



DER KARZINOIDBOTE

AKTUELLE INFORMATIONEN FÜR PATIENTINNEN UND PATIENTEN

DEZEMBER 2014

Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Angehörige,

wir vom Zentrum für neuroendokrine Tumore Bad Berka – ENETS Center of Excellence hoffen, dass Sie und Ihre Angehörigen ein gutes und zufriedenes Jahr erleben konnten.

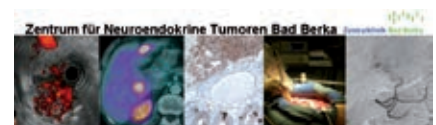
Die Ausgabe des Karzinoidboten dieses Jahr enthält die Informationen unserer NETUniversität dieses und letzten Jahres. Einige Informationen werden neu für Sie sein, andere kennen Sie vielleicht schon aus den vergangenen Patiententagen. Ein Experiment 2014 war das Angebot zu einem Yoga-Workshop, der die Gelegenheit bot, in diese Methode »reinzuschnuppern«. Wir werden auch 2015 einen Workshop zu einem Sport- und Entspannungsprogramm anbieten. Wenn Sie den Karzinoidboten umdrehen, erhalten Sie unsere Zuweiserschrift, den NET-NEWSLetter. Hier sind Informationen zu wichtigen Kongressen zusammengefasst, die Tagung der ENETS, dem ASCO und einem Symposium über den besonderen neuroendokrinen Tumor. Diese Informationen sind so aufbereitet, dass sie auch für Patienten gut lesbar sind. Damit erhalten Sie nun alle Informationen in zwei Zeitschriften-Formaten, und wir sparen es uns, von einer Veranstaltung in zwei Zeitschriften zu berichten. Uns überrascht immer wieder der gute Besuch der Patiententage und die Aufmerksamkeit der Zuhörer. Dieses Jahr erreichten wir unsere Kapazitätsgrenze mit mehr als 150 Teilnehmern in Weimar-Legefild. Aufgrund der hohen Teilnehmerzahl haben wir die Vorträge aufgezeichnet. Diese können unter: www.neuroendokrin.de eingesehen werden.

Auch 2015 laden wir Sie herzlich zu unserem Patiententag ein. Dieser wird voraussichtlich im April stattfinden, eine gesonderte Einladung werden Sie einige Wochen vor dem Patiententag erhalten.

Wir wünschen Ihnen allen ein frohes Weihnachtsfest im Kreise Ihrer Angehörigen, viel Energie und Kraft für ein zufriedenes und gelungenes neues Jahr.

INHALT

NETUniversität 2014 : Wie entstehen neuroendokrine Neoplasien?	02
Neue »heiße« Diagnose und Therapie	03
Neuroendokrine Neoplasien der Lunge	05
Was macht eine Endokrinologin?	07
Was gibt es Neues bei neuroendokrinen Neoplasien?	08
Ausgewählte Beiträge des Patiententags 2013	09
Wie funktioniert eine Chemotherapie?	11
Warum brauchen wir klinische Studien?	12
Vorsorgemanagement	13
NET-Universität	14



Verbundenes Unternehmen der



RHÖN-KLINIKUM
AKTIENGESELLSCHAFT

Dieter Hörsch

Merten Hommann

Richard Baum

Alexander Petrovitch

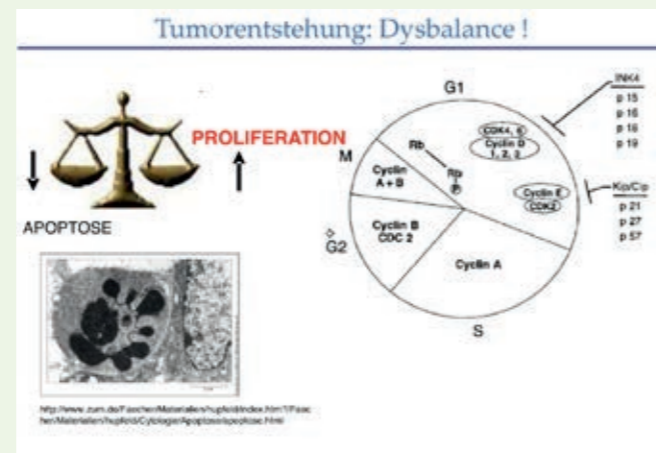
NETUniversität 2014 : Wie entstehen neuroendokrine Neoplasien?

Patricia Grabowski

Patricia Grabowski aus Berlin und Bad Berka referierte über die Entstehung von neuroendokrinen Neoplasien. Prinzipiell ist die Entstehung von Krebs das unkontrollierte Wachstum von Körperzellen. Diese Krebsgeschwulste entstehen in der Regel aus mehreren Vorstufen. Hierfür sind Veränderungen in der Zelle erforderlich, so dass die Entstehung einer Krebszelle mehrstufige Veränderungen der Zellzusammensetzung erfordert. Neuroendokrine Neoplasien entstehen aus den verstreuten endokrinen Zellen des Körpers, die in vielen Organen zu finden sind. Dieses System reguliert viele Körperfunktionen, zum Beispiel die Blutzuckerregulation und die Magensäuresekretion.

Im gesunden Körper besteht ein Gleichgewicht zwischen Zellentstehung und Zelltod, das sehr fein reguliert ist. Auch das Zellwachstum wird an mehreren Stellen reguliert. Auf diese Weise können Zellen, die sich fehlerhaft vervielfältigen, aussortiert werden. Bei neuroendokrinen Neoplasien besteht ein Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Absterberate der Zellen; dadurch wachsen die Krebsgeschwulste. Das Zellwachstum wird durch Signalwege in der Zelle reguliert, die von der Zelloberfläche bis zum Zellkern reichen. Veränderungen in diesen Signalwegen können zu einem Tumorwachstum führen.

Auch Veränderungen im Zellkern, wo sich die Erbinformation befindet, kann zur Krebsentstehung beitragen. Veränderungen in der Keimbahn nennt man Mutationen, die jederzeit im Körper entstehen und in aller Regel wieder von Reparaturmechanismen behoben werden. Wenn diese Reparaturmechanismen jedoch nicht greifen, kann sich eine Veränderung in der Keimbahn fortpflanzen. Diese Veränderungen können lokal entstehen, also im Krebsgeschwulst selbst oder bereits bei der Entstehung des Embryos durch eine Fortpflanzung in der Familie vorhanden sein.



