge multifokal vorkommen können und in bis zu 20 % funktionelle Syndrome wie ein ektopes ACTH Syndrom aufweisen können.

**ASCO** Auf den Kongressen der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) wurden dieses Jahr vor allem kleine Studien zur Chemotherapie und molekularen Therapie vorgestellt.

Die ENETS-1 Studie verglich Depot-Octreotid versus einer Chemotherapie mit Streptozotozin und 5-FU bei der primären Behandlung von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Hier zeigte sich eine vergleichbare Ansprechrate beider Behandlungsarme wobei der Chemotherapiearm mehr Remissionen und Depot-Octreotid weniger Nebenwirkungen aufwies. Auch die Kombination von FOLFOX-4 mit Bevacizumab (Avastin®) führte in einer kleiner Studie, die noch nicht abgeschlossen ist, zu einer zu einer Tumorkontrolle bei den meisten der 12 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Allerdings wurden in dieser Studie pankreatische neuroendokrine Tumoren und neuroendokrine Tumore des Dünndarms gemeinsam untersucht. Die Nebenwirkungsrate der FOLFOX-4 Therapie mit Avastin war beträchtlich einschließlich eines Todesfalls durch eine wahrscheinliche Perforation des Verdauungstraktes, sodass diese Kombination zur Zeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann (15545). Auch eine Kombination von Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab bei fortgeschritten neuroendokrinen Tumoren wies ein Ansprechen bei 10 von 13 Patienten auf (15502). Hingegen ist eine Monotherapie mit Bevacizumab zur Zeit bei neuroendokrinen Tumoren nicht erfolgversprechend.

Der orale Dacabacin-Abkömmling Temozolomid, der für die Behandlung von Glioblastomen zugelassen ist, zeigt in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren als Monotherapie nur eine eingeschränkte Ansprechrate von 9 %, allerdings ist diese Substanz möglicherweise interessant für die Behandlung von Hirnmetastasen von neuroendokrinen Tumoren. Hingegen ist die Kombination von Temozolomid mit Capecitabin sehr aktiv, wenn damit pankreatische neuroendokrine Tumore behandelt werden: alle 17 behandelten Patienten sprachen auf die Therapie an mit einer partiellen Remissionsrate von 71 % (4612). Damit ist die Kombination von Temozolomid mit Capecitabin erfolversprechender als die Kombination von Temozolomid mit Thalidomid oder Bevacizumab, da hier ein Ansprechen bei maximal 40 % der Patienten erreicht wird und somit nicht besser ist als die Polychemotherapie aus Streptozotozin mit 5-FU oder Doxorubicin. Der Angiogeneseinhibitor PTK787/ZK222584 war bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Karzinomen (14684, 14624) eingeschränkt aktiv; diese Studien werden wahrscheinlich nicht mehr weiter verfolgt. Auch eine neue Substanz, die zwei Signaltransduktionswege inhibiert (Akt und Stat3) mit dem Namen Atiprimod konnte in einer kleineren Phase II Studie an 23 Patienten mit progressiven neuroendokrinen Tumoren eine Stabilisierung der Erkrankung bewirken (4611).

Der mTOR Inhibitor RAD001 zeigte in einer Phase II Studie des MD Anderson Cancer Center in Texas

vielversprechende Ansprechraten bei einem guten Nebenwirkungsprofil. Diese Ergebnisse führten dazu, dass RAD001 in mehreren prospektiven randomisierten Studien bei pankreatischen und funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren untersucht wird (RAD-ANT1-3). Zwei Studien sind bereits geschlossen und erste Ergebnisse werden nächstes Jahr erwartet. Erfreulicherweise weist RAD001 nur geringe Nebenwirkungen auf und ist damit für eine onkologische Langzeittherapie gut geeignet. Auch der Multi-Kinaseinhibitor Sunitinib ist gut verträglich und zeigte in einer Phase II Studie bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren gute Ergebnisse, die in einer internationalen Phase-III Studie Placebo-kontrolliert überprüft werden. Der Abschluss dieser Studien muss zur endgültigen Bewertung dieser beiden Substanzen abgewartet werden, es gibt jedoch Anlass zu einem vorsichtigen Optimismus.

