onkopedia

onkopedia leitlinien

Neuroendokrine Neoplasien: Pankreatische NEN, gastrointestinale NEN und neuroendokrine Tumoren der Lunge

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie
SSMO SSOM SGMO
SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... 4

2 Grundlagen ... 5

2.1 Definition und Basisinformationen ... 5

2.2 Epidemiologie ... 5

2.2.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien ... 5

2.2.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien (Schwerpunkt Dünndarm) ... 5

2.2.3 Neuroendokrine Neoplasien der Lunge ... 6

2.2.4 Mortalität und Prognose ... 6

2.3 Pathogenese ... 6

2.3.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien ... 6

2.3.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien ... 7

2.3.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge ... 7

2.4 Risikofaktoren ... 7

2.4.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien ... 7

2.4.1.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren ... 7

2.4.1.2 Erworbene Risikofaktoren ... 7

2.4.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien ... 8

2.4.2.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren ... 8

2.4.2.2 Erworbene Risikofaktoren ... 8

2.4.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge ... 8

2.4.3.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren ... 8

2.4.3.2 Erworbene Risikofaktoren ... 8

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 8

3.1 Vorbeugung ... 8

3.2 Früherkennung ... 9

4 Klinisches Bild ... 9

4.1 Pankreatische neuroendokrine Tumoren ... 9

4.2 Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren ... 10

4.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge ... 10

4.4 Karzinoid-Syndrom ... 10

5 Diagnose ... 10

5.1 Klassifikation und Grading ... 11

5.2 Immunhistochemie ... 13

5.3 Molekulare Pathologie ... 13

5.4 Differenzierung NET G3, NEC und MiNEN ... 14

5.5 Laborchemische Diagnostik ... 14

5.5.1 Chromogranin A (CgA) 14
5.5.2 Neuronenspezifische Enolase (NSE) 15
5.5.3 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) 15
5.6 TNM/UICC und ENETS-Klassifikation 16
5.7 Funktionelle Bildgebung mittels SSTR PET/CT und FDG PET/CT 16
6 Therapie 17
6.1 Therapiestruktur 17
6.1.1 Lokalisierte Stadien in NET 17
6.1.1.1 Pankreatische NET 17
6.1.1.2 Gastrointestinale NET 18
6.1.1.3 Lokalisierte Stadien bei GEP-NEC 20
6.1.1.4 Lokalisierte Stadien von Lungen-NET 21
6.2 Therapieoptionen zur Symptomkontrolle 22
6.3 Therapieoptionen für GEP-NET im fortgeschrittenen Stadium 23
6.3.1 SSA-Therapie 24
6.3.2 PRRT 25
6.3.3 Everolimus 26
6.3.4 Tyrosinkinaseinhibitoren 27
6.3.5 Chemotherapie bei GEP-NET 28
6.3.5.1 Pankreatische NET G1/G2 28
6.3.5.2 Nichtpankreatische gastrointestinale NET G1/G2 29
6.3.5.3 GEP-NET G3 29
6.3.5.4 Erhaltungstherapie nach Chemotherapie 30
6.4 Therapieoptionen für Lungen-NET in fortgeschrittenen Stadien 30
6.4.1 Somatostatinanaloga 31
6.4.2 Everolimus 31
6.4.3 Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie 31
6.4.4 Chemotherapie 32
6.4.5 Tyrosinkinase-Inhibitoren und weitere zielgerichtete Therapien 32
6.4.6 Therapiewahl und Sequenz 32
6.5 Therapieoptionen bei fortgeschrittenen GEP-NEC 32
6.5.1 Erstlinientherapie 33
6.5.2 Zweit- und Folgelinientherapie 33
6.5.3 Immuntherapie 33
6.5.4 Molekular zielgerichtete Therapie 34
6.5.5 BRAF 34
6.5.6 KRAS und weitere genomische Alterationen 34
6.5.7 DLL3-gerichtete Therapie 34
6.6 Supportive Therapie und Ernährung 35
6.6.1 Ernährung 35

6.6.2 Ernährung unter Somatostatinanaloga ... 35
6.6.3 Ernährung nach Pankreasresektion ... 36
6.6.4 Ernährung nach Dünndarmresektion ... 36
6.6.5 Ernährung beim Karzinoidsyndrom ... 36
6.6.6 Vitamin- und Mikronährstoffsubstitution ... 37
6.6.7 Diagnostik und Therapie von Knochenmetastasen ... 37
7 Rehabilitation ... 38
8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen ... 39
8.1 Bildgebende Verfahren ... 40
8.2 Klinische und laborchemische Kontrollen ... 40
8.3 GEP-NET ... 41
8.3.1 Nachsorge nach vollständiger Resektion ... 41
8.4 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung ... 41
8.5 Gastroenteropankreatische NEC ... 42
8.5.1 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie ... 42
8.5.2 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung ... 42
8.6 Lungen-NET ... 42
8.6.1 Nachsorge nach vollständiger Resektion ... 42
8.6.2 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung ... 43
9 Literatur ... 44
11 Therapie - Protokolle ... 50
13 Zulassungsstatus ... 50
15 Anschriften der Verfasser ... 51
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 53

Neuroendokrine Neoplasien: Pankreatische NEN, gastrointestinale NEN und neuroendokrine Tumoren der Lunge

Stand: September 2026

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Sebastian Krug, Martin Anlauf, Irmgard Baßler, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Birgit Cremer, Christian Grohé, Barbara Kiesewetter-Wiederkehr, Klaus Kraywinkel, Michael Kreißl, Florian Lordick, Georg Maschmeyer, Markus Raderer, Andreas Pascher, Anja Rinke, Jörg Schrader, Marianne Pavel

1 Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine heterogene Gruppe seltener Tumorerkrankungen, die überwiegend im Gastrointestinaltrakt und Pankreas (GEP-NEN) sowie in der Lunge auftreten. Sie werden anhand ihrer morphologischen Differenzierung und Proliferationsaktivität in gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET G1–G3) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt. Die Mehrzahl der NET verläuft zunächst asymptomatisch; ein Teil der Tumoren ist funktionell aktiv und kann durch die Sekretion bioaktiver Substanzen spezifische hormonelle Syndrome verursachen.

Prognose und Therapie werden wesentlich durch Primärtumorlokalisation, Differenzierung, Grading, Tumorstadium, Wachstumsgeschwindigkeit, hormonelle Aktivität und Somatostatinrezeptor (SSTR)-Expression bestimmt. Gut differenzierte NET weisen häufig einen vergleichsweise langsamen Krankheitsverlauf auf. Auch bei metastasierter Erkrankung können Patientinnen und Patienten (Pat.) über viele Jahre, teilweise Jahrzehnte, mit ihrer Erkrankung leben. NEC sind dagegen durch eine hohe Proliferationsaktivität, rasche Progression und eine deutlich ungünstigere Prognose charakterisiert. Neben der morphologischen Bildgebung mittels CT und MRT besitzt die SSTR-PET/CT eine zentrale Bedeutung für Staging und Therapieplanung bei gut differenzierten NET.

Bei lokalisierten NET ist die vollständige chirurgische bzw. bei ausgewählten gastrointestinalen NET endoskopische Resektion die Therapie der Wahl. Bei kleinen, asymptomatischen pankreatischen NET kann in definierten Situationen eine aktive Überwachung erfolgen. Die Behandlung fortgeschrittener NET erfolgt individuell und multimodal. Zu den systemischen Therapieoptionen gehören Somatostatinanaloga, Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), molekular zielgerichtete Therapien und Chemotherapie; zusätzlich können chirurgische und lokal ablative Verfahren eingesetzt werden. Auswahl und Sequenz richten sich nach Tumorbiologie, SSTR-Expression, Tumordynamik, Tumorlast, Symptomatik und Therapieziel. Bei metastasierten NEC stellt eine platinbasierte Chemotherapie weiterhin die Grundlage der Erstlinientherapie dar; die zunehmende molekulare Charakterisierung kann bei ausgewählten Pat. zusätzliche zielgerichtete oder immuntherapeutische Optionen eröffnen.

Aufgrund der biologischen Heterogenität und der häufig langjährigen Krankheitsverläufe sollte die Behandlung von NEN interdisziplinär und möglichst an einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Neben der Tumorkontrolle besitzen die Behandlung hormoneller Syndrome, Ernährung und sup-

portive Therapie, Rehabilitation sowie eine langfristige, risikoadaptierte Verlaufskontrolle einen hohen Stellenwert.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind seltene epitheliale Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung, die aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems hervorgehen können und prinzipiell in nahezu allen Organen auftreten. Die vorliegende Leitlinie behandelt neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN), gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien (GI-NEN mit Schwerpunkt Dünndarm) sowie neuroendokrine Tumoren der Lunge (typische und atypische Karzinoide), da diese Entitäten hinsichtlich Biologie, Diagnostik, Prognose und Therapie Gemeinsamkeiten präsentieren, aber auch wesentliche Unterschiede aufweisen.

Die Klassifikation erfolgt gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren der endokrinen und thorakalen bzw. gastrointestinalen Organe [1, 2]. Für die Stadieneinteilung werden die TNM-Klassifikationen der UICC (8. Edition) [3] sowie – abhängig von der jeweiligen Primärtumorlokalisation – die etablierten ENETS-TNM-Klassifikationen herangezogen. Grading und histopathologische Einordnung basieren auf Morphologie mit Immunhistochemie, Ki-67-Proliferationsindex sowie Mitosezahl und ggf. Nekroseareale.

2.2 Epidemiologie

Die NEN stellen eine seltene und biologisch heterogene Tumorgruppe dar. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 65-68 Jahren (Ausnahme Appendix NEN, median 48 Jahre). Die altersstandardisierte Inzidenz aller NEN liegt heute in westlichen Ländern bei etwa 6-8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr, mit einer in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich steigenden Inzidenz, insbesondere für gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET) [4, 5]. Für Deutschland entspricht dies aktuell schätzungsweise 6.000-7.000 Neuerkrankungen pro Jahr, wobei gastroenteropankreatische NEN den größten Anteil ausmachen (2023: 816 pNEN, 3937 GI-NEN, 1205 Lungen-NET). Aktuelle deutsche Registerdaten bestätigen den anhaltenden Inzidenzanstieg sowie Unterschiede zwischen den einzelnen Primärtumorlokalisationen und zwischen NET und NEC [6, 7]. Etwas mehr als 20% alle gastrointestinalen NEN sind NEN G3 (2% NET G3, 15% NEC, 5% high-grade MiNEN). Vor allem im Magen, Kolon und im Pankreas zeigen sich häufig NEN G3 (24%, 60% und 26%).

2.2.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien

Pankreatische NEN machen etwa 5-10% aller neuroendokrinen Neoplasien aus. Die Inzidenz pankreatischer NET beträgt heute etwa 0,8-1,2 pro 100.000 Einwohnern und Jahr, während pankreatische NEC mit etwa 0,05-0,1 pro 100.000 Einwohnern und Jahr deutlich seltener auftreten [4, 5].

2.2.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien (Schwerpunkt Dünndarm)

Gastrointestinale NEN bilden die größte Gruppe neuroendokriner Neoplasien mit ungefähr 4000 Fällen in Deutschland pro Jahr. Dünndarm-NET weisen eine Inzidenz von etwa 1,0-1,3 pro 100.000 Einwohnern und Jahr auf und gehören zu den häufigsten gastroenteropankreatischen NET. Gastrointestinale NEC sind deutlich seltener und erreichen eine Inzidenz von etwa 0,2-0,3 pro 100.000 Einwohner und Jahr [4, 7].

2.2.3 Neuroendokrine Neoplasien der Lunge

Pulmonale NET (typische und atypische Karzinoide) weisen eine Inzidenz von etwa 0,7-1,0 pro 100.000 Einwohner und Jahr auf. In Deutschland wurden knapp 1200 Lungen-NET in 2023 diagnostiziert. Demgegenüber stellen pulmonale NEC (kleinzelliges und großzelliges neuroendokrines Karzinom) die häufigsten neuroendokrinen Neoplasien der Lunge dar, worauf in dieser Onkopedia-Leitlinie nicht näher eingegangen wird [7]. Aufgrund des seit 4/2026 in Deutschland als Kassenleistung etablierten Lungenkrebsscreening ist von einer erheblichen Zunahme der Inzidenz bronchopulmonaler Karzinoide in den nächsten Jahren auszugehen.

2.2.4 Mortalität und Prognose

Die Prognose neuroendokriner Neoplasien wird wesentlich durch Differenzierungsgrad, Tumorstadium und Primärtumorlokalisation bestimmt. In der Gesamtheit weisen GEP-NEN ein 5-Jahres- und 10-Jahresüberleben von 83% und 76% auf [5].

Gut differenzierte NET weisen insgesamt eine günstige Langzeitprognose auf. Das mediane Gesamtüberleben beträgt in populationsbasierten Analysen häufig >10 Jahre. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei NET ungefähr bei 80% für die nicht metastasierte Situation und bei 40% für fernmetastasierte NET abhängig von Primärtumor und Tumorstadium [4, 5]. Einige Entitäten wie lokalisierte Appendix-, Rektum-, und Magen-NET Typ I haben eine exzellente Langzeitprognose nahezu ohne Einschränkungen.

NEC sind dagegen mit einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert. Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei metastasierter Erkrankung meist 6-12 Monate, während die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate unter 10-20% liegt [7]. Entsprechend ist die krankheitsspezifische Mortalität bei NEC deutlich höher als bei NET.

Die Prognose pulmonaler NET wird maßgeblich durch den histologischen Subtyp und das Tumorstadium bestimmt. Typische Karzinoide weisen eine exzellente Prognose auf; die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt bei lokalisierter Erkrankung >95% und liegt auch bei metastasierter Erkrankung noch bei etwa 50-60%. Atypische Karzinoide zeigen dagegen ein aggressiveres biologisches Verhalten mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 80-90% im lokalisierten Stadium und 20-35% bei Fernmetastasierung [4, 8]. Langzeitdaten bestätigen zudem ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 82-95% für typische und 31-67% für atypische Karzinoide [4, 8].

2.3 Pathogenese

Die Pathogenese neuroendokriner Neoplasien ist bislang nur teilweise verstanden und unterscheidet sich wesentlich zwischen pankreatischen, gastrointestinalen und pulmonalen Tumoren. Gemeinsam ist allen NEN die Entstehung aus neuroendokrin differenzierten Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems. Während gut differenzierte NET überwiegend durch organspezifische molekulare Veränderungen mit langsamer Tumorprogression charakterisiert sind, entstehen schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) über abweichende molekulare Mechanismen und weisen eine ausgeprägte genomische Instabilität auf.

2.3.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien

Pankreatische NET entstehen überwiegend sporadisch; etwa 10-20% treten im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome, insbesondere des *MEN1*-Syndroms, auf. Charakteristisch sind Alterationen der Chromatin-Remodellierung und Telomerstabilität durch Mutationen in *MEN1*, *DAXX* und *ATRX* sowie Veränderungen des mTOR-Signalwegs, welche wesentlich zur Tumorentstehung und

Progression beitragen. Im Gegensatz dazu weisen pankreatische NEC typischerweise Inaktivierungen von *TP53* und *RB1* sowie eine hohe genomische Instabilität auf, was auf eine von den NET unabhängige Tumorentstehung hinweist [9- 11].

2.3.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien

Die Pathogenese gastrointestinaler NET variiert in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Dünndarm-NET sind durch eine niedrige Mutationslast gekennzeichnet; wiederkehrende chromosomale Aberrationen und epigenetische Veränderungen scheinen gegenüber klassischen Treibermutationen eine größere Rolle zu spielen. Demgegenüber zeigen gastrointestinale NEC häufig Alterationen von *TP53*, *RB1*, *KRAS*, *BRAF* und sind häufig dem Mutationsprofil klassischer Adenokarzinome gleicher Lokalisation ähnlich [12- 15].

2.3.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge

Die Pathogenese pulmonaler NET unterscheidet sich grundlegend von den schlechter differenzierten, hochgradigen pulmonalen NECs. Wiederkehrende genetische Veränderungen betreffen insbesondere *MEN1* sowie Gene der Chromatin-Remodellierung (z. B. *ARID1A*, *EIF1AX* und Mitglieder des SWI/SNF-Komplexes], während Mutationen klassischer onkogener Treiber wie *KRAS*, *EGFR* oder *ALK* nur selten nachweisbar sind [16, 17].

Atypische Karzinoide zeigen im Vergleich zu typischen Karzinoiden (Ki-67<5%) eine höhere Proliferationsrate, eine größere chromosomale Instabilität sowie häufiger Mutationen in Genen der Zellzyklusregulation. Übergänge zu hochgradigen neuroendokrinen Karzinomen werden jedoch molekular nicht unterstützt. Vielmehr gelten kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinome als biologisch eigenständige Entitäten mit nahezu regelhaften Inaktivierungen von *TP53* und *RB1*, einer hohen Tumormutationslast (TMB) und ausgeprägter genomischer Instabilität. Diese grundlegenden molekularen Unterschiede spiegeln sich auch im deutlich aggressiveren klinischen Verlauf pulmonaler NEC im Vergleich zu gut differenzierten Karzinoiden wider [16- 18].

2.4 Risikofaktoren

Die Mehrzahl der NEN entsteht sporadisch. Lediglich ein kleiner Anteil ist auf hereditäre Tumorprädispositionssyndrome zurückzuführen. Die bekannten Risikofaktoren unterscheiden sich zwischen pankreatischen, gastrointestinalen und pulmonalen NEN.

2.4.1 Pankreatische neuroendokrine Neoplasien

2.4.1.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren

Etwa 10-20% der pankreatischen NET entstehen im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome. Das höchste Risiko besteht beim Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (*MEN1*)-Syndrom. Weitere prädisponierende Syndrome sind das Von-Hippel-Lindau-(VHL)-Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1 (NF1), die Tuberöse Sklerose (TSC1/TSC2) sowie selten das *MEN4*-Syndrom (CDKN1B) [19].

2.4.1.2 Erworbene Risikofaktoren

Für sporadische pNET wurden ein höheres Lebensalter sowie Assoziationen mit Diabetes mellitus, Adipositas und einer positiven Familienanamnese beschrieben. Die Evidenz für diese Fakto-

ren ist jedoch geringer als für hereditäre Syndrome, und ein kausaler Zusammenhang konnte bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden [19].

2.4.2 Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien

2.4.2.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren

Hereditäre Syndrome spielen bei gastrointestinalen NET insgesamt eine geringere Rolle als bei pNET. Duodenale NET können im Rahmen eines *MEN1*-Syndroms auftreten; außerdem wurden Assoziationen mit NF1 beschrieben, insbesondere bei periampullären bzw. duodenalen NET [19, 20]. Weiters sind familiäre Häufungen von Dünndarm-NET beschrieben, ohne dass bislang ein spezifisches Syndrom definiert werden konnte [21].

2.4.2.2 Erworbene Risikofaktoren

Für Dünndarm-NET konnten bisher nur wenige gesicherte erworbene Risikofaktoren identifiziert werden. Für Rauchen, Alkoholkonsum oder Ernährungsfaktoren besteht bislang keine konsistente Evidenz [22].

2.4.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge

2.4.3.1 Genetische/hereditäre Risikofaktoren

Bronchopulmonale NET entstehen überwiegend sporadisch. Ein geringer Teil der Lungenkarzinoide tritt jedoch im Rahmen eines *MEN1*-Syndroms auf; deutlich seltener wurden Assoziationen mit weiteren hereditären Tumorsyndromen beschrieben [19].

2.4.3.2 Erworbene Risikofaktoren

Für typische und atypische bronchopulmonale Karzinoide konnte bislang kein konsistenter Zusammenhang mit dem Zigarettenrauchen nachgewiesen werden. Dagegen stellt das Rauchen den wichtigsten Risikofaktor für neuroendokrine Lungenkarzinome, insbesondere das kleinzellige Lungenkarzinom, dar. Weitere gesicherte erworbene Risikofaktoren für pulmonale NET sind bisher nicht etabliert.

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Für NEN existieren derzeit keine spezifischen evidenzbasierten Maßnahmen zur Primärprävention. Da die Mehrzahl der Tumoren sporadisch entsteht und die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen nur teilweise verstanden sind, können keine gezielten Strategien zur Verhinderung der Tumorentstehung empfohlen werden.

Allgemeine Maßnahmen zur Krebsprävention, einschließlich der Vermeidung von Tabakkonsum, Anstreben eines normalen Körpergewichts, regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer ausgewogenen Ernährung, sind grundsätzlich zu empfehlen, wenngleich ein spezifischer protektiver Effekt für gut differenzierte NEN bislang nicht nachgewiesen wurde. Für pulmonale neuroendokrine Karzinome stellt insbesondere das Zigarettenrauchen den wichtigsten vermeidbaren Risikofaktor dar.

Bei Pat. mit hereditären Tumorprädispositionssyndromen, insbesondere dem Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (*MEN1*)-Syndrom sowie seltener dem VHL-Syndrom, der NF1 oder der tuberösen Sklerose, kommt der genetischen Beratung sowie organspezifischen Surveillance-Programmen eine zentrale Bedeutung zu. Durch strukturierte Vorsorgeuntersuchungen können neuroendokrine Neoplasien in diesen Hochrisikokollektiven häufig in frühen, potenziell kurativ behandelbaren Stadien diagnostiziert werden.

3.2 Früherkennung

Für NEN existieren derzeit keine etablierten bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogramme. Ein Teil der gastroenteropankreatischen NEN wird jedoch im Rahmen endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere der Vorsorgekoloskopie oder diagnostischen Gastroskopie, als Zufallsbefund entdeckt. Zum Beispiel beträgt die Prävalenz von Rektum-NET im Rahmen der Vorsorgekoloskopie 0,05-0,07% [23].

Für neuroendokrine Tumoren der Lunge besteht ebenfalls kein spezifisches Screening. Im Rahmen strukturierter Früherkennungsprogramme für das Lungenkarzinom mittels Niedrigdosis-Computertomographie (Low-dose CT) bei Personen mit hohem Tabakkonsum können pulmonale Karzinoide jedoch gelegentlich inzidentell diagnostiziert werden (ab 04/2026 Teil der gesetzlichen Früherkennung für ehemalige und aktive starke Raucher*innen in Deutschland). Bei Pat. mit hereditären Tumorprädispositionssyndromen (z. B. *MEN1*) werden organspezifische Surveillance-Programme empfohlen.

4 Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild neuroendokriner Neoplasien (NEN) ist heterogen und wird durch Primärtumorlokalisation, Tumorgröße, Metastasierung sowie eine mögliche hormonelle Aktivität bestimmt. Ein erheblicher Anteil der Pat. mit gut differenzierten NET ist auch im metastasierten Krankheitsstadium asymptomatisch, sodass die Diagnose häufig als Zufallsbefund im Rahmen sonographischer, bildgebender oder endoskopischer Untersuchungen gestellt wird. Im Gegensatz dazu manifestieren sich NEC aufgrund ihres raschen Tumorwachstums meist früh mit klinischen Beschwerden und Allgemeinsymptomen.

4.1 Pankreatische neuroendokrine Tumoren

Pankreatische NET können hormonell aktiv oder inaktiv sein. Nicht-funktionelle pNET stellen mit etwa 60-90% die häufigste Subgruppe dar und bleiben häufig über lange Zeit asymptomatisch. Mit zunehmender Tumorgröße können Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Völlegefühl, Gewichtsverlust oder Beschwerden infolge lokaler Tumorkompression auftreten.