Die Veranlagung für Krebsentstehung kann vererbt werden. In der Zelle liegen in der Regel zwei Chromosomen mit dem gleichen Inhalt vor. Wenn bei einem Chromosom eine Veränderung geschieht, kann dies durch das gesunde Chromosom ausgeglichen werden. Bei vererbten Keimbahnveränderungen liegt in jeder Zelle jedoch bereits eine Veränderung vor, so dass für die Krebsentstehung nur noch das gesunde Chromosom eine Veränderung erfahren muss, dadurch kommt es hier zu einer früheren Krebsentstehung.

Eine wichtige Kontrollinstanz in der Zelle ist das Eiweißmolekül p53, das in vielen Krebsarten verändert ist. Die Veränderungen begünstigen das unkontrollierte Zellwachstum und spielen sich hier ohne Veränderung der Keimbahn ab.

Für pankreatische neuroendokrine Tumore konnten bereits eine Reihe von Veränderungen der Chromosomen nachgewiesen werden, die für die Krebsentstehung verantwortlich sind. Hierbei unterscheiden sich die Veränderungen der Gene deutlich von denen anderer Krebsarten, was das unterschiedliche Verhalten der Tumore in Vergleich zu anderen Krebsarten mit einem rascheren Wachstum erklärt. Vererbte Keimbahnmutationen, die die Entstehung von neuroendokrinen Neoplasien begünstigen sind MEN-1, MEN-2, VHL und Neurofibromatose Typ 1. Die meisten neuroendokrinen Neoplasien entstehen jedoch spontan, hier scheint der Alterungsprozess die größte Rolle zu spielen.

In der anschließenden Diskussion wurde herausgestellt, dass sich der Verlauf einer Tumorerkrankung durch Lebensstil, Einstellung, Ernährung und Sport vielfältig positiv beeinflussen lässt.

Wir sind den Veränderungen des Körpers niemals hilflos ausgesetzt, auch nicht Krebserkrankungen!

Zusammenfassung: wie entstehen NENs ?

- 1. Sporadische Tumore**
 - 1.1. gut differenziert:**
 - Mutationen betreffen hauptsächlich inaktivierende Mutationen: DAXX/ATRX, MENIN, PTEN, PI3KCA, TSC2
 - Häufige LOH, z.B. auch bei midgut Tumoren (z.B. 18q)
 - Epigenetische Phänomene: z.B. Hypermethylierung (z.B. p16)
 - 1.2. schlecht differenziert:**
 - Mutationen/Alterationen im p53-Gen, Chromosomale Instabilität
 - Ähnlichkeiten zu Adenokarzinomen des Dickdarms (selber Ursprung ?)
 - Keine genetischen Gemeinsamkeiten mit „Karzinoiden“
- 2. Hereditäre Tumore**
 - MEN I, MEN IIA/B, Von-Hippel-Lindau, Neurofibromatose etc. sind gut definiert
 - Keimbahnmutationen prädestinieren zu speziellen Syndromen und Tumoren
 - Genetische Beratung und Überwachungsprogramm dadurch möglich
 - Präkanzerosen (bei MEN-1) beschrieben: Hyperplasie-Neoplasie-Sequenz

Und die Forschung geht weiter !!!

Neue »heiße« Diagnose und Therapie

Richard P. Baum

Richard P. Baum aus Bad Berka stellte die neuen nuklearmedizinischen Entwicklungen für Diagnostik und Therapie der neuroendokrinen Neoplasien vor. Langsam wachsende (gut differenzierte) neuroendokrine Neoplasien haben auf ihrer Oberfläche Rezeptoren (Andockstellen) für ein körpereigenes Hormon, das Somatostatin. Diese Rezeptoren kann man sich für die Diagnostik zu nutzen machen. Am empfindlichsten, schnellsten und mit den wenigsten Nebenwirkungen ist das Gallium-68 Somatostatin Rezeptor PET/CT. Durch die Entwicklung neuer Geräte mit empfindlicheren Sensoren können damit auch Tochtergeschwülste aufgespürt werden, die bisher nicht erkannt worden waren.

Eine andere Entwicklung sind neue Tracer. Bisher wurden für die Diagnostik und Therapie Stoffe eingesetzt, die den Somatostatin Rezeptor aktivieren (Agonisten). Stoffe, die an den Somatostatin Rezeptor binden und die Aktivierung unterbinden (Antagonisten) haben eine 3–4-fach höhere Bindung an die Tumorzellen. Damit ist eine höhere Empfindlichkeit für die Diagnose verbunden. Die Somatostatin Rezeptor Antagonisten können jedoch auch für die Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie eingesetzt werden und weisen eine höhere Bindung an die Tumorzellen auf. Dadurch werden die Gewebe geschont, die nicht vom Tumor betroffen sind wie Knochenmark und Nieren.

Personalisierte Medizin, individuelle Medizin oder THERANOSTICS bezeichnen ein Prinzip der Medizin, das durch eine Vorauswahl geeigneter Patienten die Ergebnisse einer Therapie zu verbessern sucht. So werden in der modernen Krebstherapie zunehmend Marker vor der Einleitung einer Therapie bestimmt. Ein Beispiel ist der Einsatz von Antikörpern gegen das Andockmolekül HER2/NEU beim Brustkrebs, das nur eingesetzt wird,

FORTSETZUNG VON SEITE 3

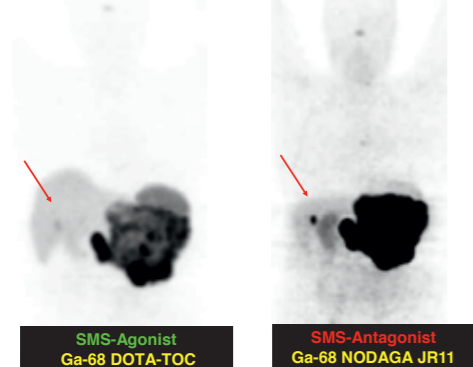
wenn die Tumorzellen auch HER2/NEU positiv sind. In der Nuklearmedizin kann das THERANOSTICS Prinzip direkt sichtbar gemacht werden. Eine Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie kann nur durchgeführt werden, wenn vorher die Somatostatin Rezeptoren mittels Gallium-68 Somatostatin Rezeptor PET/CT nachgewiesen wurden. Auch für neue Andockstellen wie den Chemokinrezeptor-4 gilt das gleiche Prinzip.