Auf dem ASCO 2008 wurden auch Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zur Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptortherapie vorgestellt, die zu einer Tumorkontrolle bei den meisten der dafür geeigneten Patienten führt (4517). In der Posterdiskussion wurde der experimentelle Aspekt der Therapie und das Fehlen vergleichender Studien diskutiert. Die von uns vorgestellten Ergebnisse sind konform mit den Publikationen anderer europäischer Gruppen, während die Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptortherapie in den USA nicht verfügbar ist und die amerikanische NET-Zentren ihre geeigneten Patienten zur Behandlung nach Europa schicken müssen. Auch die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit 90-Yttrium markierten Mikrosphären von Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren kann zu lang anhaltenden Remissionen oder Stabilisierungen führen, allerdings liegen bisher nur unkontrollierte Studien vor (15541).

Insgesamt gibt es bei der Therapie der neuroendokrinen Tumore interessante Entwicklungen im Bereich der molekularen Therapie, der PET/CT Diagnostik und der Peptidrezeptor-vermittelten Radiorezeptortherapie. Die Identifikation von vielversprechenden Einzelsubstanzen und Therapien verlangt gerade danach, Kombinationsbehandlungen zu evaluieren. Demgegenüber gibt es nicht genug Initiativen neue Chemotherapieprotokolle im Rahmen von akademischen, Investigator-gesponsorten Studien zu untersuchen, obwohl durch die Einführung des TNM Systems für alle neuroendokrine Tumoren des Verdauungstraktes und die Etablierung von Zentren für Neuroendokrinen Tumore hierfür gute Bedingungen geschaffen wurden. Gerade die hervorragenden Ergebnisse der Kombinationsbehandlung von Temozolomid mit Capecitabine verlangt danach in einer Phase III Studie gegenüber der Polychemotherapie überprüft zu werden. Es bleibt zu hoffen, dass die Herstellerfirmen ihre Verantwortung auch gegenüber den selteneren Tumorarten wahrnehmen und entsprechende Studienprotokolle unterstützen.

Alle hier besprochenen Studien können als Kurzfassung und teilweise als Vortrag unter [www.asco.com](http://www.asco.com) oder [abstractsearch.asco.org/](http://abstractsearch.asco.org/) nachgelesen werden. Einen aus-

führlichen Bericht über den ENETS-Kongress können Sie auf unter: [www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html](http://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb/deu/3310.html) nachlesen, dort ist auch das neue TNM System zusammen mit der WHO-Klassifikation als tabellarische Zusammenfassung als pdf File zum Ausdruck bereitgestellt. dh

## Gelesen und referiert

### Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival.

KWEKKEBOOM DJ, DE HERDER WW, KAM BL, VAN EIJCK CH, VAN ESSEN M, KOOIJ PP, FEELDERS RA, VAN AKEN MO, KRENNING EP  
*J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2124-30.  
 Department of Nuclear Medicine, Erasmus Medical Center, Dr Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, the Netherlands. d.j.kwekkeboom@erasmusmc.nl

Die Gruppe um Eric P. Krenning, Wouter W. de Herder und Dik. J. Kwekkeboom am Erasmus Medical Center in Rotterdam untersuchte in der vorliegenden Arbeit an 504 Patienten, die mit 177-Lutetium-Octreotate behandelt wurden die Toxizität, kinische Wirksamkeit und das Patientenüberleben. Von allen 504 Patienten wurden die akuten und chronischen Nebenwirkungen der Therapie berichtet und von 310 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Verdauungsorgane das Intervall bis zur nächsten Progression und das Überleben. Die Patienten wurden typischerweise mit 4 Therapiezyklen bis zu einer kumulativen Dosis von 700–800 mCi (27,8–29,6 Gbq) in Abständen von 6–10 Wochen behandelt. Subakute schwere (WHO Grad 3–4) hämatologische Nebenwirkungen wurden in 3,6 % aller Therapieanwendungen beobachtet. Chronische Nebenwirkungen wurden in 9 Patienten beobachtet, davon entwickelten 2 Patienten eine chronische Niereninsuffizienz. Eine schwere Leberinsuffizienz trat bei 3 Patienten auf, wovon einer verstarb und 2 Patienten hatten einen vorübergehenden Anstieg der Transaminasen. 4 Patienten entwickelten ein myelodysplastisches Syndrom, davon wurden 3 Fälle auf die Lutetiumtherapie zurückgeführt.