Funktionelle pNET produzieren biologisch aktive Hormone/Peptide und führen häufig bereits bei kleinen Tumoren zu charakteristischen klinischen Syndromen. Die häufigsten funktionellen Tumoren sind Insulinome, die sich durch rezidivierende Hypoglykämien mit Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Bewusstseinsstörungen manifestieren (Whipple-Trias). Gastrinome verursachen das Zollinger-Ellison-Syndrom mit multiplen therapierefraktären peptischen Ulzera und chronischer Diarrhö. Seltener treten Glukagonome (Diabetes mellitus, Gewichtsverlust, nekrolytisches migratorisches Erythem), VIPome (profuse sekretorische Diarrhö, Hypokaliämie und Achlorhydrie; WDHA/Verner-Morrison-Syndrom) sowie Somatostatinome (Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Steatorrhö und Gewichtsverlust) auf. Weitere seltene funktionelle pNET produzieren beispielsweise ACTH, GHRH oder Calcitonin und führen zu entsprechenden endokrinen Syndromen.

4.2 Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren

Gastrointestinale NET bleiben insbesondere im Dünndarm häufig über Jahre klinisch inapparent. Beschwerden entstehen meist erst durch lokales Tumorwachstum oder mesenteriale Desmoplasie (retraktile Mesenteritis basierend auf der lokalen Serotoninausschüttung) im Rahmen von Dünndarm-NET und umfassen intermittierende abdominelle Schmerzen, Subileus-, Ileuszustände, gastrointestinale Blutungen oder eine Eisenmangelanämie.

4.3 Neuroendokrine Tumoren der Lunge

Bronchopulmonale NET werden zunehmend als Zufallsbefund im Rahmen thorakaler Bildgebung diagnostiziert. Zentral gelegene Tumoren können durch chronischen Husten, Hämoptysen, rezidivierende poststenotisch bedingte Pneumonien, Giemen oder Dyspnoe u.a. als Fehldiagnose Asthma/COPS symptomatisch werden. Peripher lokalisierte Karzinoide bleiben dagegen häufig bis in fortgeschrittene Stadien asymptomatisch. Seltener treten hormonell bedingte Syndrome wie das Karzinoid-Syndrom, eine ektope ACTH-Produktion mit Entwicklung eines Cushing-Syndroms oder eine GHRH-Sekretion mit Akromegalie auf.

4.4 Karzinoid-Syndrom

Das Karzinoid-Syndrom entwickelt sich bei etwa 20–30 % der Pat. mit metastasierten Dünndarm-NET (typischerweise bei Lebermetastasierung), bedingt durch die Umgehung der hepatischen Serotonin-Inaktivierung. Ursächlich ist die Freisetzung vasoaktiver Substanzen, insbesondere Serotonin, in den systemischen Kreislauf. Klinisch stehen Flush, sekretorische Diarrhö, abdominelle Krämpfe und Bronchospasmus im Vordergrund. Im Langzeitverlauf kann sich eine karzinoidbedingte Herzklappenerkrankung mit vorwiegender Beteiligung der Trikuspidal- und Pulmonalklappe entwickeln (Endokardfibrose, Hedinger-Syndrom), die einen wesentlichen prognostischen Faktor darstellt.

5 Diagnose

In Tabelle 1 werden die relevantesten Untersuchungsmethoden für GEP-NEN und Lungen-NET aufgelistet. Hierbei handelt es sich um die Diagnostik bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NEN. Einzelne Entitäten wie der Magen-NET Typ I, der lokale NET der Appendix oder des Rektums ohne Risikofaktoren brauchen keine systemischen Staginguntersuchungen. Dies sollte im Zweifelsfall in einem NET-Tumorboard festgelegt werden.

Tabelle 1: Diagnostik und Staging neuroendokriner Tumoren: Übersicht der empfohlenen diagnostischen Untersuchungen für pNET, gastrointestinale NET und Lungen-NET

Untersuchung	pNET	GI-NET (v. a. Dünndarm)	Lungen-NET
Anamnese und klinische Untersuchung	Funktionelle Symptome, Familienanamnese (MEN1)	Abdominelle Beschwerden, Flush, Diarrhö, Ileus	Husten, Hämoptysen, Dyspnoe, Pneumonien, endokrine Symptome
Labor NET	Basislabor + HbA1c; Hormondiagnostik bei Verdacht; Chromogranin A*	Basislabor + Chromogranin A*, 5-HIES (bei Erstdiagnose immer)	BB, Leber-/Nierenwerte, Chromogranin A*; ACTH/Cortisol bei Verdacht, 5-HIES bei Verdacht
Labor NEC	Basislabor + Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	Basislabor + Neuronen-spezifische Enolase (NSE)	Basislabor + Neuronen-spezifische Enolase (NSE)
Diagnostik Karzinoid-Syndrom	5-HIES, Serotonin, TTE	5-HIES, Serotonin, TTE	5-HIES, Serotonin, TTE
Sonographie Abdomen	Ergänzend zur Schnittbildgebung	Ergänzend zur Schnittbildgebung	Ergänzend zur Schnittbildgebung
Kontrastmittel-CT	Thorax/Abdomen/Becken	Thorax/Abdomen/Becken	Thorax mit Oberbauch
MRT	Leber-MRT, Pankreas-MRT bei Bedarf	Leber-MRT bei Leberläsionen	Leber-MRT bei Leberläsionen cMRT nur bei Symptomatik empfohlen
Endoskopie	Endosonographie ± Biopsie	Gastroskopie, Koloskopie, ggf. Kapsel-/Ballonenteroskopie	Je nach Lokalisation Bronchoskopie mit Biopsie (cave: Blutungsrisiko)
Funktionelle Bildgebung	SSTR-PET/CT (^{68}Ga)#	SSTR-PET/CT (^{68}Ga)	SSTR-PET/CT (^{68}Ga) – cave: heterogene Expression FDG-PET/CT ggf. bei atypischen Karzinoiden/hoher Proliferation bzw. fehlender SSTR-Expression
Funktionelle Bilgebung NET G3 oder NEC	SSTR-PET/CT (^{68}Ga) und/oder FDG-PET/CT**	SSTR-PET/CT (^{68}Ga) und/oder FDG-PET/CT**	
Histologie	WHO, Ki-67, IHC	WHO, Ki-67, IHC	WHO, Ki-67, Mitosen, Nekrosen IHC

Legende:
** Chromogranin A sollte aufgrund limitierter Spezifität nur ergänzend interpretiert werden.*
*** FDG-PET/CT bei NEC in lokalisierten Stadien zum Ausschluss okkulter Fernmetastasierung*
 # bei Insulinomen kann zur besseren Lokalisationsbestimmung auch ein ^{68}Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT angeboten werden (alternativ auch ^{18}F-F-DOPA)

5.1 Klassifikation und Grading

Die histopathologische Klassifikation neuroendokriner Neoplasien erfolgt entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren (5. Edition) organspezifisch für gastroenteropankreatische, thorakale und endokrine Tumoren. Grundsätzlich wird zwischen gut differenzierten NET und schlecht differenzierten NEC unterschieden (Tabelle 2). Diese Entitäten unterscheiden sich hinsichtlich Morphologie, Molekularbiologie, klinischem Verlauf und therapeutischem Vorgehen grundlegend und sollten daher nicht als unterschiedliche Grade derselben Erkrankung betrachtet werden.

Tabelle 2: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien (5. Ausgabe, 2022) [24]

Differenzierung	Nicht-thorakale Organe wie z.B. GEP-NEN			Thorakale Organe		
	Terminologie	Mitosen / 2 mm²	Ki-67-Index	Terminologie	Mitosen/Nekrose	Ki-67-Index
Gut differenziert	NET G1	<2	<3 %	Typisches Karzinoid (TC)	0–1; keine Nekrose	bis 5 %**
	NET G2*	2–20	3–20 %	Atypisches Karzinoid (AC)	2–10; fokale Nekrose	bis 20 %**
	NET G3	>20	>20 %	–	–	–
Schlecht differenziert	Großzelliges NEC	>20	>20 %	LCNEC	>10; Nekrose vorhanden	40–80 %**
	Kleinzelliges NEC	>20	>20 %	SCLC	>10; Nekrose vorhanden	50–100 %**
Gemischte Neoplasien	MiNEN***	–	–	Kombiniertes SCLC/ LCNEC****	–	–

Legende:
** Bei pankreatischen NET wurde eine Unterteilung von G2 in G2a und G2b vorgeschlagen.*
*** Der Ki-67-Index ist in der WHO-Klassifikation der thorakalen Tumoren derzeit kein formales Grading-Kriterium.*
**** Jede Tumorkomponente umfasst mindestens 30 % der Tumorzellpopulation.*
***** Für den nicht-neuroendokrinen Anteil ist kein Mindestanteil definiert.*
Abkürzungen: TC = Typisches Karzinoid; AC = Atypisches Karzinoid; LCNEC = großzelliges neuroendokrines Karzinom; SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom; NET = neuroendokriner Tumor; NEC = neuroendokrines Karzinom; MiNEN = gemischte neuroendokrine/nicht-neuroendokrine Neoplasie.

Das Grading der gastroenteropankreatischen NET basiert auf dem Ki-67-Proliferationsindex und der Mitosezahl pro 2 mm² und erfolgt gemäß WHO in NET G1, G2 und G3. Schlecht differenzierte NEC werden unabhängig vom Ki-67-Index als hochgradige Neoplasien klassifiziert und in kleinzellige und großzellige neuroendokrine Karzinome unterteilt. Die aktuelle WHO-Klassifikation erkennt damit ausdrücklich an, dass NET G3 biologisch und klinisch eine eigenständige Tumorentität darstellen und sich deutlich von NEC unterscheiden [25].

Für pulmonale neuroendokrine Neoplasien erfolgt die WHO-Klassifikation weiterhin nach morphologischen Kriterien in typisches Karzinoid (TC), atypisches Karzinoid (AC), großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC) und kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC). Die Unterscheidung zwischen TC und AC basiert auf der Mitosezahl sowie dem Vorhandensein von Nekrosen. Der Ki-67-Proliferationsindex kann die diagnostische Einordnung unterstützen, ist jedoch bislang kein formales Grading-Kriterium der WHO für thorakale NEN.

Für die klinische Praxis sind neben dem histologischen Subtyp insbesondere Tumorstadium (TNM), Ki-67-Proliferationsindex, Mitosezahl, Differenzierungsgrad, Somatostatinrezeptor-Expression sowie die funktionelle Aktivität des Tumors entscheidend, da diese Parameter sowohl die Prognose als auch die Therapieplanung wesentlich beeinflussen. Mit der aktuellen Stellungnahme der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) wurde eine Weiterentwicklung der Klassifikation pulmonaler neuroendokriner Neoplasien vorgeschlagen. Neben der Beibehaltung der etablierten histologischen Einteilung in typisches und atypisches Karzinoid wird erstmals eine stärkere Angleichung an die Klassifikation gastroenteropankreatischer NET empfohlen. Hierzu gehören die Einbeziehung des Ki-67-Proliferationsindex als ergänzendes diagnostisches Kriterium sowie die formale Anerkennung eines seltenen pulmonalen NET G3 (NET G1 Ki-67 bis 5%, NET G2 Ki-67 5-20%, NET G3 Ki-67 >20%). Diese Tumoren weisen eine erhöhte proliferative Aktivität auf, zeigen jedoch weiterhin die morphologischen und molekularen Eigenschaften gut differenzierter NET und unterscheiden sich damit grundlegend von kleinzelligen und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen (NEC). Die vorgeschlagene Klassifikation soll die diagnostische Präzision verbessern und zukünftig eine stärker biologisch orientierte Therapieentscheidung ermöglichen [18].

Die aktuelle WHO-Klassifikation berücksichtigt darüber hinaus, dass sich der Proliferationsindex im Krankheitsverlauf verändern kann. Insbesondere bei Progress unter Therapie wurde sowohl für gastroenteropankreatische als auch für pulmonale NET ein Anstieg des Ki-67-Index mit Übergang in ein höheres Grading beschrieben. Bei klinisch unerwartetem Progress oder Diskrepanz zwischen Bildgebung und bisherigem Tumorverhalten sollte daher eine erneute Biopsie zur Reevaluation von Morphologie und Ki-67-Index erwogen werden.

5.2 Immunhistochemie

Die immunhistochemische Diagnostik dient der Sicherung der neuroendokrinen Differenzierung, der Bestimmung des Primärtumors sowie der Abgrenzung gegenüber anderen Neoplasien. Als Standardmarker werden bei gastroenteropankreatischen und pulmonalen NEN Synaptophysin, Chromogranin A und INSM1 (Insulinom-assoziiertes Protein 1) eingesetzt. Der Ki-67-Proliferationsindex ist obligater Bestandteil der histopathologischen Beurteilung und bildet bei gastroenteropankreatischen NET die Grundlage des WHO-Gradings [26].

Bei gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN) können zusätzlich organspezifische Marker wie CDX2, PITX2 (Dünndarm), ISL1, PAX8, PDX1 (Pankreas) sowie hormonelle Marker (z. B. Insulin, Gastrin, Glukagon, Somatostatin, Serotonin) zur Bestimmung des Primärtumors und zur Charakterisierung funktioneller NET eingesetzt werden.

Bei pulmonalen NET werden ergänzend TTF-1, OTP (Orthopedia Homeobox) und ASCL1 empfohlen. Insbesondere OTP besitzt eine hohe Spezifität für gut differenzierte pulmonale Karzinoide und ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Die IASLC empfiehlt darüber hinaus die routinemäßige Bestimmung des Ki-67-Proliferationsindex als ergänzenden diagnostischen Parameter, insbesondere zur Abgrenzung proliferationsreicher Karzinoide von kleinzelligen und großzelligen NEC, auch wenn Ki-67 derzeit noch kein formales WHO-Gradingkriterium für thorakale NEN darstellt [18].

5.3 Molekulare Pathologie

Die molekulare Diagnostik ist derzeit kein obligater Bestandteil der Routinediagnostik neuroendokriner Neoplasien, kann jedoch in diagnostisch schwierigen Fällen zur Abgrenzung gut differenzierter NET von schlecht differenzierten NEC beitragen. Die Diagnose basiert weiterhin primär auf Morphologie, Immunhistochemie und Proliferationsaktivität. Molekulare Analysen stellen eine ergänzende diagnostische Methode dar und sollten insbesondere bei hoch proliferativen oder morphologisch uneindeutigen Tumoren in spezialisierten Zentren erwogen werden [18, 27].

Gut differenzierte GEP-NET v.a. pankreatische NET sind molekular überwiegend durch Alterationen in *MEN1*, *DAXX* und *ATRX* sowie Veränderungen des mTOR-Signalwegs charakterisiert. Demgegenüber weisen GEP-NEC typischerweise Inaktivierungen von *TP53* und *RB1* sowie eine deutlich höhere genomische Instabilität und Tumormutationslast auf. Diese unterschiedlichen molekularen Profile unterstützen die Auffassung, dass NET und NEC biologisch eigenständige Tumorentitäten darstellen.

Auch bei pulmonalen NEN unterscheiden sich NET und NEC grundlegend. Pulmonale Karzinoide weisen in der Regel eine niedrige Mutationslast auf und zeigen bevorzugt Veränderungen in Genen der Chromatinregulation (z. B. *MEN1*), während *TP53*- und *RB1*-Alterationen nur selten nachweisbar sind. Dagegen sind kleinzellige und großzellige NEC nahezu regelhaft durch biallelische Inaktivierungen von *TP53* und *RB1* gekennzeichnet. Prinzipiell sollten molekulare Befunde als ergänzende diagnostische Information insbesondere bei hochproliferativen NET G3 und morphologisch grenzwertigen Fällen berücksichtigt werden. Die molekulare Diagnostik ersetzt allerdings nicht die histopathologische Beurteilung [18].

5.4 Differenzierung NET G3, NEC und MiNEN

Die Unterscheidung zwischen NET G3, schlecht differenzierten NEC und hochgradigen gemischten neuroendokrinen/nicht-neuroendokrinen Neoplasien (MiNEN) ist aufgrund der unterschiedlichen Prognose und therapeutischen Konsequenzen essenziell. Die Diagnose sollte stets auf einer integrierten Bewertung von Histomorphologie, Immunhistochemie und – bei ausgewählten Fällen – molekularpathologischen Befunden beruhen; kein einzelner Parameter erlaubt eine zuverlässige Differenzierung [18, 28].

Entscheidend für die Abgrenzung ist zunächst die Morphologie. NET G3 zeigen trotz eines Ki-67-Index >20 % weiterhin die typische organoide Architektur gut differenzierter NET. Demgegenüber weisen NEC eine schlecht differenzierte Morphologie mit ausgeprägter Zellatypie, hoher Mitoseaktivität, diffusem Wachstum und meist ausgedehnten Nekrosen auf. MiNEN sind durch das gleichzeitige Vorliegen einer neuroendokrinen und einer nicht-neuroendokrinen epithelialen Tumorkomponente definiert (jede Komponente muss zu mindestens 30% vorliegen, was per Definition aus Biopsien nicht zu eruieren ist), die jeweils morphologisch eindeutig identifizierbar sein müssen [28].

Die Immunhistochemie unterstützt die Diagnosestellung und dient insbesondere der Bestätigung der neuroendokrinen Differenzierung sowie der Charakterisierung beider Tumorkomponenten bei MiNEN. In diagnostisch schwierigen Fällen kann die Molekularpathologie die Zuordnung zusätzlich unterstützen. Die aktuellen WHO- und IASLC-Empfehlungen betonen jedoch, dass molekulare Veränderungen die morphologische Beurteilung ergänzen, diese jedoch nicht ersetzen [18].

5.5 Laborchemische Diagnostik

Die laborchemische Diagnostik besitzt bei NEN einen ergänzenden Stellenwert und ersetzt weder die histopathologische Sicherung noch die morphologische und funktionelle Bildgebung. Routinemäßige Tumormarker sind aufgrund ihrer begrenzten Sensitivität und Spezifität nicht für das Screening oder den Ausschluss einer NEN geeignet. Die Auswahl laborchemischer Untersuchungen sollte sich daher an der klinischen Fragestellung sowie einer möglichen hormonellen Funktionalität des Tumors orientieren (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Laborchemische Marker bei neuroendokrinen Neoplasien

Marker	Hauptindikation	Wichtige Limitationen / Confounder
Chromogranin A (CgA)	Ergänzende Verlaufskontrolle ausgewählter gut differenzierter NET	Nicht zum Screening geeignet; PPI-Therapie, Niereninsuffizienz, atrophische Gastritis, Hypergastrinämie, Lebererkrankungen, Entzündungen, Herzinsuffizienz
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	Ergänzend bei hoch proliferativen NEC	Geringe Sensitivität bei NET; Hämolyse, neurologische Erkrankungen und andere neuroendokrine Tumoren können die Werte beeinflussen
5-HIES (24-h-Urin bzw. Plasma)	Diagnostik und Verlauf des Karzinoid-Syndroms	Serotoninreiche Ernährung (z. B. Bananen, Ananas, Kiwi, Avocado, Tomaten, Walnüsse), Medikamente, Nierenfunktion, Sammelfehler

Merke: Keiner der genannten Marker eignet sich zum Screening oder zum Ausschluss einer NEN. Alle Laborparameter sollten im klinischen Kontext und unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren interpretiert werden.

5.5.1 Chromogranin A (CgA)

Chromogranin A (CgA) ist der am häufigsten bestimmte zirkulierende Biomarker bei gut differenzierten NET. Er kann insbesondere bei metastasierten oder hoher Tumorlast mit der Tumor-

masse korrelieren und im individuellen Verlauf ergänzend zur Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen werden [29, 30].

Die Interpretation erhöhter CgA-Werte wird durch zahlreiche Confounder erschwert. Zu den häufigsten Ursachen falsch positiver Befunde zählen:

- Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (häufigste Ursache; möglichst ≥2 Wochen vor der Bestimmung pausieren)
- chronische Niereninsuffizienz
- atrophische Gastritis oder perniziöse Anämie
- Hypergastrinämie
- chronische Lebererkrankungen
- chronisch entzündliche Erkrankungen
- Herzinsuffizienz
- andere maligne Erkrankungen

Ein isoliert erhöhter CgA-Wert sollte daher niemals zur Diagnosestellung einer NEN führen, sondern stets im klinischen Kontext interpretiert werden.

5.5.2 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) besitzt bei gut differenzierten NET nur eine geringe Sensitivität und Spezifität und wird daher nicht routinemäßig empfohlen. Erhöhte Werte finden sich häufiger bei hoch proliferativen NEC, insbesondere beim kleinzelligen Lungenkarzinom und extrapulmonalen NEC, können jedoch ebenfalls durch zahlreiche nicht-neoplastische Ursachen beeinflusst werden. Hierzu zählen insbesondere Hämolyse, neurologische Erkrankungen sowie weitere neuroendokrine oder neuroektodermale Tumoren. Der Stellenwert der NSE liegt daher vor allem in der ergänzenden Verlaufsbeurteilung ausgewählter NEC und nicht in der Primärdiagnostik [31].

5.5.3 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)

Die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24-Stunden-Sammelurin stellt den etablierten laborchemischen Marker bei Verdacht auf ein Karzinoid-Syndrom dar und sollte insbesondere bei Pat. mit Flush, sekretorischer Diarrhö oder Verdacht auf serotoninproduzierende Dünndarm-NET erfolgen. Eine Untersuchung der 5-HIES sollte bei allen metastasierten Dünndarm-NET ebenso einmalig durchgeführt werden. Erhöhte 5-HIES-Werte korrelieren mit der Serotoninproduktion und sind mit dem Risiko einer Karzinoid-bedingten Herzerkrankung assoziiert [32].

Vor der Untersuchung sollten potenzielle Störfaktoren berücksichtigt werden. Für mindestens 48-72 Stunden vor und während der Sammelperiode sollten serotoninreiche Nahrungsmittel vermieden werden, darunter insbesondere:

- Bananen
- Ananas
- Kiwi
- Avocado
- Pflaumen
- Tomaten

- Auberginen
- Walnüsse

Auch verschiedene Medikamente können die Messergebnisse beeinflussen und sollten – sofern klinisch vertretbar – berücksichtigt werden. Hierzu gehören unter anderem Paracetamol, Levodopa, Methyldopa, Amphetamine sowie serotoninmodulierende Medikamente. Zudem können Malabsorptionssyndrome, chronische Diarrhö oder eine eingeschränkte Nierenfunktion die Interpretation erschweren.

Alternativ gewinnt die Bestimmung von 5-HIES im Plasma zunehmend an Bedeutung, da sie eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft besitzt und die Durchführung einer 24-Stunden-Sammelurinuntersuchung entbehrlich macht. Die Verfügbarkeit ist derzeit jedoch noch begrenzt und die Methode bislang nicht flächendeckend etabliert [33].

5.6 TNM/UICC und ENETS-Klassifikation

Die Stadieneinteilung erfolgt nach UICC 8 [3]. Bei NEN des Pankreas und des Appendix besteht eine abweichende ENETS-Klassifikation [34, 35], so dass die verwendete Klassifikation bei diesen beiden Organen mit angegeben werden sollte bzw. idealerweise beide Klassifikationssysteme verwendet werden sollten.