Eine Auswertung von 1100 Patienten, die mittels Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie in Bad Berka behandelt wurden, zeigt dass sich die Erkrankung an neuroendokrinen Neoplasien bereits bei vielen Patienten von einer tödlichen zu einer chronischen Erkrankung gewandelt hat. Unsere Anstrengungen zielen darauf ab, dass die Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien in Zukunft eine annähernd normale Lebenserwartung erreichen können.

Wann ist PET/CT nützlich?

- Ganzkörperdiagnostik nach Entfernung des Primärtumors („Staging“)
- Tumornachsorge
- Patientenauswahl für die Radior-Rezeptortherapie (RRT)
- Therapie-Erfolgskontrolle

Ausgedehntes Pankreas-NET, kleine Lebermetastase



Erste Untersuchung eines Pat. (first in human study) in der Zentralklinik Bad Berka – höhere Tumoranreicherung, bessere Diagnostik

- Theranostik = Kunstwort, das aus den beiden Begriffen Therapie und Diagnostik gebildet wird.

- Theranostik = erstmals vor über 20 Jahre beschrieben (Synonyme Theragnostik, Theranostik und Diapeutik)
- Theranostik (Tx) = Kombination diagnostischer Maßnahmen (Dx) die helfen, die richtigen therapeutischen Maßnahmen (Rx) für eine spezifische Krankheit zu finden.
- Zur gleichen Zeit entwickelt wie das Konzept der personalisierten Medizin (Personalized Medicine)
- In der Nuklearmedizin einfach anzuwenden und zu verstehen (Wechsels des Radionuklids von der Diagnostik zur Therapie, z.B. Radioiodtherapie).

Personalized Medicine – Personalisierte/individuelle Medizin

- Theranostik ist heutzutage Teil des Konzepts der PM und bedeutet:
- Die richtige Behandlung für den richtigen Patienten zur richtigen Zeit mit der richtigen Dosis –
- in erster Linie bestimmt durch den spezifischen Tumor des Patienten und nicht mehr durch die „Krankheit“.

Das Konzept der PM hat sich mittlerweile erweitert zur Personalized Health Care (PHC) = Personalisierte Gesundheitsfürsorge die alle Schritte einschließt, die relevant für die Heilung des Patienten sind, von den ersten Krankheitszeichen bis zur vollständigen Heilung, inklusive der Ärzte, Krankenschwestern, der Technologien, der Medikamente und aller ökonomischen Aspekte, aber auch erweitert auf die Familie, Umgebung usw.



Neuroendokrine Neoplasien der Lunge

Manal Sayeg

Manal Sayeg aus Bad Berka sprach über die neuroendokrinen Neoplasien der Lunge. Die Lunge und die Luftwege sind nach dem Verdauungstrakt der zweithäufigste Ursprung für neuroendokrine Neoplasien. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren und damit circa 15 Jahre früher als bei den neuroendokrinen Neoplasien des Verdauungstraktes. Es besteht eine klare Beziehung zum Rauchen.

Die Erstsbeschreibung der neuroendokrinen Neoplasien der Lunge erfolgte durch den französischen Arzt R. Laennec. Er beschrieb, wie nach seinem Tode 1831 publiziert wurde eine intrabronchiale Masse, die einer neuroendokrinen Neoplasie entsprach.

Bei den neuroendokrinen Neoplasien der Lunge gibt es verschiedene Arten von Tumoren, die sich klar hinsichtlich



Bereits R. Laennec beschrieb, wie nach seinem Tode 1831 publiziert wurde, eine intrabronchiale Masse. Wahrscheinlich war dies die erste schriftliche Erwähnung einer neuroendokrinen Neoplasie der Lunge.

ihres Verhaltens unterscheiden. Prinzipiell müssen die gut differenzierten typischen (TC) und atypischen Karzinoide (AC) mit einer guten Prognose von den schlecht differenzierten großzelligen (LCNEC) und kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) unterschieden werden, die eine eingeschränkte Prognose haben. Die Einteilung in die verschiedenen Tumorklassen erfolgt durch die feingewebliche Untersuchung unter Mikroskop. Hier werden die

Anzahl der Zellteilungen und die Ausbildung von abgestorbenen Gewebe (Nekrosen) beschrieben. Weiterhin gibt es Tumormarker wie Chromogranin A und Synaptophysin, die mittels Immunhistochemie (Färbung mittels Antikörper) nachgewiesen werden können.

Was die Beschwerden angeht, liegen diese bei neuroendokrinen Neoplasien der Lunge häufig nicht oder nur spärlich vor, dabei ist ein Husten ohne Auswurf am häufigsten. Die neuroendokrinen Neoplasien der Lunge können gut im CT nachgewiesen werden. Für eine genaue Erfassung der Tumorausbreitung ist für das langsam wachsende typische Karzinoid ein Somatostatinrezeptor PET/CT sinnvoll, für die schneller wachsenden atypischen Karzinoide, das großzellige und kleinzellige neuroendokrine Lungenkarzinom ein Glukose (Onko) PET/CT mit Fluor-18 FDG. Eine Spiegelung der Luftwege können die neuroendokrinen Neoplasien der Lunge an ihrem typischen Aussehen nachweisen, bei der Probenentnahme kann es durch den starken Blutfluss in den Tumoren häufig bluten.

Der Tumormarker Chromogranin A wird im Blut gemessen kann ein geeigneter Verlaufparameter sein. Für die Diagnosestellung sollte es wegen zahlreicher möglicher Fehlerquellen einer unspezifischen Erhöhung ohne zugrundeliegende Tumorerkrankung nicht verwendet werden.

Eine radikale Operation ist die Therapie der ersten Wahl. Eine vorsorgliche Nachbehandlung mittels Chemotherapie ist nicht erforderlich und oft schädlich bei typischen Karzinoid und atypischen Karzinoid, ist jedoch ein Standard für kleinzellige und großzellige Lungenkarzinome (SCLC und LCNEC).