Die mediane progressionsfreie Zeit war 33 Monate, bei Patienten die mit einer Stabilisierung oder Remission ansprachen 40 Monate nach Beginn der Behandlung. Das Überleben der gesamten Patientengruppe lag bei 46 Monaten. Die Patienten, die unter der Therapie eine Progression der Erkrankung erlitten, lag das Überleben bei 11 Monaten, in der Gruppe die auf die Therapie ansprach bei über 48 Monaten. In der Diskussion wurden die Ergebnisse der Lutetiumtherapie mit anderen Therapiemodalitäten und historischen Kontrollen verglichen und eine Verlängerung des Überlebens durch die Lutetiumtherapie mit 40-72 Monate angegeben. Nach Ansicht der Autoren ist die Lutetiumtherapie sicher

und effektiv und sollte frühzeitig eingesetzt werden solange die Tumorlast noch klein ist.

**Kommentar:** Die retrospektive Aufarbeitung dieser großen Fallsammlung zeigt die Sicherheit und Effektivität der 177-Lutetium-Octreotate Therapie auf. Im Vergleich zu einer Chemotherapie sind die Nebenwirkungen sicherlich geringer. Allerdings ist der Vergleich mit historischen Kontrollen oder älteren Studien möglicherweise irreführend, allerdings gibt es so gut wie keine aktuellen Studien zu den vielen Therapien die in den meisten Zentren eingesetzt werden. Letztlich muss sich die Lutetiumtherapie gegenüber den molekularen Therapien wie Everolimus und Sunitinib behaupten. Aus diesen Studien können auch endlich relevante Daten zu progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben ohne Therapie erwartet werden. Die nun beginnenden vergleichenden Studien zur Radionukleotidtherapie werden helfen, dieser innovativen Therapie einen wichtigen Platz im Spektrum der Behandlungsoptionen zuzuweisen.

### Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients.

KENNEDY AS, DEZARN WA, MCNEILLIE P, COLDWELL D, NUTTING C, CARTER D, MURTHY R, ROSE S, WARNER RR, LIU D, PALMEDO H, OVERTON C, JONES B, SALEM R.  
*Am J Clin Oncol.* 2008 Jun;31(3):271-9.  
 Wake Radiology Oncology, Cary, NC 27511, USA.  
 akennedy@wakerad.com

Die interne selective Radiotherapie (SIRT) mit an Yttrium-90 gekoppelten Mikrosphären ist eine neue Therapiemodalität für Metastasen in der Leber. Ob diese Therapie auch Patienten mit neuroendokrinen Tumoren nützt, wurde retrospektiv an 10 Zentren und 148 Patienten untersucht. Im Median wurden 1,14 GBq in die Leber über die Arteria hepatica appliziert, entweder als einzelne Therapie oder in mehreren Dosen. Es trat kein einziger Fall eines Leberversagens durch die Bestrahlung auf. Müdigkeit war die häufigste Nebenwirkung. Ein Teilansprechen wurde bei 60,5% der Patienten beobachtet, bei 4,9% trat eine Progression auf, der Rest war stabil. Die Autoren folgern, dass das gute Ansprechen auf die SIRT weitere Studien notwendig macht.

**Kommentar:** Die SIRT ist eine neue und erfolgversprechende Therapie-Option. Ob die guten (retrospektiven) Daten in größeren Serien aufrechterhalten werden können, muss noch gezeigt werden. Eigene Erfahrungen zeigen, dass eine gute Auswahl der Patienten für den Erfolg der SIRT entscheidend ist. Attraktiv ist auf jeden Fall die gute Verträglichkeit und geringe Nebenwirkungsrate der SIRT wobei die Wiederholungsmöglichkeiten ungeklärt sind und der Vergleich mit der gut etablierten transkatheter-arteriellen Chemoembolisation (TACE) noch aussteht.

### Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

PAPE UF, JANN H, MÜLLER-NORDHORN J, BOCKELBRINK A, BERNDT U, WILlich SN, KOCH M, RÖCKEN C, RINDI G, WIEDENMANN B.  
*Cancer.* 2008 May 27  
 Department of Hepatology and Gastroenterology, Charité Campus Virchow Clinic, Berlin University of Medicine, Berlin, Germany.