5.7 Funktionelle Bildgebung mittels SSTR PET/CT und FDG PET/CT

Bei gut differenzierten GEP-NET und Lungen-NET ist die SSTR-PET/CT mit meistens ^{68}Ga-markierten Somatostatinanaloga Bestandteil des initialen Stagings. Sie ergänzt die kontrastmittelverstärkte CT beziehungsweise MRT und verbessert insbesondere den Nachweis kleiner Primärtumoren (v.a. bei Dünndarm-NET), lokoregionärer Lymphknotenmetastasen sowie ossärer und weiterer Fernmetastasen. Darüber hinaus erfasst sie die SSTR-Expression sämtlicher Tumormanifestationen und kann dadurch das Tumorstadium sowie die operative oder systemische Therapieplanung verändern [36, 37]. Bei Lungen-NET ist sie insbesondere bei typischen und atypischen Karzinoiden relevant; eine zusätzliche ^{18}F-FDG-PET/CT sollte bei atypischer Histologie, hoher Proliferation, rascher Progression oder diskordanten Befunden erwogen werden [38].

Bei NEC ist aufgrund der meist geringen oder heterogenen SSTR-Expression primär die ^{18}F-FDG-PET/CT relevant. Sie dient der Erfassung der lokoregionären Tumorausdehnung und insbesondere dem Ausschluss klinisch okkulter Fernmetastasen. Bei einer vermeintlich lokalisierten oder lokoregionär begrenzten Erkrankung und geplanter kurativer oder lokalen Therapie sollte eine FDG-PET/CT obligat erfolgen, da der Nachweis zusätzlicher Metastasen das therapeutische Konzept grundlegend verändert. Für eine generell metastasierte NEC-Erkrankung ersetzt die PET/CT jedoch nicht die kontrastmittelverstärkte CT beziehungsweise MRT und bietet in den meisten Fällen keinen zusätzlichen Nutzen. Eine ergänzende SSTR-PET/CT ist bei NEC nur in ausgewählten Fällen sinnvoll z.B. niedrigerer Proliferation (Ki-67 < 55%) oder falls es immunhistochemisch Hinweis auf eine SSTR-Expression gibt [37].

Die Intensität der Tumoraufnahme in der SSTR-PET/CT kann semiquantitativ mit dem modifizierten Krenning-Score beschrieben werden:

0: keine pathologische Aufnahme

1: Aufnahme geringer als die Leber

2: Aufnahme etwa entsprechend der Leber

3: Aufnahme stärker als die Leber

4: Aufnahme stärker als die Milz

Eine Aufnahme mindestens auf Höhe der Leber, entsprechend einem Krenning-Score ≥2, gilt grundsätzlich als Voraussetzung für die Erwägung einer PRRT. Dabei müssen jedoch auch die Rezeptorpositivität aller relevanten Tumormanifestationen, mögliche SSTR-negative beziehungsweise FDG-positive Läsionen sowie die klinische Gesamtsituation berücksichtigt werden. Da die SSTR-PET/CT insbesondere bei kleinen Läsionen höhere Krenning-Scores als die historische ^{111}In-Pentetreotid-Szintigraphie ergeben kann, ist der Score stets im Kontext des verwendeten Verfahrens zu interpretieren [36, 39].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung neuroendokriner Neoplasien sollte grundsätzlich interdisziplinär unter Einbeziehung von Medizinischer Onkologie, Viszeralchirurgie, Radioonkologie, Gastroenterologie, Radiologie, Endokrinologie, Pathologie und Nuklearmedizin erfolgen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird die Diagnostik und Therapie möglichst an einem erfahrenen Zentrum beziehungsweise im Rahmen eines spezialisierten neuroendokrinen Tumorboards empfohlen. Eine multidisziplinäre Planung ist für jede initiale Behandlungsempfehlung und bei Therapieumstellung erforderlich. Neben der Festlegung der bestmöglichen Standardtherapie soll der mögliche Einschluss in klinische Studien Teil der Diskussion im Tumorboard sein.

6.1.1 Lokalisierte Stadien in NET

6.1.1.1 Pankreatische NET

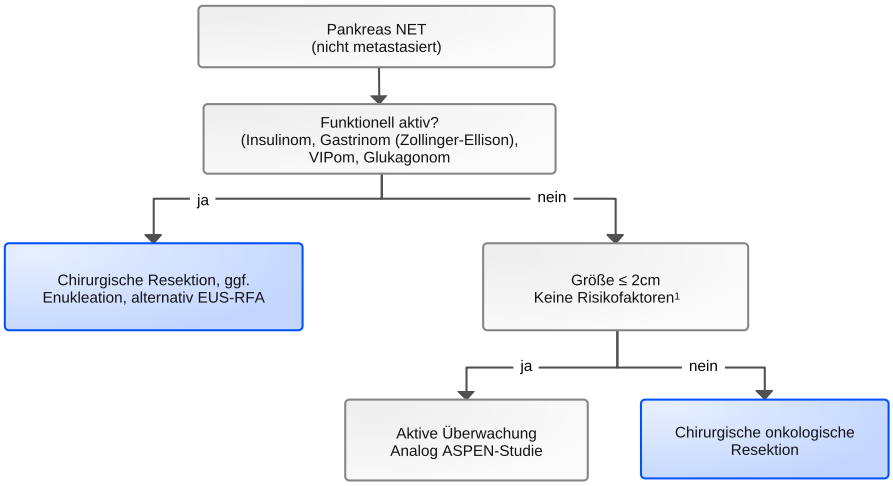
Die vollständige chirurgische Resektion, nach standardisiertem kompletten Staging und präoperativer Vorstellung im Tumorboard, ist bei lokalisierten funktionellen pNET sowie bei nichtfunktionellen pNET mit erhöhtem Progressions- oder Metastasierungsrisiko die einzige etablierte potenziell kurative Therapie. Das Vorgehen richtet sich nach Tumorgröße und -lokalisation, Funktionalität, Wachstum, Ki-67-Index, Beziehung zum Hauptgang, möglichem Lymphknotenbefall, Alter, Komorbidität und hereditärem Hintergrund. Je nach Befund kommen onkologische Resektionen mit regionaler Lymphadenektomie oder bei ausgewählten kleinen Tumoren parenchymsparende Verfahren wie Enukleation beziehungsweise zentrale Pankreasresektionen infrage [40, 41]. In den letzten Jahren hat die endoskopische endosonographisch gesteuerte Radiofrequenzablation sich als sichere und der Chirurgie ebenbürtige Methode zur Therapie von Insulinomen und nicht-funktionell aktiven pNET bis 2 cm erwiesen. Letzteres gilt vor allem für Pat. mit Komorbiditäten und einem erhöhtem operativen Risisko [42, 43].

Bei asymptomatischen, sporadischen, nichtfunktionellen pNET bis 2 cm sollte alternativ zur Operation eine strukturierte aktive Überwachung erwogen werden. Die prospektive multizentrische ASPEN-Studie zeigte in ihrer Interimsanalyse, dass dieses Vorgehen bei sorgfältig ausgewählten Pat. kurzfristig sicher erscheint [44]. Eine alleinige Größenbegrenzung auf 2 cm reicht für die Entscheidung jedoch nicht aus. Für eine Operation sprechen insbesondere klinische Symptome oder hormonelle Funktionalität, relevantes Größenwachstum, ein dilatierter Hauptpankreasgang, bildmorphologisch suspekte Lymphknoten, infiltratives Wachstum, höheres Grading beziehungsweise ein Ki-67-Index im G2-Bereich, eine Größe > 2 cm sowie ein junges Lebensalter. In der ASPEN-Analyse fanden sich bei einem relevanten Anteil der operierten Tumoren histologische Risikomerkmale; insbesondere Läsionen über 1 cm sollten daher individuell bewertet werden. Das Überwachungsprogramm sollte eine hochwertige kontrastverstärkte CT oder MRT und gegebenenfalls Endosonographie umfassen, zunächst nach etwa 6 Monaten und anschließend bei stabilem Verlauf in individuell angepassten Intervallen.

Eine neoadjuvante Therapie ist bei primär resektablen pNET nicht indiziert. Bei grenzwertig resektablen oder lokal fortgeschrittenen Tumoren, bei denen durch eine relevante Remission eine R0-Resektion erreichbar erscheint, können im Einzelfall eine PRRT oder eine remissionsinduzierende Chemotherapie, insbesondere Capecitabin/Temozolomid oder Streptozotocin/5-FU, eingesetzt werden. Diese Strategie ist nicht etabliert und sollte an einem erfahrenen Zentrum, möglichst innerhalb klinischer Studien, erfolgen. Die eingespielte Leitlinienfassung nennt hierfür kleine retrospektive Serien und Fallberichte; eine verlässliche Patientenselektion ist bisher nicht definiert.

Nach R0- oder R1-Resektion eines gut differenzierten pNET besteht außerhalb klinischer Studien keine Indikation für eine adjuvante Therapie. Für Somatostatinanaloga, Chemotherapie, zielgerichtete Therapien oder PRRT ist bislang kein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien oder des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Prospektive Studien untersuchen derzeit adjuvante Konzepte bei erhöhtem Rezidivrisiko.

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei nicht metastasiertem NET des Pankreas



Legende:
kurativ intendiert
[1] Risikofaktoren: Größe ≥2cm, Wachstumsdynamik (>0,5cm/Jahr, Hauptgangdilatation, suspekte Lymphknoten, G2 (Ki-67 >5%)
EUS-RFA – endosonographisch gestützte Radiofrequenzablation

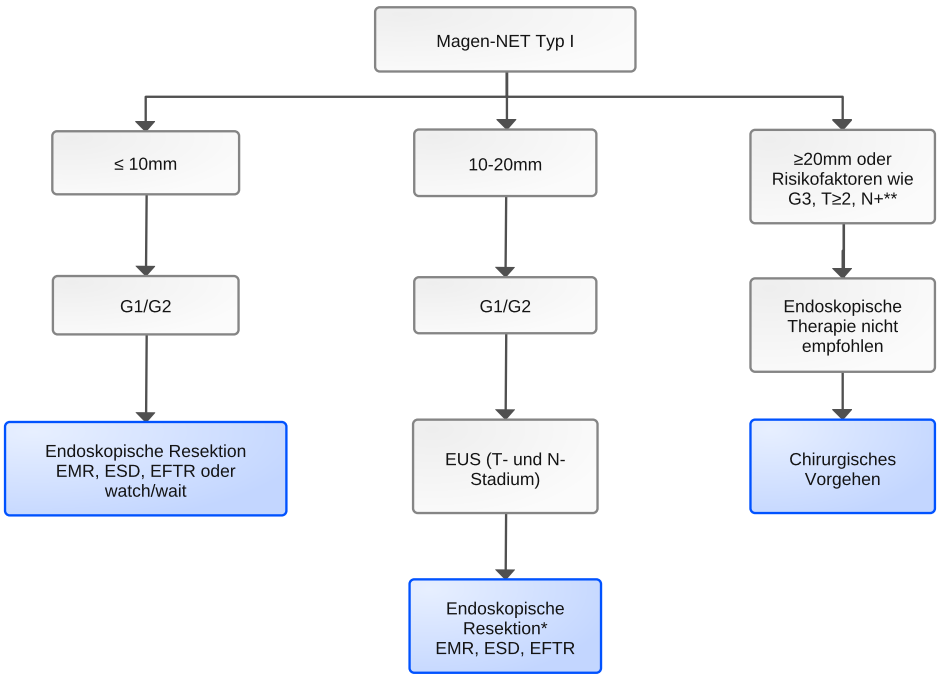
6.1.1.2 Gastrointestinale NET

Auch bei gastrointestinalen NET stellt die vollständige chirurgische Resektion einschließlich einer adäquaten Lymphadenektomie die Standardtherapie lokalisierter Erkrankungen dar. Das operative Vorgehen richtet sich nach Primärtumorlokalisation, Tumorgröße und ggf. lokalem Metastasierungsmuster. Neben chirurgischen Verfahren besitzen endoskopische Resektionstechniken bei ausgewählten gastralen, duodenalen und rektalen NET einen hohen Stellenwert. Die endoskopische Therapie richtet sich wesentlich nach Primärtumorlokalisation, Größe, Invasionstiefe, Grading und lymphovaskulärer Invasion. Je nach Größe und Tiefenausdehnung kommen konventionelle oder modifizierte endoskopische Mukosaresektion (EMR), endoskopische Submukosadissektion (ESD) oder Vollwandresektion (EFTR) infrage.

Für Dünndarm-NET des Jejunums oder Ileums ist eine endoskopische Lokaltherapie nicht geeignet. Standard ist die onkologische Resektion mit systematischer regionaler Lymphadenektomie von 8-12 Lymphknoten und Exploration des gesamten Dünndarms, da die Tumoren häufig multifokal sind und bereits bei kleinen Primärtumoren mesenteriale Lymphknotenmetastasen vorliegen können.

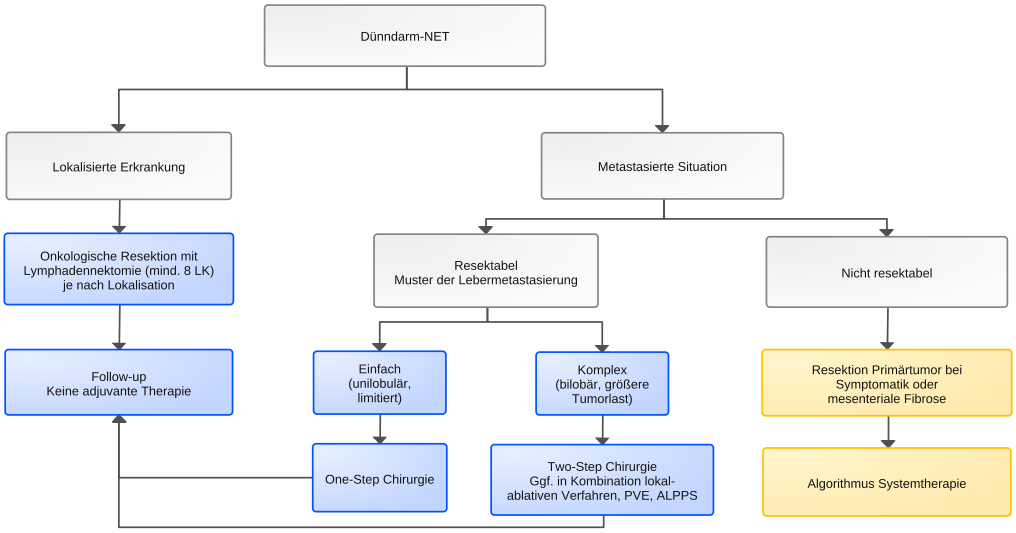
Eine neoadjuvante Therapie ist bei lokalisierten GI-NET nicht etabliert. Ebenso besteht keine Indikation für eine adjuvante Systemtherapie nach R0-Resektion. Retrospektive Analysen konnten weder für Chemotherapie noch für Somatostatinanaloga einen Vorteil hinsichtlich Rezidivfreiheit oder Gesamtüberleben zeigen. Aktuell wird der Stellenwert einer adjuvanten PRRT bei resezierten Dünndarm-NET mit Lymphknotenbefall in prospektiven Studien untersucht (APSIN; EudraCT 2024-518236-36-00). Für lokalisierte gastrale NET (Typ 1 bis Typ 3), duodenale und rektale NET sollten aufgrund der unterschiedlichen Biologie und lokalen Therapiestrategien separate organspezifische Algorithmen verwendet werden. Dazu verweisen wir auf die zu Verfügung stehenden ENETS guidance Publikationen [45, 46].

Abbildung 2: Management von Typ I Magen-NET



Legende:
kurativ intendiert
EMR – endoskopische Mukosaresektion; ESD – endoskopische Submukosadissektion; EFTR – endoskopische Vollwandresektion
** bei uT1 und uN0*
*** zusätzlich präoperatives Staging mit CT/MRT und Ga68 PET/CT notwendig*

Abbildung 3: Erstlinientherapie bei Dünndarm-NET



Legende:
kurativ intendiert; nicht-kurativ intendiert
PVE – Portalvenenembolisation; ALPPS - Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: Ligatur der rechtsseitigen Pfortader, kombiniert mit einer Parenchymdissektion entlang der geplanten Resektionslinie

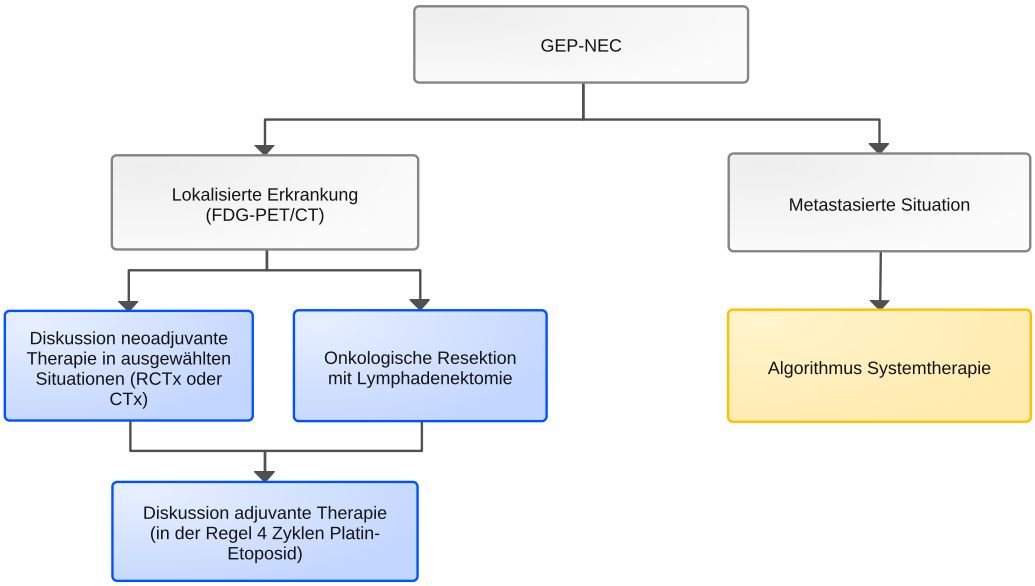
6.1.1.3 Lokalisierte Stadien bei GEP-NEC

Bei lokalisierten GEP-NEC sollte zunächst eine vollständige Stadieneinteilung einschließlich FDG-PET/CT erfolgen, um okkulte Fernmetastasen auszuschließen. Nur Pat. ohne Fernmetastasierung kommen für einen kurativen Therapieansatz aufgrund der insgesamt sehr schlechten Prognose infrage.

Aufgrund der hohen Rate systemischer Mikrometastasierung wird bei resektablen lokalisierten NEC häufig ein multimodales Therapiekonzept empfohlen. Je nach Primärtumorlokalisation kann eine neoadjuvante oder perioperative platinbasierte Chemotherapie analog erwogen werden, wenngleich prospektive randomisierte Daten fehlen. Dies trifft insbesondere für NEC des Ösophagus und Rektums, wo ebenso eine Radiochemotherapie neoadjuvant eingesetzt werden kann. Die Therapieentscheidung sollte in einem erfahrenen interdisziplinären Tumorboard erfolgen [35].

Nach kurativer Resektion kann bei geeigneten Pat. eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erwogen werden. Ein gesicherter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist nicht belegt; die Empfehlung basiert überwiegend auf retrospektiven Daten und Expertenkonsens [35, 47]. Eine adjuvante Therapie erscheint insbesondere bei hohem Rezidivrisiko sinnvoll, z. B. bei nodalpositiver Erkrankung, R1-Situation, großer Tumorlast, hoher Proliferationsaktivität oder weiteren ungünstigen histopathologischen Risikofaktoren. Als Regime kann Carboplatin/Cisplatin plus Etoposid für 4 Zyklen eingesetzt werden. Anschließend sollte eine engmaschige radiologische Kontrolle erfolgen.

Abbildung 4: Therapeutisches Vorgehen bei GEP-NEC



Legende:
kurativ intendiert; nicht-kurativ intendiert
RCTx – Radiochemotherapie; CTx – Chemotherapie; Platin – Cis- oder Carboplatin

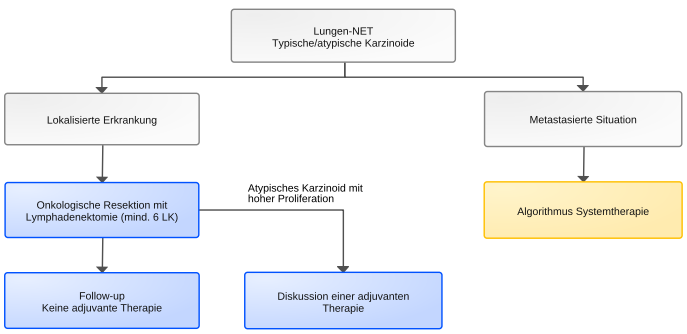
6.1.1.4 Lokalisierte Stadien von Lungen-NET

Bei typischen und atypischen Karzinoiden der Lunge ist die vollständige chirurgische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphknotenbeurteilung oder -dissektion die Therapie der Wahl, nach kompletten Staging und präoperativer Vorstellung in einem multidisziplinären Tumorboard. Ziel ist eine parenchymsparende, onkologisch vollständige Resektion unter Erhalt möglichst großer Lungenfunktion. Das operative Verfahren richtet sich nach Tumorlokalisation, Tumorgröße und pulmonaler Reserve. Ein pN-Staging ist obligat notwendig. Eine TNM-Klassifizierung sollte erfolgen. Alle operierten Pat. sollten postoperativ in einem zertifizierten Tumorboard vorgestellt werden.

Eine neoadjuvante Therapie wird für typische und atypische Karzinoide derzeit nicht empfohlen.

Auch für eine adjuvante Systemtherapie existiert bislang keine Evidenz. Nach vollständiger Resektion wird daher eine strukturierte Nachsorge empfohlen. Lediglich bei atypischen Karzinoiden mit hohem Rezidivrisiko kann im Einzelfall eine interdisziplinäre Diskussion erfolgen; prospektive Studien fehlen jedoch [48].

Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen bei Lungen-NET



Legende:
kurativ intendiert; nicht-kurativ intendiert
LK - Lymphknoten

6.2 Therapieoptionen zur Symptomkontrolle

Die Behandlung hormonell aktiver NET zielt auf die Kontrolle der hormonbedingten Symptomatik sowie die Verbesserung der Lebensqualität ab. Somatostatinanaloga (SSA; Octreotid LAR oder Lanreotid Autogel) stellen unabhängig von der Primärtumorlokalisation die Standardtherapie der ersten Wahl dar. Eine Kontrolle von Flush und Diarrhö wird bei etwa 60-80% der Pat. erreicht. Damit einhergehend zeigt sich auch ein biochemisches Ansprechen durch einen Abfall der 5-HIES Werte in ungefähr 50% der Fälle. SSA sind insgesamt gut verträglich; häufige, meist vorübergehende Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Flatulenz und Übelkeit [49- 51].

Sofern keine ausreichende Symptomkontrolle unter SSA erreicht wird, können additiv weitere Therapieoptionen und -konzepte eingeleitet werden. Dazu zählen: Telotristatethyl (bei Diarrhoe), Intensivierung der SSA-Therapie, Hinzunahme von IFN-alpha, ablative oder lokoregionale Verfahren und chirurgische Verfahren zur Reduktion der Tumormasse sowie die PRRT.

Pat. mit persistierender Karzinoid-Diarrhö trotz SSA-Therapie sollten zusätzlich Telotristatethyl (3x250mg) erhalten. Als Inhibitor der Tryptophanhydroxylase reduziert Telotristatethyl die Serotoninsynthese und führt zu einer signifikanten Reduktion der Stuhlfrequenz um ungefähr 45% sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität (TELESTAR, TELECAST, TELEPRO Studie). Die Substanz ist in Kombination mit Somatostatinanaloga zur Behandlung der unzureichend kontrollierten Karzinoid-Diarrhö zugelassen [52- 54].