Ein körpereigenes Hormon, das Somatostatin verhindert die unkontrollierte Sekretion von Hormone, die bei neuroendokrinen Neoplasien der Lunge auftreten kann. Dem Somatostatin nachgebildete Medikamente

FORTSETZUNG VON SEITE 5

(Somatostatinanaloga) können hier sehr hilfreich sein und auch das Tumorwachstum verlangsamen.

Auch ein molekularer Wirkstoff gegen ein Botenmolekül in der Zelle (mTOR) mit dem Namen Everolimus (Afinitor®) kann das Wachstum von neuroendokrinen Neoplasien der Lunge hemmen, dies konnte in eine Studie nachgewiesen werden. Auch für Sunitinib (Sutent®) kann das Wachstum von neuroendokrinen Neoplasien der Lunge verlangsamen, hier liegen jedoch nur wenige Daten vor.

Die Peptid Rezeptor vermittelte Radionuklidtherapie hat mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von 31 Monaten im Median die besten Ergebnisse bei neuroendokrinen Neoplasien der Lunge.

Pathologie und Klassifikation

Die NEN der Lunge sind klinisch sehr heterogen. TC sind hochdifferenziert, langsam wachsend und metastasieren selten in extrathorakale Strukturen. Das SCLC ist biologisch aggressiv und zeigt ein schnelles Wachstum mit früher Metastasierung. Das biologische Verhalten von AC liegt dazwischen.



Die TNM-Klassifikation der NEN der Lunge ist identisch mit der TNM-Klassifikation anderer Lungentumoren.

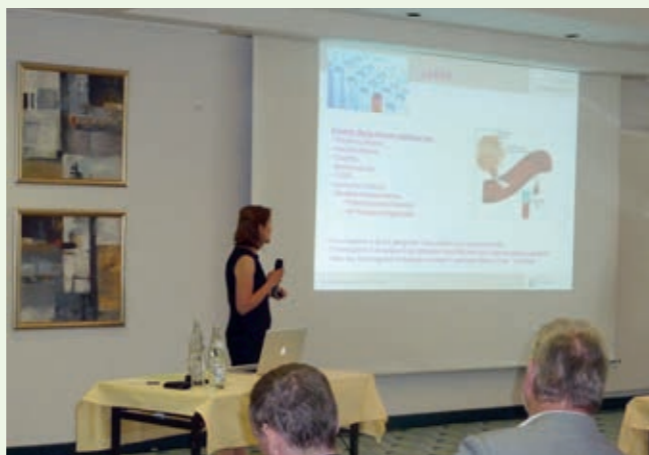
- ~75% der Lungen NEN liegen zentral und sind einer Gewebeprobe zugänglich
- typische rosa bis rote Struktur, die gut durchblutet ist



Lungen- NEN im „Zucker-PET“
Gallium-68-DOTATOC-PET/CT: zentral gelegenes kugelförmiges Karzinoid links

Fazit

- Operation:**
Ist die Therapie der Wahl soweit der Gesamtzustand des Patienten diese zulässt
- Adjuvante Therapie:**
Die Rolle der adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion ist nicht deutlich definiert.
- Wegen des sehr guten Langzeitoutcomes ist bei **typischen Karzinoiden**, auch bei Lymphknotenbefall, eine adjuvante Therapie nach kompletter Resektion nicht indiziert.
- Bei **atypischen Karzinoiden** und mediastinalem Lymphknotenbefall (N2) wird eine adjuvante Therapie in Form einer Biotherapie, einer Radiotherapie oder einer Kombination aus beiden Therapieoptionen angedeutet.



Was macht eine Endokrinologin?

Simone Bergmann

Simone Bergmann aus Marburg stellt die Aufgabe eines Arztes für Hormonstörungen (Endokrinologe) vor. Zu Anfang gab sie eine Übersicht über verschiedene körpereigene Hormone wie Adrenalin oder Insulin. Auch das Serotonin gehört zu den Hormonen. Serotonin wird auch bei manchen neuroendokrinen Neoplasien im Übermaß gebildet. In diesem Fall spricht man von einer funktionellen neuroendokrinen Neoplasie, das heißt, die Produktion und der Ausstoß des Hormons wird nicht mehr im Körper reguliert.

Funktionelle neuroendokrine Neoplasien, die Serotonin bilden und damit das Karzinoidsyndrom auslösen (gekennzeichnet durch Gesichtsrötungen, Durchfall, eine rechtsseitige Herzerkrankung und Asthma-ähnliche Beschwerden), sind am häufigsten.

Der verstärkte Ausstoß von Gastrin kann zu Durchfall und Geschwüren im Magen und Darm führen, das sogenannte Zollinger-Ellison-Syndrom. Eine Überproduktion von Wachstumshormonen führt zu überschießendem Wachstum, solange die Wachstumsfugen nicht geschlossen sind. Danach führt es zu einer Akromegalie, die durch Vergrößerung der Extremitäten, Wachstum am Kinn und Ohren sowie Knochenwulstbildung im Gesicht gekennzeichnet ist.

Im Hungerszustand wird nur sehr wenig oder gar kein Insulin durch die insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse gebildet. Schüttet eine neuroendokrine Neoplasie unregelmäßig Insulin aus (Insulinom), kommt es im nüchternen Zustand zu einer Unterzuckerung mit den typischen Symptomen wie Verwirrtheit und Bewusstseinsstrübung bis zur Bewusstlosigkeit, verbunden mit Heißhunger.

Wenn ein Insulinom vermutet wird, kann ein Hungertest über 3 Tage mit regelmäßigen Blutentnahmen (Blutzuckermessungen und Insulinspiegelbestimmungen) durchgeführt werden.

Insgesamt ist ein Hormonspezialist unverzichtbar in der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien.



Großes Interesse beim Patiententag 2014 in Bad Berka

Was gibt es Neues bei neuroendokrinen Neoplasien?