Das TNM-System ist bisher nur ein Vorschlag, der hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz nicht validiert ist. An 202 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Vorderdarms (Magen, Duodenum, Pankreas) wurde retrospektiv die TNM-Klassifikation überprüft. Dabei zeigte sich, dass das TNM System besser zwischen einzelnen Tumorstadien und der Proliferationsrate hinsichtlich des Überlebens unterscheiden kann als die WHO-Einteilung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die neue Einteilung einzelne Untergruppen von neuroendokrinen Tumoren gut differenzieren kann.

**Kommentar:** Eine wichtige Arbeit zur Validierung des neuen und differenzieren TNM-Systems, das sich nun in vergleichenden und prospektiven Studien bewähren muss.

## Klinische Studien für Patienten mit NET

Die kürzlich erschienen Leitlinien der ENETS zur Diagnose und Behandlung der NET-Patienten sowie die englischen Leitlinien von 2006 stellen eine gute Grundlage für die Behandlung der meisten Patienten mit NET dar. Allerdings wird bei der Lektüre schnell klar, dass die meisten Empfehlungen eher Expertenmeinungen widerspiegeln als gesicherte Erkenntnisse.

Die Durchführung klinischer Studien um die Behandlungsoptionen für NET-Patienten zu verbessern, hat daher eine hohe Bedeutung. Erfreulicherweise testen einige große pharmazeutische Unternehmen Wirkstoffe, die sich in Phase II Studien bewährt haben wie RAD001 und Sunitinib zur Zeit in großen prospektiven doppelblinden und randomisierten Studien mit offenen Anschlußstudien für die Patienten die Placebo erhalten haben. Im folgenden haben wir für Sie einige der zur Zeit aktuellen Studien zusammengefasst. Da diese Liste nicht vollständig sein kann, bitten wir für die folgenden Ausgaben um Mitteilung interessanter Studien.

Die RADIANT-2 Studie untersucht die Wirkung eines neuen Medikaments, einem mTOR Inhibitor RAD001 (Certican®) auf die progressionsfreie Zeit bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte prospektive Phase III Studie.

die. Zusätzlich wird während der Studie Sandostatin verabreicht. Für Patienten im Placebo-Arm wird im Anschluss offene Studie mit Verum angeboten. Studienorte sind Berlin, Halle, Hamburg, Bad Berka und München. Aufgrund der guten Rekrutierung ist die Studie geschlossen.

Eine weitere Studie mit den Namen A6181111 trägt, untersucht die Wirksamkeit von Sunitinib (Sutent®) bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Auch diese Studie ist eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte prospektive Phase III Studie mit einer Nachfolgestudie für die Patienten, die Placebo erhalten haben. Studienorte sind: Ulm, Heidelberg, Berlin, Bad Berka, und Lübeck.

Die RADIANT-3 Studie untersucht die Wirkung von (RAD001, Certican®) bei neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Sie hat ein ähnliches Studiendesign wie die RADIANT-2 Studie, allerdings müssen die Tumoren nicht funktionell aktiv sein. Sie wird in Bad Berka, Marburg, Berlin, Mainz und München durchgeführt.

Weitere aktuelle Studien betreffen die Gabe von Lanreotide (Somatuline®) bei NET des Mitteldarms als Erstlinientherapie, den Einsatz von SOM230 (Pasireotide®) bei funktionell aktiven Tumoren und Zulassungsstudien für Y-90 DOTA-TOC. Diese Studien werden detailliert in der nächsten Ausgabe vorgestellt.

## Fallsammlungen und seltene NETs

Oft existieren für bestimmte Fragestellungen bei seltenen NETs oder Krankheitsverläufen nur sehr spärliche oder gar keine Daten. Andererseits ist es auch für die großen Zentren schwierig für diese speziellen Fragestellungen genügend Patienten zu rekrutieren, um aussagefähige Daten für bestimmte Therapien zu erlangen. Wir haben daher einige aktuelle Projekte und Fallsammlungen unseres Zentrums aufgeführt. Wir hoffen, dass sich in diesem Forum durch Austausch und Diskussion aus den spärlichen Daten einzelner Zentren genügend Ergebnisse zusammenführen lassen, um Patienten mit seltenen NETs oder Krankheitsverläufen besser behandeln zu können.