Bei persistierenden hormonellen Symptomen trotz radiologisch stabiler Erkrankung oder langsamem Tumorwachstum kann eine Dosiseskalation durch Verkürzung des Applikationsintervalls der langwirksamen Somatostatinanaloga (z. B. auf alle 3 oder 2 Wochen) erwogen werden. Obwohl prospektive Daten hierzu limitiert sind, entspricht dieses Vorgehen der klinischen Praxis. Alternativ können kurzwirksame subkutane Octreotid-Injektionen zur symptomorientierten Bedarfsbehandlung eingesetzt werden.

Lokoregionäre und lokal-ablative sowie chirurgische Debulking-Verfahren sind effektive Therapien zur Verbesserung des Karzinoid-Syndroms. In einer Metaanalyse von Hofland zeigte sich in 25 Studien dazu an über 500 Pat. eine Verbesserung der Symptomkontrolle in ungefähr 80% mit einem biochemischen Ansprechen der 5-HIES in 60% der Fälle [50].

Bei unzureichender Symptomkontrolle unter Somatostatinanaloga kann IFN-α (IFN-α, 3-5 Millionen IE s.c. 3x pro Woche) als additive Zweitlinientherapie erwogen werden. Aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils (Fatigue, Gewichtsverlust, depressive Stimmungsschwankungen) wird es heute jedoch nur noch in ausgewählten Fällen eingesetzt. Zudem ist die Verfügbarkeit von IFN-α kaum noch gegeben.

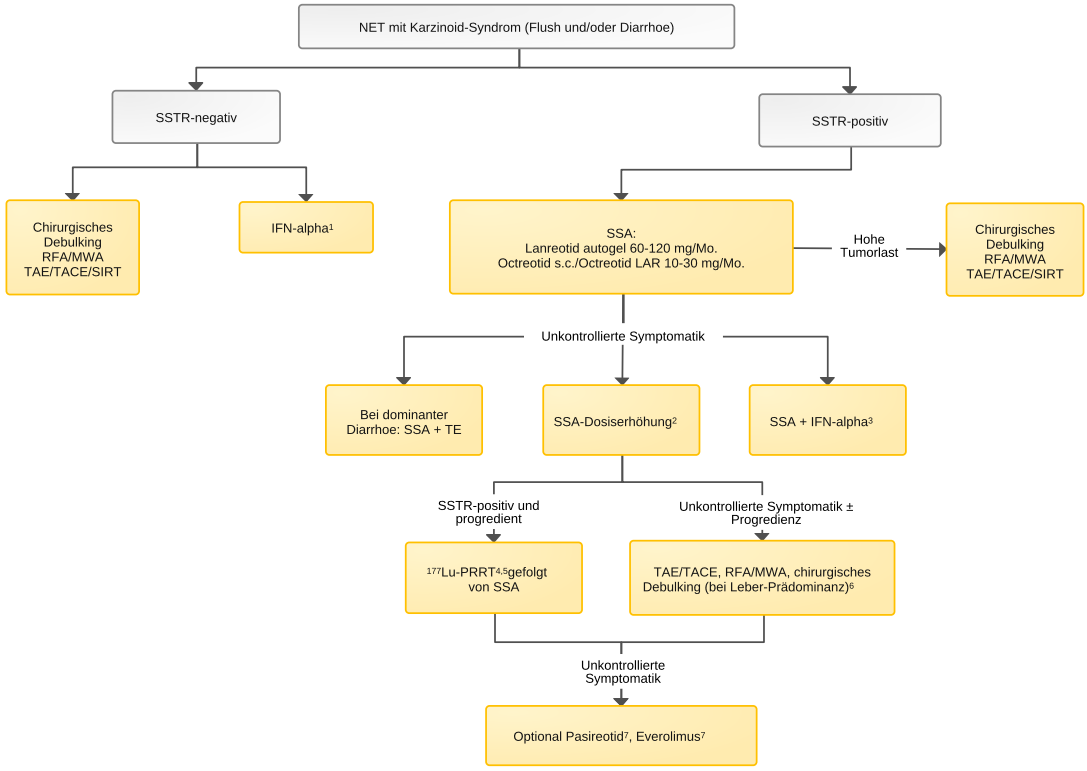
Pasireotid LAR kann bei therapierefraktärem Karzinoid-Syndrom als Off-Label-Therapie in Betracht gezogen werden [55]. Zudem ist für Ondansetron eine Wirksamkeit bei Diarrhö-dominanten Karzinoid-Syndrom beschrieben [56].

Bei progredienter Erkrankung kann eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) neben ihrer antitumorösen Wirkung auch zur Kontrolle hormoneller Symptome beitragen. In der NETTER-1-Studie zeigte sich insbesondere eine verzögerte Verschlechterung der diarrhöassoziierten Lebensqualität. Während oder unmittelbar nach PRRT kann es vorübergehend zu einer Verstärkung hormoneller Symptome, beispielsweise einer Zunahme der Hypoglykämien beim Insulinom oder der Diarrhö beim Karzinoid-Syndrom, kommen. Eine engmaschige klinische Überwachung ist daher erforderlich [57- 59].

Bei einzelnen funktionell aktiven pankreatischen NET sind zusätzliche syndromspezifische Maßnahmen erforderlich. Beim metastasierten Insulinom kann Diazoxid zur Kontrolle der Hypoglykämien eingesetzt werden; Somatostatinanaloga sollten aufgrund einer möglichen Verstärkung

der Hypoglykämien unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden. Beim Gastrinom stellen hochdosierte Protonenpumpeninhibitoren die Standardtherapie zur Kontrolle der Säurehypersekretion dar; bei persistierender Symptomatik können SSA ergänzt werden. Auch bei VIPomen, Glukagonomen und anderen hormonaktiven pankreatischen NET gehören SSA zur Standardtherapie. Bei unzureichender Symptomkontrolle trotz SSA-Therapie stellt die PRRT eine wirksame Behandlungsoption dar [37].

Abbildung 6: Therapie des Karzinoid-Syndroms (nach [37])



Legende:
nicht-kurative Intention
SSTR – Somatostatinrezeptor; RFA – Radiofrequenzablation; MWA – Mikrowellenablation; TAE – transarterielle Embolisation; TACE – transarterielle Chemoembolisation; SIRT – selektive interne Radiotherapie; IFN – Interferon; SSA – Somatostatinanaloga; TE – Telotristat; Lu – Lutetium; PRRT – Peptidrezeptor-gerichtete Radioligandentherapie; Wo. – Woche; Mo. – Monat; s.c. – subkutan
[1] Hier können auch SSA erwogen werden, insbesondere bei niedriger Tumorlast (sehr kleine Läsion, möglicherweise falsch-negative SSTR-Diagnostik)
[2] Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 2 oder 3 Wo. (off-label) oder zusätzlich kurzwirksames Octreotid s.c.
[3] IFN-alpha sollte pausiert werden, wenn eine PRRT vorgesehen ist
[4] Langwirkende SSA sollten mindestens 4 Wo. vor PRRT pausiert und frühestens 1 Stunde nach einem PRRT-Zyklus wieder gegeben werden
[5] PRRT kann erwogen werden bei Pat. ohne vorherige Tumorprogredienz und mit hoher Tumorlast und unkontrollierter Diarrhoe (off-label)
6 Telotristat kann zusätzlich weitergegeben werden, wenn die Pat. profitieren; bei predominanter Flush-Symptomatik ist es nicht indiziert
[7] off-label

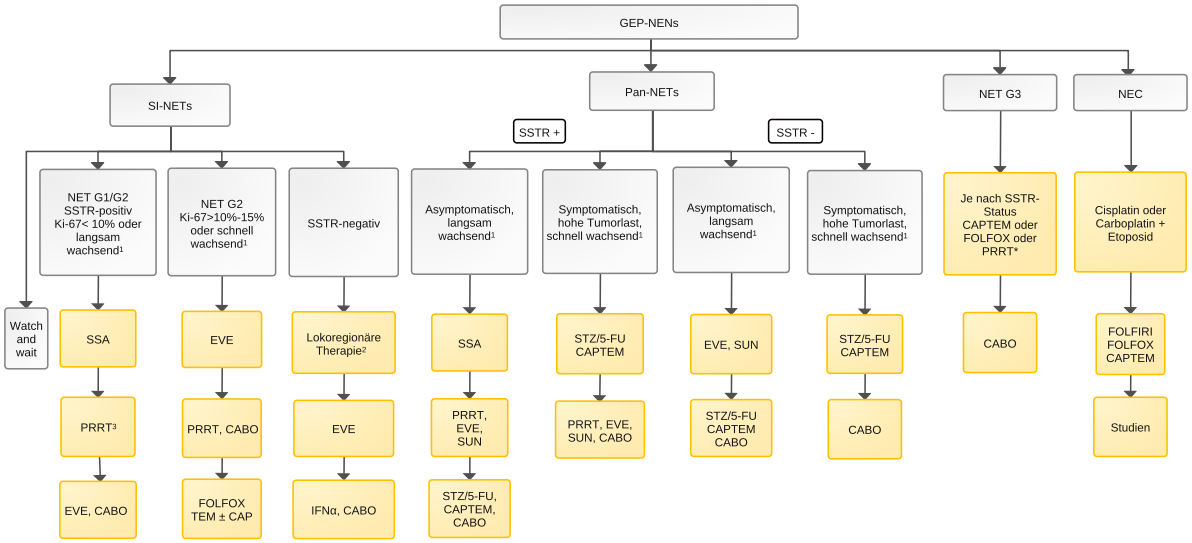
6.3 Therapieoptionen für GEP-NET im fortgeschrittenen Stadium

Prädiktive Biomarker für die Auswahl der optimalen Systemtherapie stehen bislang nicht zur Verfügung. Die Therapieentscheidung sollte daher unter Berücksichtigung der Tumorbiologie (WHO-Grad, Differenzierung), Tumorausdehnung, Tumordynamik, Somatostatinrezeptor (SSTR)-Expression, Notwendigkeit eines Therapieansprechens, Funktionalität, Begleiterkrankungen sowie der Patientenpräferenz individuell getroffen werden. Aufgrund der begrenzten Evidenz für eine feste Therapiesequenz sollte die Auswahl der Erst- und Folgetherapie interdisziplinär in einem erfahrenen NET-Tumorboard erfolgen.

Die verfügbaren antiproliferativen Therapieoptionen umfassen SSA, PRRT, zielgerichtete Therapien sowie die Chemotherapie. Zu den zielgerichteten medikamentösen Therapien gehören neben den SSA der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sunitinib und Cabozantinib. Die Wahl der Therapie richtet sich nach den oben genannten Kriterien und dem aktuellen Zulassungsstatus (PRRT in der ersten Linie nicht zugelassen, Cabozantinib erst nach Progress unter einer Standardtherapie außer SSA zugelassen).

Keine der derzeit verfügbaren Systemtherapien ist kurativ. Ziel der Behandlung ist eine möglichst langfristige Tumorkontrolle, die Verzögerung der Krankheitsprogression, die Kontrolle hormoneller Symptome sowie der Erhalt der Lebensqualität. Die Dauer des Therapieansprechens wird wesentlich durch die Tumorbiologie, den WHO-Grad, die Tumorausdehnung und die Tumordynamik bestimmt.

Abbildung 7: Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenen NET und NEC



Legende:
nicht-kurative Intention
[1] Langsam wachsend: stabile Erkrankung nach RECIST über > 1 Jahr; schnell wachsend: Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres
[2] Bei leberdominanter oder ausschließlich hepatischer Erkrankung
[3] Falls PRRT nicht möglich, kann Everolimus als Zweitlinientherapie eingesetzt werden*
** off-label*
GEP-NEN: gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie; IFN-a: Interferon alpha; NEC: neuroendokrines Karzinom; NET: neuroendokriner Tumor; Pan-NET: pankreatischer neuroendokriner Tumor; PRRT: Peptidrezeptor-gerichtete Radionuklidtherapie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SI-NET: Dünndarm-NET; SSA: Somatostatin-Analog; SSTR: Somatostatinrezeptor;

6.3.1 SSA-Therapie

Somatostatinanaloga sind eine etablierte antiproliferative Therapie bei metastasierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET). Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und des günstigen Sicherheitsprofils stellen sie bei SSTR-positiven NET G1 sowie niedrig proliferativen NET G2 (bis 10% Ki-67) mit geringer bis mittlerer Tumorlast und langsamem Tumorwachstum die bevorzugte Erstlinientherapie dar. Das objektive Tumoransprechen ist mit <5% gering; das therapeutische Ziel besteht überwiegend in einer langfristigen Tumorstabilisierung und Verzögerung der Krankheitsprogression.

Die antiproliferative Wirksamkeit von Octreotid LAR wurde in der PROMID-Studie bei therapienaiven Pat. mit metastasierten Midgut-NET nachgewiesen. Hierdurch konnte die mediane Zeit bis zur Tumorprogression von 6,0 auf 14,3 Monate verlängert werden [60]. Für Lanreotid Autogel zeigte die CLARINET-Studie bei SSTR-positiven, nichtfunktionellen enteropankreatischen NET mit Ki-67 ≤10 % eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber

Placebo [61]. In beiden Studien war eine dokumentierte Tumorprogression zum Zeitpunkt des Therapiestarts kein formales Einschlusskriterium, sodass die antiproliferative Therapie unabhängig vom Progressionsstatus begonnen werden kann.

Bei Pat. mit langsamem Tumorprogress unter Standarddosierung eines SSA kann eine Dosiseskalation durch Verkürzung des Applikationsintervalls erwogen werden. Die CLARINET-FORTE-Studie zeigte, dass eine Intensivierung auf Lanreotid Autogel 120 mg alle 14 Tage nach Progress unter der Standarddosierung zu einer weiteren Krankheitskontrolle führen kann. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,3 Monate bei Dünndarm-NET und 5,6 Monate bei pankreatischen NET; der Nutzen war insbesondere bei Tumoren mit Ki-67 ≤10% ausgeprägt [62]. Ähnliche Daten zur Hochdosistherapie wurden in der NETTER-1 Studie mit Octreotid LAR 60mg alle 4 Wochen nach Progress unter der Standard-SSA-Dosis gesehen mit einem mPFS in dieser Gruppe von 8,4 Monaten [59]. In der NETTER-1 Studie wurden vorrangig Dünndarm-NET Pat. eingeschlossen.

Eine Hochdosis-SSA-Therapie kann daher bei Pat. mit geringer Tumordynamik oder fehlender Eignung für eine PRRT oder andere systemische Therapien als Überbrückungs- oder Sequenztherapie erwogen werden.

6.3.2 PRRT

Die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie ist eine etablierte Systemtherapie bei Pat. mit progredienten, gut differenzierten, SSTR-positiven NET. Voraussetzung ist eine ausreichende und möglichst homogene SSTR-Expression aller Tumormanifestationen in der funktionellen Bildgebung. Heute wird nahezu ausschließlich ^{177}Lu-DOTATATE beziehungsweise ^{177}Lu-Edotreotid eingesetzt, da ^{177}Lu gegenüber ^{90}Y-markierten Radiopharmaka ein günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere hinsichtlich der Nephrotoxizität, aufweist.

Die Phase-III-Studie NETTER-1 etablierte die PRRT als Standardtherapie bei progredienten Midgut-NET nach Vorbehandlung mit SSA. Im Vergleich zu hochdosiertem Octreotid LAR führte ^{177}Lu-DOTATATE zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (28,4 vs. 8,5 Monate; HR 0,21), einer höheren objektiven Ansprechrate (18% vs. 3%) sowie zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der hormonassoziierten Symptomatik [57, 59].

Mit der NETTER-2-Studie wurde der Stellenwert der PRRT in der Erstlinientherapie untersucht. Bei Pat. mit SSTR-positiven GEP-NET G2 und G3 (Ki-67 10-55%) führte ^{177}Lu-DOTATATE plus Octreotid LAR gegenüber hochdosiertem Octreotid LAR zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer höheren objektiven Ansprechrate (mPFS 22,8 Monate; ORR 43%). In der aktualisierten Analyse hatten 35% der eingeschlossenen Pat. einen NET G3; der mediane Ki-67 lag bei 30%. Die ORR betrug bei Pan-NET 51,2% und bei gastrointestinalen NET 33,3%. Diese Daten unterstützen den frühen Einsatz der PRRT bei höher proliferativen, SSTR-positiven GEP-NET. In der EU besteht für den Einsatz in der Erstlinie weiterhin keine spezifische Zulassung; die Anwendung sollte daher nach interdisziplinärer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die US-Zulassung von ^{177}Lu-DOTATATE für SSTR-positive GEP-NET ist demgegenüber nicht an eine bestimmte Therapielinie gebunden [63].

Auch bei pankreatischen NET hat sich die Evidenz für die PRRT deutlich erweitert. In der randomisierten Phase-II-Studie OCLURANDOM erreichte ^{177}Lu-DOTATATE bei progredienten, SSTR-positiven Pan-NET eine 12-Monats-PFS-Rate von etwa 80% und damit den primären Studienendpunkt. Das mediane PFS betrug 20,7 Monate unter PRRT und 11,0 Monate unter Sunitinib; aufgrund der begrenzten Fallzahl und des Studiendesigns war die Studie jedoch nicht darauf gepowert, eine formale Überlegenheit von PRRT gegenüber Sunitinib zu belegen. Fast 60% der Pat. waren mit Chemotherapie vorbehandelt und etwa 50% hatten bereits mindestens zwei Therapielinien erhalten [64].

Die Phase-III-Studie COMPETE verglich erstmals prospektiv eine PRRT direkt mit einer zielgerichteten Therapie. Bei Pat. mit progredienten G1/G2-GEP-NET führte ^{177}Lu-Edotreotid im Vergleich zu Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (23,9 vs. 14,1 Monate; HR 0,67) bei gleichzeitig günstigerem Sicherheitsprofil. Die Studie bestätigt die hohe Wirksamkeit der PRRT über Midgut-NET hinaus (40% Dünndarm-NET, 60% Pan-NET) und unterstützt ihren frühzeitigen Einsatz vor zielgerichteten Therapien auch bei pankreatischen NET [65].

Die Behandlung mit ^{177}Lu-DOTATATE ist insgesamt gut verträglich. Häufig treten vorübergehende hämatologische Nebenwirkungen sowie milde Einschränkungen der Nierenfunktion auf. Schwere Langzeitkomplikationen wie ein myelodysplastisches Syndrom oder eine therapieassoziierte Leukämie sind selten und werden in größeren Serien bei etwa 1-4% der Pat. beobachtet; das Risiko kann bei intensiver alkylierender Vorbehandlung höher sein [66].

Mehrere laufende randomisierte Studien werden den Stellenwert der PRRT in den kommenden Jahren weiter definieren. Die Phase-III-Studie COMPOSE (NCT04919226) untersucht ^{177}Lu-Edotreotid bei aggressiven SSTR-positiven G2- und G3-GEP-NET (Ki-67 15-55%) im Vergleich zu einer vom Prüfer gewählten systemischen Therapie (CAPTEM, FOLFOX oder Everolimus). Da für dieses Setting keine einheitliche Therapie etabliert ist, sollte nicht von einer bestmöglichen Standardtherapie gesprochen werden. Die Ergebnisse werden insbesondere zur Therapiesequenz bei höher proliferativen GEP-NET beitragen.

6.3.3 Everolimus

Everolimus ist ein oraler Inhibitor des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) und stellt eine etablierte Therapieoption bei progredienten, gut differenzierten GEP-NET G1/G2 dar. Die antiproliferative Wirkung beruht überwiegend auf einer Stabilisierung der Erkrankung; objektive Tumorremissionen sind selten und werden in weniger als 10% der Pat. beobachtet.

Die Wirksamkeit von Everolimus bei Pan-NET wurde in mehreren prospektiven Studien gezeigt. In der randomisierten Phase-III-Studie RADIANT-3 führte Everolimus bei Pat. mit progredienten, metastasierten Pan-NET zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo (11,0 vs. 4,6 Monate; HR 0,35 [67]). Ein großer Anteil der Studienteilnehmenden war bereits systemisch vorbehandelt, insbesondere mit SSA und/oder Chemotherapie. Everolimus ist daher eine etablierte Therapieoption bei progredienten Pan-NET; die Wahl der Therapielinie richtet sich nach Tumordynamik, Remissionsbedarf und vorausgegangenen Behandlungen.

Auch bei nichtfunktionellen gastrointestinalen NET konnte in der Phase-III-Studie RADIANT-4 eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden (11,0 vs. 3,9 Monate; HR 0,48 [68]). Die Wirksamkeit war sowohl bei gastrointestinalen als auch bei pulmonalen und anderen NET konsistent.

In der COOPERATE-2-Studie führte die Kombination von Everolimus mit Pasireotid bei Pan-NET zu einer höheren objektiven Ansprechrate, jedoch nicht zu einer signifikanten Verlängerung des primären Endpunkts PFS; zudem traten relevante zusätzliche Nebenwirkungen auf [69]. Eine routinemäßige Kombination wird daher nicht empfohlen. Neuere Daten, unter anderem aus der japanischen STARTER-NET-Studie mit Everolimus plus Lanreotid, weisen jedoch darauf hin, dass der Stellenwert einer Kombination mit SSA nicht abschließend geklärt ist.

Die optimale Position von Everolimus innerhalb der Therapiesequenz hat sich durch aktuelle randomisierte Studien verändert. Die Phase-III-Studie COMPETE zeigte bei Pat. mit progredienten SSTR-positiven GEP-NET ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben unter ^{177}Lu-Edotreotid im Vergleich zu Everolimus (23,9 vs. 14,1 Monate; HR 0,67 [65]).

Die randomisierte SEQTOR-Studie verglich bei progredienten Pan-NET die Sequenz Everolimus gefolgt von STZ/5-FU mit der inversen Sequenz STZ/5-FU gefolgt von Everolimus. Eine Überlegenheit der Chemotherapie gegenüber Everolimus hinsichtlich des PFS wurde nicht gezeigt; auch für das Gesamtüberleben ergab sich kein Vorteil einer der beiden Sequenzen. Das mediane PFS in der ersten Therapielinie betrug 19,4 Monate unter Everolimus und 22,7 Monate unter STZ/5-FU. STZ/5-FU erzielte jedoch eine höhere objektive Ansprechrate (30,3% vs. 11,6%). Die Interpretation wird dadurch eingeschränkt, dass ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Pat. trotz geforderter Progression diese nicht aufwies und zuvor schon eine systemische antitumorale Therapie erhalten hatte (40% erhielten SSA). Bei hoher Tumorlast oder notwendiger Tumorremission wird daher häufig eine Chemotherapie bevorzugt, während Everolimus insbesondere bei langsam progredienter Erkrankung zur Krankheitsstabilisierung eingesetzt werden kann [70].

Bei funktionell aktiven NET ist Everolimus nicht zur Behandlung hormoneller Syndrome zugelassen. Ein klinischer Nutzen kann im Einzelfall, insbesondere beim metastasierten Insulinom oder bei therapierefraktären hormonellen Syndromen, beobachtet werden.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Stomatitis, Diarrhö, Fatigue, Infektionen, Hyperglykämie sowie eine nichtinfektiöse Pneumonitis. Die meisten Nebenwirkungen sind durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung beherrschbar. Aufgrund des Risikos schwerer Infektionen, metabolischer Komplikationen und seltener schwerwiegender pulmonaler Nebenwirkungen sind eine sorgfältige Patientenschulung sowie regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen erforderlich.