Dieter Hörsch

Dieter Hörsch aus Bad Berka stellte neue Entwicklungen und Studienergebnisse vor. Die wichtigste abgeschlossene Studie 2014 ist die CLARINET Studie, bei der die Gabe eines Somatostatinanalogons (Somatuline Autogel 120 mg alle 4 Wochen tief subkutan) gegenüber Placebo (Scheinmedikament) bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des gastro-entero-pankreatischen Systems. Die Proliferationsrate der neuroendokrinen Neoplasien war auf weniger als 10 % limitiert. Die Ergebnisse zeigten eine hervorragende Wirkung mit einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überleben. Auch eine Analyse der Untergruppen ergab signifikante Ergebnisse bei G1 und G2 Tumoren sowie bei neuroendokrinen Neoplasien des Dünndarms. Die Wirkung auf pankreatische neuroendokrine Tumore war hingegen zwar deutlich aber nicht signifikant. Eine nachfolgende Studie, bei der die Patienten behandelt wurden, die ein Placebo eingenommen hatten und darunter ein Tumorwachstum erlebt hatten, ergab immer noch eine deutliche Wirkung des Somatostatinanalogons, jedoch weniger ausgeprägt als wenn das Medikament von Anfang an eingenommen wurde.

Eine laufende Studie untersucht die Wirkung eines Inhibitors des Serotoninstoffwechsels bei Patienten mit einem Karzinoidsyndrom. Der Wirkstoff Telotristat Etipirat wird als Kapsel 3 x am Tag eingenommen und gegenüber einem Placebo getestet. Diese Studie (TELESTAR) wird 2014 abgeschlossen und die Ergebnisse werden 2015 erwartet.

Eine Weiterentwicklung der Somatostatinanaloge ist Pasireotid (Signifor®), das eine breitere Wirkung hat als Octreotid (Sandostatin-LAR®) und Lanreotid (Somatuline-Autogel®). Dieses Medikament in Kombination mit Everolimus (Afinitor®) wird zur Zeit in zwei laufenden Studien untersucht, der LUNA Studie und der COOPERATE-1. Die LUNA Studie untersucht die Wirkung auf typisches Karzinoid und atypisches Karzinoid der Lunge. Bei der COOPERATE-1 konnten Patienten mit verschiedenen neuroendokrinen Neoplasien eingeschlossen werden. Die Ergebnisse werden 2015/2016 erwartet.

Wichtige neue Studien, die 2014/2015 beginnen sind die SECTOR Studie für Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Hier wird die Chemotherapie mit Streptozotkin/5-FU gegenüber Everolimus (Afinitor®) verglichen, wobei eine Sequentielle Gabe beider Substanzen vorgesehen ist. Eine neue Darreichungsform von Octreotid wird ebenfalls in einer Studie untersucht. Für Patienten mit schnell wachsenden neuroendokrinen Karzinomen, die aber gut differenziert sind, wird die Gabe von Everolimus (Afinitor®) untersucht (EVINEC). Auch die Gabe von Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel bei großzelliges Lungenkarzinom wird im Rahmen einer Studie untersucht. Die Kombination von (Somatuline-Autogel®) mit einer Chemotherapie mit Temozolomid wird im Rahmen der SONNET Studie untersucht. Eine kleine Studie aus Marburg untersucht die Wirkung eines ganz neuen Wirkstoffs (Hegedog) in Kombination mit Octreotid (Sandostatin-LAR®). Schließlich wird vergleichende Studie zwischen Peptidrezeptor vermittelte Radionuklidtherapie und Everolimus (Afinitor®) bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (COMPARE). Für diese Patienten, die nach einer Therapie mit Everolimus (Afinitor®) oder Sunitinib (Sutent®) ein Tumorwachstum erleben mussten, wird es eine Studie mit einem neuen molekularen Wirkstoff (Pazopanib) geben. Sie sehen also, dass es ganze Reihe von neuen Wirkstoffen bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien untersucht werden.

Alle diese Studien werden jetzt oder in Zukunft in Bad Berka angeboten.



Ausgewählte Beiträge des Patiententags 2013

Warum und wie krebserkrankte Menschen sich bewegen sollten

Holger Gabriel aus Jena eröffnete seinen Vortrag mit einem Überblick über die Möglichkeiten körperlicher Betätigung und Sport. Hier gibt es eine große Spannweite. Für alle Menschen gilt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit durch Sport gestaltet werden kann, das gilt selbst für schwer Kranke, Behinderte oder bettlägerige Patienten. Für jeden gilt, dass körperliche Aktivität wirksam ist beziehungsweise dass körperliche Inaktivität Auswirkungen hat. Es gibt zum Beispiel positive Auswirkungen auf das Immunsystem und die Ausschüttung von Stresshormonen.

Was können Sie mit Bewegung und Sport für den Körper erreichen?

- Das Herz-Kreislauf-System verbessern
- Die allgemeine Fitness verbessern
- Die Beweglichkeit fördern und verbessern
- Alltagsbewegungen und die Fähigkeit, sich fortzubewegen, fördern
- Beweglichkeit und Gewandtheit verfeinern
- Die Merk- und Gedächtnisfähigkeit verbessern

Was können Sie mit Bewegung und Sport für die Seele erreichen?

- Den eigenen Körper neu oder wieder kennenlernen
- Den eigenen (veränderten) Körper annehmen
- Situationen mit niedergeschlagener Stimmung verringern
- Angst abbauen
- Selbstvertrauen in sich und den eigenen Körper aufbauen
- Mut machen, wieder unter Menschen zu gehen
- Einen eigenen Beitrag zur Genesung leisten

Aus: *Bewegung und Sport bei Krebs. Die blauen Ratgeber (#48) der Deutschen Krebshilfe*

Die körperliche Betätigung sollte so gestaltet werden, dass Schäden oder Krankheit vermieden wird. Körperliche Betätigung wirkt sich positiv auf das bei chronischen Erkrankungen häufige Erschöpfungs- und Müdigkeitssyndrom (Fatigue) aus.

Die Spanne der körperlichen Leistungsfähigkeit ist sehr groß. Eine Begrenzung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist durch das Alter gegeben, dies kann durch körperliches Training vermindert werden.

Wie kann die körperliche Leistungsfähigkeit am besten trainiert werden? Es sollten realistische Ziele gesetzt werden. Am Anfang sollte eine realistische Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit stehen.

Wichtig ist, dass Menschen mit einer Krebserkrankung Anspruch auf Reha-Sport haben. Die gesetzliche Krankenversicherung übernimmt die Kosten für 18 Monate.