**Hirnmetastasen bei gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren:** Während Hirnmetastasen bei den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (WHO III oder G3) häufig sind, kommen sie bei den gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen selten vor und führen in ein therapeutisches Dilemma. Wir haben einen Patienten mit gutem Erfolg stereotaktisch bestrahlt und einen weiteren Patienten vor geplanter Bestrahlung verloren. Wie behandeln Sie diese Patienten? Radiatio oder Chemotherapie und mit welchem

Erfolg? Ansprechpartner: PD Dr. D. Hörsch, d.hoersch.gast@zentralklinik-bad-berka.de

**Ernährung bei NET.** Die Prognose von NET-Patienten verschlechtert sich gravierend bei schwerer Kachexie, die wahrscheinlich verbessert werden kann sofern die enterale Ernährung wieder hergestellt werden kann. Ob dies auch für die parenterale Ernährung gilt, ist der Gegenstand einer prospektiven Untersuchung an unserem Zentrum. Die Patienten werden nach Information und Aufklärung bei den Kontrolluntersuchungen hinsichtlich ihrer Lebensqualität erfasst. Ansprechpartner: Dr. Daniel Kämmerer d.kaemmerer.avc@zentralklinik-bad-berka.de

**Beste Therapie für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (BESTETHERAPIE-N.E.T)** Weder für chirurgische Tumorbulking-Operationen noch für lokale Therapiemassnahmen wie Radiofrequenzablation, Chemoembolisation oder Selektive-interne Radiotherapie existieren umfassende kontrollierte und prospektive Studien. Die BEST-THERAPIE-NET Studie, eine prospektive nicht randomisierte Fall-Kontroll Studie soll diese Therapien hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf progressionsfreie Zeit, Überleben, Zeitdauer der Behandlungen und Gewichtsverlauf untersuchen. Weitere Zentren sind gerne willkommen, das Studienprotokoll kann unter: gast@zentralklinik-bad-berka.de angefordert werden

### Zusammenfassung des Studiendesigns

Prospektive Studie zum Vergleich palliativer lokal ablativer und chirurgischer Verfahren wie Leberresektionen, TACE, RFA, LITT oder SIRT) mit Peptidrezeptor-vermittelter Radiotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (WHO Klasse I-II, Grading G1-G2) mit hepatischen Fernmetastasen (M1<sub>hep</sub>, Stadium 4)

Prospektive Evaluation

Primärer Endpunkt: Progressionsfreie Zeit

Sekundäre Endpunkte: Überleben, Lebensqualität (EORTC-QLQ30), Gewicht, Karnovsky Index, Dauer der stationären Behandlungen

Nicht-randomisierte Fall-Kontroll-Kohorten Studie (Matching nach Tumorlast der Leber (5-20%, 20-50%, > 50%) und Alter (< 50; > 50 Jahre)

Anzahl der Patienten in beiden Gruppen: 70

Klinische Evaluation des Therapieeffektes alle 3-6 Monaten durch Bildgebung, klinische Untersuchung, Lebensqualität, Gewicht, Karnovsky-Index, Matching in Bad Berka; Cross-over möglich sobald eine Änderung der Therapie eintritt

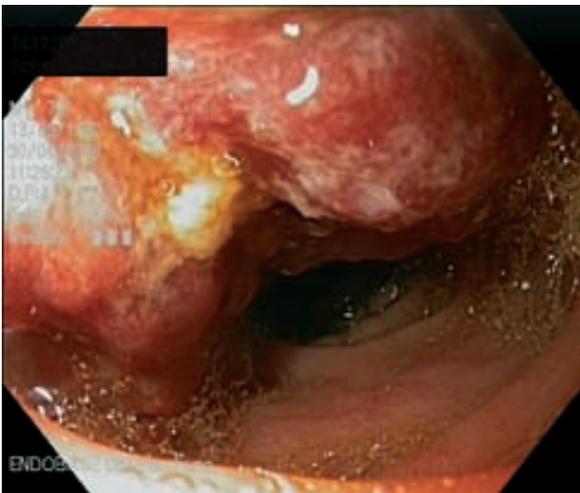
### **Einschlusskriterien:**

Patienten mit feingeweblich bestätigtem neuroendokrinen Tumor (WHO Klasse I-II, Grading G1-G2) und einer fortgeschrittenen Erkrankung mit hepatischen Fernmetastasen (Stadium 4; M1<sub>hep</sub>), die sich eine Tumorlastreduktion mittels Chirurgie/lokalen Therapieverfahren oder eine Peptidrezeptor vermittelten Radiotherapie unterziehen, ein kurativer Ansatz aller Therapieverfahren ist möglich