Bei ausgewählten NET G3 kann Everolimus im Einzelfall erwogen werden, belastbare prospektive Daten liegen jedoch bislang nicht vor.

6.3.4 Tyrosinkinaseinhibitoren

Sunitinib ist ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor mit Hemmung unter anderem von *VEGFR-, PDGFR-, KIT-, FLT3-* und *RET*-Signalwegen und stellt eine etablierte Therapieoption bei progredienten, gut differenzierten pankreatischen NET (G1/G2) dar. Die antiproliferative Wirkung beruht überwiegend auf einer Hemmung der Tumorangiogenese und einer Stabilisierung des Tumorwachstums; objektive Tumorremissionen werden nur selten beobachtet. Die Zulassung basiert auf einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei Pat. mit fortgeschrittenen, nicht resektablen oder metastasierten pankreatischen NET. Unter Sunitinib (37,5 mg kontinuierlich einmal täglich) wurde das mediane progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo signifikant verlängert (11,4 vs. 5,5 Monate; HR 0,42). Darüber hinaus zeigte sich eine höhere objektive Ansprechrate (9,3% vs. 0%) sowie ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben [71- 73]. Sunitinib stellt daher eine Standardtherapie bei progredienten pankreatischen NET G1/G2 dar und kann sowohl nach als auch vor einer Chemotherapie oder Everolimus eingesetzt werden. Außerhalb von pankreatischen NET gibt es keine ausreichende Datenlage, die eine Therapie mit Sunitinib rechtfertigt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Übelkeit, Fatigue, arterielle Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis, Hypothyreose, Zytopenien sowie Haarverfärbungen. Blutdruck, Schilddrüsenfunktion und Laborparameter sollten regelmäßig kontrolliert werden. Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen sind bei einem Teil der Pat. erforderlich, ermöglichen jedoch meist eine Fortführung der Behandlung.

Cabozantinib ist ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor mit Aktivität gegen *MET, VEGFR2, AXL, RET, KIT, ROS1* und weitere Signalwege. Durch die gleichzeitige Hemmung mehrerer proangiogener und tumorspezifischer Signalwege weist Cabozantinib eine ausgeprägte antiproliferative und antiangiogene Wirkung auf und stellt eine wichtige Therapieoption bei vorbehandelten NET dar. Die Zulassung basiert auf der randomisierten Phase-III-Studie CABINET, in der Pat. mit progredienten, vorbehandelten pankreatischen und extrapanreatischen NET (50% GI-NET, 20%

Lungen-NET, 16% CUP-NET) eingeschlossen wurden. Beide Gruppen waren vortherapiert, im Median 2 Vortherapien in der extrapankreatischen und 3 Vortherapie in der pankreatischen NET-Kohorte.

In beiden unabhängigen Studienkohorten führte Cabozantinib gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Bei pankreatischen NET betrug das mediane progressionsfreie Überleben 13,8 vs. 4,4 Monate (HR 0,23), bei extrapankreatischen NET 8,4 vs. 3,9 Monate (HR 0,40). Zusätzlich wurden höhere objektive Ansprechraten und eine anhaltende Krankheitskontrolle erzielt [74]. Eine aktuelle vordefinierte Subgruppenanalyse der CABINET-Studie untersuchte erstmals den Stellenwert von Cabozantinib bei gut differenzierten NET G3 (Ki-67 >20%). Insgesamt wurden 24 Pat. mit pankreatischen und extrapankreatischen NET G3 ausgewertet. Cabozantinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo von 3,0 auf 7,9 Monate (HR 0,15; 95%-KI 0,04–0,57). Die objektive Ansprechrate betrug 25% unter Cabozantinib gegenüber 0% unter Placebo [70]; das Sicherheitsprofil entsprach den Ergebnissen der Gesamtstudie. Obwohl die Patientenzahl begrenzt war, stellt diese Analyse die erste randomisierte Evidenz für die Wirksamkeit eines Tyrosinkinase-Inhibitors bei gut differenzierten NET G3 dar und unterstützt den Einsatz von Cabozantinib auch in dieser Patientengruppe [75]. Cabozantinib stellt damit eine wichtige Therapieoption für progrediente pankreatische und extrapankreatische NET nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie (außer SSA) dar. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Diarrhö, Fatigue, arterielle Hypertonie, Mukositis, Palmar-Plantar-Erythrodysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom), Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Proteinurie und laborchemische Veränderungen der Leberwerte. Seltene, jedoch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Perforationen, Fistelbildungen, Blutungen und thromboembolische Ereignisse. Eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung sowie ein konsequentes Nebenwirkungsmanagement sind daher erforderlich.

6.3.5 Chemotherapie bei GEP-NET

Eine systemische Chemotherapie besitzt insbesondere bei fortgeschrittenen pankreatischen NET sowie bei GEP-NET G3 einen Stellenwert. Bei gut differenzierten nicht-pankreatischen gastrointestinalen NET G1/G2 sind die Ansprechraten dagegen gering; eine routinemäßige Chemotherapie wird daher nicht empfohlen. Sie kann bei hoher Tumordynamik, hoher Tumorlast, einem Ki-67 im oberen G2-Bereich oder erforderlicher rascher Tumorverkleinerung im Einzelfall erwogen werden.

6.3.5.1 Pankreatische NET G1/G2

Bei nicht resektablen oder metastasierten pankreatischen NET G1/G2 sind Streptozotocin (STZ)-basierte und Temozolomid-basierte Regime etablierte Therapieoptionen. Eine Chemotherapie ist insbesondere bei rascher Progression, hoher Tumorlast, tumorbedingten Symptomen oder notwendiger objektiver Tumorremission geeignet und kann in diesen Situationen auch ohne zuvor dokumentierten Progress eingesetzt werden.

Für die Kombination aus STZ und 5-Fluorouracil (5-FU) zeigen ältere randomisierte Studien sowie neuere retrospektive Serien objektive Ansprechraten von etwa 30-40 %. Die 2025 publizierte randomisierte Phase-III-Studie SEQTOR verglich bei fortgeschrittenen gut differenzierten pankreatischen NET die Sequenz Everolimus gefolgt von STZ/5-FU mit der umgekehrten Reihenfolge. Hinsichtlich der 12-Monats-PFS-Rate, des medianen progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zeigte sich kein signifikanter Vorteil einer Sequenz. Das mediane PFS in der ersten Therapielinie betrug 19,4 Monate unter Everolimus und 22,7 Monate unter STZ/5-FU. STZ/5-FU führte jedoch zu einer signifikant höheren objektiven Ansprechrate als

Everolimus (30,3% vs. 11,6%). Die Daten bestätigen daher insbesondere bei erforderlicher Tumorreduktion den Stellenwert einer STZ-basierten Chemotherapie [70].

Die Kombination aus Capecitabin und Temozolomid (CAPTEM) wurde in der randomisierten Phase-II-Studie ECOG-ACRIN E2211 [76] mit einer Temozolomid-Monotherapie verglichen. Eingeschlossen wurden 144 Pat. mit fortgeschrittenen, innerhalb der vorausgegangenen zwölf Monate progredienten pankreatischen NET. CAPTEM verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben signifikant von 14,4 auf 22,7 Monate (HR 0,58). Das mediane Gesamtüberleben betrug 58,7 Monate unter CAPTEM und 53,8 Monate unter Temozolomid allein; dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die objektiven Ansprechraten lagen bei etwa 40% unter CAPTEM und etwa 34% unter Temozolomid (n.s.). CAPTEM kann daher ähnlich wie STZ/5-FU bei Pat. mit hoher Tumorlast, rascher Progression oder erforderlicher Tumorverkleinerung eine bevorzugte Chemotherapieoption bei pankreatischen NET darstellen [76].

Die optimale Therapiedauer von STZ/5-FU und CAPTEM ist nicht abschließend geklärt. In der klinischen Praxis wird die Chemotherapie häufig über etwa 6-12 Monate durchgeführt und anschließend bei anhaltender Krankheitskontrolle pausiert beziehungsweise auf eine Erhaltungstherapie umgestellt. Die Dauer sollte individuell anhand von Ansprechen, Verträglichkeit und kumulativer hämatologischer beziehungsweise renaler Toxizität festgelegt werden.

Der Stellenwert von MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) als prädiktiver Biomarker für Temozolomid-basierte Therapien ist weiterhin unklar. Eine MGMT-Defizienz kann mit einer höheren Ansprechwahrscheinlichkeit assoziiert sein; aufgrund fehlender Standardisierung und begrenzter prospektiver Evidenz wird eine routinemäßige MGMT-Testung zur Therapieauswahl derzeit nicht empfohlen.

FOLFOX oder CAPOX können bei rasch progredienten pankreatischen NET, nach Versagen von Temozolomid- oder STZ-basierten Regimen sowie bei höher proliferativen Tumoren (v.a. NET G3) eingesetzt werden. Die Evidenz beruht überwiegend auf retrospektiven Analysen [77, 78].

6.3.5.2 Nichtpankreatische gastrointestinale NET G1/G2

Bei gut differenzierten gastrointestinalen NET außerhalb des Pankreas ist die Wirksamkeit konventioneller Chemotherapien begrenzt. Die objektiven Ansprechraten liegen im Mittel nur bei etwa 10%. Eine routinemäßige Chemotherapie wird daher nicht empfohlen [79].

Bei ausgewählten Pat. mit rascher Progression, hoher Tumorlast, einem Ki-67 im oberen G2-Bereich oder fehlenden geeigneten Therapiealternativen können Temozolomid- oder Oxaliplatin-basierte Regime erwogen werden. Die Entscheidung sollte im interdisziplinären NET-Tumorboard erfolgen [78].

6.3.5.3 GEP-NET G3

Gut differenzierte GEP-NET G3 sollten therapeutisch getrennt von schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen betrachtet werden. Platin/Etoposid weist insbesondere bei einem Ki-67 unter 55% nur eine geringe Wirksamkeit auf und wird bei gut differenzierten NET G3 nicht empfohlen [80].

Bei pankreatischen NET G3 sind insbesondere CAPTEM, STZ/5-FU und FOLFOX geeignete Chemotherapieoptionen. Bei gastrointestinalen NET G3 anderer Primärlokalisationen können vor allem FOLFOX oder CAPTEM eingesetzt werden. Die Wahl richtet sich nach Primärtumorlokalisation, Ki-67, Wachstumsgeschwindigkeit, Tumorlast, SSTR- Expression und FDG-Avidität sowie dem Remissionsdruck.

Bei hoher und homogener SSTR-Expression sollte ergänzend eine PRRT frühzeitig geprüft werden. Eine feste Sequenz zwischen Chemotherapie, PRRT und zielgerichteten Therapien ist nicht etabliert und Gegenstand laufender Studien.

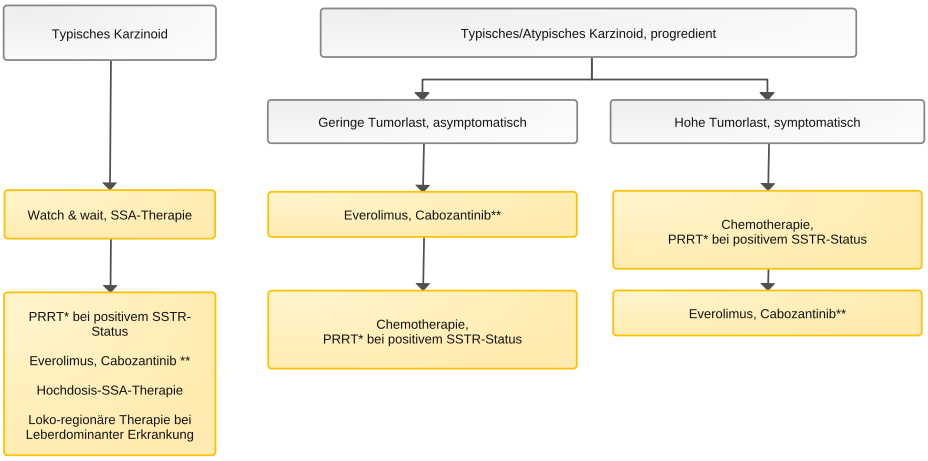
6.3.5.4 Erhaltungstherapie nach Chemotherapie

Nach erfolgreicher Induktionstherapie mit CAPTEM oder einer Streptozotocin-basierten Chemotherapie kann bei SSTR-positiven pankreatischen NET G1/G2 eine Erhaltungstherapie mit SSA erwogen werden. In der randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie REMINET (PRODIGE 31) wurde die systemische Chemotherapie auf 6 Monate begrenzt, die Erhaltungstherapie mit Lanreotid nach Erreichen einer Krankheitskontrolle unter Erstlinienchemotherapie führte zu einer deutlichen Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 7,6 auf 19,4 Monate. Die 6-Monats-PFS-Rate betrug 73,1% unter Lanreotid gegenüber 54,2% unter Placebo. Die Behandlung war insgesamt gut verträglich und beeinträchtigte die Lebensqualität nicht wesentlich. Die Ergebnisse sprechen dafür, bei Pat. mit anhaltender Krankheitskontrolle nach Beendigung einer Chemotherapie aufgrund kumulativer Toxizität oder geplanter Therapiepause eine Erhaltungstherapie mit einem SSA in Betracht zu ziehen [81].

6.4 Therapieoptionen für Lungen-NET in fortgeschrittenen Stadien

Bei nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Lungen-NET (typisches oder atypisches Karzinoid) richtet sich die Indikation zur Systemtherapie nach Tumordynamik, Tumorlast, klinischer Symptomatik, SSTR-Expression, Proliferationsaktivität, Vortherapien und Komorbiditäten. Bei asymptomatischen Pat. mit geringer Tumorlast und über einen längeren Zeitraum stabiler Erkrankung kann zunächst eine aktive Überwachung erfolgen. Bei klinisch relevanter oder radiologisch gesicherter Progression stehen SSA, Everolimus, PRRT, Temozolomid-basierte Chemotherapie (Temozolomid oder CAPTEM), Oxaliplatin-basierte Chemotherapie (z. B. FOLFOX) sowie Cabozantinib zur Verfügung. Prospektive Daten für Temozolomid bei thorakalen NET liegen unter anderem aus der ATLANT-Studie vor [82]. Eine verbindliche Therapiesequenz ist nicht etabliert; die Therapieentscheidung sollte im interdisziplinären NET-Tumorboard erfolgen.

Abbildung 8: Therapiealgorithmus für pulmonale NET in fortgeschrittenen Stadien



Legende:
nicht-kurative Intention
SSA – Somatostatinanalogon; PRRT – Peptidrezeptor-gerichtete Radioligandentherapie; SSTR – Somatostatinrezeptor;
**off-label;*
***Zulassung erst nach 1 Systemtherapie außer SSA*

6.4.1 Somatostatinanaloga

SSA sind bei funktionell aktiven Lungen-NET die Therapie der ersten Wahl zur Kontrolle hormonell bedingter Symptome. Eine antiproliferative Therapie mit Octreotid LAR oder Lanreotid kann zudem bei SSTR-positiven, langsam progredienten Lungen-NET mit geringer bis moderater Tumorlast eingesetzt werden. Die Evidenz beruht überwiegend auf retrospektiven Serien, kleineren prospektiven Untersuchungen und extrapolierten Daten aus GEP-NET-Studien [83]. In der SPINET-Studie mit pulmonalen NET zeigte sich ein mPFS von 16,6 Monaten unter SSA-Therapie (21,9 Monate in typischen und 13,8 Monate in atypischen Karzinoiden). Bei deutlicher Tumorprogression, hoher Tumorlast oder erforderlicher Tumorverkleinerung ist eine alleinige SSA-Therapie in der Regel nicht ausreichend. Formal besteht keine Zulassung für eine SSA-Therapie in Lungen-NET-Pat in antiproliferativer Intention. Bei einer Zunahme hormoneller Symptome wie dem Karzinoidsyndrom kann trotz radiologisch stabiler Erkrankung eine Verkürzung des Applikationsintervalls oder eine zusätzliche Gabe kurzwirksamen Octreotids erwogen werden. Ein radiologischer Progress unter SSA in Standarddosierung sollte dagegen Anlass zur Prüfung einer wirksameren antiproliferativen Therapie sein.

6.4.2 Everolimus

Everolimus ist eine etablierte und in Europa zugelassene Therapie bei progredienten, nichtfunktionellen, gut differenzierten Lungen-NET. Grundlage ist insbesondere die Phase-III-Studie RADIANT-4, in der Everolimus bei nichtfunktionellen gastrointestinalen und pulmonalen NET das progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo signifikant verlängerte [68]. In der präspezifizierten Lungen-NET-Subgruppe zeigte sich ebenfalls eine relevante Reduktion des Progressionsrisikos. Everolimus eignet sich insbesondere bei radiologisch progredienter Erkrankung, fehlendem hohem Remissionsdruck und nicht ausreichender oder heterogener SSTR-Expression. Die objektive Ansprechrate ist gering (unter 5%); das Therapieziel besteht überwiegend in der Krankheitsstabilisierung. Die randomisierte Phase-II-Studie LUNA zeigte eine antiproliferative Aktivität von Everolimus bei fortgeschrittenen Lungen- und Thymuskarzinoiden. Die Kombination mit Pasireotid führte jedoch nicht zu einem ausreichend belegten Zusatznutzen, sodass eine routinemäßige Kombination zielgerichteter Substanzen mit SSA außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen wird [84].

6.4.3 Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie

Die PRRT mit ^{177}Lu-DOTATATE kann bei progredienten Lungen-NET mit hoher und homogener SSTR-Expression erwogen werden. Vor Therapiebeginn ist durch eine SSTR-PET/CT sicherzustellen, dass alle klinisch relevanten Tumormanifestationen eine ausreichende Rezeptorexpression aufweisen. Bei höherer Tumordynamik oder diskordanter Bildgebung kann ergänzend eine FDG-PET/CT zur Erfassung SSTR-negativer, biologisch aggressiver Tumoranteile sinnvoll sein. Atypische Karzinoide weisen jedoch nur in etwa 50% eine hinreichende SSTR-Expression auf. Für Lungen-NET liegen bislang keine abgeschlossenen randomisierten Phase-III-Daten vor. Retrospektive Studien und prospektive Kohorten zeigen jedoch relevante Krankheitskontroll- und Ansprechraten sowie häufig langanhaltende progressionsfreie Intervalle [85, 86]. Die PRRT ist daher insbesondere bei progredienter, SSTR-positiver Erkrankung nach SSA, Everolimus oder Chemotherapie eine wichtige Therapieoption. Die laufende randomisierte Phase-III-Studie LEVEL vergleicht ^{177}Lu-Edotreotid direkt mit Everolimus bei fortgeschrittenen Lungen- und Thymus-NET und soll den Stellenwert sowie die optimale Sequenz der PRRT weiter definieren [87]. Bis zum Vorliegen dieser Daten sollte die Indikation individuell im NET-Tumorboard gestellt werden.

6.4.4 Chemotherapie

Eine Temozolomid-basierte Chemotherapie kann bei progredienten Lungen-NET eingesetzt werden, als Temozolomid-Monotherapie oder als Kombination mit Capecitabin (CAPTEM). Sie kommt insbesondere bei atypischen Karzinoiden, höherer Proliferationsaktivität, rascher Tumordynamik, hoher Tumorlast oder erforderlicher objektiver Tumorverkleinerung in Betracht. Prospektive Daten liegen unter anderem aus der Phase-II-Studie ATLANT zur Kombination aus Lanreotid und Temozolomid vor; zusätzlich bestehen kleinere prospektive und retrospektive Serien. CAPTEM weist relevante Krankheitskontroll- und Ansprechraten auf [48, 82, 88].

Oxliplatinbasierte Kombinationen, vorrangig FOLFOX und seltener GemOX, werden ebenso bei Lungen-NET eingesetzt, mit einer ORR von 20% und einem mPFS von 15 Monaten [89]. Eine Therapie mit Platin plus Etoposid wird in der Regel bei Lungen-NET nicht eingesetzt. Bei Pat. mit atpyischem Karzinoid, sehr rascher Progression, hoher Proliferationsaktivität oder morphologisch besonders aggressivem Verhalten kann diese Therapie im Einzelfall diskutiert werden; zuvor sollte eine erneute pathologische Abgrenzung gegenüber einem NEC erfolgen.

6.4.5 Tyrosinkinase-Inhibitoren und weitere zielgerichtete Therapien

Für antiangiogene Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden bei extrapankreatischen NET antiproliferative Effekte gezeigt. Die Evidenz speziell für Lungen-NET ist jedoch begrenzt. Der Einsatz sollte sich nach Zulassungsstatus, Vortherapien und individueller Nutzen-Risiko-Abwägung richten. Cabozantinib verlängerte in der CABINET-Studie das progressionsfreie Überleben bei vorbehandelten extrapankreatischen NET. Da diese Kohorte auch Pat. mit Lungen-NET einschloss (mPFS 8,2 Monate), ist Cabozantinib nach vorausgegangener systemischer Therapie eine zugelassene Behandlungsoption [74].

6.4.6 Therapiewahl und Sequenz

Bei SSTR-positiver, langsam progredienter Erkrankung ist zunächst eine Therapie mit SSA möglich. Bei relevantem Progress kommen Everolimus, PRRT, Chemotherapie und in späteren Linien Cabozantinib in Betracht. Everolimus und Cabozantinib sind zugelassene Therapien; PRRT ist bei Lungen-NET off label. Ob PRRT gegenüber Everolimus zu bevorzugen ist, ist nicht geklärt und wird in der LEVEL-Studie untersucht. Daher ist eine starre Sequenz nicht validiert: Bei hoher homogener SSTR-Expression kann PRRT früh eingesetzt werden, während Everolimus insbesondere bei geringer oder heterogener Rezeptorexpression geeignet ist. Bei hoher Tumorlast, rascher Progression oder erforderlicher Tumorverkleinerung sollte eine Temozolomid- oder Oxaliplatin-basierte Chemotherapie frühzeitig geprüft werden. Die Auswahl sollte anhand von Tumorwachstum, SSTR- und gegebenenfalls FDG-PET-Befund, Histologie, Proliferationsaktivität, Remissionsbedarf, Organfunktion, Komorbiditäten und Patientenpräferenz erfolgen.

6.5 Therapieoptionen bei fortgeschrittenen GEP-NEC

Gastroenteropankreatische NEC sind schlecht differenzierte, hochproliferative Neoplasien und müssen therapeutisch von gut differenzierten NET G3 abgegrenzt werden. Bei nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung besteht aufgrund der hohen Tumordynamik in der Regel die Indikation zu einem raschen Beginn der Systemtherapie. Die Behandlung sollte in einem erfahrenen interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden. Parallel zur Erstlinientherapie sollte frühzeitig eine erweiterte molekularpathologische Diagnostik veranlasst werden, um bei Progress präzisionsmedizinische Optionen ohne Zeitverlust prüfen zu können [35].

6.5.1 Erstlinientherapie

Standard der Erstlinientherapie ist die Kombination aus Carboplatin und Etoposid oder alternativ Cisplatin und Etoposid, unabhängig von der gastroenteropankreatischen Primärtumorlokalisation sowie von der klein- oder großzelligen Morphologie. Ein sicherer Wirksamkeitsvorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin ist nicht belegt; aufgrund der meist günstigeren Verträglichkeit wird häufig Carboplatin bevorzugt. Die objektiven Ansprechraten liegen bei etwa 30-50%, das mediane Gesamtüberleben überwiegend zwischen 7 und 12 Monaten [37].