Unsere Empfehlungen:

- Bewegen Sie sich insgesamt dreimal pro Woche jeweils 60 Minuten. Dies sollten moderate Bewegungen sein, wie z. B. Spazieren gehen, Nordic Walking, sanftes Schwimmen, und von Ihnen als »etwas anstrengend« empfunden werden. Falls für Sie aber auch »anstrengendes« Training möglich ist, können Sie intensiver, aber dafür kürzer trainieren. Trainieren Sie dann insgesamt dreimal pro Woche jeweils 30 Minuten.
- Machen Sie ein- bis zweimal pro Woche Ausdauersport
- Betreiben Sie zusätzlich einmal pro Woche Gymnastik
- Sorgen Sie im Alltag für ausreichende Bewegung

FORTSETZUNG VON SEITE 9

Bringen Sie Bewegung in Ihr Leben:

- Holen Sie die morgendlichen Vollkorn(!)brötchen mit dem Fahrrad oder zu Fuß
- Steigen Sie Treppen, anstatt den Fahrstuhl oder die Rolltreppe zu benutzen.
- Gönnen Sie sich nach dem Mittagessen einen Verdauungsspaziergang.
- Vor dem Schlafengehen sich entspannen und ein paar Schritte an der frischen Luft helfen beim Einschlafen.

Wichtig: Auch wenn es heißt: »Viel hilft viel!«, so seien Sie bitte vorsichtig bei Sport und Training, damit Sie sich nicht zu viel zumuten oder sich gar verletzen.

Bitte beachten Sie:

- Übertreiben Sie Ihr Training nicht.
- Überlasten Sie sich nicht.

Wann ist Bewegung und Sport nicht angezeigt?

- wenn Sie akute Blutungen haben
- wenn Ihre Blutplättchen (Thrombozyten) unter 10.000 liegen oder nur unter therapeutischer Aufsicht, wenn Ihre Blutplättchen zwischen 10.000 und 20.000
- wenn Ihr Hämoglobinwert unter 8g / dl Blut liegt
- wenn Sie starke Schmerzen haben
- wenn Ihr Bewusstsein eingeschränkt ist
- wenn Sie Kreislaufbeschwerden haben
- wenn Ihnen schwindelig ist
- wenn Sie Fieber haben (über 38° Celsius)
- wenn Sie eine starke Infektion haben
- wenn Ihnen übel ist, oder Sie erbrechen müssen
- wenn Sie Chemotherapeutika bekommen, die Herz und Nieren angreifen

Eine Bewegungstherapie muss auf die Krebserkrankung abgestimmt sein. Mit maßgeschneidertem Training unter fachlicher Anleitung werden Sie bald den Erfolg spüren.

Aus: Bewegung und Sport bei Krebs. Die blauen Ratgeber (#48) der Deutschen Krebshilfe

Wie funktioniert eine Chemotherapie?

Claus-Peter Schneider

Claus-Peter Schneider aus Bad Berka stellte die Grundlagen der Chemotherapie dar.

Grundlagen der Therapie ist die Gabe von Zellgiften, die die Teilung von schnell wachsenden Zellen verhindern. Dabei kann in den verschiedenen Stadien der Zellteilung eingegriffen werden. Die Chemotherapie wird daher vor allem bei schnell wachsenden Krebsarten eingesetzt. Bei der neuroendokrinen Neoplasien sind dies vor allem die schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome. Die Nebenwirkungen der Therapie entstehen durch die unbeabsichtigte Wirkung auf gesunde Körpergewebe mit schneller Zellteilung wie Haarwurzeln oder Schleimhäute im Mund und Darm.

Die Chemotherapie kann heilend (kurativ), verlangsamernd auf das Wachstum der Krebsgeschwulste (palliativ) oder vorbeugend (adjuvant) eingesetzt werden. Eine neo-adjuvante Chemotherapie bedeutet die Vortherapie eines Krebsgeschwulstes vor einer weiteren Therapie in Heilungsabsicht, zum Beispiel einer Operation.

Schnell wachsende Tumore sprechen auf eine Chemotherapie meist besser an als langsam wachsende (Was schnell kommt, muß/soll auch schnell gehen).

Mit einer Chemotherapie behandelbare Zellen müssen sich aktiv teilen. Die Wachstumsfraktion, also die Wachstumsgeschwindigkeit kann in der feingeweblichen Analyse dargestellt werden.

Die meisten Chemotherapeutischen Wirkstoffe müssen über die Vene verabreicht werden, einige können auch über den Mund eingenommen werden. Chemotherapeutische Wirkstoffe können auch in die Arterie oder Körperhöhlen eingebracht werden (z.B. Bauchfell oder Harnblase). Die Dosierung der chemotherapeutischen Wirkstoffe muss genau berechnet werden, in der Regel nach der Körperoberfläche, die aus Größe und Gewicht ermittelt wird. Bei Nebenwirkungen wird die Dosis in der Regel bei der nächsten Gabe vermindert. Die Planung der

Chemotherapie wird vom behandelnden Arzt als Schema oder Protokoll festgelegt, die aus einzelnen Zyklen besteht in der die Medikamente verabreicht werden. Die Protokolle tragen oft Eigennamen. Im Protokoll sind auch Begleitmedikamente enthalten, z.B. Infusionen, Entwässerungsmittel, Wirkstoffe gegen Übelkeit und andere. Meist erkennt man den Erfolg der Therapie nach einigen Tagen bis Wochen.

Die Wirkung der chemotherapeutischen Wirkstoffe auf schnell wachsende Zellen erklärt auch die Nebenwirkungen auf gesunde schnell wachsende Zellen im Körper, z.B. Darmzellen (Durchfall), Blutzellen (Blutarmut) und Haarzellen (Haarausfall).

Zwischen den Zyklen kommt es oft zu einem Abfall der Blutzellen, die sich in der Therapiepause wieder erholen, danach muss der Ablauf der Chemotherapie gesteuert werden. Manchmal müssen auch Blutkomponenten gegeben werden oder Hormone, die die Blutbildung anregen. Die Behandlung der Nebenwirkungen ist eine ärztliche Kunst, hier kann oft eine wesentliche Linderung bewirkt werden. Nervenstörungen können sehr lästig sein und lange anhalten.

Warum brauchen wir klinische Studien?

Christine Wurst

Christine Wurst aus Jena referierte über klinische Studien. Wer benötigt klinische Studien? Die Ärzte, die Industrie, die Krankenhäuser oder Universitäten oder gar die Patienten? Letztlich werden alle klinische Studien für die Patienten (oder die vorgesehene Anwendung am Patienten) durchgeführt.

Was wird in klinischen Studien untersucht? Alle neuen Produkte für die Anwendung an Patienten werden in klinischen Studien getestet, Behandlungsmöglichkeiten werden in klinischen Studien verglichen. Als Zielpunkte gelten Maßeinheiten des gewünschten Therapieerfolges, zum Beispiel: Sicherheit, Überleben, Zeit bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung oder auch Lebensqualität oder Prophylaxe des Auftretens einer erneuten Erkrankung und noch viele mehr. Studien werden durchgeführt um den Stellenwert von neuen Therapiemöglichkeiten zu definieren, bei Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten. Um eine Zulassung von neuen Medikamenten zu erreichen, müssen klinische Studien durchgeführt werden, die in der Regel die neue Behandlung gegen eine bereits bekannte Behandlung testen. Dabei müssen auch die Nebenwirkungen der Therapie erfasst werden.

Wichtig sind auch die Bedingungen unter denen eine Studie abgebrochen wird.

Eine Verblindung bedeutet, dass der Patient nicht weiß, welches Medikament er erhält, Doppelverblindung bedeutet, dass weder Patient noch Studienarzt dies wissen. Placebo-kontrolliert bedeutet, dass das richtige Medikament gegen ein Scheinmedikament getestet wird (es wird z.B. eine Tablette verabreicht, die gleich aussieht wie die Wirkstofftablette aber keinen Wirkstoff enthält). Randomisierung bedeutet, dass die Verteilung auf die Studienarme nach dem Zufallsprinzip festgelegt wird. Prospektiv bedeutet, dass der zukünftige Verlauf beobachtet wird, retrospektiv, dass zum Zeitpunkt der Auswertung der Verlauf der Therapie analysiert wird. Studien können an einem Ort oder mehreren Orten durchgeführt werden.

Die Finanzierung einer Studie ist ebenfalls wichtig, da diese durch die aufwändige Organisation viel Geld kosten.

Vorsorgemanagement

Harald Schmalenberg

Harald Schmalenberg aus Jean führte als einführendes Beispiel den Fall einer Patientin auf, die bei einer ausgebreiteten Tumorerkrankung bewusstlos in das Krankenhaus eingeliefert wurde. Ursache war ein erhöhter Calciumwert im Blut, der durch eine Infusionstherapie behandelt werden sollte. Der begleitende Lebensgefährte lehnt eine Behandlung ab. Die Patientin war verheiratet, lebte aber seit Jahren mit dem Lebensgefährten zusammen. Der Ehemann und die Schwester der Patientin wollten keine Entscheidung fällen.

Wie sollte nun weiter verfahren werden?

Trotz des Widerspruchs des Lebensgefährten wird eine Behandlung eingeleitet, der Calciumwert sinkt, die Patientin bleibt aber weiter nicht ansprechbar. Daraufhin beantragt der Lebensgefährte beim Amtsgericht eine Betreuung für die Patientin mit der Begründung das Leiden der Patientin werde unnötig verlängert. Der Amtsrichter erscheint am Krankenbett und entscheidet gegen die Einleitung eines Betreuungsverfahrens. Nach zwei Tagen klart die Patientin auf und wird nach einer Woche aus dem Krankenhaus entlassen, eine tumorspezifische Therapie wurde eingeleitet.

- Was sind die Motivationen für ein Vorsorgemanagement?
- Wunsch nach Selbstbestimmung
- Angst vor unnötigem Leiden, Siechtum und Behinderung
- Misstrauen gegenüber den Möglichkeiten der modernen Medizin
- Misstrauen gegenüber Angehörigen
- Wunsch nach »lebenswertem« Leben

Als Vorsorgeinstrumente können dienen: die Patientenverfügung, die Vorsorgevollmacht und die Betreuungsverfügung.

In der Patientenverfügung wird geregelt welche Maßnahmen getroffen werden sollen, wenn der Betreffende in Zukunft nicht mehr einwilligungsfähig ist. Eine Vorsorgevollmacht legt fest, wer und in welcher Situation für ihn verbindliche Entscheidungen fällen soll. Eine Betreuungsverfügung legt fest, wer der vom Gericht bestellte Betreuer sein soll, wenn der Betroffene nicht mehr selbst entscheiden kann.

Insgesamt ist es sinnvoll, sich frühzeitig mit seinen Angehörigen über ein Vorsorgemanagement Gedanken zu machen, ggf. entsprechende Schritte einzuleiten alles in der Hoffnung, dass diese nie gebraucht werden.

NET-Universität

Merten Hommann

Chirurgie bei Neuroendokrinen Neoplasien: Wann, Warum und Wie?

Voruntersuchungen (rektaler endoskopischer Ultraschall/MRT) kann bei erhöhter Eindringtiefe der NEN oder dem Verdacht auf Lymphknoten eine (minimalinvasive) Enddarmteilentfernung (Rektumresektion) notwendig sein.

NEN des **Pankreas** (Bauchspeicheldrüse) können funktionell aktiv (Insulinom/Gastrinom) oder hormoninaktiv sein. Gerade bei der Bauchspeicheldrüse ist der kritische Blick auf das Organ erforderlich, weil operative Radikalität und Organerhalt zur Vermeidung einer exokrinen (Stoffwechsel) und endokrinen (Hormone) Insuffizienz abgewogen werden müssen. Je nach Lage und Verteilungsmuster der NEN in der Bauchspeicheldrüse muss die Operation auch an das biologische Verhalten des Tumors angepasst sein. Mit einer Reihe von OP-Techniken ist es möglich, die Tumoren im Gesunden zu entfernen (Enukleation, Pankreasteilresektion, Pankreaslinksresektion - ggf. laparoskopisch, Pankreaskopfresektion). Ebenfalls sind an der Bauchspeicheldrüse Wiederholungseingriffe bei Rezidivtumoren oder bei Lymphknotenmetastasen möglich.

Die **Lebermetastasen** der NEN sind oft für die Patienten prognosebestimmend. Es gilt die Patienten zu identifizieren, die vom leberchirurgischen Eingriff profitieren. Das sind insbesondere die Patienten, bei denen der Proliferationsindex Ki67 <20 % beträgt. Für die Patienten mit Lebermetastasen einer NEN ist das Gesamtspektrum der Leberchirurgie verfügbar, anatomische-, auch erweiterte Resektion (Leberteileentfernung), mehrzeitige Resektionen (offen-chirurgisch/minimal-invasiv) oder Tumormassenreduktionen, um ca. 90 % der Tumor-/Metastasenmasse aus der Leber zu entfernen. Dabei ist es notwendig, einen ausreichenden Anteil funktionierendes gesunden Lebergewebes zu erhalten. Dies wird vor der Leberoperation im Rahmen einer bildgestützten Volumetrie untersucht. Bei zu erwartendem kleinen Leberrestvolumen ist durch

den Verschluss bestimmter Lebergefäße (Pfortader) eine Vergrößerung der potenziell verbleibenden Leber und damit oftmals doch eine Operation möglich.

Ebenfalls spielen auch in der Chirurgie lokal-ablative Verfahren zur Behandlung der Lebermetastasen eine große Rolle. Hier werden insbesondere die Radiofrequenz-ablationen (Thermoablation) oder die Mikrowellenablation eingesetzt. Diese Verfahren sind am offenen Bauchraum und auch im Rahmen minimalinvasiver Operationen möglich.

Erwähnenswert ist, dass Patienten mit hochdifferenzierten NEN trotz multipler Metastasen von einer operativen (90 %) **Tumormassenreduktion** profitieren können. Diese Tumormassenreduktion kann z.B. Herde am Bauchfell oder in der Leber entfernen. Die Lebensqualität der Patienten kann ggf. auch z.B. durch Umgehungsnahte (Bypassanastomose) im Darmbereich deutlich verbessert werden.

Ein sehr moderner wesentlicher Schwerpunkt der chirurgischen Therapie ist die der Operation (vorgeschaltete) **neoadjuvante Radiorezeptortherapie** (PRRT). Das Ansprechen der NEN und ihrer Metastasen, sowohl in Größe als auch in Aktivität auf die PRRT, ermöglicht, in einigen Fällen ein operatives (oder anderes therapeutisches) Verfahren im Intervall, meist nach drei Zyklen PRRT und dies ohne erhöhte Nebenwirkung.

Bei Patienten mit im Körper vorhandenen Lymphknotenmetastasen oder sehr kleinen Tumoren hat sich das intraoperative Auffinden der Tumore oder Metastasen durch die Operation mit der **Gammasonde** bewährt. Es gelingt dabei unter bestmöglicher Schonung des umgebenden Gewebes, die Tumorentfernungsrate zu erhöhen.

Die bei der Operation entfernten Tumorherde der NEN, werden in unserer **Tumorgewebebank** kältekonserviert. Die daraus möglichen wissenschaftlichen Untersuchungen konnten zeigen, dass das Vorhandensein der

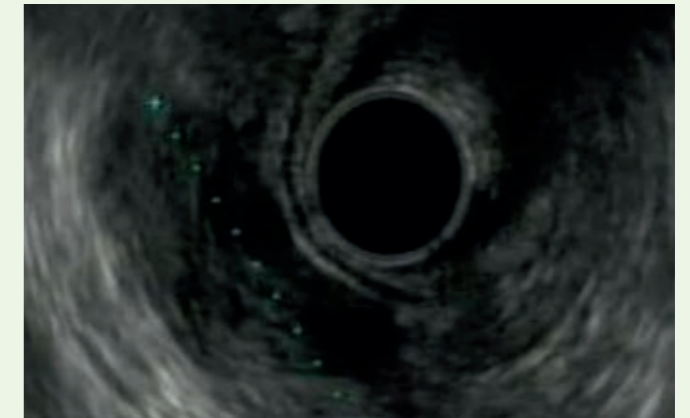
Somatostatinrezeptoren auf den Tumoren exzellent mit der Speicherung im Rezeptor-PET-CT übereinstimmt und wir so fachübergreifend einen weiteren Schritt in Richtung der Individualisierung von Diagnostik und Therapie (»Theranostics«), der Prognoseabschätzung und der Optimierung medikamentöser Therapie gehen können. Im Weiteren ermöglicht die genetische Untersuchung der Tumorproben auch bei noch unbekanntem Primärtumor (CUP) das Auffinden dieses Primärtumors und damit die gezieltere Bildgebung und Therapie.

Zusammenfassend lässt sich auf die Fragen zur Chirurgie bei NEN antworten:

Wann? Zum frühestmöglichen Zeitpunkt, um bei noch geringem Tumorstadium, fehlenden Lymphknoten und fehlenden Metastasen ein optimales Behandlungsergebnis zu erreichen oder nach vorausgegangener Behandlung (z.B. neoadjuvante PRRT). Jedoch kann auch in fortgeschrittener Tumorsituation die Operation zur Gewährleistung z.B. der Nahrungspassage oder zur Tumormassenreduktion sinnvoll sein. Eine Operation sollte nach interdisziplinärer Indikationsbesprechung (NET-Board) und einem Patienten- (und Angehörigen-) Aufklärungsgespräch erfolgen.

Warum? Die Operation kann die Prognose der Tumorerkrankung verbessern und bei einigen Patienten eine Heilung erreichen. Durch eine Operation können tumorbedingte Komplikationen vermieden werden. Die Operation ist dabei Teil einer interdisziplinären Behandlung und sieht sich im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Leitlinien und der Patientenpersönlichkeit und -individualität.

Wie? In Risiko-/Nutzenabwägung im Sinne des Patienten. Mit Sorgfalt, Gewebegefühl und einer Spezialisierung des Chirurgen. Grundlage ist dabei ein vertrauensvolles Patienten-Arzt-Verhältnis, in dem der Therapeut und Kliniker ein Begleiter auf den Weg der Genesung ist.



Endosonographischer Nachweis einer Lymphknoten-Metastase eines 1 cm großen rektalen neuroendokriner Neoplasie.

Kontakt & Impressum

Zentralklinik Bad Berka GmbH
Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka

Prof. Dr. D. Hörsch

Robert-Koch Allee 9
99437 Bad Berka

TELEFON: 036458-52600

TELEFAX: 036458-53535

EMAIL: gast@zentralklinik-bad-berka.de

INTERNET: www.zentralklinik.de

Beiträge, Kommentare und Veranstaltungstermine sind herzlich willkommen.