## NET-Veranstaltungen.

- 2008 Jahres- und Herbstsitzung des Deutschen Registers Neuroendokrine Tumore am Donnerstag, den 20. November 2008 Ort: Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr 58/59, 10117 Berlin ([www.net-register.org](http://www.net-register.org))
- 5. Patiententag für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren am 27.9.08 in Lübeck; Ort und Programm wird noch bekannt gegeben (<http://www.karzinoid.info>)
- 4. Interdisziplinärer NET Tag 2009 in Weimar, Ort und Program wird im nächsten NET-NEWS Letter bekannt gegeben
- 6th Annual Conference des ENETS vom 5-7.3.09 in Granada/Spanien ([www.neuroendocrine.net](http://www.neuroendocrine.net))

## NET im Bild

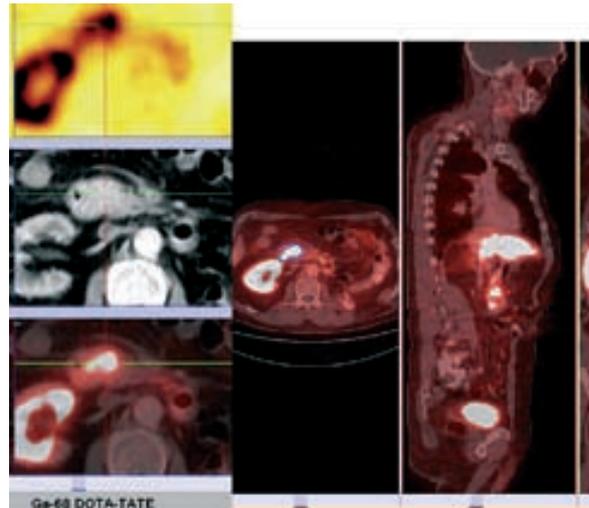


Ein 71jähriger Patient stellte sich wegen perianalem Blutabgang vor. In der Gastroskopie zeigte sich ein peripapillärer Tumor im Duodenum, der

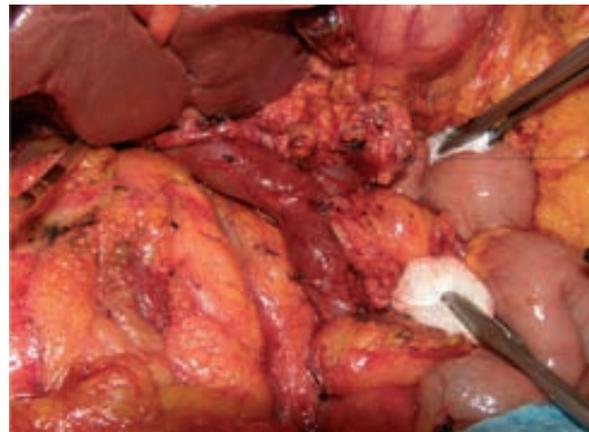


endosonographisch 2,8 cm durchmaß und sehr gut vaskularisiert war. Aufgrund der Verdachtsdiagnose neuroendokriner Tumor erfolgte eine endosonographische Punktion mit der 19-G

Nadel, die die Verdachtsdiagnose bestätigte.



Darstellung der Tumorausbreitung mittels 68-Ga DOTA-TATE Somatostatinrezeptor PET/CT ohne Hinweis auf Fernmetastasen ...



... nachfolgend pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion.

Endgültige pathologische Diagnose: Neuroendokrines Karzinom des Pankreas T2N0M0, R0, G2. Die meisten NETs des Pankreas sind gut vaskularisiert im Gegensatz zu den duktaalen Adenokarzinomen.

Bilder: Hörsch, Leonhardi, Baum und Hommann

## Impressum & Kontakt

PD Dr. Dieter Hörsch  
 Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka  
 Robert-Koch Allee 9  
 99437 Bad Berka  
 Tel. 036548-52600 ; Fax. 036458-53535  
[gast@zentralklinik-bad-berka.de](mailto:gast@zentralklinik-bad-berka.de)  
 Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine herzlich willkommen.