Cisplatin plus Irinotecan war in einer randomisierten Phase-III-Studie Cisplatin plus Etoposid nicht überlegen und stellt in Europa keinen bevorzugten Standard dar. Auch für CAPTEM oder FOLFIRINOX besteht derzeit keine ausreichende Evidenz als reguläre Erstlinientherapie von GEP-NEC. Eine primäre Kombination der Platinchemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor kann – anders als beim kleinzelligen Lungenkarzinom – bei GEP-NEC außerhalb klinischer Studien aktuell nicht empfohlen werden.

Bei Ansprechen und ausreichender Verträglichkeit werden in der Regel vier bis sechs Zyklen, häufig sechs Zyklen, durchgeführt. Aufgrund des relevanten Anteils primär refraktärer Erkrankungen sollte eine erste bildgebende Verlaufskontrolle bereits nach 8-12 Wochen erfolgen.

6.5.2 Zweit- und Folgelinientherapie

Nach Progress unter einer platinhaltigen Erstlinientherapie existiert kein in Phase-III-Studien etablierter Standard. Bei fehlender molekular stratifizierter Therapieoption stellt FOLFIRI die am besten untersuchte Zweitlinienchemotherapie dar. In der randomisierten Phase-II-Studie PRODIGE 41-BEVANEC führte die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens. Unter FOLFIRI allein wurden eine objektive Ansprechrate von 18%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,5 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 8,9 Monaten erreicht. FOLFIRI kann daher als bevorzugte Zweitlinienoption bei Pat. in ausreichendem Allgemeinzustand eingesetzt werden [90].

Alternativen sind FOLFOX beziehungsweise CAPOX. Die Evidenz ist geringer und beruht überwiegend auf retrospektiven Analysen. Eine Temozolomid-basierte Therapie, insbesondere CAPTEM, kann in ausgewählten Fällen erwogen werden, besitzt bei morphologisch gesicherten NEC jedoch eine deutlich weniger belastbare Datenbasis als bei gut differenzierten NET G3.

In der randomisierten Phase-II-Studie NET-02 erreichte die Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan, 5-FU und Folinsäure den vorgegebenen Endpunkt der 6-Monats-PFS-Rate und stellt eine weitere mögliche Folgelinienoption dar. Docetaxel erreichte diesen Endpunkt nicht. Ein eindeutiger Wirksamkeitsvorteil gegenüber konventionellem FOLFIRI ist nicht belegt [91].

Bei Pat. mit gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie und einem ausreichend langen platinfreien Intervall von 6 Monaten kann ein Rechallenge mit Carboplatin oder Cisplatin plus Etoposid erwogen werden. In retrospektiven Serien wurden erneut objektive Remissionen und Krankheitsstabilisierungen beobachtet; die Entscheidung sollte von Dauer und Tiefe des initialen Ansprechens, Allgemeinzustand und kumulativer Toxizität abhängig gemacht werden.

6.5.3 Immuntherapie

Eine nicht-biomarkerselektierte Monotherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren zeigt bei GEP-NEC insgesamt nur geringe Ansprechraten und stellt keinen allgemeinen Therapiestandard dar. Auch die routinemäßige Kombination einer Immuntherapie mit Platin/Etoposid ist derzeit nicht ausreichend belegt.

Bei Nachweis von dMMR/MSI-H oder einer hohen Tumormutationslast kann hingegen eine tumoragnostische Immuntherapie eingesetzt werden. dMMR/MSI-H findet sich bei ungefähr 5%, eine TMB ≥10 Mutationen/Megabase bei etwa 7% der GEP-NEC. Für solche molekular definierten Tumoren kommen insbesondere PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab beziehungsweise – bei dMMR – Dostarlimab entsprechend Zulassungsstatus, Vortherapie und Primärtumorlokalisation infrage. Ein Einsatz richtet sich nach der jeweiligen tumoragnostischen Zulassung beziehungsweise kann eine individuelle Kostenübernahme erforderlich machen. Die Entscheidung sollte im molekularen Tumorboard erfolgen.

6.5.4 Molekular zielgerichtete Therapie

Wegen der limitierten Wirksamkeit konventioneller Folgetherapien sollte bei fortgeschrittenem GEP-NEC möglichst frühzeitig ein breites DNA- und gegebenenfalls RNA-basiertes molekulares Profiling erfolgen. Die Ergebnisse sollten in einem molekularen Tumorboard bewertet werden.

6.5.5 BRAF

BRAF-Veränderungen werden bei GEP-NEC in etwa 7-20% beobachtet, bei kolorektalen NEC in einzelnen Serien deutlich häufiger. Klinisch relevant ist insbesondere *BRAF* ^{V600E}. Bei nicht-kolorektalen *BRAF*^{V600E}-mutierten NEC kann eine kombinierte *BRAF*-/*MEK*-Hemmung, beispielsweise mit Dabrafenib und Trametinib, erwogen werden. Bei kolorektaler Primärlokalisation ist aufgrund der *EGFR*-vermittelten Resistenz eine Kombination aus Encorafenib und Cetuximab entsprechend den Therapiekonzepten des *BRAF*^{V600E}-mutierten kolorektalen Karzinoms vorzuziehen. Die Evidenz speziell bei NEC beruht bislang überwiegend auf Fallserien und molekular stratifizierten Kohorten.

6.5.6 KRAS und weitere genomische Alterationen

KRAS-Mutationen finden sich abhängig von der Primärtumorlokalisation bei etwa 8-30% der GEP-NEC. Der *KRAS*-Status sollte daher im Rahmen eines umfassenden NGS-Panels erfasst werden. Für die Mehrzahl der *KRAS*-Varianten besteht derzeit keine etablierte NEC-spezifische Therapie. Bei den bei NEC sehr seltenen, prinzipiell adressierbaren Veränderungen, beispielsweise *KRAS* G12C, sollte eine Behandlung nach Empfehlung im molekularen Tumorboard und bevorzugt im Rahmen klinischer Studien geprüft werden. Bzgl. der neueren Pan-*RAS*- oder spezifischen selektiven *KRAS*-Inhibitoren gibt es derzeit außerhalb des Pankreaskarzinoms und insbesondere für NEC keine belastbaren Daten.

Das Panel sollte darüber hinaus seltene, aber potenziell relevante Veränderungen wie *NTRK-, RET-* oder *ALK*-Fusionen, *HER2*-Amplifikation, *BRCA1/-2* beziehungsweise andere homologe Rekombinationsdefekte sowie weitere tumorspezifisch adressierbare Alterationen erfassen. Die klinische Relevanz eines breiten genomischen und transkriptomischen Profilings bei fortgeschrittenen NEN wird durch die aktuelle Analyse des NCT/DKTK-MASTER-Programms unterstützt [92]. Die Therapie richtet sich nach Evidenz, Zulassungsstatus und erwartetem klinischem Nutzen.

6.5.7 DLL3-gerichtete Therapie

DLL3 wird bei einem hohen Anteil von NEC exprimiert und stellt ein vielversprechendes therapeutisches Ziel dar. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch; eine einheitliche, allgemein validierte Definition der erforderlichen Expressionshöhe für GEP-NEC besteht noch nicht. Eine *DLL3*-Immunhistochemie sollte insbesondere bei fortgeschrittenem, mehrfach vorbehandeltem

GEP-NEC erwogen werden, wenn der Einschluss in eine *DLL3*-gerichtete klinische Studie möglich ist.

Der *DLL3/CD3*-bispezifische T-Zell-Engager Obrixtamig (BI 764532) zeigte in frühen Studien bei *DLL3*-exprimierenden NEC klinische Aktivität. In einer vorselektierten Kohorte extrapulmonaler NEC mit hoher *DLL3*-Expression wurden vorläufig eine objektive Ansprechrate von etwa 40%, eine Krankheitskontrollrate von 67% und eine mediane Ansprechdauer von 7,9 Monaten berichtet [93]. Die publizierten Phase-I-Daten bestätigen damit die klinische Aktivität von Obrixtamig bei *DLL3*-exprimierenden NEC; für GEP-NEC besteht derzeit keine reguläre Zulassung.

Tarlatamab ist ebenfalls ein *DLL3/CD3*-bispezifischer T-Zell-Engager und für das vorbehandelte kleinzellige Lungenkarzinom in Deutschland zugelassen [94]. Eine Zulassung oder ausreichend belastbare Evidenz für GEP-NEC besteht derzeit nicht. Der Einsatz bei *DLL3*-positivem GEP-NEC sollte daher innerhalb klinischer Studien erfolgen [95]. Nebenwirkungen wie Zytokinfreisetzungssyndrom und neurologische Toxizität erfordern eine Anwendung in entsprechend erfahrenen Zentren.

6.6 Supportive Therapie und Ernährung

Supportive Maßnahmen sind ein integraler Bestandteil der Behandlung von Pat. mit NEN. Neben der Kontrolle therapiebedingter Nebenwirkungen stehen insbesondere die Prävention und Behandlung einer Mangelernährung, gastrointestinaler Funktionsstörungen sowie hormonbedingter Beschwerden im Vordergrund. Pat. mit GEP-NET können aufgrund hormoneller Aktivität, oftmals ausgedehnter chirurgischer Resektionen sowie systemischer Therapien häufig komplexe ernährungsmedizinische Probleme aufweisen. Eine frühzeitige strukturierte Ernährungsanamnese sowie die Einbindung einer qualifizierten Ernährungsberatung werden daher empfohlen.

6.6.1 Ernährung

Eine Mangelernährung ist bei Pat. mit fortgeschrittenen NEN häufig und kann durch verminderte Nahrungsaufnahme, chronische Diarrhö, Maldigestion, Malabsorption oder tumorbedingten Hypermetabolismus verursacht werden. Regelmäßige Gewichtskontrollen sowie ein standardisiertes Screening auf Mangelernährung sollten Bestandteil jeder Verlaufskontrolle sein. Ziel der Ernährungstherapie ist der Erhalt von Körpergewicht, Muskelmasse und Lebensqualität. Restriktive Diäten ohne gesicherte Evidenz, einschließlich ketogener oder sogenannter „Krebsdiäten“, werden nicht empfohlen.

Grundsätzlich wird eine individuell angepasste, ausgewogene Mischkost empfohlen. Mehrere kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt werden häufig besser vertragen als wenige große Mahlzeiten. Bei persistierenden Beschwerden kann ein Ernährungstagebuch hilfreich sein, um individuell unverträgliche Lebensmittel zu identifizieren. Eine generelle Eliminationsdiät ist dagegen nicht sinnvoll.

6.6.2 Ernährung unter Somatostatinanaloga

SSA hemmen neben der hormonellen Sekretion auch die exokrine Pankreasfunktion sowie die Gallenblasenmotilität. Dadurch können Steatorrhö, Blähungen, abdominale Beschwerden und Mangel an fettlöslichen Vitaminen entstehen. Bei neu auftretender Diarrhö unter SSA sollte daher nicht ausschließlich an eine Tumorprogression gedacht werden, sondern auch an eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

Bei klinischem Verdacht auf eine Maldigestion sollten eine Bestimmung der fäkalen Elastase sowie gegebenenfalls eine probatorische Pankreasenzym-Substitution erfolgen. Die Enzyme

sollten zu allen Haupt- und Zwischenmahlzeiten eingenommen und entsprechend dem Fettgehalt der Mahlzeit dosiert werden. Bei persistierenden Fettstühlen trotz adäquater Enzymtherapie sollten Dosierung, Einnahmezeitpunkt und gegebenenfalls eine zusätzliche Säuresuppression überprüft werden. Zusätzlich sollten fettlösliche Vitamine (A, D, E und K) regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf substituiert werden.

6.6.3 Ernährung nach Pankreasresektion

Nach partieller oder totaler Pankreatektomie entwickeln viele Pat. eine exokrine Pankreasinsuffizienz und nach totaler Pankreatektomie zusätzlich einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Eine lebenslange Enzymsubstitution ist bei klinischer oder laborchemischer exokriner Insuffizienz indiziert.

Die Ernährung sollte energiereich und eiweißreich erfolgen. Eine Fettrestriktion ist bei suffizienter Enzymsubstitution in der Regel nicht erforderlich. Vielmehr sollte die Enzymdosis an den Fettgehalt der Mahlzeit angepasst werden. Zusätzlich sollten Vitamin B12 (nach Duodenopankreatektomie), Eisen, Folsäure, Calcium, Vitamin D sowie weitere Mikronährstoffe regelmäßig kontrolliert werden.

6.6.4 Ernährung nach Dünndarmresektion

Pat. nach Ileum- oder ausgedehnten Dünndarmresektionen entwickeln häufig eine Gallensäuremalabsorption, beschleunigte Darmpassage sowie Resorptionsstörungen von Vitamin B12 und fettlöslichen Vitaminen. Bei größeren Ileumresektionen kann zusätzlich ein Kurzdarmsyndrom entstehen.

Die Ernährung sollte individuell angepasst werden. Kleinere, häufige Mahlzeiten werden meistens besser vertragen. Bei Gallensäureverlustsyndrom kann eine Behandlung mit Gallensäurebindern sinnvoll sein (Colestyramin). Vitamin B12 sollte regelmäßig kontrolliert und bei terminaler Ileumresektion meist parenteral substituiert werden. Oxalatreiche Lebensmittel sollten insbesondere bei ausgedehnten Ileumresektionen aufgrund des erhöhten Risikos einer enterischen Hyperoxalurie und Nephrolithiasis nur in moderaten Mengen aufgenommen werden.

6.6.5 Ernährung beim Karzinoidsyndrom

Beim Karzinoidsyndrom können Diarrhö, beschleunigte Darmpassage und hormonvermittelte Stoffwechselveränderungen zu Gewichtsverlust und Mangelernährung beitragen. Eine ausreichende Kontrolle des Karzinoidsyndroms durch SSA stellt die wichtigste supportive Maßnahme dar.

Ein Teil der Pat. berichtet über eine Symptomzunahme nach Aufnahme histamin- oder biogenaminreicher Lebensmittel. Hierzu zählen unter anderem gereifter Käse, geräucherte oder fermentierte Fleisch- und Wurstwaren, Alkohol (insbesondere Rotwein), Sauerkraut sowie bestimmte Fischprodukte. Da individuelle Unterschiede bestehen, sollte auf eine generelle Verbotsliste verzichtet werden. Stattdessen wird empfohlen, persönliche Trigger mithilfe eines Ernährungsprotokolls zu identifizieren und gezielt zu meiden.

Bei ausgeprägtem Serotoninüberschuss kann durch den erhöhten Tryptophanverbrauch ein Niacin-(Vitamin-B3)-Mangel bis hin zur Pellagra entstehen. Bei klinischem Verdacht oder nachgewiesenem Mangel sollte eine entsprechende Substitution erfolgen. Regelmäßige Kontrollen des Ernährungsstatus und der Mikronährstoffe sind insbesondere bei Pat. mit chronischer Diarrhö oder Gewichtsverlust sinnvoll. Weitere wichtige Informationen zur Ernährung finden Betroffene auch in der Patientenbroschüre von der Selbsthilfegruppe Netzwerk (https://www.netzwerk-net.de/wp-content/uploads/2024/06/net_ernaehrungsbroschuere-2024).

6.6.6 Vitamin- und Mikronährstoffsubstitution

Bei Pat. mit chronischer Diarrhö, exokriner Pankreasinsuffizienz oder nach gastrointestinalen Resektionen sollten regelmäßig Vitamin B12, Vitamin D, fettlösliche Vitamine (A, E, K), Eisen, Folsäure, Zink, Selen und gegebenenfalls Magnesium bestimmt werden. Eine Substitution sollte ausschließlich bei nachgewiesenem oder klinisch wahrscheinlichem Mangel erfolgen. Eine routinemäßige hochdosierte Vitamin- oder Spurenelementgabe ohne nachgewiesenen Mangel wird nicht empfohlen.

6.6.7 Diagnostik und Therapie von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Neoplasien nicht selten und werden durch die zunehmende Anwendung sensitiver funktioneller Bildgebung, insbesondere der SSTR-PET/CT, häufiger diagnostiziert. In einer Metaanalyse lag ihre Prävalenz bei etwa 18%; in einer aktuellen großen SSTR-PET/CT-Serie von Pat. mit Dünndarm- und pankreatischen NET wurden ossäre Metastasen bei 18,4% nachgewiesen und waren bei Dünndarm-NET deutlich häufiger als bei pankreatischen NET. In einer deutschen Zentrumsserie fanden sich Knochenmetastasen bei 12,6% aller NEN-Pat.; etwa 42% der betroffenen Pat. hatten Knochenschmerzen und 12% pathologische Frakturen. Knochenmetastasen betreffen überwiegend das axiale Skelett und sind häufig multifokal [96, 97].

Die Therapie sollte sich an Symptomatik, Zahl und Lokalisation der Metastasen, Fraktur- bzw. Kompressionsrisiko sowie der systemischen Tumorsituation orientieren. Bei einer asymptomatischen isolierten Knochenmetastase ohne Frakturgefahr oder drohende neurologische Komplikation ist insbesondere bei langsam proliferierenden NET eine aktive Überwachung („watch and wait“) mit bildgebenden Verlaufskontrollen vertretbar. Dies entspricht auch der Empfehlung der deutschen NET-Leitlinie.

Bei multiplen, insbesondere osteolytischen Knochenmetastasen können Bisphosphonate, insbesondere Zoledronsäure, oder Denosumab zur Prävention skelettbezogener Ereignisse eingesetzt werden. NEN-spezifische randomisierte Studien zum Nutzen dieser Substanzen fehlen jedoch, sodass Indikation und Therapiedauer individuell festgelegt werden sollten. Vor und während einer antiresorptiven Therapie sind insbesondere Nierenfunktion, Calcium- und Vitamin-D-Status sowie das Risiko einer Kieferosteonekrose zu berücksichtigen. Auch unabhängig von Knochenmetastasen sollte bei NET auf die Knochengesundheit geachtet werden: Eine aktuelle Untersuchung zeigte häufig Vitamin-D-Mangel, Osteopenie und eine beeinträchtigte trabekuläre Knochenstruktur [98].

Bei schmerzhaften Knochenmetastasen, drohender Fraktur oder lokaler Kompression ist die lokale Strahlentherapie eine wirksame Behandlungsoption und sollte frühzeitig eingesetzt werden. Bei SSTR-positiver multifokaler ossärer Metastasierung kann zudem die PRRT Bestandteil des systemischen Therapiekonzeptes sein; bei einzelnen schmerzhaften, gut bestrahlbaren Läsionen sollte jedoch die lokale Radiotherapie bevorzugt werden [99].

Eine operative Versorgung sollte bei drohender oder manifester pathologischer Fraktur, Instabilität tragender Skelettabschnitte, Wirbelkörpermetastasen mit Instabilität oder neurologischer Gefährdung sowie bei ausgewählten solitären bzw. oligometastatischen Läsionen geprüft werden. Anders als bei vielen aggressiven metastasierten Tumorerkrankungen können Pat. mit gut differenzierten NET trotz Fernmetastasierung über viele Jahre leben. Daher sollte bei mechanisch relevanten Knochenmetastasen nicht ausschließlich palliativ gedacht werden; bei geeigneten Pat. kann eine langfristig stabile operative Rekonstruktion oder Stabilisierung sinnvoll sein. Die Entscheidung sollte interdisziplinär unter Einbeziehung von Orthopädie/Unfallchirurgie bzw. Wirbelsäulenchirurgie und Strahlentherapie erfolgen. Die aktuelle Literatur unterstreicht dabei die klinische Relevanz ossärer Manifestationen auch bei Lungen-NET [100].

7 Rehabilitation

Pat. mit GEP-NEN und Lungen-NET können aufgrund der Tumorerkrankung, hormoneller Syndrome, ausgedehnter operativer Eingriffe sowie systemischer Therapien erhebliche körperliche, funktionelle und psychosoziale Einschränkungen entwickeln. Gleichzeitig zeichnet sich insbesondere bei gut differenzierten NET durch moderne multimodale Therapiekonzepte häufig ein langjähriger, chronischer Krankheitsverlauf aus. Selbst bei metastasierter Erkrankung können viele Pat. über Jahre bis Jahrzehnte eine gute Krankheitskontrolle und Lebenserwartung erreichen. Entsprechend verfolgt die Rehabilitation nicht nur das Ziel der Erholung nach einer Tumortherapie, sondern ist Bestandteil eines langfristigen Behandlungskonzeptes zur Erhaltung von Leistungsfähigkeit, Selbstständigkeit, Lebensqualität sowie beruflicher und sozialer Teilhabe.

Die rehabilitativen Maßnahmen sollten individuell an Tumorentität, Krankheitsstadium und funktionelle Einschränkungen angepasst werden. Wichtige Bestandteile sind ein strukturiertes körperliches Training, Ernährungsberatung einschließlich Behandlung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz oder eines Kurzdarmsyndroms, Schmerztherapie, psychoonkologische Betreuung, sozialmedizinische Beratung sowie die Behandlung von Fatigue. Bei Pat. mit Karzinoidsyndrom sollten zusätzlich die Kontrolle hormonbedingter Symptome und die Optimierung der medikamentösen Therapie berücksichtigt werden.

Nach größeren Pankreas-, Dünndarm-, Leber- oder thoraxchirurgischen Eingriffen sowie nach multimodalen Therapiekonzepten kann eine stationäre onkologische Rehabilitation sinnvoll sein. Darüber hinaus profitieren auch Pat. mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung häufig von rehabilitativen Maßnahmen, sofern ein ausreichender Allgemeinzustand besteht. Aufgrund des oft langjährigen Krankheitsverlaufs können rehabilitative Maßnahmen im Verlauf wiederholt erforderlich werden, beispielsweise nach erneuten Operationen, im Anschluss an PRRT oder Chemotherapie oder bei progredienten funktionellen Einschränkungen. Die Indikation sollte sich daher am individuellen Rehabilitationsbedarf orientieren und nicht am Vorliegen einer metastasierten Erkrankung allein.

Regelmäßige körperliche Aktivität entsprechend der individuellen Belastbarkeit wird allen Pat. empfohlen. Sie verbessert die körperliche Leistungsfähigkeit, reduziert Fatigue und trägt zum langfristigen Erhalt der Lebensqualität und Alltagskompetenz bei.

8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen

Tabelle 4: Risikoadaptierte Kontrolluntersuchungen und Nachsorge bei Pat. mit neuroendokrinen Neoplasien (abgeglichen mit aktuellen ENETS-, ESMO- und NCCN-Empfehlungen sowie organspezifischen Leitlinien).

Erkrankungssituation	Klinische und laborchemische Kontrolle	Morphologische Bildgebung	Funktionelle Bildgebung	Dauer
GEP-NET G1 nach R0-Resektion	alle 6 Monate	CT oder MRT alle 6 Monate; bei niedrigem Risiko später jährlich	SSTR-PET/CT bei Ausgangsbefund, unklaren Befunden oder Rezidivverdacht	mindestens 10 Jahre, risikoadaptiert länger
GEP-NET G2 nach R0-Resektion	alle 6 Monate	CT oder MRT alle 6 Monate für 2–3 Jahre, danach jährlich	SSTR-PET/CT bei höherem Risiko, unklaren Befunden oder Therapieentscheidung	mindestens 10 Jahre, häufig langfristig
GEP-NET G3 nach R0-Resektion	alle 3 Monate	CT oder MRT alle 3 Monate, später bei Stabilität 6-monatlich	SSTR-PET/CT und gegebenenfalls FDG-PET/CT risikoadaptiert	mindestens 5–10 Jahre
Metastasiertes NET G1	alle 6 Monate	erste Kontrolle nach 6 Monaten; bei Stabilität gegebenenfalls 6–12 Monate	SSTR-PET/CT nicht routinemäßig, sondern bei klinischer Konsequenz	lebenslang
Metastasiertes NET G2	alle 3 Monate	CT oder MRT alle 3–6 Monate	SSTR-PET/CT bei unklarer Progression oder vor PRRT; FDG-PET/CT bei höherem Ki-67 oder Verdacht auf Dedifferenzierung in ausgewählten Situationen	lebenslang
Metastasiertes NET G3	alle 2–3 Monate	CT oder MRT alle 2–3 Monate	SSTR- und FDG-PET/CT zur biologischen Charakterisierung bei klinischer Konsequenz	lebenslang
GEP-NEC nach kurativ intendierter Therapie	alle 3 Monate für 2 Jahre, danach 3–6-monatlich	CT Thorax/Abdomen/Becken alle 3 Monate für 2 Jahre, danach 3–6-monatlich	FDG-PET/CT bei unklaren Befunden; SSTR-PET/CT nicht routinemäßig	mindestens 5 Jahre
Metastasiertes GEP-NEC	vor jedem Therapiezyklus beziehungsweise alle 2–3 Wochen klinisch	erste Kontrolle nach 2–3 Zyklen, anschließend alle 6–9 Wochen beziehungsweise 2–3 Monate	FDG-PET/CT nur bei besonderer klinischer Fragestellung	während der gesamten Therapie
Typisches Lungen-NET nach R0-Resektion, niedriges Risiko	jährlich	Ausgangs-CT nach 3–6 Monaten, danach jährlich	SSTR-PET/CT bei unklaren Befunden oder Rezidivverdacht	mindestens 10 Jahre, häufig länger
Atypisches oder nodalpositives Lungen-NET nach R0-Resektion	alle 6 Monate für 2–3 Jahre, danach jährlich	CT Thorax plus Abdomen oder MRT-Abdomen alle 6 Monate, später jährlich	SSTR-PET/CT etwa 12 Monate postoperativ und risikoadaptiert; FDG-PET/CT bei aggressiver Biologie	langfristig, häufig lebenslang
Metastasiertes Lungen-NET	alle 3 Monate	erste Kontrolle nach 8–12 Wochen, anschließend alle 3–6 Monate	SSTR-PET/CT bei Therapieentscheidung oder vor PRRT; FDG-PET/CT bei rascher Progression	lebenslang

Die Ziele der Verlaufskontrolle und Nachsorge bei NEN sind die frühzeitige Erkennung eines Rezidivs oder einer Progression, die Beurteilung des Therapieansprechens, die Erfassung hormoneller Syndrome und therapiebedingter Langzeitfolgen sowie die rechtzeitige Einleitung weiterer Behandlungsmaßnahmen. Prospektive Daten zum optimalen Untersuchungsverfahren und zu den Kontrollintervallen fehlen weitgehend. Die Empfehlungen von NCCN, ESMO, ENETS und der deutschen Leitlinie [26] unterscheiden sich daher im Detail und beruhen überwiegend auf retrospektiven Daten und Expertenkonsens. Die Intervalle sollten nach Differenzierung, Grading, Primärtumorlokalisation, Tumorstadium, Wachstumskinetik, SSTR-Expression, hormoneller Aktivität und aktueller Therapie individualisiert werden.

8.1 Bildgebende Verfahren

Die morphologische Verlaufskontrolle erfolgt in der Regel mittels kontrastmittelverstärkter CT oder MRT. Nach Möglichkeit sollte im Verlauf dasselbe Untersuchungsverfahren mit vergleichbarem Kontrastmittelprotokoll eingesetzt werden, um Größenänderungen zuverlässig beurteilen zu können.

Die multiphasische CT von Thorax, Abdomen und Becken bietet eine hohe Verfügbarkeit und erlaubt die Beurteilung pulmonaler, nodaler und abdomineller Manifestationen. Wegen der häufig langjährigen Krankheitsverläufe gut differenzierter NET und der kumulativen Strahlenbelastung sollte bei wiederholten Kontrollen, soweit klinisch geeignet, die MRT bevorzugt oder mit einer Niedrigdosis-CT des Thorax kombiniert werden. Ggf. ist es zudem ausreichend die Thoraxbildgebung nur einmal jährlich durchzuführen, sofern bislang keine Tumormanifestationen thorakal gesehen wurden.

Die kontrastmittelverstärkte MRT der Leber besitzt insbesondere bei kleinen oder zahlreichen Lebermetastasen eine hohe Sensitivität und ist bei leberdominanter Erkrankung, unklaren CT-Befunden und zur Vorbereitung lebergerichteter Therapien besonders geeignet. Zudem sollte ein Leber-MRT vor jedem leberchirurgischen Eingriff zur Identifikation aller möglichen malignen Läsionen und dem Ausmaß einer möglichen Resektion durchgeführt werden. Bei Pat. mit langjährigem Verlauf kann eine MRT des Abdomens in Kombination mit einer Niedrigdosis-CT des Thorax die Strahlenexposition reduzieren. Für die Verlaufsbeurteilung sollte ein Wechsel zwischen CT und MRT nicht ohne klinischen Grund erfolgen.

Die SSTR-PET/CT, vorzugsweise mit ^{68}Ga-markierten SSA, ist das funktionelle Referenzverfahren für gut differenzierte SSTR-positive NET. Sie ist besonders relevant für das initiale Staging, bei unklaren Befunden der konventionellen Bildgebung, vor einer PRRT, bei vermuteter Progression mit möglicher Änderung der Therapiestrategie und zur Beurteilung einer möglichen Tumorheterogenität. Die SSTR-PET/CT besitzt insbesondere in der Diagnostik von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen die beste Sensitivität. Eine routinemäßige SSTR-PET/CT bei jeder Verlaufskontrolle ist dagegen nicht erforderlich und sollte nur durchgeführt werden, sofern eine medizinische Konsequenz sich anschließt bzw. der Verdacht auf Metastasen pulmonal oder ossär besteht. Unter Systemtherapie kann eine SSTR-PET/CT alle 2-3 Jahre durchgeführt werden.

Bei NET mit höherer Proliferationsaktivität, diskordantem klinischem und morphologischem Verlauf, Verlust der SSTR-Expression oder Verdacht auf Dedifferenzierung kann ergänzend eine ^{18}F-FDG-PET/CT sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere für NET G3 und ausgewählte NET G2 mit Ki-67 über etwa 10%. Bei NEC ist die FDG-PET/CT das bevorzugte funktionelle Verfahren, jedoch kein Ersatz für die kontrastmittelverstärkte CT oder MRT.

8.2 Klinische und laborchemische Kontrollen

Bei jeder Verlaufskontrolle sollten Allgemeinzustand, Gewichtsverlauf, Schmerzen, gastrointestinale und pulmonale Symptome, Fatigue, funktionelle Einschränkungen sowie Zeichen eines hormonellen Syndroms erfasst werden. Unter laufender Therapie sind zusätzlich substanzspezifische Laboruntersuchungen erforderlich.

Tumormarker sollten nur eingesetzt werden, wenn sie initial pathologisch erhöht und im individuellen Verlauf aussagekräftig waren. Chromogranin A kann durch Protonenpumpeninhibitoren, Niereninsuffizienz und weitere Faktoren beeinflusst werden und sollte nicht isoliert zur Diagnose einer Progression verwendet werden. Bei Karzinoidsyndrom sollte die Kontrolle von 5-HIES im 24-Stunden-Urin oder im Plasma erfolgen. Bei persistierend erhöhtem 5-HIES oder klinischem Karzinoidsyndrom sind regelmäßige Kontrollen auf eine Karzinoidherzerkrankung mittels NT-proBNP und Echokardiographie erforderlich.

8.3 GEP-NET

8.3.1 Nachsorge nach vollständiger Resektion

Auch nach R0-Resektion besteht bei GEP-NET ein langfristiges Rezidivrisiko. Spätrezidive können insbesondere bei pankreatischen und Dünndarm-NET sowie bei typischen Bronchuskarzinoiden noch nach mehr als zehn Jahren auftreten. Die Nachsorge sollte deshalb bei relevanter Rezidivgefährdung langfristig und häufig über zehn Jahre hinaus erfolgen. Bei jungen Pat., nodalpositiver Erkrankung, höherem Grading oder weiteren Risikofaktoren kann eine lebenslange klinische Nachsorge gerechtfertigt sein.

Nach R0-Resektion sollte die Nachsorge nach Primärtumor und Risikoprofil differenziert werden. Bei Pan-NET G1 ohne zusätzliche Risikofaktoren kann die erste bildgebende Kontrolle nach etwa 6 Monaten erfolgen. Bei Pan-NET G2, insbesondere bei höherem G2, nodalpositiver Erkrankung oder initialen Lebermetastasen nach vollständiger Resektion, sollte bereits nach etwa 3 Monaten ein postoperatives Staging erfolgen. Bei NET G3 sind initial Kontrollen etwa alle 3 Monate angemessen. Bei dauerhaft fehlendem Tumornachweis können die Intervalle im Verlauf verlängert werden.

Für Pan-NET ist aufgrund des im Vergleich zu Dünndarm-NET höheren und biologisch heterogeneren Rezidivrisikos eine engere risikoadaptierte Nachsorge sinnvoll: bei G2 beziehungsweise weiteren Risikofaktoren erste Bildgebung nach etwa 3 Monaten, bei niedrigem Risiko/G1 nach etwa 6 Monaten; anschließend in den ersten zwei bis drei Jahren meist alle 6 Monate und später jährlich. Dünndarm-NET weisen häufig eine andere, meist indolentere Biologie auf; nach einer postoperativen Ausgangsuntersuchung nach etwa 6 Monaten können bei niedrigem Risiko Intervalle von 6-12 Monaten gewählt werden. Die Nachsorge sollte langfristig erfolgen.

Nach lokaler oder endoskopischer Resektion kleiner gastrischer, duodenaler oder rektaler NET gelten organspezifische Nachsorgekonzepte. Bei sehr kleinen, vollständig resezierten Tumoren ohne Risikofaktoren kann die Nachsorge reduziert werden. Für ein R0-reseziertes Appendix-NET unter 1 cm ohne Risikofaktoren ist z.B. keine tumorspezifische Nachsorge erforderlich.

8.4 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung

Bei metastasierten GEP-NET richtet sich das Kontrollintervall nach Grading, Tumorlast, Wachstumskinetik und Therapie. Unter neu eingeleiteter systemischer Therapie sollte die erste radiologische Beurteilung in der Regel nach etwa 3 Monaten erfolgen (6 Monate bei NET G1 möglich). Bei langsam wachsenden NET G1 unter stabiler Therapie können anschließend Intervalle von 6 Monaten, in ausgewählten langjährig stabilen Situationen von 6-12 Monaten gewählt werden. Bei NET G2 werden überwiegend Intervalle von 3–6 Monaten empfohlen. Bei NET G3 oder rascher Progression sollte die Kontrolle etwa alle 3 Monate erfolgen. Die deutsche DGVS-Leitlinie [26] empfiehlt bei metastasierten NET G1 eine Orientierung an 6-12 Monaten, bei NET G2 an 6 Monaten und bei NET beziehungsweise NEC G3 initial an mindestens 3 Monaten; rasch wachsende oder klinisch symptomatische Tumoren erfordern kürzere Intervalle.

Unter einer Watch-and-wait-Strategie sollte eine erste morphologische Kontrolle nach 3-6 Monaten erfolgen. Bei dokumentierter Stabilität können die Intervalle auf etwa 6 Monate verlängert werden.

Im Rahmen einer PRRT sollte eine morphologische Kontrolle nach 2 Therapiezyklen und etwa 3 Monate nach Abschluss der Behandlung (i.d.R. 4 Zyklen PRRT) erfolgen. Bei uneindeutigen Befunden oder diskordantem Verlauf kann zusätzlich eine SSTR-PET/CT eingesetzt werden. Eine vorübergehende Größenzunahme einzelner Läsionen nach PRRT darf nicht automatisch als Progression gewertet werden; Verlauf, Enhancement, Diffusion und funktionelle Bildgebung sollten

gemeinsam beurteilt werden. Zudem zeigen sich häufig im intermodalen Vergleich zwischen PET/CT und CT mit Kontrastmittel oder MRT Differenzen, die in einem spezifischen Tumorboard genau interpretiert werden sollten.

8.5 Gastroenteropankreatische NEC

8.5.1 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie

GEP-NEC weisen ein hohes Risiko für frühe Rezidive und Fernmetastasen auf. Nach abgeschlossener kurativ intendierter Therapie sollten klinische und bildgebende Kontrollen in den ersten zwei Jahren etwa alle 3 Monate erfolgen. Im dritten Jahr können Intervalle von 3-6 Monaten gewählt werden, anschließend bei fortbestehender Tumorfreiheit alle 6-12 Monate. Die Nachsorge sollte mindestens fünf Jahre fortgeführt werden; bei individuellem Risiko kann sie verlängert werden.

Als Standardverfahren dient eine kontrastmittelverstärkte CT von Thorax, Abdomen und Becken. Eine Leber-MRT ist bei unklaren oder leberdominanten Befunden sinnvoll. Eine SSTR-PET/CT besitzt bei schlecht differenzierten NEC wegen häufig geringer oder heterogener Rezeptorexpression keinen regelhaften Stellenwert. Eine FDG-PET/CT kann bei kurativem Therapiekonzept, unklaren CT-Befunden oder Verdacht auf ein nicht erfasstes Rezidiv ergänzend eingesetzt werden. Zur Routinekontrolle sollte allerdings keine FDG-PET/CT erfolgen. Für hochproliferative NEN empfiehlt die deutsche Leitlinie [26] initial mindestens dreimonatliche bildgebende Kontrollen.

8.5.2 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung

Unter systemischer Therapie sollte die erste radiologische Kontrolle nach zwei bis drei Therapiezyklen, in der Regel nach 6-9 Wochen, erfolgen. Weitere Kontrollen sollten etwa alle 2-3 Monate durchgeführt werden. Bei klinischer Verschlechterung oder Verdacht auf primäre Refraktärität ist eine frühere Bildgebung erforderlich.

Die Verlaufskontrolle erfolgt überwiegend mittels CT von Thorax, Abdomen und Becken. Die MRT kann ergänzend bei Leber-, ZNS- oder Knochenmanifestationen eingesetzt werden. Die FDG-PET/CT kann bei diskrepanten Befunden oder vor einer potenziell lokal-ablativen beziehungsweise kurativ intendierten Maßnahme hilfreich sein, ist jedoch nicht für jede routinemäßige Kontrolle erforderlich.

8.6 Lungen-NET

8.6.1 Nachsorge nach vollständiger Resektion

Typische und atypische Lungenkarzinoide können auch nach langen krankheitsfreien Intervallen rezidivieren. Die Nachsorge sollte deshalb langfristig erfolgen und insbesondere bei atypischem Karzinoid, nodalpositiver Erkrankung, höherer mitotischer Aktivität oder Nekrosen über mindestens zehn Jahre, häufig lebenslang, fortgeführt werden.

Nach kurativ intendierter Resektion sollte eine Ausgangsbildgebung je nach Histologie, TNM-Klassifikation und R-Status postoperativ erfolgen siehe Abbildung 6.

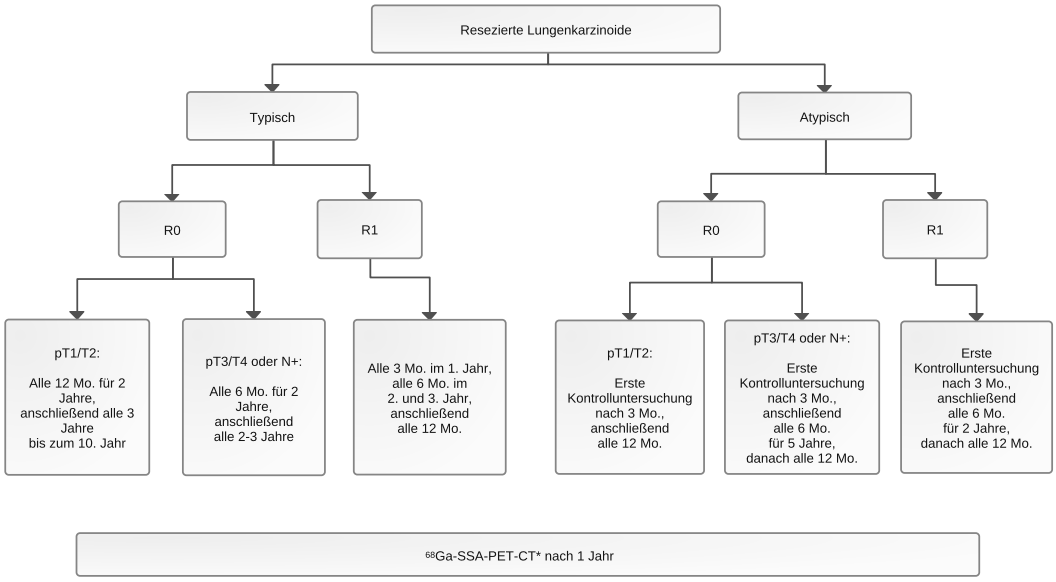
Für typische Karzinoide ohne Risikofaktoren können nach der postoperativen Ausgangskontrolle längere, häufig jährliche Intervalle ausreichend sein. Bei atypischen Karzinoiden, insbesondere bei nodalpositiver Erkrankung oder weiteren Risikofaktoren, sollte die Nachsorge enger erfolgen; in den ersten Jahren sind in der Regel Kontrollen etwa alle 3-6 Monate angemessen. Die

Intervalle sollten anschließend abhängig von Histologie, TNM-Stadium und bisherigem Verlauf verlängert werden.

Aufgrund der notwendigen Langzeitnachsorge sollten bei Lungen-NET strahlensparende Konzepte erwogen werden, beispielsweise MRT von Mediastinum/Abdomen in Kombination mit einer Niedrigdosis-CT des Thorax. Eine SSTR-PET/CT ist nicht bei allen Pat. routinemäßig nach einem Jahr erforderlich. Sie sollte insbesondere dann eingesetzt werden, wenn der Tumor bereits präoperativ SSTR-positiv war, bei unklaren konventionellen Befunden, klinischem Rezidivverdacht oder wenn das Ergebnis eine Therapieentscheidung beeinflusst. Bei präoperativ SSTR-negativem atypischem Karzinoid ist eine routinemäßige SSTR-PET/CT im Follow-up nicht sinnvoll.

Eine routinemäßige Bronchoskopie ist nach peripherer R0-Resektion nicht erforderlich. Nach bronchoplastischen Eingriffen (z.B. nach endobronchialer Abtragung des endobronchialen Lokalbefundes bei typischem Karzinoid), zentralem Tumorsitz oder bei Verdacht auf ein endobronchiales Rezidiv kann sie individuell sinnvoll sein.

Abbildung 9: Follow-Up nach Operation pulmonaler Karzinoide (nach: [48])



Legende:
R0 – mikroskopisch tumorfreie Resektionsränder; R1 – mikroskopisch Tumornachweis am Resektionsrand; CT – Computertomographie; MRT – Magnetresonanztomographie; PET-CT – Positronenemissionstomographie-CT; Mo. – Monate
**Bei der PET-CT sollte der gleiche Tracer, der in der initialen PET-CT positiv war, verwendet werden, in der Regel ^{68}Ga-SSTR-PET-CT; eine ^{111}In-DTPA-Szintigraphie sollte nur erwogen werden, wenn eine ^{68}Ga-SSTR-PET-CT nicht verfügbar ist. Eine ^{18}F-FDG-PET kann in speziellen Fällen diskutiert werden, z.B. wenn sie initial der Somatostatinrezeptor-Bildgebung überlegen war, das Wachstumsverhalten nicht kongruent mit dem Ki67-Index war, bei Diskrepanzen zwischen CT/MRT und Somatostatinrezeptor-Bildgebung oder bei Verdacht auf eine Zweitneoplasie.*

8.6.2 Verlaufskontrolle bei metastasierter Erkrankung

Bei metastasierten Lungen-NET sollte nach Einleitung einer neuen aktiven Systemtherapie eine erste radiologische Kontrolle in der Regel nach etwa 8-12 Wochen erfolgen. Dies gilt nicht nur für Chemotherapie, sondern auch für Everolimus, Cabozantinib und andere antiproliferative Therapien. Bei stabiler, langsam wachsender Erkrankung können die Intervalle anschließend auf 3-6 Monate verlängert werden; 6-12 Monate kommen nur bei langjährig stabiler Erkrankung unter wenig dynamischer Therapie oder Beobachtung infrage. Bei atypischen Karzinoiden mit höherer Wachstumskinetik sind engere Intervalle erforderlich.

Die Basis bildet eine CT des Thorax einschließlich Oberbauch oder eine CT von Thorax, Abdomen und Becken. Bei leberdominanter Erkrankung sollte ergänzend oder alternativ eine Leber-MRT eingesetzt werden. Die SSTR-PET/CT ist bei SSTR-positiven Lungen-NET insbesondere bei vermuteter Progression, unklaren Befunden und vor PRRT relevant. Bei hoher Proliferation, rascher Progression oder diskordanter SSTR-Bildgebung kann eine zusätzliche FDG-PET/CT zur Erfassung aggressiver Tumorkomponenten sinnvoll sein.

9 Literatur

1. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5, 2021. ISBN-13 978-92-832-4506-3.
2. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 10, 2025. ISBN-13: 978-92-832-4524-7.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg.). UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Wiley Blackwell. ISBN: 978-1-119-26356-2.
4. Yoon JY, Sigel K, Martin J et al.: Evaluation of the Prognostic Significance of TNM Staging Guidelines in Lung Carcinoid Tumors. J Thorac Oncol 14(2):184-192, 2018. DOI:10.1016/j.jtho.2018.10.166
5. Grundmann N, Voigtlander S, Hakimhashemi A et al.: Site-specific trends in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Bavaria, Germany. Cancer Med 12(19):19949-19958, 2023. DOI:10.1002/cam4.6510
6. Krug S, Ungewiß H, Stiefel J et al.: A cancer registry analysis of neuroendocrine neoplasms in Germany. 23rd ENETS, Krakow 2026. Abstract #4826: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/13516/FINAL_RZ_Poster_ENETS_Epidata_0126_Rethink_Update.pdf?sequence=1
7. Hallet J, Meloche-Dumas L, Sarzo C et al.: Incidence and Survival of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in the Contemporary Era. JAMA Netw Open 9(6):e2616492, 2026. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2026.16492
8. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H et al.: Lung Carcinoids: A Comprehensive Review for Clinicians. Cancers (Basel) 15(22):5440, 2023. DOI:10.3390/cancers15225440
9. Scarpa A, Chang DK, Nones K et al.: Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. Nature 543(7643):65-71, 2017. DOI:10.1038/nature21063
10. Jiao Y, Shi C, Edil BH et al.: DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. Science 331(6021):1199-1203, 2011. DOI:10.1126/science.1200609
11. Hong X, Qiao S, Li F et al.: Whole-genome sequencing reveals distinct genetic bases for insulinomas and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: leading to a new classification system. Gut 69(5):877-887, 2020. DOI:10.1136/gutjnl-2018-317233
12. Rinke A, Auernhammer CJ, Bodei L et al.: Treatment of advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia, are we on the way to personalised medicine? Gut 70(9):1768-1781, 2021. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321300
13. Hercent A, Masliah-Planchon J, Cohen D et al.: Molecular alterations in high-grade neuroendocrine tumors of the small intestine. J Pathol 268(2):215-226, 2026. DOI:10.1002/path.70004
14. Bolduan F, Muller-Botticher N, Debnath O et al.: Small intestinal neuroendocrine tumors lack early genomic drivers, acquire DNA repair defects and harbor hallmarks of low REST expression. Sci Rep 15(1):17969, 2025. DOI:10.1038/s41598-025-01912-4

15. Karpathakis A, Dibra H, Pipinikas C et al.: Prognostic Impact of Novel Molecular Subtypes of Small Intestinal Neuroendocrine Tumor. Clin Cancer Res 22(1):250-258, 2016. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0373

16. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X et al.: Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. Nat Commun 5:3518, 2014. DOI:10.1038/ncomms4518

17. Simbolo M, Mafficini K, Sikora AO et al.: Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. J Pathol 241(4):488-500, 2017. DOI:10.1002/path.4853

18. Beasley MB, Yatabe Y, Papotti M et al.: IASLC Update on Classification of Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms. J Thorac Oncol 21(10):103977, 2026. DOI:10.1016/j.jtho.2026.103977

19. Geurts JL: Inherited syndromes involving pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Oncol 11(3):559-566, 2020. DOI:10.21037/jgo.2020.03.09

20. Hunaut, Gerard, Hercent, et al., Clinical and Pathological Features of EC-cell Familial Small Intestine Neuroendocrine Tumors: A Nationwide Cohort From the French GTE-RENATEN Network. Endocr Pathol 37(1):15, 2026. DOI:10.1007/s12022-026-09913-3

21. Lim,Pommier, Clinical Features, Management, and Molecular Characteristics of Familial Small Bowel Neuroendocrine Tumors. Front Endocrinol (Lausanne) 12:622693, 2021. DOI:10.3389/fendo.2021.622693

22. Rinzivillo M, Capurso G, Campana D et al.: Risk and Protective Factors for Small Intestine Neuroendocrine Tumors: A Prospective Case-Control Study. Neuroendocrinology 103(5):531-537, 2016. DOI:10.1159/000440884

23. Eick, Steinberg, Schwertner, et al., [Rectal neuroendocrine tumors: endoscopic therapy]. Chirurg 87(4):288-291, 2016. DOI:10.1007/s00104-015-0141-6

24. Gheorghisan-Galateanu AA, Iliesiu A, Lambrescu IM et al.: The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors-An Overview of the Latest Classifications. Int J Mol Sci 24(2):1418, 2023. DOI:10.3390/ijms24021418

25. Kasajima A, Perren A, Kloppel G: Concept of neuroendocrine neoplasms of all organs with a focus on grading, subtyping. Virchows Arch 488(1):3-20, 2026. DOI:10.1007/s00428-025-04296-y

26. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e, Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e, et al., [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. Z Gastroenterol 56(6):583-681, 2018. DOI:10.1055/a-0604-2924

27. Qasim H, Dibian S, Abu Shugaer M et al.: Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Morphology, WHO 2022 Grading, and Prognostic Perspectives. Cureus 18(1):e100913, 2026. DOI:10.7759/cureus.100913

28. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B et al.: A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol 31(12):1770-1786, 2018. DOI:10.1038/s41379-018-0110-y

29. Arnold R, Wilke A, Rinke A et al.: Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 6(7):820-827, 2008. DOI:10.1016/j.cgh.2008.02.052

30. Cheng Y, Sun Z, Bai C et al.: Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors. Tumour Biol 37(3):2863-2869, 2016. DOI:10.1007/s13277-015-4114-7

31. Arnold R, Chen YJ, Costa F et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology 90(2):227-233, 2009. DOI:10.1159/000225952

32. Jung S, Steinberg R, Ji A et al.: Survival trends in the management of carcinoid heart disease among patients with neuroendocrine neoplasms. Cardiooncology 12(1):85, 2026. DOI:10.1186/s40959-026-00475-1

33. Ewang-Emukowhate M, Subramaniam K, Lam F et al.: Plasma or serum 5-hydroxyindoleacetic acid can be used interchangeably in patients with neuroendocrine tumours. Scand J Clin Lab Invest 83(8):576-581, 2023. DOI:10.1080/00365513.2023.2286645

34. Gerullis H, Schwartmann K, Ecke TH et al.: Transvesical Suprapubic Externalization of Ureteral Stents - Introduction of a Surgical Innovation at the Development Stage. Urol Int 99(1):69-76, 2017. DOI:10.1159/000458709

35. Sorb^{111}ye H, Grande E, Pavel M et al.: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. J Neuroendocrinol 35(3):e13249, 2023.
DOI:10.1111/jne.13249

36. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L et al.: SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med 64(2):204-210, 2023. DOI:10.2967/jnumed.122.264860

37. Pavel M, Oberg K, Falconi M et al.: Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 31(7):844-860, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.03.304

38. Ebner R, Sheikh GT, Brendel M et al.: ESR Essentials: role of PET/CT in neuroendocrine tumors-practice recommendations by the European Society for Hybrid, Molecular and Translational Imaging. Eur Radiol 35(4):1903-1912, 2025. DOI:10.1007/s00330-024-11095-7

39. Hope TA, Calais J, Zhang J et al.: ^{111}In-Pentetreotide Scintigraphy Versus ^{68}Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. J Nucl Med 60(9):1266-1269, 2019. DOI:10.2967/jnumed.118.223016

40. Hofland J, Falconi M, Christ E et al.: European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. J Neuroendocrinol 35(8):e13318, 2023. DOI:10.1111/jne.13318

41. Panzuto F, Lamarca A, Fazio N: Comparative analysis of international guidelines on the management of advanced non-functioning well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. Cancer Treat Rev 129:102803, 2024. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102803

42. Crino SF, Napoleon B, Facciorusso A et al.: Endoscopic Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation Versus Surgical Resection for Treatment of Pancreatic Insulinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 21(11):2834-2843.e2, 2023. DOI:10.1016/j.cgh.2023.02.022

43. Bidani K, Moond V, Harne PS et al.: Efficacy and safety of EUS-guided radiofrequency ablation in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Endosc Ultrasound
15(2):98-104, 2026. DOI:10.1097/eus.0000000000000199

44. Partelli S, Massiron Si, Zerbi A et al.: Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. Br J Surg 109(12):1186-1190, 2022. DOI:10.1093/bjs/znac267

45. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM et al.: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. J Neuroendocrinol 35(8):e13306, 2023. DOI:10.1111/jne.13306

46. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C et al.: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol 35(6):e13309, 2023. DOI:10.1111/jne.13309

47. Alese OB, Jiang R, Shaib W et al.: High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. Oncologist 24(7):911-920, 2019. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0382

48. Baudin E, Durand A, Buikhuisen W et al.: European Society of Neuroendocrine Tumors (ENETS) 2025 guidance paper for lung and thymic carcinoids. J Neuroendocrinol 38(4):e70174, 2026. DOI:10.1111/jne.70174

49. Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E et al.: The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med13(2):304, 2023. DOI:10.3390/jpm13020304

50. Hofland J, Herrera-Martinez AD, Zandee WT et al.: Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer 26(3):R145-R156, 2019. DOI:10.1530/ERC-18-0495

51. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J et al.: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. J Neuroendocrinol 34(7):e13146, 2022. DOI:10.1111/jne.13146

52. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME et al.: Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. J Clin Oncol 35(1):14-23, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.69.2780

53. Pavel M, Gross DJ, Benavent M et al.: Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. Endocr Relat Cancer 25(3):309-322, 2018. DOI:10.1530/ERC-17-0455

54. Strosberg J, Joish VN, Giacalone S et al.: TELEPRO: Patient-Reported Carcinoid Syndrome Symptom Improvement Following Initiation of Telotristat Ethyl in the Real World. Oncologist 24(11):1446-1452, 2019. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0921

55. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B et al.: Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. Drug Des Devel Ther 9:5075-5086, 2015. DOI:10.2147/DDDT.S84177

56. Kiesewetter B, Duan H, Lamm W et al.: Oral Ondansetron Offers Effective Antidiarrheal Activity for Carcinoid Syndrome Refractory to Somatostatin Analogs. Oncologist 24(2):255-258, 2019. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0191

57. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL et al.: ^{177}Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(12):1752-1763, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00572-6

58. Strosberg J, Wolin E, Chasen B et al.: Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ^{177}Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol 36(25):2578-2584, 2018. DOI:10.1200/JCO.2018.78.5865

59. Strosberg J, El-HaddadG , Wolin´E et al.: Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 376(2):125-135, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1607427

60. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C 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 27(28):4656-4663, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8510

61. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JP et al.: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 371(3):224-233, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1316158

62. Pavel M, Cwikla JP, Lombard-Bohas C et al.: Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. Eur J Cancer 157:403-414, 2021. DOI:10.1016/j.ejca.2021.06.056

63. Ferone D, Pavel M, Herrmann K et al.: [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide in patients with newly diagnosed, advanced, grade 2-3, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: preplanned and post-hoc efficacy analyses from the randomised, phase 3 NETTER-2 trial. EClinicalMedicine 98:104109, 2026. DOI:10.1016/j.eclinm.2026.104109

64. Baudin E, Durand A, Beron A et al.: [^{177}Lu]Lu-dota-tate versus sunitinib in patients with metastatic progressive neuroendocrine tumours of the pancreas (OCLURANDOM): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 27(6):699-710, 2026. DOI:10.1016/S1470-2045(26)00108-7

65. WalterT, Jann H, Ansquer C et al.: [^{177}Lu]Lu-edotreotide versus everolimus for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (COMPETE): a phase 3, multicentre, randomised, open-label, superiority trial. Lancet 408(10551):234-247, 2026. DOI:10.1016/S0140-6736(26)00604-5

66. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF et al.: Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu-octreotate. J Nucl Med 54(11):1857-1861, 2013. DOI:10.2967/jnumed.112.119347

67. Yao JC, Shah MH, Ito T et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 364(6):514-523, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1009290

68. Yao JC, Fazio N, Singh S et al.: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 387(10022):968-977, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00817-X

69. Kulke MH, Ruszniewski P, Van Cutsem E et al.: A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial. Ann Oncol 28(6):1309-1315, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx078

70. Capdevila J, Tafuto S, Krogh M et al.: Streptozotocin plus 5-fluorouracil followed by everolimus or the reverse sequence in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (SEQTOR-GETNE phase III study): a randomized clinical trial. ESMO Open 10(12):105922, 2025. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.105922

71. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 364(6):501-513, 2011. DOI:10.1056/NEJMoa1003825

72. Faivre S, Niccoli P, Castellano D et al.: Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. Ann Oncol 28(2):339-343, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdw561

73. Vinik AI, Bottomley A, Korytowsky B et al.: Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results From an International Phase III Trial. Target Oncol 11(6):815-824, 2016. DOI:10.1007/s11523-016-0462-5

74. Chan JA, Geyer S, Zemla T et al.: Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 392(7):653-665, 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2403991

75. Strosberg JR, Zemla T, Geyer S et al.: Cabozantinib for advanced grade 3 neuroendocrine tumors: subgroup analysis of the phase 3 CABINET trial (Alliance A021602). Endocr Relat Cancer 33(1):e250415, 2026. DOI:10.1530/ERC-25-0415

76. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ et al.: Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). J Clin Oncol 41(7):1359-1369, 2023. DOI:10.1200/JCO.22.01013

77. Al-Toubah T, Morse B , Pelle E et al.: Efficacy of FOLFOX in Patients with Aggressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Prior Capecitabine/Temozolomide. Oncologist 26(2):115-119, 2021. DOI:10.1002/onco.13611

78. Girot P, Baudin E, Senellart H et al.: Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Well-Differentiated Digestive Neuroendocrine Tumors: A Multicenter National Retrospective Study from the French Group of Endocrine Tumors. Neuroendocrinology 112(6):537-546, 2022. DOI:10.1159/000518650

79. Merola E, Dal Buono A, Denecke T et al.: Efficacy and Toxicity of 5-Fluorouracil-Oxaliplatin in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. Pancreas 49(7):912-917, 2020. DOI:10.1097/MPA.0000000000001593

80. Sorbye H, Hjortland GO , Vestermark L et al.: Characteristics and treatment outcome in a prospective cohort of 639 advanced high-grade digestive neuroendocrine neoplasms (NET G3 and NEC). The NORDIC NEC 2 study. Br J Cancer 133(3):316-324, 2025. DOI:10.1038/s41416-025-03054-w

81. Lepage C, Phelip JM, Lievre A et al.: Lanreotide as maintenance therapy after first-line treatment in patients with non-resectable duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours: An international double-blind, placebo-controlled randomised phase II trial - Prodige 31 REMINET: An FFCD study. Eur J Cancer 175:31-40, 2022. DOI:10.1016/j.ejca.2022.07.033

82. Ferolla P, Berruti A, Spada F et al.: Efficacy and Safety of Lanreotide Autogel and Temozolomide Combination Therapy in Progressive Thoracic Neuroendocrine Tumors (Carcinoid): Results from the Phase 2 ATLANT Study. Neuroendocrinology 113(3):332-342, 2023. DOI:10.1159/000526811

83. Baudin E, Capdevila J, Horsch D et al.: Treatment of advanced BP-NETS with lanreotide autogel/depot vs placebo: the phase III SPINET study. Endocr Relat Cancer 31(9):e230337, 2024. DOI:10.1530/ERC-23-0337

84. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T et al., Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 18(12):1652-1664, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30681-2

85. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A et al.: Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Yttrium and ^{177}Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. Oncotarget 9(24):16932-16950, 2018. DOI:10.18632/oncotarget.24524

86. Lim LE, Chan DL, Thomas D et al.: Australian experience of peptide receptor radionuclide therapy in lung neuroendocrine tumours. Oncotarget 11(27):2636-2646, 2020. DOI:10.18632/oncotarget.27659

87. Capdevila J, Pubul V, Anido U et al.: A Randomized clinical trial evaluating the impact on survival and quality of life of ^{177}Lutetium[Lu]-edotreotide versus everolimus in patients with neuroendocrine tumors of the lung and thymus: the LEVEL study (GETNE T-2217). BMC Cancer 25(1):613, 2025. DOI:10.1186/s12885-025-13941-3

88. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R et al.: Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol 32(4):439-451, 2021. DOI:10.1016/j.annonc.2021.01.003

89. Walter T, Planchard D, Bouledrak K et al.: Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. Lung Cancer 96:68-73, 2016. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.03.018

90. Walter T, Lievre A, Coriat R et al.: Bevacizumab plus FOLFIRI after failure of platinum-etoposide first-line chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine carcinoma (PRODIGE 41-BEVANEC): a randomised, multicentre, non-comparative, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 24(3):297-306, 2023. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00001-3

91. McNamara MG, Swain J, Craig Z et al.: NET-02: a randomised, non-comparative, phase II trial of nal-IRI/5-FU or docetaxel as second-line therapy in patients with progressive poorly differentiated extra-pulmonary neuroendocrine carcinoma. EClinicalMedicine 60:102015, 2023. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.102015

92. Kreutzfeldt S, Apostolidis L, Oles M et al.: Clinically actionable genomic and transcriptomic landscape of advanced neuroendocrine neoplasms. Med 7(6):101130, 2026. DOI:10.1016/j.medj.2026.101130

93. Wermke M, Gambardella V, Kuboki Y et al.: Phase I Dose-Escalation Results for the Delta-Like Ligand 3/CD3 IgG-Like T-Cell Engager Obrixtamig (BI 764532) in Patients With Delta-Like Ligand 3+ Small Cell Lung Cancer or Neuroendocrine Carcinomas. J Clin Oncol 43(27):3021-3031, 2025. DOI:10.1200/JCO-25-00363

94. Mountzios G, Sun L, Cho BC et al.: Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. N Engl J Med 393(4):349-361, 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2502099

95. Aggarwal R, Rottey S, Bernard-Tessier A et al:, Safety and Efficacy of Tarlatamab in Patients with Neuroendocrine Prostate Cancer: Results from the Phase 1b DeLLpro-300 Study. Clin Cancer Res 31(18):3854-3863, 2025. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-25-1211

96. Wedin M, Janson ET, Wallin G et al.: Prevalence of metastases outside the liver and abdominal lymph nodes on ^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT in patients with small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol 36(5):e13391, 2024. DOI:10.1111/jne.13391

97. Scharf M, Petry V, Daniel H et al.: Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. Neuroendocrinology 106(1):30-37, 2018. DOI:10.1159/000457954

98. Casabella A, Hasballa I, Arecco A et al.: Bone health in neuroendocrine tumors and prognostic implications beyond skeletal metastases. Front Endocrinol (Lausanne) 17:1882735, 2026. DOI:10.3389/fendo.2026.1882735

99. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A et al.: Twelve-Year Survival of a Patient With Lymph Node, Pulmonary, Bone, Cardiac and Intraspinal Metastases of a Rectal Neuroendocrine Neoplasm Treated With Peptide Receptor Radionuclide Therapy-The Value of Salvage Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Clin Nucl Med 45(4):e198-e200, 2020. DOI:10.1097/RLU.0000000000002905

100. Laffi A, Lania AGA, Arecco A et al.: Bone metastases in lung carcinoids: current challenges in diagnosis and treatment -A systematic review of an unexplored issue. Endocrine 91:298, 2026. DOI:10.1007/s12020-026-04688-3

11 Therapie - Protokolle

- Neuroendokrine Neoplasien - Medikamentöse Tumortherapie

13 Zulassungsstatus

- Neuroendokrine Neoplasien - Zulassungsstatus systemischer Tumortherapeutika

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Anlauf
MVZ Institut für Pathologie, Dermatopathologie, Zytologie und Molekularpathologie
Auf dem Schafsberg
65549 Limburg
anlauf@patho-uegp.de

Irmgard Baßler
Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e.V.
Wörnitzstr. 115a
90449 Nürnberg
bassler@netzwerk-net.de

Prof. Dr. med. Markus Borner
ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Univ. Prof. Dr. med. Christiane J. Bruns
Universitätsklinikum Köln (AöR)
Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral- & Tumorchirurgie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christiane.bruns@uk-koeln.de

Dr. med. Birgit Cremer
Zentrum für Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts am CIO
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
birgit.cremer@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Christian Grohé
Evangelische Lungenklinik Berlin
Klinik für Pneumologie
Lindenberger Weg 27
13125 Berlin
Christian.Grohe@jsd.de

Prof. Dr. Dr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr
Medizinische Universität in Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
barbara.kiesewetter-wiederkehr@meduniwien.ac.at

Dr. med. Klaus Kraywinkel
Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Michael Kreißl
Universitätsklinikum Magdeburg
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
michael.kreissl@med.ovgu.de

Prof. Dr. med. Sebastian Krug
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik
Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
sebastian.krug@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Florian Lordick
Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie,
Hepatologie, und Pneumologie
Comprehensive Cancer Center Central Germany (CCCG)
Liebigstr. 22
04103 Leipzig
Florian.Lordick@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Bauhofstr. 12
10117 Berlin
maschmeyer@dgho.de

Univ.-Prof. Dr. Andreas Pascher
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Albert-Schweitzer-Campus 1
Waldeyerstr. 1
48149 Münster
andreas.pascher@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Marianne Pavel
Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 1
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
marianne.pavel@uk-erlangen.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Markus Raderer
Med. Universität in Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abt. für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
markus.raderer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Anja Rinke
Universitätsklinikum Marburg
Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel und Infektiologie
ENETS Zentrum Neuroendokrine Tumoren
Baldingerstrasse
35043 Marburg
sprenger@med.uni-marburg.de

PD Dr. med. Jörg Schrader
Klinikum Nordfriesland
Innere Medizin
Erichsenweg 16
25813 Husum
joerg.schrader@klinikum-nf.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Anlauf, Martin	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Baßler, Irmgard	Vorsitzende der Patientenorganisation "Netzwerk NeT e.V." - Nürnberg	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Borner, Markus	ONCOCARE am Engeriedspital, Bern	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Bruns, Christiane J.	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Cremer, Birgit	Selbstständig ÜBAG Gesellschafterin	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Grohé, Christian	Evangelische Lungenklinik Berlin	**Ja** Ipsen Novartis	**Nein**	**Nein**	**Ja** Ipsen Steering Committee	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Kiesewetter-Wiederkehr, Barbara	Medizinische Universität Wien	**Ja** IPSEN, Novartis	**Nein**	**Nein**	**Ja** IPSEN, Novartis	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut, Berlin	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Kreißl, Michael	Universitätsklinik Magdeburg MVZ Universitätsklinik Magdeburg DZNE Standort Magdeburg	**Ja** Novartis, Ascendis, Ipsen, Lilly, Aurelius, TRMT	**Nein**	**Nein**	**Ja** LIAM GmbH, Novartis, Lilly, Ipsen	**Ja** RatioTherapeutics, ITM, Abvvie	**Nein**	**Nein**
Krug, Sebastian	Universitätsklinikum Heidelberg	**Ja** Novartis, Ipsen, ESTEVE, SERB, BMS	**Nein**	**Nein**	**Ja** Novartis, Ipsen, ESTEVE, SERB, BMS	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Lordick, Florian	Universitätsklinikum Leipzig	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, ArtTempi. Astellas, Astra Zeneca, BeOne, BMS, Boehringer Ingelheim, Iomedico, Daiichi Sankyo, Gilead, Elsevier, Incyte, Medscape, MedUpdate, MSD, PAGE, Roche, Servier, StreamedUp!, VJ Oncology	**Ja** Astra Zeneca, BeiOne, BMS, Daiichi Sankyo and Gilead	**Nein**	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
		Amgen, Astellas, Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Gilead, Merck Serono, MSD, PAGE, Roche, Servier						
Maschmeyer, Georg	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Pascher, Andreas	Universitätsklinikum Münster Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Pavel, Marianne	Universitätsklinikum Erlangen	**Ja** AAA Pharma, Boeringer-Ingelheim, IPSEN, Amgen, MSD, Merck, Serb Pharmaceuticals, Sanofi, TaiRx Inc, Lilly, Novartis, Recordati Pharma	**Nein**	**Nein**	**Ja** Vorträge: AAA Pharma, Boeringer-Ingelheim, IPSEN, Amgen, MSD, Merck, Serb Pharmaceuticals, Sanofi, Lilly, Novartis, Recordati Pharma	**Nein**	**Ja** IPSEN und Recordati	**Nein**
Raderer, Markus	Medizinische Universität Wien, Innere Medizin I, Onkologie	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Ipsen, Novartis, BeOne, Gilead, Astra Zeneca, Johnson+Johnson, Roche, Incyte	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Rinke, Anja	UKGM, Marburg und Land Hessen Gastroenterologie Baidinger Straße 35043 Marburg	**Ja** IPSEN Pharma GmbH, Novartis Pharma, Boehringer Ingelheim	**Nein**	**Nein**	**Ja** AstraZeneca; Advanz Pharma, Böh~inger Ingelheim, Esteve, Novartis, IPSEN Pharma, Falk Foundation e.V., Serb, Thieme Verlag, Doctorflix, Servier, derCampus, Verein zur Förderung der Fort· und Weiterbitdung in der Gastroenterologie,Hepatologie und Endokrinologie e.V.	**Ja** Novartis GmbH; IPSEN Pharma GmbH, ITM Solucion GmbH	**Ja** IPsen Kongresseinladung, Servier Kongresseinladung	**Nein**
Schrader, Jörg	Klinikum Nordfriesland gGmbH	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Vortragshonorar Novartis Vortragshonorar Falk	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

*[2] - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

*[6] - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags-instituts oder einer Versicherung*

[7] - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

[8] - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft