

**Untersuchung zu Behandlungsalgorithmen in neuroendokrinen Tumoren
des Pankreas:
Leitempfehlung versus klinische Praxis**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Senta Beate König

Betreuer*in:

Prof. Dr. med. Sebastian Krug

Gutachter*innen:

Prof. Christine Dierks, Halle (Saale)

PD Christian Fottner, Mainz

Datum der Verteidigung: 22.04.2025

Referat

Das Krankheitsbild des neuroendokrinen Pankreastumors (panNET) hat in den letzten Jahren durch steigende Inzidenz und Prävalenz an Bedeutung gewonnen. Die derzeitige Therapie basiert auf Placebo-kontrollierten Studien und etablierten chemotherapeutischen Ansätzen wie Streptozotocin/5-Fluorouracil (STZ/5-FU). In den letzten Jahren wurden auch molekulare Therapien und die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) als zusätzliche Optionen eingeführt. Die europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO)- und die deutsche Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben basierend auf der Datenlage einen Therapiealgorithmus entwickelt, jedoch fehlen oft klare Empfehlungen, was zu Abweichungen in der Praxis führt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der optimalen Therapiefindung für neuroendokrine Pankreastumore.

Zur aktuellen Darstellung der klinischen Praxis wurde ein Fragebogen mit fiktionalen Patient*innenfällen an Ärzt*innen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz geschickt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse wurden Therapieentscheidungen bezüglich der Erst- bis Drittlinientherapie mit anschließender Betrachtung der Begründung untersucht. Ziel war es, die Leitlinienempfehlungen und die klinische Realität darzustellen und im Kontext aktueller Studien miteinander zu vergleichen. Im Anschluss sollte ein Vorschlag für einen alternativen Therapiealgorithmus entwickelt werden.

Das relevanteste Ergebnis ist die frühere und häufigere Anwendung der PRRT, besonders als Zweitlinientherapie, im Vergleich zu den Leitlinien. Während die Somatostatinanalogtherapie (SSA) als Erstlinientherapie bestätigt wurde, spielten molekulare Therapien und Chemotherapien eine geringere Rolle. Eine klare Sequenzierung der panNET-Behandlung fehlt weiterhin.

Daher sind zukünftig randomisiert-kontrollierte Studien, insbesondere zur Erst- und Zweitlinientherapie des panNET, durchzuführen. Hierbei sollte der Fokus auf der Rolle der PRRT liegen, um die Behandlung besser sequenzieren zu können und so das optimale Therapieergebnis für Patient*innen zu erzielen.

Bibliographische Angaben

König, Senta: Untersuchung zu Behandlungsalgorithmen in neuroendokrinen Tumoren des Pankreas: Leitempfehlung versus klinische Praxis, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I., Dissertation, 42 Seiten, 2024

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Krug. Er stand mir mit seiner engagierten Betreuung und schnellen Rückmeldungen stets zur Seite. Seine fachliche Expertise und kontinuierliche Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die Zusammenarbeit war für mich eine äußerst positive und bereichernde Erfahrung, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Weiterhin möchte ich meiner Freundin Henriette Schmidt danken, die mir mit ihrem Fachwissen bei der Datenanalyse eine große Hilfe war. Ebenso danke ich meinem Bruder Jonas König für seine wertvollen Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten und die Rücksprachen, die mir bei vielen Entscheidungen weitergeholfen haben. Meinem Freund Ingo Steeb möchte ich für seine unerschütterliche Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit danken. Ein weiterer Dank geht an seine Eltern, Brigitte und Holger Steeb, für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Freunden und meinem Sohn Edgar für ihre Liebe, Unterstützung und das Verständnis während dieser herausfordernden Zeit bedanken.

Leipzig, September 2024

Senta König

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Definition und Klassifikation	1
1.2. Epidemiologie und Prognose	2
1.3. Klinik	3
1.4. Diagnostik	4
1.4.1. Labor.....	4
1.4.2. Pathologie	4
1.4.3. Bildgebende Verfahren.....	5
1.5. Therapieoptionen.....	6
1.5.1. Chirurgische Therapie	6
1.5.2. Systemische Therapie	7
1.6. Leitlinie	10
2. ZIELSTELLUNG	12
3. MATERIAL UND METHODEN.....	13
3.1. Studiendurchführung und -ablauf.....	13
3.1.1. Kontaktaufnahme und Aufklärung der Teilnehmer*innen.....	13
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
3.1.3. Datenerfassung	14
3.2. Fragebogen	14
3.2.1. Entwicklung der Fragen.....	14
3.2.2. Aufbau.....	15
3.3. Statistische Auswertung.....	16
4. ERGEBNISSE	17
4.1. Auswertung Teil I - Allgemeine Fragen	17
4.2. Auswertung Teil II - Patient*innenfälle.....	18
4.2.1. Kontrollfälle (F10, F11)	19
4.2.2. Patient*innenfälle der Erstlinientherapie (F2, F6, F8, F14)	20
4.2.3. Patient*innenfälle der Zweitlinientherapie (F1, F3, F5, F7, F12, F13)	24
4.2.4. Patient*innenfälle der Drittlinentherapie (F4, F9)	30
5. DISKUSSION.....	33
5.1. Material und Methoden	33

5.1.1. Covid-19-Pandemie	34
5.2. Allgemeine Fragen	34
5.3. Patient*innenfälle	34
5.3.1. Erstlinientherapie	35
5.3.2. Zweitlinientherapie	37
5.3.3. Drittlinientherapie	39
6. ZUSAMMENFASSUNG	42
7. THESEN	43
8. LITERATUR	
9. ANHANG	

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CgA	Chromogranin A
CT	Computertomographie
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFIRI	Folinsäure – FOL; 5-Fluorouracil – F; Irinotecan - IRI
FOLFOX	Folinsäure – FOL; 5-Fluorouracil – F; Oxaliplatin – OX
GEP-NET	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HPF	Haupt Gesichtsfeld
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
NEN	neuroendokrine Neoplasien
NEC	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
panNET	pankreatische neuroendokrine Tumore
PFS	progressionsfreies Überleben/progression free survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie
S2k-Leitlinie	Konsensbasierte Leitlinie
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatinrezeptor
SSA	Somatostatinanaloga
STZ/5-FU	Streptozotocin/5-Fluorouracil
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TEM/CAP	Temozolomid/Capecitabin
TNM	Classification of Malignant Tumors Tumor- T, Lymphknoten (Node)- N, Metastase- M
UICC	Union for international cancer control
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Definition und Klassifikation

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET) sind seltene Krebserkrankungen, die von neuroendokrinen Zellen ausgehen und im gesamten Körper vorkommen können. Pankreatische neuroendokrine Tumore (panNET) sind eine Untergruppe und stammen von den hormonbildenden Zellen des Pankreas ab.

Der Begriff neuroendokrine Tumore hat sich in den vergangenen Jahren etabliert und wurde weiterentwickelt. Im Jahr 2010 wurde durch die World Health Organisation (WHO) der Begriff Neuroendokrine Tumore (NEN) in gut-differenzierbare neuroendokrine Tumore (NET) und niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) unterteilt (1). Im Jahr 2017 publizierte die WHO eine neue Klassifikation. Im Vergleich zur Klassifikation aus dem Jahr 2010 erfolgte eine weitere Unterteilung von gut-differenzierbaren neuroendokrinen Tumoren (NET) in gut-differenzierbare, niedriggradige (G1), gut-differenzierbare, mittelgradige (G2) und gut-differenzierbare hochgradige (G3) neuroendokrine Tumore (2). Ziel der Klassifikation ist es, Patient*innen in prognostische Gruppen einzuteilen und das Therapieergebnis besser vorherzusagen zu können (3). Die aktuelle Klassifikation als Abstufungssystem aus dem Jahr 2017 ist in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Klassifikation der panNET durch die WHO, Stand 2017 (modifiziert nach (4)) (Hauptgesichtsfeld=HPF)

Klassifikation	Proliferationsindex Ki-67 (%)	Mitoseindex (pro 10 HPF)
Gut-differenzierbar:		
panNET G1	< 3	< 2
panNET G2	3 - 20	2 - 20
panNET G3	> 20	> 20
Schlecht-differenzierbar:		
panNEC G3 (klein- und großzellig)	> 20	> 20

Weitere Klassifikationen zur Stadieneinteilung sind die TNM-Einteilungen nach der Union for international cancer control (UICC) und nach der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Die Einteilung ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: TNM-Staging System der ENETS/UICC, Stand 2017 (modifiziert nach (5))

T-Stadium	UICC / ENETS
T0	Primärtumor nicht nachweisbar
T1	Beschränkt auf das Pankreas, Größe < 2 cm
T2	Beschränkt auf das Pankreas, Größe 2-4 cm
T3	Beschränkt auf das Pankreas, Größe > 4 cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang
T4	Infiltration großer Gefäße oder benachbarter Organe

1.2. Epidemiologie und Prognose

Die Inzidenz neuroendokriner Tumore ist in den letzten 30 Jahren von 1,09/100.000 (1973) auf 6,98/100.000 (2012) gestiegen. Auch die Prävalenz hat sich in diesem Zeitraum um das 8-Fache erhöht. (6)

Die zunehmende Inzidenz liegt zum einen an allgemein verbesserten diagnostischen Methoden, wie zum Beispiel der Endoskopie und Computertomographie. Zum anderen hat die Entwicklung der Klassifizierung und ihre Umsetzung zum Anstieg der erkannten Fälle geführt. Die steigende Prävalenz kommt unter anderem durch längeres Überleben und durch verbesserte Therapieansätze zustande. (6–9)

Pankreatische neuroendokrine Tumore sind nach den Adenokarzinomen die zweithäufigsten Tumore des Pankreas (10). Mit einer Inzidenz von circa 0,2-0,4/100.000 Fällen (11) gehören sie aber immer noch zu den seltenen Erkrankungen, die laut der europäischen Union mit einer Inzidenz von 1:5.000 definiert sind (12). Die meisten Fälle treten sporadisch auf. Mit 10 % gibt es eine vermehrte familiäre Häufung bei den multiplen endokrinen Neoplasien (MEN-1) (Review (13)). Hier kann sich ebenso wie bei dem Hippel-Lindau-Syndrom in 50 % der Fälle ein neuroendokriner Tumor entwickeln (14).

Die Prognose ist schwer abzuschätzen, da sich die Krankheitsverläufe sehr variabel zeigen. In einer retrospektiven Studie aus Ontario zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,8 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 30,2 % (15). Als prognostisch negative Faktoren hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate konnten in mehreren Studien das Alter der Patient*innen, die Tumorklassifizierung, Metastasen und die Hormonaktivität der Tumore herausgearbeitet werden (16,17).

1.3. Klinik

Neuroendokrine Tumore zeigen abhängig von ihrer Lage, Größe und Hormonaktivität ein heterogenes Erscheinungsbild in der Klinik.

Die Tumore werden in funktionelle und nicht-funktionelle panNET eingeteilt.

Funktionelle Tumore machen circa 10 % der panNET aus (13) und es kommt je nach involviertem Hormon zu einer speziellen Symptomausprägung. Es wird zwischen einem Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, Somatostatinom und ACTHom unterschieden. Eine Übersicht über die Symptomdarstellung bei funktionellen panNET enthält Tabelle 3.

Tabelle 3: Funktionelle panNET und ihre Subtypen (modifiziert nach (10,18))

Typ	Hormon	Klinische Symptome
Gastrinom	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom (gastroduodenale Ulcera)
Insulinom	Insulin	Hypoglykämie
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus Gewichtsabnahme Erythema necroticans migrans
VIPom	VIP	Wässrige Diarrhoe Hypokaliämie A-/Hypochlorhydrie
Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Gallensteine
ACTHom	ACTH	Ektopes Cushing Syndrom

Die nicht-funktionellen panNET machen ungefähr 90 % der Tumore aus (13). Nicht-funktionell bedeutet, dass es bei diesen Tumoren nicht zu einer überschießenden Hormonproduktion kommt. Somit bleiben charakteristische Symptome überwiegend aus. Aufgrund dessen werden diese Tumore oftmals erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (10).

Klinisch zeigen diese Tumore häufig ein asymptomatisches Bild und präsentieren sich als Zufallsbefunde in der bildgebenden Diagnostik (18). Symptomatisch treten sie durch unspezifische abdominelle Beschwerden, Gewichtsverlust oder Metastasierung in Erscheinung. Als Beispiel zu nennen sind ein Ikterus hervorgerufen durch einen

extrahepatischen Gallengangverschluss, eine akute Pankreatitis aufgrund einer Pankreasgangkompression und abdominelle Beschwerden bis hin zu einer palpablen Raumforderung im Abdomen. (4,18,19)

1.4. Diagnostik

Die Diagnostik von panNET nimmt einen zentralen Platz in der Behandlung und Einstufung der Erkrankung ein. Während bei funktionellen Tumoren die Diagnostik von Hormonen und die Klinik einen ausschlaggebenden Hinweis liefern (s. Tabelle 3), werden bei nicht-funktionellen Tumoren verschiedene Parameter betrachtet.

Da wie oben beschrieben die nicht-funktionellen panNET mit 90 % einen Großteil der Tumore darstellen, liegt der Fokus in den folgenden Abschnitten auf der Diagnostik und Therapie dieser Tumore.

1.4.1. Labor

Chromogranin A (CgA) und Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Chromogranin A gilt als wichtigster laborchemischer Parameter und ist ein Protein, das in sekretorischen Vesikeln in sowohl funktionellen als auch nicht-funktionellen panNET vorkommt (20). Es ist ein sensibler Marker für die Diagnose und den Verlauf des panNET (21) und wird vor allem in gut-differenzierten panNET exprimiert (22). Daher sollte es laut der deutschen Leitlinie zumindest einmalig bestimmt werden (23). NSE ist ein Protein, das Teil des Abbaus von Glukose ist. Das Enzym hat eine geringere Sensitivität, jedoch eine gute Spezifität und kann daher in Kombination mit CgA als Tumormarker herangezogen werden. (20)

Pankreatisches Polypeptid

Das pankreatische Polypeptid besteht aus 36 Aminosäuren und wird vorrangig in den Langerhans-Inseln im Pankreas bei einem panNET produziert (24). In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnte belegt werden, dass die Kombination aus der Bestimmung von CgA und dem pankreatischen Polypeptid zu einer signifikanten Steigerung der Sensitivität (von 74 % auf 94 %, $p=0,04$) der Diagnose eines panNET geführt hat (25).

1.4.2. Pathologie

Die histopathologische und immunhistochemische Untersuchung des Gewebes stellt einen Standard in der Diagnostik von panNET dar.

Es wird routinemäßig die Morphologie und Differenzierung durch eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) festgelegt. Zusätzlich werden mittels Immunhistochemie die Markerproteine Synaptophysin und CgA (s. Kapitel 1.4.1) bestimmt. Hierbei ist Synaptophysin ein Marker für ein Small-dense-Vesikel, das ubiquitär auf neuroendokrinen Neoplasien (NEN) vertreten ist (1).

Die Quantifizierung der Ki-67-positiven Tumorzellkerne stellt einen weiteren empfohlenen Schritt in der Diagnostik des panNET dar (23). Die Expression des Ki-67-Proteins in menschlichen Zellen korreliert mit der Zellproliferationsrate und ist daher ein anerkannter Marker, um die proliferative Aktivität eines Tumors zu bestimmen. Der Ki-67-Index gibt Hinweise auf den Grad der Erkrankung und erlaubt die bessere Einschätzung des Therapiebedarfs. Die Einteilung des Indexes erfolgt in drei Kategorien (s. Tabelle 1).

1.4.3. Bildgebende Verfahren

Computertomographie (CT) / Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Bildgebung mittels Kontrastmittel-MRT und -CT sind die meistgenutzten Verfahren zur initialen Diagnosestellung und zum Monitoring eines panNET. In einer Studie mit 119 Patient*innen zur Diagnose von panNET mittels CT betrug die Spezifität 96 % und die Sensitivität 82 %. Beim MRT konnte in einer Studie mit 258 Patient*innen eine Detektionssensitivität von etwa 79 % und eine Spezifität von 100 % festgestellt werden (26,27).

Daher besteht für diese Diagnostik eine starke Empfehlung laut Leitlinie (23). Im Verlauf der Erkrankung sollte die nuklearmedizinische Bildgebung Anwendung finden.

Nuklearmedizinische Verfahren

Bei diesen Verfahren kommt dem Somatostatinrezeptor (SSTR)-Status eine besondere Rolle zu, da für panNET eine Überexpression von SSTR kennzeichnend ist. Durch das übermäßige Aufkommen des SSTR bildet er eine molekulare Basis für verschiedene klinische Untersuchungen, Diagnostik und Therapien (s. Kap. 1.5.2). (28)

Weiterhin hilft die Expression bei der prognostischen Einschätzung, da ein Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Grad an SSTR-Expression festgestellt werden kann. Gut differenzierte Tumore exprimieren im Gegensatz zu schlecht differenzierten Tumoren vermehrt SSTR. (29) Als wichtiges diagnostisches Verfahren gilt dabei die Bestimmung des SSTR mittels ⁶⁸Gallium-DOTA-Positronenemissionstomographie (⁶⁸Ga-DOTA-Peptid-PET)/CT oder Octreotid-Scan

(SSTR-Szintigraphie). Hierbei wird dem Eiweißmolekül (Peptid), das als Somatostatin (SST)-Analoga fungiert, eine schwach radioaktive Substanz hinzugegeben (^{68}Ga oder Indium-111). Das Analoga besetzt den SST-Rezeptor und die radioaktive Substanz reichert sich an. Mittels PET-CT oder Szintigraphie kann die Verteilung von schwach radioaktiv markierten Substanzen gemessen und in eine Bildgebung umgesetzt werden. Dementsprechend können sowohl Tumore als auch Metastasen detektiert werden. In einer prospektiven Studie zeigte sich die Überlegenheit von ^{68}Ga -DOTA-PET/CT gegenüber Octreoscan[®] und CT/MRT. Die Sensitivität betrug 95,1 % zu 30,9 % bzw. 45,3 % (30).

Sonographie

Die Sonographie kann laut Leitlinie aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit, niedrigen Kosten und risikofreiem Einsatz als sinnvolle Ergänzung oder Alternative zur abdominalen Schnittbildgebung im Verlauf herangezogen werden (23).

1.5. Therapieoptionen

Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich das Spektrum der Therapiemöglichkeiten stark erweitert. Das optimale Verfahren in der Behandlung der panNET sollte aufgrund der Heterogenität interdisziplinär und individuell für jede*n Patient*in bestimmt werden. Dabei orientiert man sich am Differenzierungsgrad, am Tumorstadium und an der aktuellen Leitlinie.

Bei Patient*innen mit einem Tumor < 2 cm gibt es zusätzlich die Option der engmaschigen Beobachtung (Watch&Wait), da nur ein geringes Risiko einer Metastasierung besteht (31).

1.5.1. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl bei nicht-funktionellen panNET und geht mit einem signifikanten Überlebensvorteil einher (32). Obwohl bei Diagnosestellung schon 40-45 % der Patient*innen Metastasen zeigen (33), sollte bei G1- und G2-Tumoren immer ein chirurgisch-kurativer Ansatz in Betracht gezogen werden, auch wenn solitäre Leber -oder Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (34). Je nach Größe, Lokalisation und Ausbreitung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wie die minimal-invasive endoskopische Abtragung, die Enukleation sowie, je nach Lokalisation, die Resektion (35) und Debulking.

Alternative Therapien sind jedoch aufgrund des oft fortgeschrittenen Stadiums ein notwendiges Instrument in der Behandlung der panNET.

Lokoregionäre Therapie

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) sind Embolisationsverfahren bei der Behandlung von Lebermetastasen. Bei diesem Verfahren wird sich die hauptsächliche Versorgung des Tumors über die Leberarterie zunutze gemacht, während das Leberparenchym über die Vena portae hepatis ernährt wird (36). Bei der TACE wird ein Chemotherapeutikum in Kombination mit einem Kontrastmittel und Embolisationspartikeln über eine Arterie eingebracht. Das Gefäß wird so verschlossen und die Chemotherapie kann lokal wirken (37). Daraufhin kommt es zu einer Ischämie und einer daraus folgenden Unterversorgung der Metastasen.

Die SIRT ist ein auf die Leber begrenztes Procedere. Sie bezeichnet die transarterielle Applikation eines β -Strahlers (zum Beispiel Yttrium-90) in Kombination mit einem Partikel über die Leberarterie (23). So kommt es zu einer lokalen Wirkung auf Lebermetastasen durch Strahlung.

1.5.2. Systemische Therapie

Die systemische Therapie ist eine wichtige Säule in der Behandlung des fortgeschrittenen, nicht kurativ resektablen panNET. In Abb. 1 ist der Therapiealgorithmus modifiziert nach der europäischen Leitlinie (ESMO) und der deutschen Leitlinie (AWMF) dargestellt.

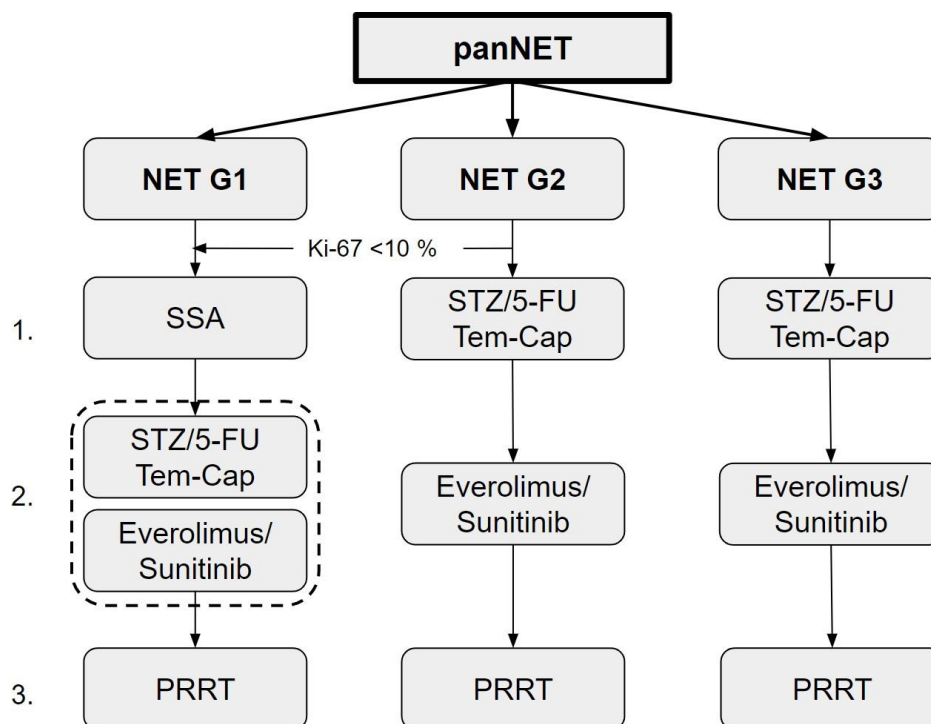


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenen, nicht-resektablen panNET (modifiziert nach (23,38))

Somatostatinanaloga (SSA)

Für die SSA-Therapie stehen in Deutschland die Medikamente Lanreotid und Octreotid zur Verfügung. Sie gehören zur Erstlinientherapie des niedrig-proliferativen oder stabilen panNET (G1) (s. Abb. 1). Sie sind sowohl für die Symptomkontrolle bei funktionellen panNET als auch zur antiproliferativen Behandlung bei funktionellen und auch bei nicht-funktionellen panNET zugelassen.

In der PROMID-Studie konnte erstmals die wachstumshemmende Eigenschaft nachgewiesen werden. Dort kam es unter Octreotid zu einer signifikanten Verlängerung der tumorprogressionsfreien Zeit. Hierbei zeigte sich eine Verlängerung in der Octreotid-Gruppe um 14,3 Monate und in der Placebogruppe um 6,0 Monate. Dieser Effekt wurde vor allem für Patient*innen mit niedriger hepatischer Tumorlast beschrieben. (39)

Eine weitere Studie, die den antiproliferativen Effekt stützte, war die CLARINET-Studie. Es konnte gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patient*innen mit nicht-funktionellen panNET mit Lanreotid verlängert werden konnte (40).

Aufgrund dieser Datenlage und der zusätzlichen guten Verträglichkeit besteht aktuell die offene Empfehlung, SSA bei Patient*innen mit niedriger Tumorlast und geringer Proliferationsrate als Alternative zur Chemotherapie anzuwenden (23).

Chemotherapie

Die Chemotherapie gehört zur Erstlinientherapie bei mittel-/hochgradig-proliferativen panNET (G2, G3) und zur Zweitlinientherapie nach Progress eines niedriggradigen panNET (s. Abb. 1). Zur Auswahl stehen eine Kombination aus Temozolomid (TEM)/Capecitabin (CAP), Streptozotocin (STZ)/5-Fluorouracil (5-FU) oder Doxorubicin. Die intravenöse STZ-Therapie ist bereits seit über 20 Jahren eine etablierte Therapiemöglichkeit (41). Während anfangs von höheren Remissionsraten ausgegangen wurde, konnten in jüngeren retrospektiven Studien in Kombination mit 5-FU/Doxorubicin Remissionsraten von 30-40 % festgestellt werden (42–44). Diese Therapie findet in der Leitlinie eine Empfehlung und sollte bei hoher hepatischer Tumorlast (< 25 %), nach Tumorprogress oder Nichtansprechen, bei Ki-67 > 10 % oder G2-panNET Anwendung finden (23) (s. Abb. 1).

Eine Alternative stellt die orale Therapie mit Temozolomid/Capecitabin (TEM/CAP) dar. Die Überlegenheit der kombinierten Gabe im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Temozolomid konnte in einer randomisierten Studie festgestellt werden. Sie zeigte ein PFS von 22,7 Monaten (TEM/CAP) im Vergleich zu 14,4 Monaten (Tem) (HR 0,58, p=0,023) (45). In einer retrospektiven Studie mit 30 metastasierten Patient*innen konnten eine Remissionsrate von 70 % und ein mittleres PFS von 18 Monaten

festgestellt werden (46). Weitere verwendete Chemotherapeutika sind unter anderem Dacarbazin und Cis-/Carboplatin.

Zielgerichtete Molekulartherapie

Auf molekularer Ebene kommen bei der Behandlung Sunitinib und Everolimus zur Krankheitsstabilisierung zum Einsatz. Sie sollten laut Leitlinie jedoch nicht zur Erstlinientherapie herangezogen werden, sondern bei fortschreitend progredienten panNET (38) (s. Abb. 1).

Sunitinib ist ein oral verabreichter Tyrosinkinasehemmer und unterbricht dadurch bestimmte intrazelluläre Signalkaskaden. Es inhibiert unter anderem VEGF (Vascular endothelial growth factor) und PDGF (Platelet derived growth factor) (47) und hat somit antiproliferative und antiangiogene Eigenschaften. In einer randomisierten Studie konnte Sunitinib im Vergleich zu einer Placebogruppe ein verbessertes PFS vorweisen (11,4 versus 5,5 Monate). Die Nebenwirkungen, die unter anderem Diarrhoe, Emesis, Erbrechen und Schwäche umfassten, waren bei Sunitinib gravierender als beim Placebomedikament. (48)

Everolimus ist ein oral verfügbarer Stoff, der die Mammalian Target Of Rapamycin Kinase (mTOR-Kinase) hemmt und so die Zellproliferation verhindern kann (49). In der Zulassung zur Behandlung des panNET konnten vor allem die RADIANT I/III-Studien den Weg ebnen. In der RADIANT I-Studie wurden Patient*innen nach einem Progress nach/während einer Chemotherapie mit Lanreotid und/oder Everolimus therapiert. Hierbei konnte ein PFS von 9,7 Monaten (Everolimus allein) oder 16,7 Monaten (Everolimus in Kombination mit Lanreotid) beobachtet werden (50). Daran schloss sich die RADIANT III-Studie an, in der die Gabe von Everolimus mit einem Placebomedikament verglichen wurde. Das PFS betrug 11 Monate mit Everolimus und 4,6 Monate in der Vergleichsgruppe (51). In einer späteren Auswertung konnte ein positiver Trend in Richtung des Gesamtüberlebens beschrieben werden (52). Aus diesem Grund werden die Medikamente jedoch hauptsächlich zur Krankheitsstabilisierung/-kontrolle eingesetzt und nicht zur Induktion einer Remission. In der Radiant IV-Studie konnten sie Teilremissionen von 2 % erreichen (53).

Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Dieses Verfahren beruht auf der im Abschnitt 1.4.3 bereits aufgeführten bekannten Überexpression von SST-Rezeptoren bei panNET. Die PRRT ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem Peptide mit radioaktiven Nukliden gekoppelt und in die receptorexprimierenden Zellen eingebracht werden. Dort werden mit großer Spezifität mithilfe von zytotoxischer Strahlung der Nuklide die Zielzellen zerstört (54).

Die am häufigsten genutzten Peptide sind DOTATOC und DOTATE, wohingegen als Radionuklide vor allem Lutetium (^{177}Lu) und Yttrium (^{90}Y) verwendet werden. In der NETTER-1-Studie konnte vor allem für Dünndarm-NET eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens festgestellt werden (Zeitpunkt 20 Monate: ^{177}Lu /SSA-65,2 % und SSA-10,8 %) (55), die in einer späteren Analyse bestätigt werden konnte (56). Die PRRT konnte in mehreren Studien Teilremissionen von 9-39 % erreichen und kann somit eine Tumorreduktion erzielen (57–59). Die Datenlage der PRRT für die Behandlung von panNET ist bislang noch nicht ausreichend, weshalb gemäß der Leitlinie die PRRT erst in späteren Therapielinien eingesetzt werden sollte (s. Abb. 1).

1.6. Leitlinie

Leitlinien sind anhand von evidenzbasierten, wissenschaftlichen Erkenntnissen entwickelte Handlungsempfehlungen. Sie optimieren die Versorgung der Patient*innen und unterstützen die Entscheidungsfindung für die angemessene Therapieform. (60) Sie sind eine wichtige Hilfe, um die Qualität im Gesundheitswesen zu gewährleisten und weiterzuentwickeln (61). Zusätzlich ist eine Leitlinie für die behandelnde Person als Handlungskorridor anzusehen, bietet aber den Raum, in begründeten Fällen davon abzuweichen. Der Unterschied zu anderen wissenschaftlich aufbereiteten Quellen (wie zum Beispiel systematischen Übersichtsarbeiten) besteht in der Erstellung von eindeutigen Handlungsempfehlungen. Diese berücksichtigen die klinische Relevanz für Patient*innen und die Anwendbarkeit verschiedener Studienergebnisse auf die individuelle Situation der Patient*innen. (62–64)

Für neuroendokrine Tumore gibt es verschiedene Leitlinien aus unterschiedlichen Ländern und Organisationen. Die relevantesten für die deutschsprachigen Länder sind die konsensbasierte S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore der AWMF (2018), die ESMO-Leitlinie (2020) und die Leitlinie der ENETS (2017). Die vorliegende Arbeit basiert auf den Leitlinien der ESMO und der AWMF, da diese am aktuellsten sind. Da sich die vorliegende Arbeit auf deutschsprachige Länder konzentriert, liegt der Fokus unter anderem auf der deutschsprachigen Leitlinie.

Die Leitlinien unterscheiden sich in ihren Therapieempfehlungen nicht wesentlich voneinander. Sowohl die ESMO als auch die AWMF empfehlen als Erstlinientherapie bei G1 und G2 ($\text{KI-67} < 10\%$) die SSA-Therapie und bei einem Progress die Chemotherapie als Eskalation. Als dritte Therapieoption nennen die Leitlinien die molekulare Therapie und die PRRT. Beide beziehen sich auf die unzureichende Studienlage bezüglich der PRRT bei panNET und tendieren daher dazu, der zielgerichteten Molekulartherapie den Vorzug vor der PRRT zu geben.

Bei G2-Tumoren ist die Chemotherapie in beiden Leitlinien die Therapie der ersten Wahl. Anschließend ist die Empfehlung konkordant mit der Drittlinientherapie bei einem G1-Tumor.

Leichte Abweichungen finden sich in der Behandlung des NET-G3-Tumors. Dort gebe es laut der deutschen Leitlinie eine limitierte Datenlage zu Zweit- und Drittlinientherapien. Daher ist es unklar, welches Therapieregime als Standard anzusehen ist. (23) Im Gegensatz zur europäischen Leitlinie erwägt die deutsche Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin (FOLFOX)/Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan (FOLFIRI) als Chemotherapeutikum. Generell sollten weniger toxische Chemotherapeutika favorisiert werden (23). Beide Leitlinien sind sich einig, dass sowohl die PRRT als auch die zielgerichtete Molekulartherapie bei einem Progress in Frage kommen kann, bevorzugt unter Einbeziehung in Studien (23,38).

2. Zielstellung

Die sozioökonomische Relevanz der panNET ist durch die steigende Inzidenz, die zunehmende Prävalenz und die lange Behandlungsdauer vor allem in den letzten Jahren gestiegen. Das hat zur Folge, dass in den letzten Jahren das Spektrum der Behandlungsoptionen und die Zulassung von Medikamenten stark zugenommen hat. Die Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten ist zwar gestiegen, jedoch wurde aufgrund von teilweise noch fehlender Datenlage bisher kein optimaler therapeutischer Algorithmus definiert. Vor allem für die Klasse der panNET haben die Leitlinien noch keine einheitliche Strategie vorstellen können. Aus diesen Gründen ist es notwendig, weitere wissenschaftliche Forschung durchzuführen, um die Behandlung für die Patient*innen zu optimieren. Zusätzlich zur evidenzbasierten Forschung ist es relevant zu erfahren, wie der derzeitige Stand in der klinischen Praxis ist und welche Gründe es für eine spezifische Therapieentscheidung gibt. Die Ergebnisse einer solchen Untersuchung könnten wichtige Denkanstöße und Hinweise zur Untersuchung für alternative Behandlungsalgorithmen in zukünftigen Studien geben.

Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Frage nach der klinischen Relevanz der einzelnen Therapien mittels eines Fragebogens zu klären und dabei die Gründe für die Therapieentscheidungen genauer zu betrachten. Daraus resultierend soll eine Darstellung alternativer Behandlungsalgorithmen für das panNET gefunden werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendurchführung und -ablauf

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein interdisziplinäres Projekt aus Hamburg, Marburg und Halle. Der Fragebogen wurde an Ärzt*innen in Deutschland, Österreich und der Schweiz versendet. Der zeitliche Ablauf, der sich vom 10.04.2020 bis zum 31.12.2020 erstreckte, ist in Abb. 2 dargestellt. Am Ende der Fragebogenauswertung wurde das Konzept bei der Ethikkommission des Universitätsklinikums Halle (Saale) eingereicht und bewilligt (Bearbeitungsnummer: 2021-015).

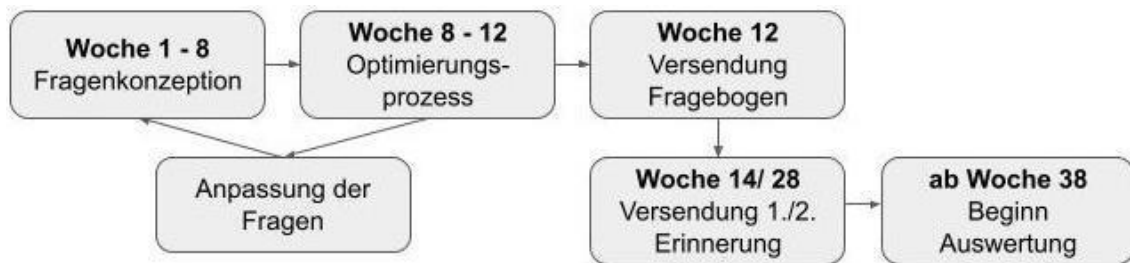


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Studienkonzeption

3.1.1. Kontaktaufnahme und Aufklärung der Teilnehmer*innen

Die Kontaktaufnahme erfolgte über E-Mail, wobei die Adressen mit Genehmigung aus dem Deutschen Register Neuroendokriner Tumore (NET-Register) entnommen wurden. Für Teilnehmende aus Österreich und der Schweiz wurde ein persönliches Anschreiben erstellt. Der Fragebogen wurde so insgesamt an fast 500 Ärzt*innen geschickt. Das NET-Register wird von einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe geführt und hat unter anderem die Qualitätskontrolle und Auswertung von Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore zum Ziel.

Um die Teilnehmenden über die Studienbedingungen aufzuklären, wurde jedem Fragebogen ein Schreiben beigelegt. Dieses beinhaltete einen Begrüßungstext und die kurze Information über die Anzahl der Fragen und die Dauer der Umfrage. In dem Schreiben wurde weiterhin darauf hingewiesen, dass die persönlichen Antworten am Ende zusammengefügt und aggregiert ausgewertet werden, weswegen Rückschlüsse auf einzelne Personen nicht möglich seien. Weiterhin wurde das Angebot unterbreitet, die Ergebnisse im Anschluss an die Analyse zur Verfügung zu stellen.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Der Fragebogen richtete sich ausschließlich an medizinisches Fachpersonal, das sich mit der Behandlung neuroendokriner Tumore auseinandersetzt.

Als Ausschlusskriterium galt bei jeder Frage individuell die Nichtbeantwortung der jeweiligen Frage oder eine nicht mögliche Zuordnung der Freitextanmerkungen. Das bedeutet, dass bei jeder Frage eine unterschiedliche Anzahl von Antworten bearbeitet wurde. Außerdem wurde die Behandlung von mindestens einem/einer panNET-Patient*in pro Jahr vorausgesetzt.

3.1.3. Datenerfassung

Der Fragebogen wurde mit LimeSurvey Version 3.0 (Limesurvey GmbH, Berlin, Deutschland) erstellt. LimeSurvey ist eine kostenlose, webbasierte Anwendung für die Datenerhebung mittels Online-Umfragen.

3.2. Fragebogen

3.2.1. Entwicklung der Fragen

Bei der Entwicklung der fiktiven Fälle für den Fragebogen wurden ausschließlich eigene Fragen konzipiert, teilweise mit Orientierung an vergleichbaren Studien zum Thema der Therapie von panNET (65). Hierbei erfolgte eine Zusammenarbeit mit der Epidemiologie der Martin-Luther-Universität und kontinuierliche Rücksprache mit Expert*innen im Feld der Behandlung der panNET aus Hamburg, Marburg und Halle.

Die ersten vier Fragen beziehen sich auf die Eckdaten und spezifischen Charakteristika der Teilnehmenden. Darüber hinaus sollte die aktive Auseinandersetzung mit dem Krankheitsbild verifiziert werden. Hierbei wurde bei der Auswahl der Antwortmöglichkeiten Rücksicht auf die Inzidenz genommen.

Die folgenden 28 Fragen entstanden in enger Anlehnung an die aktuelle ESMO-Leitlinie (Vol. 7, Issue 7, Stand 6. April 2020) (38) und S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore: AWMF-Reg. 021-27 (23). Als Fragentyp wurden verschiedene Patient*innenfälle entworfen. Diese Fälle spiegeln, mittels Beschreibung unterschiedlicher Krankheitsausprägung, die verschiedenen Therapieoptionen in der Leitlinie wider und wurden den Teilnehmenden in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Um die Begründung zur Entscheidung für eine Therapieoption zu ermitteln, wurde die Präsentation der Patient*innenfälle alternierend mit einer Frage nach den wichtigsten Gründen für die Entscheidung kombiniert.

3.2.2. Aufbau

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 32 Fragen und lässt sich thematisch in zwei Abschnitte unterteilen.

Teil I - Allgemeine Fragen

In diesem Abschnitt konnte jeweils nur eine Antwort aus mehreren vorgegebenen Antwortmöglichkeiten gewählt werden. Zur Erhebung allgemeiner Informationen wurden am Anfang des Fragebogens vier Fragen gestellt. In der ersten Frage wurde nach dem medizinischen Setting gefragt, in dem die Teilnehmenden arbeiten. Zur Auswahl standen das Universitätsklinikum, nicht-universitäres Krankenhaus, die Facharztpraxis oder „Sonstiges“. Danach wurde die klinische Spezialisierung abgefragt, wobei es die Auswahlmöglichkeiten Onkologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Chirurgie, Nuklearmedizin, Innere Medizin und „Sonstiges“ gab. Die dritte Frage zielte auf die Anzahl der Patient*innen ab, die durchschnittlich von den Teilnehmenden pro Jahr behandelt wird. Die Auswahl war 0, 1-10, 11-25, 26-50, mehr als 50 Patient*innen/Jahr und „Sonstiges“. Die letzte Frage dieses Abschnittes bezog sich auf die investierte Zeit in die Diagnostik und Behandlung von Patient*innen mit Pankreas-NET. Als Prozentzahl konnte zwischen 0 %, < 5 %, 5-20 %, 21-40 %, > 40 % und „Sonstiges“ gewählt werden.

Teil II - Patient*innenfälle

Der zweite Teil beinhaltete insgesamt vierzehn Patient*innenfälle, bestehend aus je einer Frage nach der Therapieentscheidung bei einem bestimmten Patient*innenfall, gefolgt von der Begründung in der nächsten Frage. Falls die zutreffende Antwort fehlte, gab es bei beiden Fragetypen die Option „Sonstiges“ zur Eintragung individueller Antworten.

Nach der Präsentation einiger diagnostischer Befunde und der Beschreibung der jeweiligen Patient*innen wurden den Teilnehmenden verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl gestellt. Es konnte jeweils nur eine Antwort angekreuzt werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Fälle und individuelle Eckdaten der Patient*innen kurz zusammengefasst einzusehen.

*Tabelle 4: Überblick der einzelnen Patient*innenfälle und ihrer Eckdaten, (Zustand nach = Z.n.)*

Fall	Grading	Ki-67	Eckdaten der einzelnen Fälle
F1	G1/G2	< 5 %	+ Progress unter SSA-Therapie + Komorbiditäten
F2	G2	< 10 %	+ asymptomatisch, bilobäre Lebermetastasen

F3	G2	8 %	+ Progress unter SSA-Therapie nach 12 Monaten + diffus metastasiert + schnelles Wachstum
F4	G2	< 10 %	+ Progress nach SSA-Therapie und anschließender Chemotherapie (nach 4 Monaten)
F5	G1	1 %	+ Progress unter SSA-Therapie nach 3 Jahren + neue Metastasen
F6	G2	15 %	+ Wachstumsdynamik + tumorspezifische Symptome
F7	G2	15 %	+ Progress unter Chemotherapie + Z.n. Primärresektion + diffus metastasiert
F8	G2	20 %	+ bilobäre Lebermetastasen + im Pankreasschwanz
F9	G2	5 %	+ Progress unter SSA-Therapie + Progress unter PRRT (4 Zyklen) + neue Metastasen
F10	G1	1 %	+ Größe 3 cm, keine Wachstumsdynamik, keine Metastasen
F11	G2	5 %	+ Größe 3,2 cm, isolierte Lebermetastase
F12	G2	20 %	+ Progress nach Chemotherapie + hepatisch metastasiert + tumorspezifische Symptome
F13	G3	3 %	+ Chemotherapie nicht toleriert + Progress nach 8 Wochen
F14	G2	15 %	+ diffus metastasiert + lehnt Chemotherapie ab + erhöhte Transaminasen

Bei der alternierenden Frage nach der Therapieentscheidung werden die wichtigsten Gründe für die Wahl bei dem vorhergehenden Patient*innenfall angegeben. Es konnten Mehrfachantworten gegeben werden. Als Auswahl gab es, bis auf Fall 11, immer die gleichen Möglichkeiten und in der gleichen Reihenfolge. Zur Entscheidung stand die persönliche Erfahrung, das längere progressionsfreie Überleben, die Verfügbarkeit, die Kosten, eine empirische Grundlage, die Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie und die bessere Verträglichkeit sowie die Kategorie „Sonstiges“. Bei Frage 11 war eine zusätzliche Auswahlmöglichkeit die kurative Intention. Zur besseren Übersicht wurde der Fragebogen im Anhang hinzugefügt.

3.3. Statistische Auswertung

Für die deskriptive statistische Auswertung wurden die über LimeSurvey erfassten Daten anschließend in eine unter Verwendung des Programms Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) eingerichteten Datenbank übertragen und ausgewertet.

4. Ergebnisse

Insgesamt haben 98 Ärzt*innen (n=98) an der Umfrage teilgenommen, daraus resultiert eine Rücklaufquote von 19,6 %. 75,5 % (n=74) haben die Fragen vollständig beantwortet. Eine Person wurde aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie bei jeder Frage angegeben hat, keine Patient*innen mit panNET zu behandeln. Somit haben 73 Teilnehmende (74,5 %) die Fragen komplett bearbeitet. Bei der Auswertung sind die Ausschlusskriterien bei jeder Frage individuell begutachtet worden. Somit ergibt sich für jede Frage und jeden Patient*innenfall eine individuelle Anzahl von Teilnehmenden (n).

4.1. Auswertung Teil I - Allgemeine Fragen

Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmenden arbeitet mit 76,1 % (n=70) in einem Universitätsklinikum, gefolgt von nicht-universitären Krankenhäusern mit 17,4 % (n=16) und Facharztpraxen mit 6,5 % (n=6). Die Darstellung der Fragen 1-4 ist in Abbildung 3 (Abb.) gezeigt.

Bei der klinischen Spezialisierung zeigt sich ein heterogenes Bild. Mit 25,0 % (n=23) sind die Nuklearmediziner*innen am häufigsten vertreten, an zweiter Stelle findet man die Endokrinolog*innen mit 22,8 % (n=21), gefolgt von den Onkolog*innen (20,7 %, n=19). Es haben 13,0 % (n=12) Gastroenterolog*innen teilgenommen und 12,0 % (n=11) hatten als klinische Spezialisierung die Chirurgie. Für 4,3 % (n=4) trafen mehrere der auszuwählenden Spezialisierungen zu; sie wurden unter „Multiple“ zusammengefasst. Zwei Personen gaben an, als Internist*innen zu arbeiten (2,2 %, n=2).

Auch die Antworten auf die Anzahl der behandelten Patient*innen pro Jahr sind breit gefächert. Je 18,5 % (n=17) behandeln 1-10 beziehungsweise 26-50 Patient*innen pro Jahr. Circa ein Drittel der Teilnehmenden (33,7 %, n=31) sieht durchschnittlich 11-25 Patient*innen pro Jahr mit der Erkrankung. 29,3 % (n=27) versorgen mehr als 50 Patient*innen pro Jahr.

Bei der letzten Frage des ersten Teiles gaben 25,3 % (n=23) an, weniger als 5 % ihrer Arbeit in die Behandlung und Diagnostik von Patient*innen mit panNET zu investieren. Mit 57,1 % (n=52) verbringt über die Hälfte 5-20 % ihrer Tätigkeit mit diesem Erkrankungsbild. 9,9 % (n=9) verwenden 21-40 % und 7,7 % (n=7) mehr als 40 % der Zeit auf die Diagnostik und Therapie des panNET.

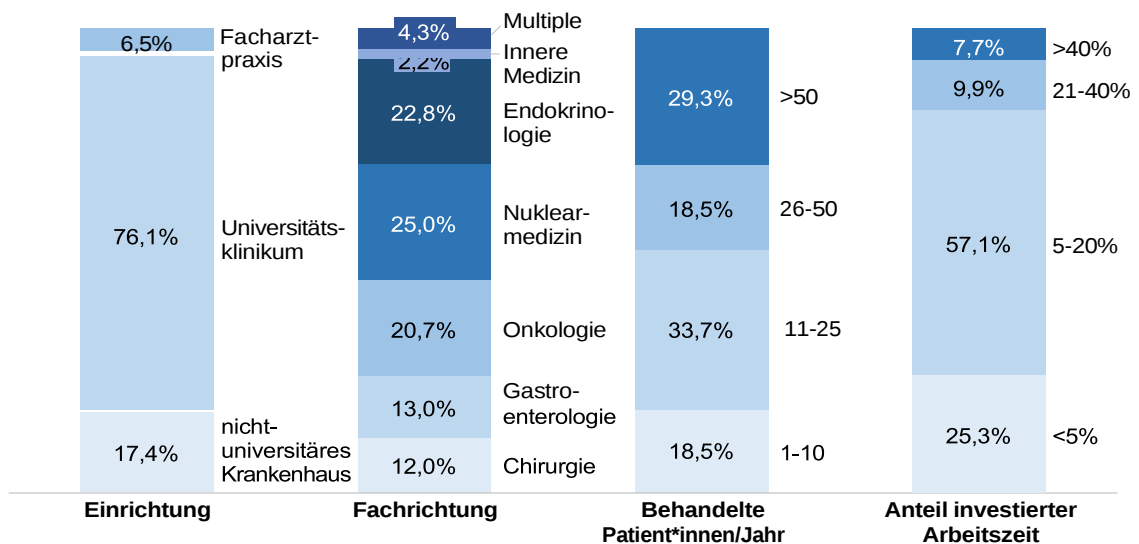


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Antworten von Frage 1-4

4.2. Auswertung Teil II - Patient*innenfälle

Die Auswertung erfolgte anhand der Therapieleitlinien. Die Zuordnung der Fälle zur Therapielinie nach der ESMO/AMWF-Leitlinie ist der Abb. 4 zu entnehmen. Die Fälle 10 und 11 stellen einen möglichen kurativen Ansatz dar. Die Fälle 2, 6, 8 und 14 bilden die Erstlinientherapie bei der Behandlung des panNET ab. Die systemische Zweitlinientherapie nach einem Progress ist durch die Fälle 1, 3, 5 sowie 7, 12 und 13 dargestellt. Abschließend orientieren sich die beiden Fälle 4 und 9 an der Drittlinientherapie.

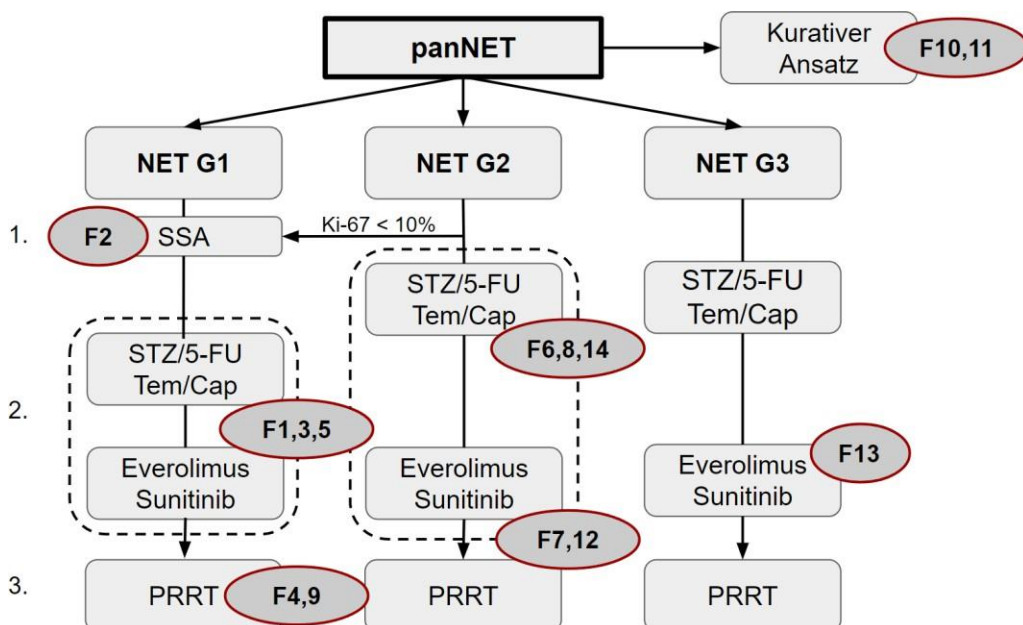


Abbildung 4: Zuordnung der Fälle (F) zur aktuellen AWMF/ESMO-Leitlinie für panNET (modifiziert nach (23,38))

4.2.1. Kontrollfälle (F10, F11)

Fall 10

Dieser konzipierte Fall, der von 74 Teilnehmenden beantwortet wurde, zeigt die Möglichkeit einer kurativen Behandlung auf. Der Patient präsentiert mit seinem im Pankreaskopf liegenden Tumor (G1, Ki-67 1 %) keine Wachstumstendenz oder Metastasen.

Mit 66,2 % (n=49) entschieden sich zwei Drittel für ein kuratives Vorgehen, gefolgt von der Alternative eines Watch&Wait Verhaltens (24,3 %, n=18). Die SSA-Therapie hielten 6,8 % (n=5) für ein angemessenes Verfahren. Die Angaben unter „Sonstiges“ (2,7 %, n=2) zählten ein in Abhängigkeit vom Patientenwunsch abwartendes Vorgehen oder eine Operation als alternative Therapiewahl auf. (Abb. 5)

Die getroffene Entscheidung stützte sich mit 48,6 % (n=36) auf die persönliche Erfahrung, mit 47,3 % (n=35) auf die Aussicht des längeren progressionsfreien Überlebens (PFS) und mit 35,1 % (n=26) auf die empirische Grundlage. Nachfolgend wurde die Begründung der Verträglichkeit (17,6 %, n=13), der Verfügbarkeit (13,5 %, n=10), der Kosten (6,8 %, n=5) und der Möglichkeit der Aufnahme in eine Studie (2,7 %, n=2) genannt. Unter „Sonstiges“ (8,1 %, n=6) fand sich die Nennung der kurativen Intention und die Orientierung am Patientenwunsch. (Abb. 6)

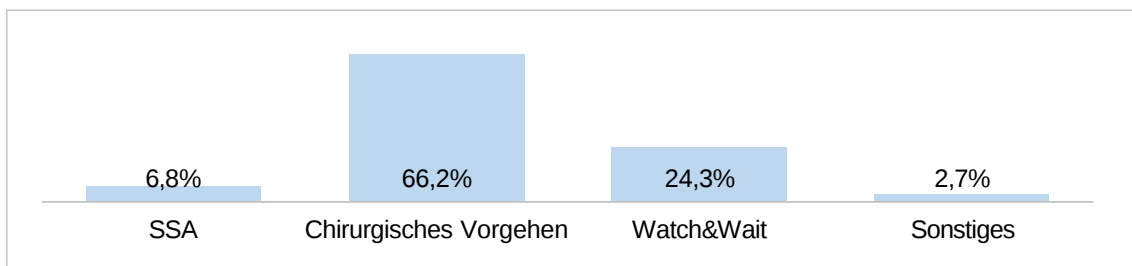


Abbildung 5: Therapiewahl Patient 10

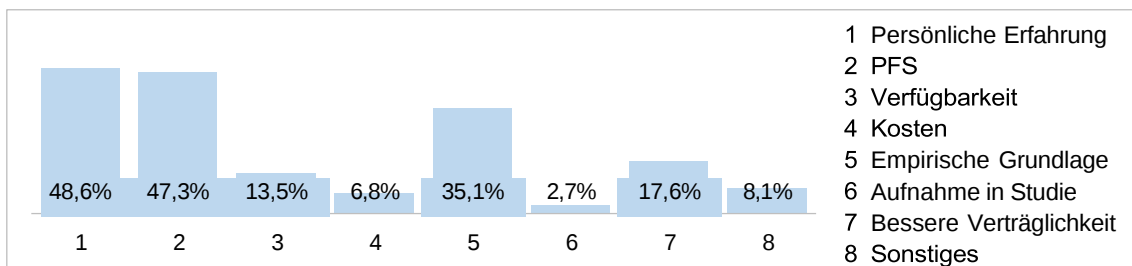


Abbildung 6: Gründe für Therapiewahl Patient 10

Fall 11

Dieser Fall bietet ein mögliches kuratives Konzept an und wurde von 73 Teilnehmenden beantwortet. Die Patientin ist 40 Jahre alt und zeigt eine einzelne Metastase. Es haben

sich mit 95,9 % (n=70) fast alle für eine Resektion des Tumors und der isolierten Metastase entschieden. Vier Teilnehmende wählten eine neoadjuvante Behandlung (PRRT) (4,1 %, n=4) mit anschließender Resektion aus. (Abb. 7)

Bei der Begründung der Therapiewahl lagen die persönliche Erfahrung (53,4 %, n=39) und das längere progressionsfreie Überleben (53,4 %, n=39) gleichauf. Als zusätzliche Auswahloption gab es in diesem Fall die kurative Intention, die mit 47,9 % (n=35) fast gleich häufig gewählt wurde. Die Orientierung an der Leitlinie war mit 28,8 % (n=21) ebenfalls vertreten. Die Verfügbarkeit (17,8 % n=13), die Verträglichkeit (5,5 %, n=4), die Kosten (4,1 %, n=3) und die Aufnahme in eine Studie (4,1 %, n=3) wurden in absteigender Reihenfolge am seltensten gewählt. (Abb. 8)

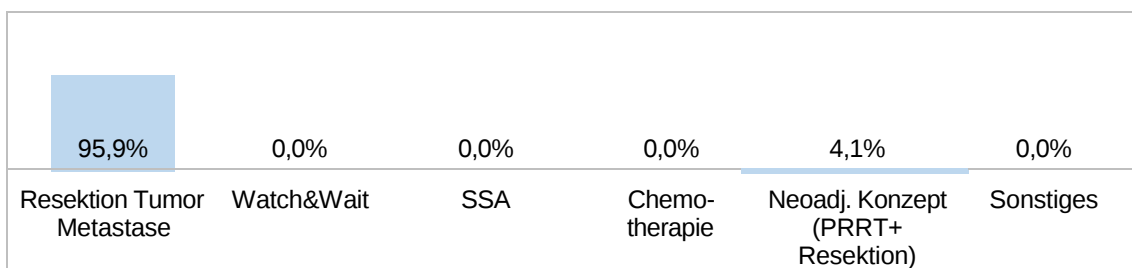


Abbildung 7: Therapiewahl Patientin 11

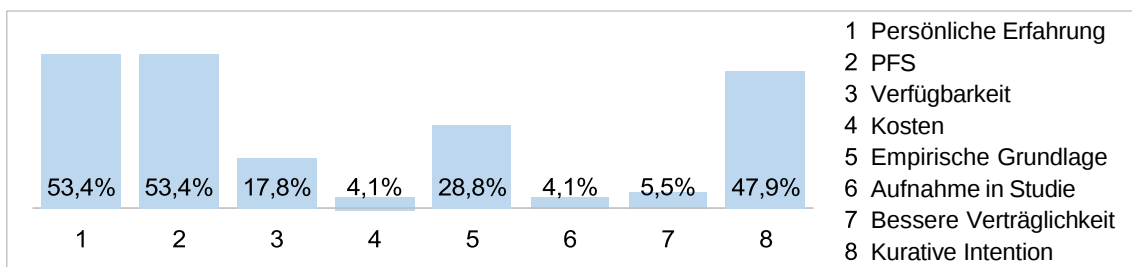


Abbildung 8: Gründe für Therapiewahl Patientin 11

4.2.2. Patient*innenfälle der Erstlinientherapie (F2, F6, F8, F14)

Fall 2 (F2)

Das zweite Fallbeispiel wurde von insgesamt 82 Ärzt*innen bearbeitet. Die 75-jährige Patientin (G2, Ki-67 < 5 %) ist asymptomatisch und weist nicht resektable Lebermetastasen auf. In diesem Fall stellt sich die Frage nach der angemessenen Erstlinientherapie.

Für die SSA-Therapie entschied sich mit 73,2 % (n=60) die Mehrheit der Teilnehmenden. 6,1 % (n=5) zogen Watch&Wait in Betracht, wohingegen die Resektion inklusive einer lokoregionären Therapie mit 4,9 % (n=4) und die PRRT mit 1,2 % (n=1) eher weniger genutzte Therapien waren. Unter „Sonstiges“ (7,3 %, n=6) wurden Kombinationen verschiedener Therapien angegeben. Als Beispiel ist die Kombination von einer

Resektion mit der SSA-Therapie zu nennen. Eine weitere Freitextanmerkung war, dass die klinischen Daten für die Therapieentscheidung nicht ausreichend seien. (Abb. 9) Bei diesem Fall wurden verschiedene Aspekte fast gleichwertig als Gründe zur Therapieentscheidung genannt. Die häufigsten sind hierbei die bessere Verträglichkeit (67,1 %, n=55), persönliche Erfahrung (54,9 %, n=45) und ein längeres progressionsfreies Überleben (46,3 %, n=38). Außerdem als bedeutsam wurden die empirische Grundlage (34,1 %, n=28) und die Verfügbarkeit (30,5 %, n=25) eingestuft. Als minder relevant zur Entscheidungsfindung wurden die Kosten (6,1 %, n=5) und die Möglichkeit der Aufnahme in eine Studie (2,4 %, n=2) angesehen. Zwei Teilnehmende führten unter „Sonstiges“ (2,4 %, n=2) das Alter der Patientin als Grund für ihre Therapieentscheidung an (Abb. 10).

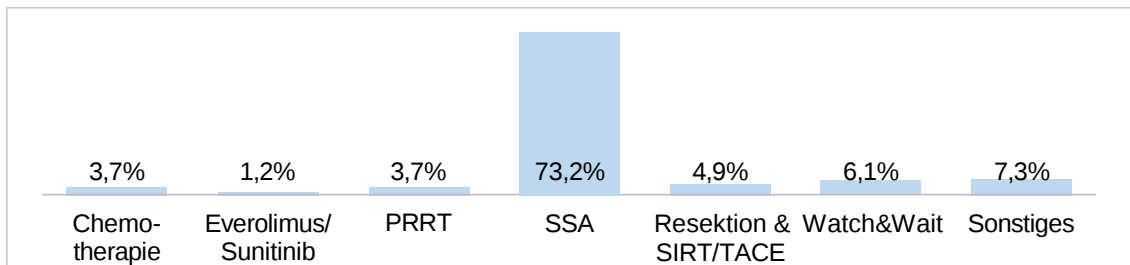


Abbildung 9: Therapiewahl Patientin 2

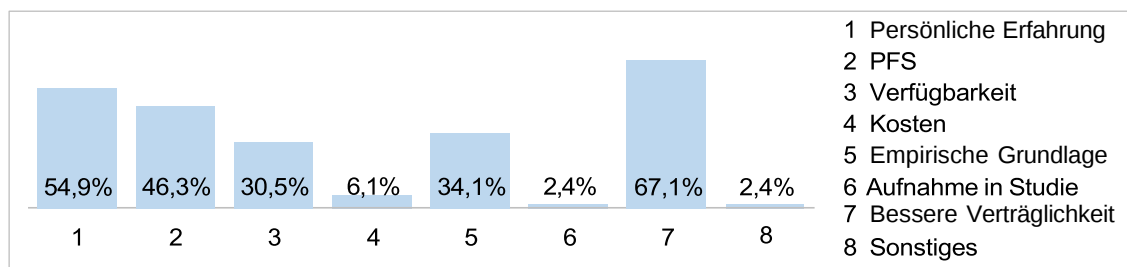


Abbildung 10: Gründe für Therapiewahl Patientin 2

Fall 6 (F6)

Der Patient (G2, Ki-67 15 %) weist eine progrediente Wachstumsdynamik mit symptomverursachenden Metastasen auf. Bei diesem von 78 Personen bearbeiteten Fall wäre die empfohlene Therapie der Wahl nach der Leitlinie eine Behandlung mit einer Chemotherapie.

Mehr als die Hälfte (64,1 %, n=50) hat ebenfalls die Chemotherapie als Erstlinientherapie bevorzugt, gefolgt von der SSA-Therapie (11,5 %, n=9), der palliativen Resektion (7,7 %, n=6) und der PRRT (6,4 %, n=5). Die zielgerichtete Molekulartherapie (1,3 %, n=1) wurde hingegen nur einmal ausgewählt. 9 % haben unter „Sonstiges“ (n=7) verschiedene Therapiekombinationen oder Optionen aufgeführt. Zu nennen sind die Kombination einer Chemotherapie mit lokal-ablativen Verfahren, eine Operation mit

SSA-Therapie oder eine Resektion mit anschließender PRRT-Behandlung. Weitere Anmerkungen waren die Vorstellung in einem Tumorboard zur interdisziplinären Entscheidung und eine fehlende SSTR-Bildgebung (Abb. 11).

Jeweils mehr als ein Drittel entschied sich für das längere progressionsfreie Überleben (48,7 %, n=38), die persönliche Erfahrung (47,4 %, n=37) und die empirische Grundlage (41,0 %, n=32) als Gründe zur Therapiewahl. Die Verfügbarkeit (21,8 %, n=17) und die Verträglichkeit (17,9 %, n=14) wurden ebenfalls als Erklärung aufgeführt. Erneut trugen die Kostenfrage (6,4 %, n=5) und die Möglichkeit zur Aufnahme in eine empirische Studie (2,6 %, n=2) weniger zur Entscheidungsfindung bei. Weitere Begründungen (11,5 %, n=9) waren die schnelle Symptomkontrolle, die Ansprechrate und der Remissionsdruck (Abb. 12).

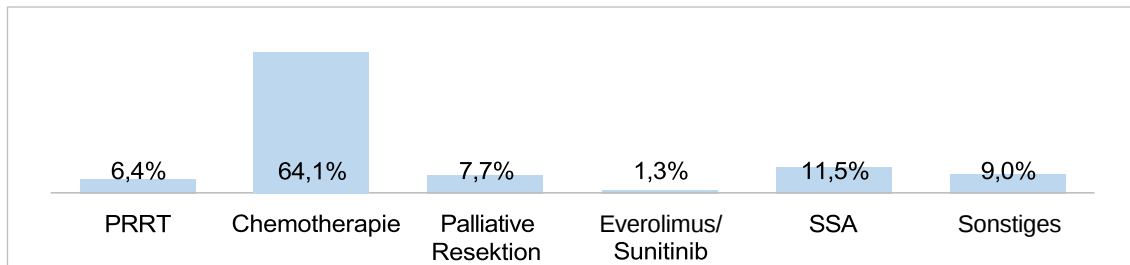


Abbildung 11: Therapiewahl Patient 6

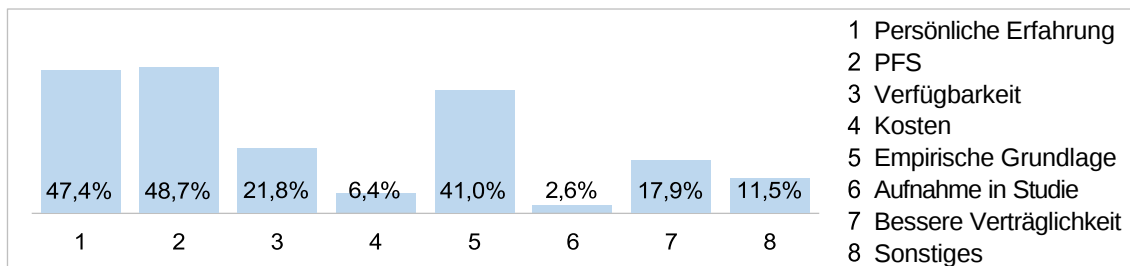


Abbildung 12: Gründe für Therapiewahl Patient 6

Fall 8 (F8)

In diesem von 74 Teilnehmenden beantworteten Fall schlägt die Leitlinie als Behandlung eine Chemotherapie vor. Die Patientin (G2, Ki-67 20 %) hat multiple Lebermetastasen und der Tumor sitzt im Pankreasschwanz.

Von der Mehrheit (58,1 %, n=43) wird die Chemotherapie als angemessene Therapieform angesehen, ebenso wird eine Kombination mit chirurgischer Resektion und einer systemischen Therapie (ST) (24,3 %, n=18) in Betracht gezogen. Es entschieden sich 8,1 % (n=6) für die PRRT und 4,1 % (n=3) für die SSA-Therapie. Die Watch&Wait Strategie oder die zielgerichtete Therapie würde bei dieser Patientin niemand wählen. Unter „Sonstiges“ (5,4 %, n=4) notierten zwei Teilnehmende, dass sie die Entscheidung nur interdisziplinär treffen würden und die SSTR-Bildgebung für die

Therapieentscheidung fehle. Andere Vorschläge waren eine Kombination von Operation mit TACE/SIRT und Watch&Wait mit der Option eines Umstieges auf eine SSA-Therapie (Abb. 13).

In diesem Fall entschied sich eine Vielzahl für die persönliche Erfahrung (54,1 %, n=40), das längere progressionsfreie Überleben (52,7 %, n=39) und die empirische Grundlage (41,9 %, n=31) als Begründung. Die Verfügbarkeit (25,7 %, n=19) und die bessere Verträglichkeit (16,2 %, n=12) konnten ähnliche Werte wie im vorherigen Patient*innenfall generieren. Die Kosten (5,4 %, n=4) und die Aufnahme in eine Studie (2,7 %, n=2) waren hierbei die am seltensten gewählten Antworten. Als Freitext wurden unter „Sonstiges“ (4,1 %, n=3) der Ki-67-Index und die Ansprechrate angegeben (Abb. 14).

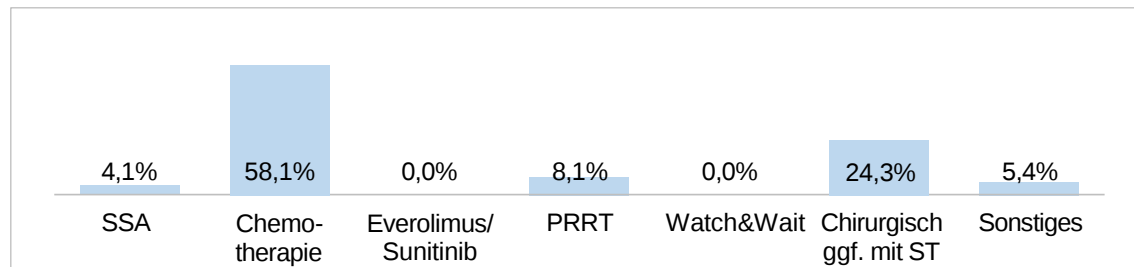


Abbildung 13: Therapiewahl Patientin 8

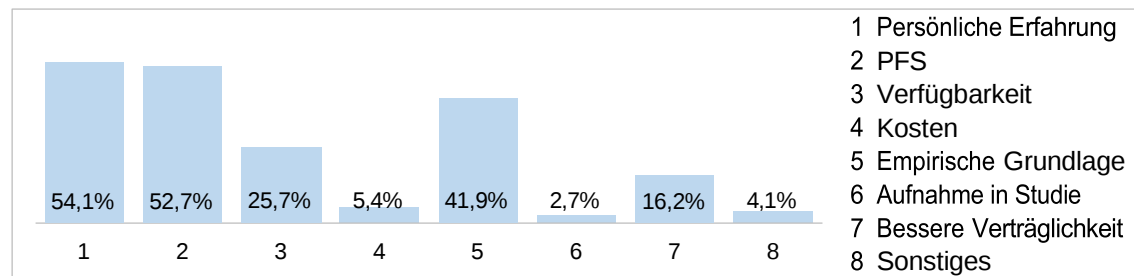


Abbildung 14: Gründe für Therapiewahl Patientin 8

Fall 14 (F14)

Diese Patientin (G2, Ki-67 15 %) ist diffus metastasiert, hat erhöhte Transaminasen und lehnt eine Chemotherapie als Erstlinientherapie ab. Von den 73 Teilnehmenden geben 52 Personen (71,2 %) der PRRT den eindeutigen Vorzug gegenüber der SSA-Therapie (16,4 %, n=12) und der zielgerichteten Molekulartherapie (9,6 %, n=7). Die Option einer lokoregionären Therapie nimmt keiner der Teilnehmenden wahr. Als „Sonstiges“ (2,7 %, n=2) wurde die Kombination einer SSA-Therapie mit SIRT/TACE vorgeschlagen oder die Entscheidung zwischen Everolimus und PRRT offengelassen. (Abb. 15)

Es zeigt sich eine deutliche Zunahme bei der Auswahl der Verträglichkeit (53,4 %, n=39), gleichauf mit der persönlichen Erfahrung (53,4 %, n=39). Häufig ausgewählt wurden die Verfügbarkeit (34,2 %, n=25), das längere progressionsfreie Überleben (31,5 %, n=23)

und die empirische Grundlage (31,5 %, n=23). Die Kosten (4,1 %, n=3) und die Aufnahme in eine Studie (4,1 %, n=3) wurden erneut am seltensten ausgewählt. Der Wunsch der Patientin als Kriterium wurde von drei Teilnehmenden unter „Sonstiges“ (4,1 %) vermerkt (Abb. 16).

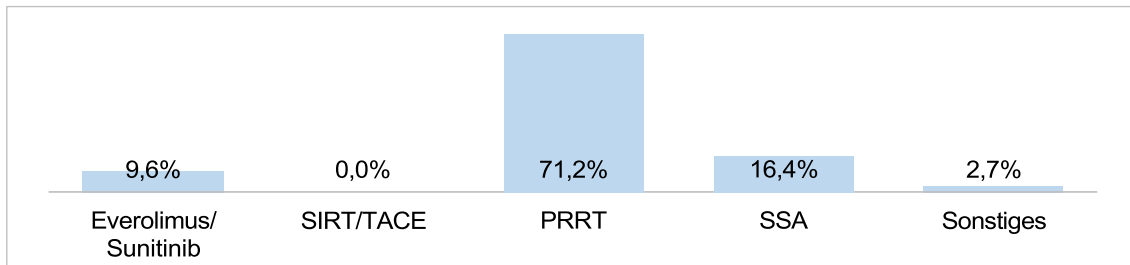


Abbildung 15: Therapiewahl Patientin 14

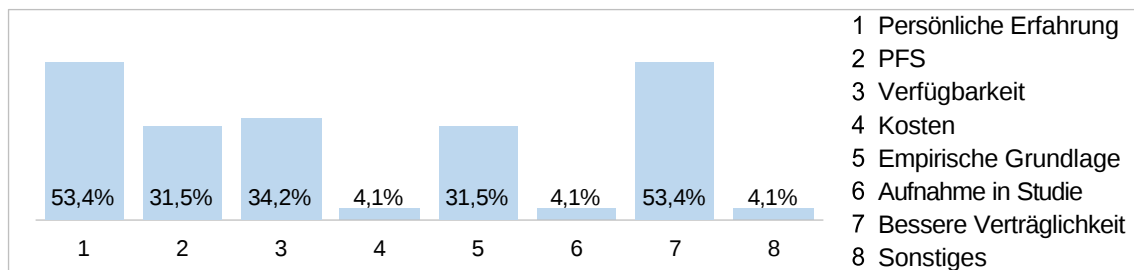


Abbildung 16: Gründe für Therapiewahl Patientin 14

4.2.3. Patient*innenfälle der Zweitlinientherapie (F1, F3, F5, F7, F12, F13)

Fall 1 (F1)

In diesem Fall hat der Patient (G1/G2, Ki-67 < 5 %) Komorbiditäten und einen Progress unter einer SSA-Therapie. Die Frage nach der Zweitlinientherapie haben insgesamt 89 Teilnehmende beantwortet. Bei mehr als der Hälfte fiel die Wahl auf die PRRT (61,8 %, n=55), nachfolgend auf die zielgerichtete Molekulartherapie (18,0 %, n=16). Erst an dritter Position wurde eine Chemotherapie (12,4 %, n=11) in Betracht gezogen. 7,9 % (n=7) nutzten die Möglichkeit, eigene Vorschläge unter „Sonstiges“ zu erfassen. Hierunter fielen unter anderem eine SSA-Therapie, eine Resektion trotz der Angabe der Inoperabilität und eine Kontrolle (Abb. 17).

Begründet wurde diese Entscheidung überwiegend mit der persönlichen Erfahrung (65,9 %, n=56), gleichauf mit der besseren Verträglichkeit (65,9 %, n=56). Es folgte das längere progressionsfreie Überleben (50,6 %, n=43). Die Verfügbarkeit (36,5 %, n=31) und die Kohärenz mit der Leitlinie (35,3 %, n=30) spielten bei der Therapiewahl ebenfalls eine Rolle. Die Aufnahme in eine Studie (11,8 %, n=10) und die Kosten (10,6 %, n=9) konnten im Vergleich zu den anderen Fällen höhere Prozentwerte erreichen, sich aber

nicht durchsetzen. Die Wahl fiel bei 3,5 % (n=3) auf „Sonstiges“, mit Nennung der Komorbidität, dem Patientenwunsch und dem Tumorboardbeschluss als Kriterium zur Therapieentscheidung (Abb. 18).

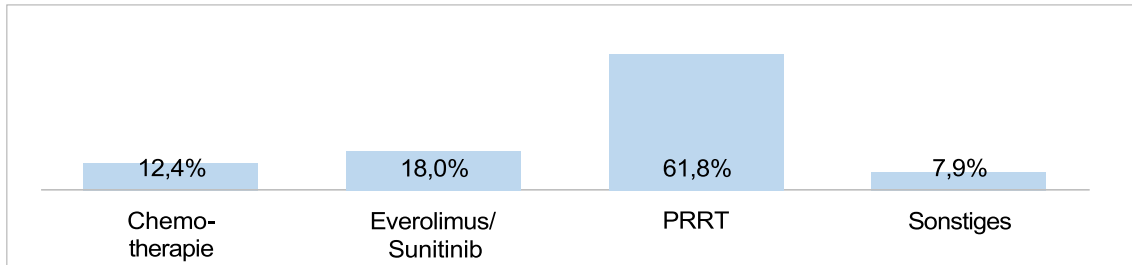


Abbildung 17: Therapiewahl Patient 1

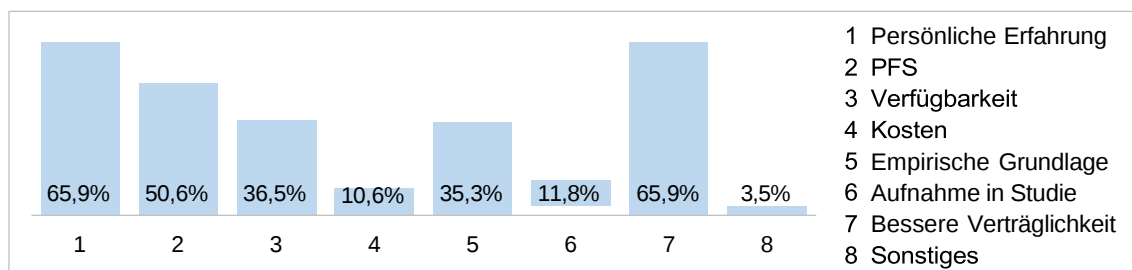


Abbildung 18: Gründe für Therapiewahl Patient 1

Fall 3 (F3)

Bei diesem Fall hat der Patient (G2, Ki-67 8 %, metastasiert) nach 12 Monaten einen Progress unter SSA-Therapie. Von den insgesamt 82 Teilnehmenden entschied sich ein größerer Teil weiterhin für die PRRT (43,9 %, n=36) als Zweitlinientherapie, während 31,7 % (n=26) eine Chemotherapie wählten. Dies stellt eine Zunahme im Vergleich zu Fall 1 dar. Die zielgerichtete Therapie wählten 17,1 % (n=14). Eine Minderheit hätte die SSA-Therapie (4,9 %, n=4) fortgesetzt. Unter „Sonstiges“ (2,4 %, n=2) blieb die Entscheidung einmalig zwischen einer PRRT/Everolimus und einer Chemotherapie offen. Eine andere Person hätte den Tumor vor einer Therapieentscheidung erneut punktiert (Abb. 19).

Die persönliche Erfahrung (57,3 %, n=47) ist erneut die meistgewählte Antwort. Es folgen das längere progressionsfreie Überleben (47,6 %, n=39), die bessere Verträglichkeit (43,9 %, n=36) und die Verfügbarkeit (34,1 %, n=28). Die Kosten (7,3 %, n=6) und die Aufnahme in eine Studie (6,1 %, n=5) wurden abermals am seltensten als Grund für die Therapiewahl angegeben. Eine Person nutzte den Freitext (1,2 %, n=1) und gab den Patientenwunsch als Grund für ihre Wahl an (Abb. 20).

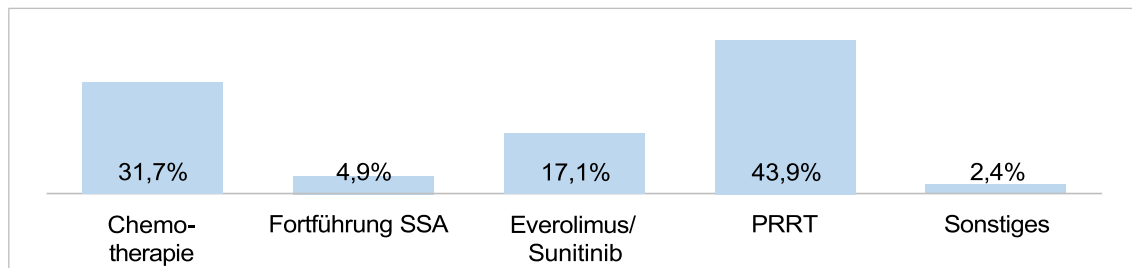


Abbildung 19: Therapiewahl Patient 3

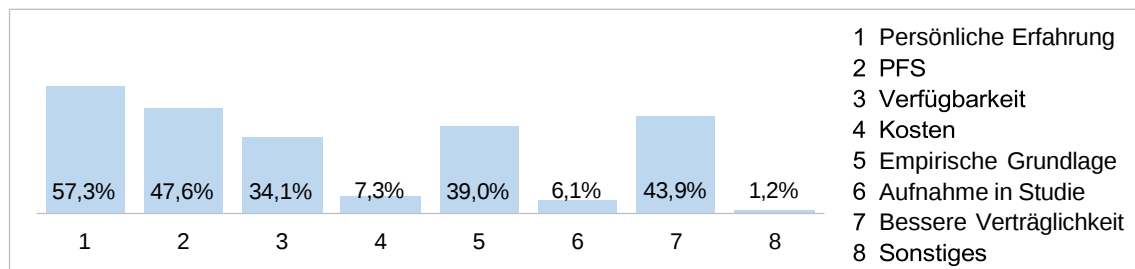


Abbildung 20: Gründe für Therapiewahl Patient 3

Fall 5 (F5)

Bei einer 80-jährigen Patientin (G1, Ki-67 1 %) wird ein Progress unter SSA-Therapie nach 3 Jahren mit neuen Lebermetastasen festgestellt. Die von den 80 Teilnehmenden meistgewählte Folgebehandlung ist die PRRT (55,7 %, n=44). Mit Abstand folgen die Optionen der lokoregionären Therapien (22,8 %, n=18) und die Fortführung der SSA-Therapie (15,2 %, n=12). Abgeschlagen als Behandlungsoption fanden sich die zielgerichtete Therapie (2,5 %, n=2) und die systemische Chemotherapie (1,3 %, n=1). Als zusätzliche Antwortmöglichkeiten gaben 2,5 % (n=2) eine Umstellung der SSA-Therapie zu Protokoll oder eine erneute Punktion des Tumors an (Abb. 21).

In diesem Zusammenhang nimmt die persönliche Erfahrung (68,8 %, n=55) den ersten Platz in der Therapieentscheidung ein, gefolgt von der besseren Verträglichkeit (62,5 %, n=50). Die Orientierung an der Leitlinie, längeres progressionsfreies Überleben und die Verfügbarkeit sind mit je 31,3 % (n=25), 30,0 % (n=24) und 28,8 % (n=23) fast gleichauf. Es zeigte sich erneut, dass die Aufnahme in eine Studie (6,3 %, n=5) und die Kosten (3,8 %, n=3) nur für wenige Teilnehmende ausschlaggebend war. Das Alter der Patientin war unter „Sonstiges“ für 5,0 % (n=4) ausschlaggebend (Abb. 22).

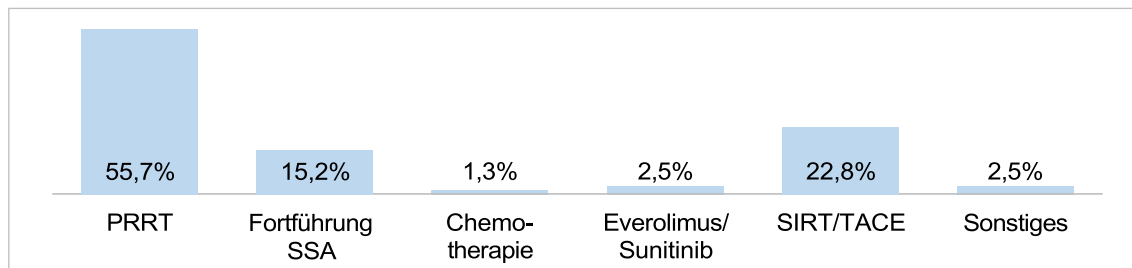


Abbildung 21: Therapiewahl Patientin 5

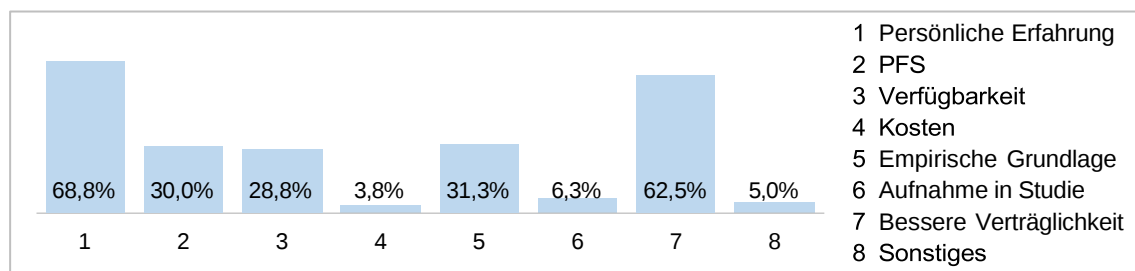


Abbildung 22: Gründe für Therapiewahl Patientin 5

Fall 7 (F7)

Bei einem Progress nach Behandlung mit einer primären Chemotherapie und diffuser Metastasierung (G2, Ki-67 15 %) entschieden sich von den 77 Teilnehmenden 49,4 % (n=38) für eine PRRT. Die systemische Chemotherapie sah ein Viertel der Teilnehmenden als angemessenes Verfahren an, wobei sich 20,8 % (n=16) für eine Therapie mit STZ/5-FU und 5,2 % (n=4) für Dacarbazin als Mittel der Wahl entschieden. Die zielgerichtete Molekulartherapie wurde von 19,5 % (n=15) vorgezogen. Für eine Therapie mit SSA (2,6 %, n=2) entschied sich ein geringer Prozentsatz, wohingegen ein chirurgisches Vorgehen von niemandem favorisiert wurde. Unter „Sonstiges“ (2,6 %, n=2) wurde der Hinweis notiert, dass eine SSTR-Bildgebung für eine Therapieentscheidung fehlen würde (Abb. 23).

Die persönliche Erfahrung ist mit 55,8 % (n=43) erneut das wichtigste Kriterium in der Entscheidungsfindung für die Therapie. Die Verträglichkeit scheint mit 45,5 % (n=35) weniger relevant zu sein als bei einem Progress unter SSA-Therapie. Den dritten Platz nehmen das längere progressionsfreie Überleben (35,1 %, n=27), gefolgt von der Verfügbarkeit (31,2 %, n=24) und der empirischen Grundlage (31,2 %, n=24) ein. Hierbei spielen die Kosten (7,8 %, n=6) und die Aufnahme in eine klinische Studie (5,2 %, n=4) eine untergeordnete Rolle. Als „Sonstiges“ (1,3 %, n=1) wurde der Ki-67-Index aufgeführt (Abb. 24).

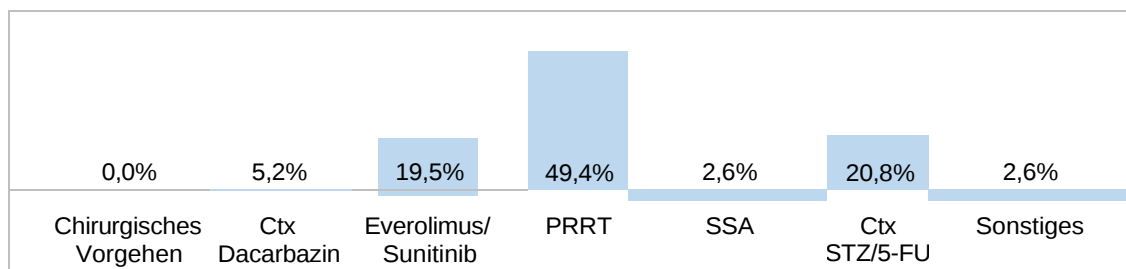


Abbildung 23: Therapiewahl Patientin 7

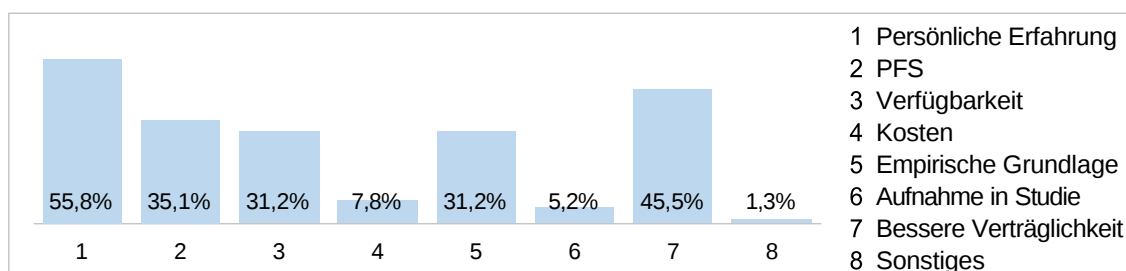


Abbildung 24: Gründe für Therapiewahl Patientin 7

Fall 12 (F12)

Der Patient (G2, Ki-67 20 %) weist eine auf die Leber begrenzte Metastasierung auf und erfährt einen Progress unter einer Chemotherapie. Es wählten mit 27 (37,0 %) der 73 Teilnehmenden über ein Drittel die PRRT. Die lokoregionäre Therapie konnte mit 27,4 % (n=20) eine Mehrheit überzeugen. Die Chemotherapie wurde insgesamt nur von 23,3 % (n=17) gewählt, wobei die Wahl mehrheitlich auf die Kombination mit TEM/CAP (23,3 %, n=17) fiel. Wenige Teilnehmende schlugen die Variante mit STZ/5-FU (2,7 %, n=2) als Alternative vor. 9,6 % (n=7) hinterlegten eigene Antworten, bei denen es sich hauptsächlich um Kombinationen der einzeln vorgeschlagenen Therapien handelte. Für zwei Personen würde eine SSA-Therapie als Option in Frage kommen (Abb. 25).

Es sind deutliche Ähnlichkeiten zu Fall 7 zu erkennen. Als am wichtigsten wird die persönliche Erfahrung (61,6 %, n=45) erachtet, während die Verträglichkeit (31,5 %, n=23) erneut im Vergleich zur SSA-Therapie an Relevanz verliert. Es folgen das längere progressionsfreie Überleben (41,1 %, n=30), die empirische Grundlage (37,0 %, n=27) und die Verfügbarkeit (28,8 %, n=21). Auf dem letzten Platz finden sich erneut die Kosten (6,8 %, n=5) und die Aufnahme in eine klinische Studie (5,5 %, n=4). Die Besserung der Symptome nannten unter „Sonstiges“ 4,1 % (n=3) als Begründung für ihre Entscheidung (Abb. 26).

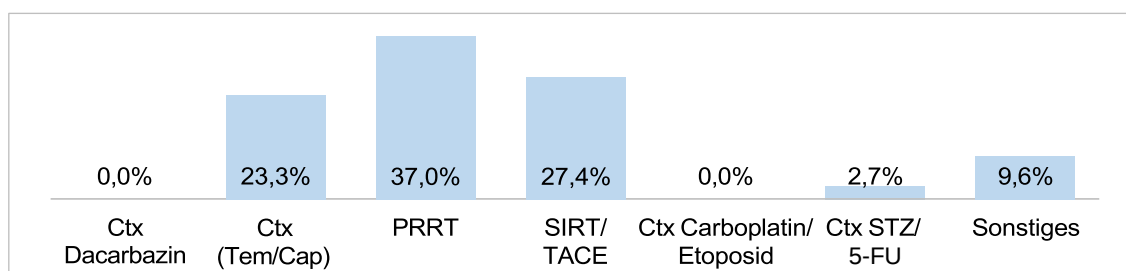


Abbildung 25: Therapiewahl Patient 12

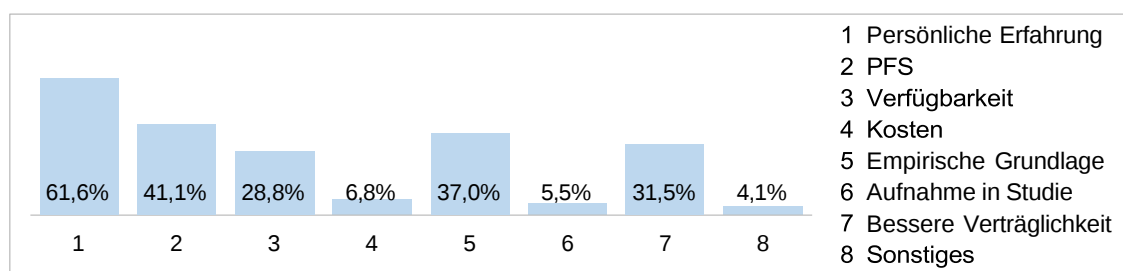


Abbildung 26: Gründe für Therapiewahl Patient 12

Fall 13 (F13)

In diesem klinischen Szenario wurde bei dem Patienten (G3, Ki-67 35 %) die eingeleitete Therapie mit TEM/CAP aufgrund therapiespezifischer Nebenwirkungen und auf Patientenwunsch unterbrochen. Jetzt zeigt sich ein Tumorprogress. In Anbetracht dieser Informationen unterstützten von den 73 Teilnehmenden 41,1 % (n=30) einen Wechsel zur PRRT. An zweiter Stelle fand sich ein Wechsel zur STZ/5-FU-Therapie (32,9 %, n=24) gefolgt von der platinhaltigen Therapie mit Carboplatin und Etoposid (19,2 %, n=14). Unter „Sonstiges“ (6,8 %, n=5) fand sich bei vier Personen die zusätzliche Antwort FOLFOX (Abkürzung aus den Medikamenten Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin) als Therapieoption. Eine Person würde die PRRT mit Sunitinib kombinieren (Abb. 27).

In diesem Zusammenhang verliert die persönliche Erfahrung (50,7 %, n=37) an Zuspruch, ist aber immer noch die am häufigsten gewählte Antwort. Es folgen die bessere Verträglichkeit (32,9 %, n=24), die empirische Grundlage (32,9 %, n=24) und die Verfügbarkeit (27,4 %, n=20). Dem längeren progressionsfreien Überleben (24,7 %, n=18) scheint hier weniger Bedeutung beigemessen worden zu sein. Die Kosten (4,1 %, n=3) und die Aufnahme in eine klinische Studie (2,7 %, n=2) rangierten auf dem letzten Platz. Als zusätzliche Begründung wurde der Patientenwunsch, die Proliferationsrate und das bessere Therapieansprechen aufgeführt („Sonstiges“ – 6,8 %, n=5) (Abb. 28).

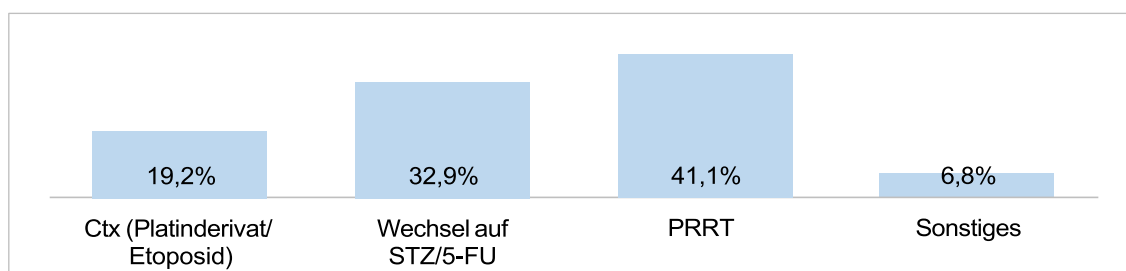


Abbildung 27: Therapiewahl Patient 13

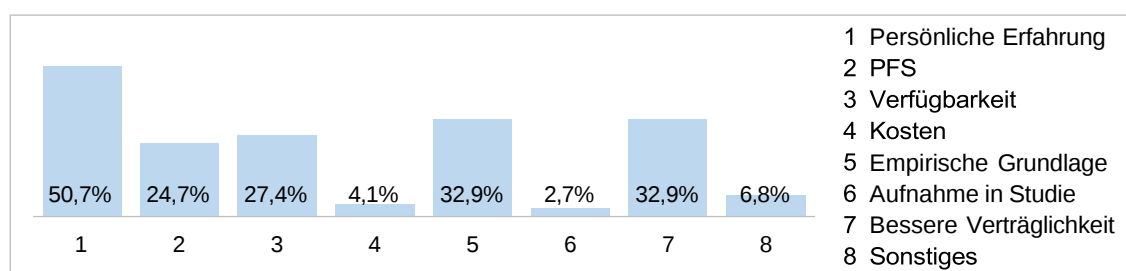


Abbildung 28: Gründe für Therapiewahl Patient 13

4.2.4. Patient*innenfälle der Drittlinientherapie (F4, F9)

Fall 4 (F4)

Bei dem vorgestellten Fall sollten sich die Teilnehmenden für eine Drittlinientherapie entscheiden. Es stellt sich eine Patientin vor, die nach einer durchgeführten SSA-Therapie und anschließender Chemotherapie vier Monate später einen erneuten Progress hat. Der Fall wurde von 81 Teilnehmenden bearbeitet.

38,3 % (n=31) entschlossen sich anhand der gegebenen Informationen für einen Therapiewechsel zu einer PRRT, noch vor einer Fortführung der Chemotherapie mit STZ/5-FU (27,2 %, n=22). Die zielgerichtete Molekulartherapie war für 11,1 % (n=9) und die alternative Chemotherapie mit TEM/CAP oder dem Alkylant Dacarbazin für 8,6 % (n=7) das Mittel der Wahl. Für 8,6 % (n=7) stellte die lokoregionäre Therapie eine weitere Option dar. 6,2 % (n=5) der Teilnehmenden gaben unter „Sonstiges“ an, dass die gegebenen Informationen nicht ausreichten oder die Therapieentscheidung von der Verträglichkeit abhängig ist (Abb. 29).

59,3 % (n=48) begründeten ihre Entscheidung mit der persönlichen Erfahrung, gefolgt von der besseren Verträglichkeit (44,4 %, n=36) und der Aussicht auf ein längeres progressionsfreies Überleben (40,7 %, n=33). Die Adhärenz an die Leitlinie (39,5 %, n=32) war für circa ein Drittel relevant bei der Therapieentscheidung, genauso wie die Verfügbarkeit (29,6 %, n=24). Die Kosten (8,6 %, n=7) und die Aufnahme in eine Studie (8,6 %, n=7) waren nur einem geringen Prozentsatz bei der Konzeption der Therapie wichtig. Eine Person vermerkte unter „Sonstiges“ (1,2 %, n=1) den Patientenwunsch (Abb. 30).

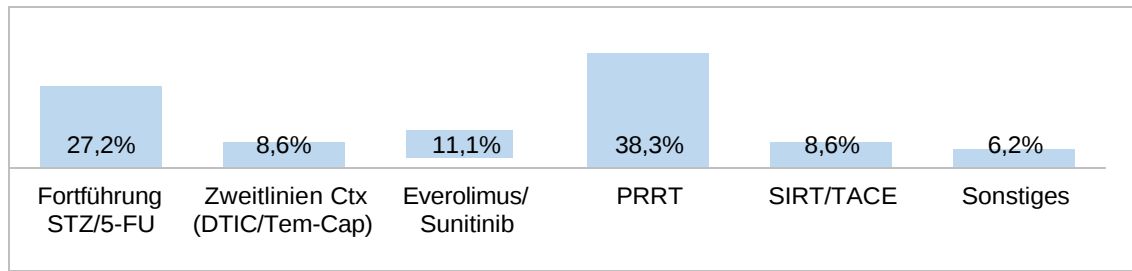


Abbildung 29: Therapiewahl Patientin 4

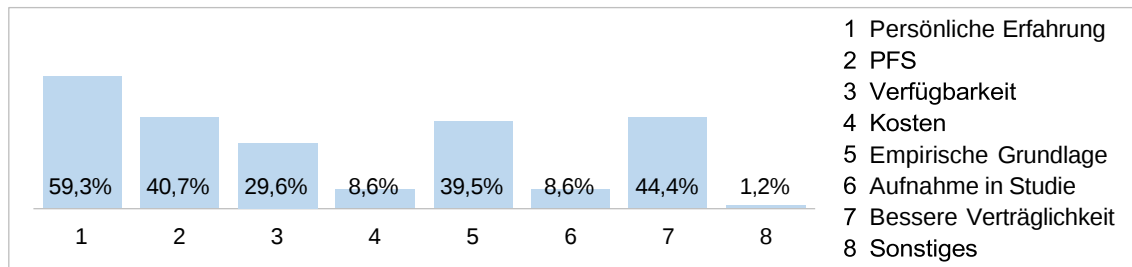


Abbildung 30: Gründe für Therapiewahl Patientin 4

Fall 9 (F9)

Bei diesem Patienten (G2, Ki-67 5 %) stand die Frage nach der Drittlinientherapie im Vordergrund. Er erhielt initial eine SSA-Therapie und als Zweitlinientherapie fiel die Entscheidung auf Wunsch des Patienten auf die Behandlung mit einer PRRT (4 Zyklen). Es kam nach einem Jahr zu einem Progress mit neuen Metastasen. Unter den 74 Teilnehmenden ist ein Trend in Richtung der Behandlung mit zielgerichteter Molekulartherapie (54,1 %, n=40) zu erkennen, wohingegen 37,8 % (n=28) eine Chemotherapie als erste Option ansahen. Ein kleiner Anteil betrachtete die Fortführung der PRRT (4,1 %, n=3) als Therapie der Wahl. Bei den zusätzlich angegebenen Antworten (4,1 %, n=3) fand sich zweimal der Wunsch nach einer erneuten Biopsie und einmal die Fortführung der PRRT unter der Voraussetzung einer hohen DOTATE-Aufnahme (Abb. 31).

Hier lässt sich ein eher homogenes Bild erkennen. Die persönliche Erfahrung (43,2 %, n=32) ist gleichauf mit der empirischen Grundlage (43,2 %, n=32) an erster Stelle. Das längere progressionsfreie Überleben (36,5 %, n=27) und die Verfügbarkeit (33,8 %, n=25) haben eine ähnlich hohe Gewichtung. Die Verträglichkeit ist mit 24,3 % (n=18) abgeschlagen. Die Kosten (8,1 %, n=6) und die Aufnahme in eine Studie (5,4 %, n=4) spielen erneut eine untergeordnete Rolle (Abb. 32).

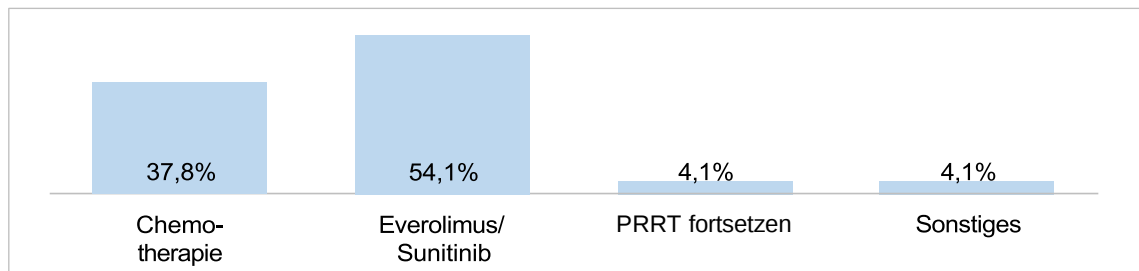


Abbildung 31: Therapiewahl Patient 9

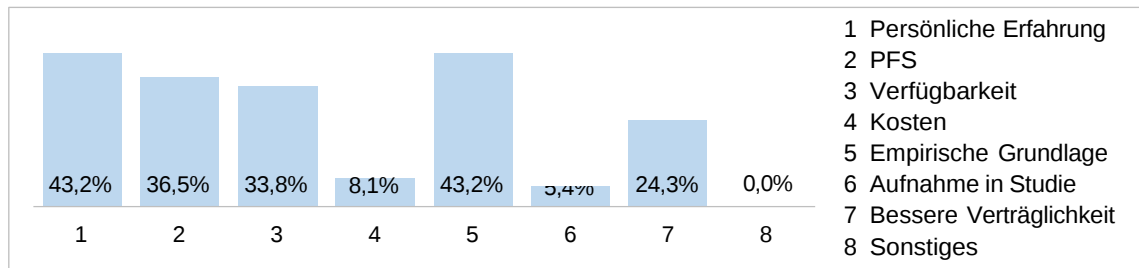


Abbildung 32: Gründe für Therapiewahl Patient 9

5. Diskussion

5.1. Material und Methoden

Die Ein- und Ausschlusskriterien haben sich als valide herausgestellt. Zum einen konnten Personen herausgefiltert werden, die keine panNET-Patient*innen behandeln. Zum anderen wurde durch die Eintragung ins NET-Register eine zumindest rudimentäre Auseinandersetzung mit dem Thema vorausgesetzt. Ein Nachteil der Konzeption ist die Abhängigkeit von der Antwort der Teilnehmenden. So repräsentiert die Studie weder alle Zentren für panNET noch alle Fachrichtungen im deutschsprachigen Raum. Die Menge der Teilnehmenden reflektiert nicht die Anzahl der Krankenhäuser. Es haben unter anderem verschiedene Kolleg*innen aus einem Haus mit unterschiedlichen Fachrichtungen an der Umfrage teilgenommen. Zusätzlich konnte mittels der Kontrollfälle 10 und 11 herausgearbeitet werden, dass Expert*innen auf dem Gebiet der panNET die Fragen beantwortet haben. Im Fall 11 haben sich fast alle Beteiligten zum chirurgischen Vorgehen im Sinne beider Leitlinien entschlossen (23,38), wobei im Kontrollfall 10 die Mehrheit mit dem chirurgischen Vorgehen die leitliniengerechte Therapie wählte. Eine Gruppe von 24 % wählte als Therapieoption die Watch&Wait Strategie aus. Laut der europäischen Leitlinie wird dies empfohlen, wenn keine Wachstumstendenz, eine niedrige Tumorlast und Ki-67 < 2 % besteht (38).

Die Fragestellungen der Studie sind kritisch zu betrachten. Von den Teilnehmenden wurde vereinzelt im freien Antwortbereich darauf hingewiesen, dass die gegebenen Informationen nicht ausreichend seien. Als Beispiele sind die fehlende Bildgebung, SSR-Expression und Patienteninformationen zu nennen. Die Kritik ist besonders beim fehlenden SSR-Status berechtigt - vor allem, da die deutsche Leitlinie empfiehlt, vor der Entscheidung zur PRRT die molekulare SSR-Bildgebung heranzuziehen (23). Bei der Gestaltung der Studie wurde aber bewusst ein prägnanter Fragentyp gewählt. Ziel war, hierbei die Antwortrate zu erhöhen, da zu viele Informationen oft als unübersichtlich empfunden werden. Jedoch ersetzt die Fragestellung nicht eine gründliche Anamnese und die Auflistung aller erfolgten Untersuchungen und Ergebnisse. Dieser Aspekt ist beim Betrachten der Auswertung zu berücksichtigen. Es standen nicht immer alle Antwortmöglichkeiten zur Auswahl, es bestand jedoch bei jeder Frage die Möglichkeit, Antworten im Freitext zu hinterlegen. Eine weitere Limitation der Arbeit ist, dass die Begründung der Therapiewahl nicht spezifisch für jede einzelne Therapie betrachtet wurde. Deswegen werden nur Trends beobachtet. Für eine spezifische Aussage zur Therapiewahl bei einer bestimmten Therapieform müssten die Ergebnisse separat erneut ausgewertet werden.

Die Zahl der Teilnehmenden ist in Relation zur niedrigen Inzidenz ausreichend und mit ähnlichen Studien vergleichbar (65).

5.1.1. Covid-19-Pandemie

Die Befragung fand während der Pandemie durch COVID-19 statt. Eine am Anfang der Pandemie und zum Zeitpunkt der Umfrage veröffentlichte Studie lässt vermuten, dass die Chemotherapie mit einem potenziell höheren Risiko einer schweren COVID-19-Infektion im Vergleich zur PRRT einhergehen könnte (66). Dass aufgrund dieser Bedenken die Nutzung der PRRT gestiegen ist, scheint unwahrscheinlich. Die PRRT ist ein hauptsächlich an Universitätskliniken durchgeführtes Procedere. Die Kliniken mussten ihre diagnostischen und therapeutischen Ressourcen aufgrund der Pandemie hingegen einschränken. In einer aktuelleren Studie konnte das höhere Risiko der Chemotherapie nicht bestätigt werden und es wird nicht empfohlen, sie aufgrund von COVID-19 zurückzuhalten (67). Die PRRT kann laut dieser Studie weiter genutzt werden und wird durch die gute Verträglichkeit noch vor der zielgerichteten Therapie favorisiert.

5.2. Allgemeine Fragen

Obwohl sich bei der Auswertung eine ausgeglichene Repräsentation der verschiedenen Fachrichtungen findet, ersetzt diese nicht den Entscheidungsprozess in einem interdisziplinären Tumorboard. Diese Anmerkung findet sich in beiden Leitlinien (23,38). Der Anteil verschiedener Mediziner*innengruppen an der Studie ist von vergleichbarer Größenordnung. So beträgt der Anteil an Nuklearmediziner*innen 25 % und der von Endokrinolog*innen und Onkolog*innen je 20 %. Dies minimiert eine mögliche Verzerrung des Studienergebnisses durch den medizinischen Hintergrund der Teilnehmer*innen. Die Mehrheit der Teilnehmenden verbringt zwischen 5-20 % ihrer Arbeitszeit mit der Behandlung des panNET. Mit einer Inzidenz von 0,2-0,4/100.000 handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild. Folglich spiegelt die Prozentzahl ein wirklichkeitsnahes Bild der Realität in der Klinik wider, auch bei Fokussierung auf die Betreuung des panNET.

5.3. Patient*innenfälle

Die optimale Therapie von GEP-NET ist durch eine steigende Prävalenz und eine im Verhältnis zur Inzidenz sinkenden Mortalität immer relevanter geworden. Die sinkende Mortalität liegt vor allem in den besseren Behandlungsmethoden begründet und daraus resultierenden längeren Überlebenszeiten. Die bestmöglichen Therapiealgorithmen sind

folglich unter Berücksichtigung der sozioökonomischen Faktoren ein bedeutsames Ziel in der Behandlung von panNET.

5.3.1. Erstlinientherapie

Laut Leitlinien sind für die initiale Therapieentscheidung eines fortgeschrittenen, metastasierten panNET zwischen SSA-Therapie und Chemotherapie der Ki-67-Index und die tumorassoziierten Symptome ausschlaggebend (23,38). Bei der Wahl der Erstlinientherapie in der Studie scheinen für die Teilnehmenden der Ki-67 ($< 10\%$), tumorspezifische Symptome und Tumorprogress ohne vorherige Therapie ebenfalls wichtige Kriterien in der Wahl der Therapie zu sein.

Unter der Voraussetzung, dass sich Patient*innen asymptomatisch und mit einem Ki-67 Index unter $< 10\%$ präsentieren, würde laut beiden Leitlinien der Konsens hin zur SSA-Therapie gehen (23,38). Die Ergebnisse der Studie zeigen eine eindeutige Übereinstimmung mit dieser Empfehlung. Wissenschaftlich konnte sowohl in der PROMID-Studie als auch in der CLARINET-Studie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter einer SSA-Therapie im Vergleich zu Kontrollgruppen festgestellt werden (39,40). Bei der Begründung der Therapiewahl lässt sich eine Tendenz in Richtung der Verträglichkeit, noch vor dem PFS, als ausschlaggebendes Kriterium erkennen. Diese Wahl deckt sich mit veröffentlichten Studien, in denen die moderaten Nebenwirkungen von SSA hervorgehoben werden (68,69). In einer Studie aus dem Jahr 2020 konnte die gute Verträglichkeit bestätigt werden, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhoe, abdominelle Schmerzen und eine Cholelithiasis waren (70).

Die Chemotherapie ist laut der Leitlinien bei einer Wachstumsdynamik innerhalb von sechs Monaten, Ki-67 $> 10\%$ oder hoher Tumorlast als Option zu empfehlen (23,38). Das Ziel ist es, eine (Teil-)Remission zu erreichen. Wurden den Teilnehmenden ähnliche Kriterien angeboten, wählte die Mehrheit die Chemotherapie als Therapieoption aus. Bei der Wahl der Medikamente wurde als Antwortmöglichkeit kein bestimmtes Schema vorgeschlagen. Zum einen gibt es das etablierte Schema mit Streptozotocin/5-Fluorouracil (STZ/5-FU), dessen Wirksamkeit in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (71,72), zum anderen wird eine alternative Chemotherapie, die Temozolomid/Capecitabin-Therapie (TEM/CAP) genutzt. In einer noch laufenden prospektiven Studie untersucht Kunz den Effekt von TEM/CAP bei panNET mit bisher vielversprechenden Ergebnissen (45). TEM/CAP konnte dort bislang ein verbessertes PFS und Gesamtüberleben im Vergleich zu TEM allein vorweisen. Ein weiterer Vorteil der Therapie mit TEM/CAP ist, im Gegensatz zu STZ/5-FU, die orale Verabreichung und

die offizielle Verfügbarkeit in Deutschland (23). In einer anderen Studie mit 30 Patient*innen konnte ebenso ein besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur STZ/5-FU-Therapie festgestellt werden (46). Als Nachteil ist hervorzuheben, dass die TEM/CAP-Therapie, im Gegensatz zur STZ/5-FU-Therapie, bisher von der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) für die Behandlung des panNET keine offizielle Zulassung erhalten hat. Entgegen der Empfehlung der Leitlinien haben sich 11,5 % der Teilnehmenden für die SSA-Therapie als Zweitlinientherapie entschieden. Dieses Vorgehen findet sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie bestätigt, wo Patient*innen mit einem KI-67-Index > 10 % von dem antiproliferativen Effekt der SSA-Therapie profitierten (73). Es bedarf jedoch weiterer Studien, um das Ergebnis zu festigen.

Betrachtet man die Begründungen hinsichtlich der Therapiewahl, scheint die Verträglichkeit im Gegensatz zur Therapie mit SSA weniger relevant. Dies könnte an der höheren Toxizität von Chemotherapeutika liegen.

Wenn der Tumor (G2, Ki-67 15 %) im Pankreasschwanz liegt und multiple Lebermetastasen vorliegen, entscheidet sich eine Mehrheit von 58 % konkordant zur Leitlinie weiterhin für die Chemotherapie. Erwähnenswert ist an dieser Stelle die zunehmende Erwägung einer Resektion in Verbindung mit einer Systemtherapie. Dieser Ansatz wird nicht in der aktuellen ESMO-/deutschen Leitlinie diskutiert. Vielmehr wird eine Tumorsektion trotz inoperabler Lebermetastasen in der Literatur kontrovers debattiert. Trotz möglicher Vorteile im Gesamtüberleben (74) sollte ein chirurgisches Vorgehen gesondert betrachtet und nur in speziellen Fällen in Erwägung gezogen werden (75).

Im Fallbeispiel, bei dem die klassische Chemotherapie von der Patientin abgelehnt wird und die SSA-Therapie keine offizielle Zulassung hat, wurde mit über 70 % die PRRT mit überwiegender Mehrheit ausgewählt. Diese Entscheidung ist bemerkenswert, da es bisher keine veröffentlichten Daten gibt, die den Gebrauch einer PRRT in der Erstlinientherapie von panNET empfehlen. Sowohl in der deutschen als auch in der europäischen Leitlinie gibt es die Empfehlung, eine PRRT nicht als Erstlinientherapie einzusetzen (23,38). Die Datenlage zur Effektivität der PRRT repräsentiert bisher hauptsächlich die NETTER-1-Studie (55). Dort waren jedoch ein Tumorprogress und die Vorbehandlung mit SSA eine Voraussetzung für die Teilnahme. Weiterhin wurden ausschließlich Patient*innen mit einem Dünndarm-NET behandelt. In der noch laufenden COMPETE- (76) und der OCCLURANDOM-Studie (77) werden die Sicherheit und Effektivität der PRRT im Vergleich zu Everolimus und Sunitinib getestet. In beiden Studien wird dies jedoch als Zweitlinientherapie durchgeführt.

Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der PRRT als Erstlinientherapie können aus der Studie von Baum gezogen werden (78). Dort wurden die Effektivität und das

Gesamtüberleben von Patient*innen mit NET unter der Behandlung mit PRRT untersucht. Ein Anteil von 119 der 1048 Patient*innen hatte noch keine vorherige Therapie erhalten. Die PRRT war somit die Erstlinientherapie. Die Patient*innen zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 55 Monaten und lagen damit über dem Durchschnitt von 51 Monaten. Aus der Studie lässt sich jedoch nicht herauslesen, wie viele Patient*innen an einem panNET erkrankt waren.

Zusammenfassend gibt es aktuell keine Studie zur PRRT als Erstlinientherapie spezifisch für das panNET. Das könnte in zukünftigen Studien einen Ansatz darstellen. Bei der Begründung der Therapie lässt sich ein positiver Trend in Richtung der Verträglichkeit erkennen. Dies spiegelt sich in einigen veröffentlichten Studien wider, wo die geringen Nebenwirkungen und die gute Verträglichkeit der Behandlung mit PRRT hervorgehoben werden (79,80). Trotzdem sind die seltenen Langzeitnebenwirkungen wie das myelodysplastische Syndrom (2,35 %) oder die akute Leukämie (1,1 %) zu berücksichtigen (81).

5.3.2. Zweitlinientherapie

Nach einem Progress unter einer SSA-Therapie wählte in allen drei Fallvarianten die Mehrheit eine PRRT, unabhängig von der Dauer der Remission unter SSA.

Überraschenderweise wird in diesem Fall erneut die PRRT zu einem früheren Zeitpunkt als empfohlen zur Behandlung herangezogen. Als Begründung kann ein Trend in Richtung der Verträglichkeit und der persönlichen Erfahrung beobachtet werden. Gemäß den Leitlinien wird sie aufgrund der eingeschränkten Datenlage erst zu einem späteren Zeitpunkt befürwortet. Der Chemotherapie und der zielgerichteten Molekulartherapie sollte der Vorzug gegeben werden. (23,38)

Die Reihenfolge SSA-PRRT wurde bisher noch nicht für die panNET untersucht. Jedoch ist es eine häufig genutzte Therapiewahl bei einem Dünndarm-NET. Dies wurde in der oben angesprochenen NETTER-Studie nachgewiesen (55) und in einem klinischen Review aus den USA bestätigt (82). Die Chemotherapie und die zielgerichtete Molekulartherapie wurden trotz bevorzugter Empfehlungen der Leitlinien seltener gewählt. Die zurückhaltende Wahl von Everolimus und Sunitinib spiegelt nicht die Datenlage für diese Medikamentengruppe wider. Sowohl in der RADIANT-3-Studie mit Everolimus als auch in einer Sunitinib-Studie konnten für beide Medikamente als Zweitlinientherapie überzeugende Ergebnisse geliefert werden (48,52). Für Everolimus konnte ein längeres progressionsfreies Überleben von 11 Monaten (versus 4,6 Monate in der Kontrollgruppe) festgestellt werden (52). Sunitinib verbesserte nachweislich das

progressionsfreie Überleben (11 Monate versus 5,5 Monate in der Kontrollgruppe), das Gesamtüberleben und die Ansprechrate (48).

Bei einem Progress bei Patient*innen mit einem hochproliferierenden G2-panNET nach einer Chemotherapie (STZ/5-FU oder TEM/CAP) war die meistgewählte Antwort wiederholt die PRRT. Diese Ergebnisse entsprechen nur bedingt den Empfehlungen der Leitlinien. Wie bereits erwähnt, sollte laut der europäischen Leitlinie wegen der fehlenden Datenlage bezüglich der Behandlung mit PRRT bei panNET präferiert auf bewährte Therapien zurückgegriffen werden (38). Entsprechend der deutschen Leitlinie kann nach Versagen anderer medikamentöser Therapien, wie Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie, die PRRT als Option angeboten werden (23). Aus klinischer Sicht ist der gewählte Ansatz der Teilnehmenden jedoch nachvollziehbar. Die Chemotherapie wird mit dem Ziel der Remission bevorzugt bei Tumoren mit hoher Tumorlast (Ki-67 > 10 %) und tumorspezifischen Symptomen eingesetzt. Daraus folgend ist die gewünschte Behandlungsantwort nach einem Progress eine wichtige Erwägung bei der Wahl der Therapie (83). Während die PRRT Ansprechraten von bis zu 39 % in Studien nachweisen kann (57–59), kann die zielgerichtete Molekulartherapie zwar das progressionsfreie Überleben verlängern, bietet sich demgegenüber mit Ansprechraten von 2 % (53) aber weniger für Teilremissionen als Ziel an. Vielmehr ist das Ziel dieser Therapie die Krankheitsstabilisierung.

Als Alternative zur PRRT wurde ebenfalls ein Wechsel im Chemotherapieregime angesehen, noch vor der Nutzung der zielgerichteten Molekulartherapie. Neben den schon vorgestellten Wahlmöglichkeiten wird an dieser Stelle zusätzlich Dacarbazin in Betracht gezogen. Bei stark vorbehandelten Patient*innen konnte es ein medianes PFS von 10 Monaten erreichen (84). In einer kleinen Studie mit 28 Patient*innen konnte kein Unterschied in der Sequenzierung von STZ/5-FU und Dacarbazin (und umgekehrt) festgestellt werden (85). Obwohl die Sequenz STZ/5-FU auf TEM/CAP ausgewählt wurde, kann sie aufgrund fehlender Datenlage nicht empfohlen werden. Ein Wechsel der Chemotherapie scheint im Hinblick auf das gewünschte Therapieziel (Teilremission) wahrscheinlich sinnvoll zu sein.

Bei einem G3-Tumor entschied sich die Mehrheit für die PRRT als Therapieoption.

Laut der deutschen Leitlinie gibt es bisher auf Grund fehlender Datenlage noch kein standardisiertes Therapieregime für NET G3. Begründet wird diese Aussage mit der neuen Terminologie, woraus noch eine schwierige Zuordnung zu NET oder NEC resultiert. Außerdem gebe es bisher nur kleine retrospektive Studien und eine Validierung an größeren Kollektiven stehe noch aus. (23) In einer kleinen Studie mit 28 Teilnehmenden konnte die PRRT nach einer Chemotherapie ein medianes Überleben von 9 Monaten aufweisen (86). Die zusätzlich vorgeschlagene Wahl von

FOLFOX ist laut der Leitlinie ebenfalls möglich und wird in einer Forschungsstudie aus der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *Endocrine-Related Center* vorgeschlagen (87). Die ebenfalls gewählte Platintherapie hat laut dieser Studie einen limitierten Nutzen bei NET G3 und sollte eher Anwendung bei NEC G3 finden, da eine höhere objektive Ansprechrate zu erwarten ist (87). Es finden sich noch zwei weitere laufende Studien mit ausstehenden Ergebnissen. Zum einen eine Studie zur Zweitlinientherapie mit Everolimus bei NET G3/NEC G3 (88) und zum anderen eine gerade gestartete Phase-II-Studie, die die Bewertung der Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors Cabozantinib bei Patient*innen mit NEN G3 untersucht (89).

Begründet wurde die Wahl der Teilnehmenden hauptsächlich mit der persönlichen Erfahrung. Diese Entscheidung deutet darauf hin, dass die Datenlage und die Empfehlung der Leitlinien bezüglich der NET-G3-Therapie nicht ausreichend sind.

5.3.3. Drittlinientherapie

Bei der Drittlinientherapie wurden zwei verschiedene Szenarien präsentiert. Einerseits bestand die vorherige Therapie aus der Sequenz SSA-Chemotherapie, andererseits auf Patientenwunsch aus dem Algorithmus SSA-PRRT (vier Zyklen).

Bei der SSA-Chemotherapie-Sequenz entschied sich mit über einem Drittel die Mehrheit für die PRRT als dritte Therapieoption, noch vor der Wiederaufnahme der STZ/5-FU-Therapie. Die zielgerichtete Therapie hat eher eine untergeordnete Rolle gespielt. Diese Entscheidung deckt sich mit den Vorschlägen der beiden Leitlinien. Laut der europäischen und der deutschen Leitlinie soll die PRRT aufgrund der aktuellen Datenlage erst nach dem Versagen anderer Therapien angewendet werden (23,38). Angesichts der fehlenden evidenzbasierten Studien könne jedoch weder der einen noch der anderen Therapie Vorzug gegeben werden.

Im zweiten Fall (SSA-PRRT) favorisierte über die Hälfte die Nutzung einer zielgerichteten Therapie (Everolimus/Sunitinib), noch vor der Chemotherapie. Dieser Ansatz ist überraschend, da er laut der europäischen Leitlinie eher bei einem Dünndarm-NET Anwendung findet (38). In der noch laufenden randomisierten SEQTOR-Studie wird die Auswirkung auf das PFS bezüglich der Sequenz von Chemotherapie-Everolimus versus Everolimus-Chemotherapie bei fortgeschrittenen panNET untersucht – mit noch ausstehenden Ergebnissen (90). Allerdings erfolgt die initiale Gabe als Erstlinientherapie und nicht nach einem Progress unter der Sequenz SSA-PRRT. Es ist demnach fraglich, inwiefern dieses Vorgehen auf die beschriebene Situation angewendet werden kann. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Reihenfolge bei der Drittlinientherapie nicht abschließend festgelegt werden kann und weitere Studien erforderlich sind. In

diesem Fall wird in der Studie deutlich, dass vor allem auf die persönliche Erfahrung und die Verträglichkeit einzelner Therapien vertraut wird.

In Zusammenschau aller Therapielinien wird ersichtlich, dass die optimale Sequenzierung für die Behandlung der NET, spezifisch der panNET, noch zu bestimmen ist und weitere Studien nötig sind. Zu diesem Ergebnis kamen auch zwei multizentrische Studien, in denen die Sequenzierung der Therapie der gut-differenzierten neuroendokrinen Tumore untersucht wurde. Die italienische ELIOS-Gruppe untersuchte verschiedene Therapiealgorithmen zur Zweitlinientherapie nach SSA-Therapie (91). Das Ergebnis zeigte, dass alle eine ähnliche Wirksamkeit hatten. Aufgrund der besseren Verträglichkeit ergaben sich geringe Vorteile für die SSA-PRRT-Sequenz. Darüber hinaus konnte in der Schweizer NET-Register-Studie kein klares Muster zugunsten einer Sequenz herausgearbeitet werden (92).

Als Ergebnis dieser Arbeit wird basierend auf der Auswertung in Abb. 33 und 34 ein erster alternativer Behandlungspfad vorgeschlagen, der die Therapieentscheidungen der Ärzt*innen berücksichtigt. Wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervorgeht, findet die PRRT im alternativen Behandlungspfad eine frühere Anwendung, wohingegen die zielgerichtete Molekulartherapie erst in späteren Therapielinien zum Einsatz kommt.

Es werden für jeden Differenzierungsgrad zwei Alternativen vorgestellt, zum einen die Nutzung von PRRT vor der Chemotherapie, zum anderen die Verwendung nach der Chemotherapie (s. Abb. 33/34). Zur abschließenden Klärung des richtigen Therapiealgorithmus sind weitere Studien mit dem Fokus auf die Rolle der PRRT aus verschiedenen europäischen Behandlungszentren notwendig.

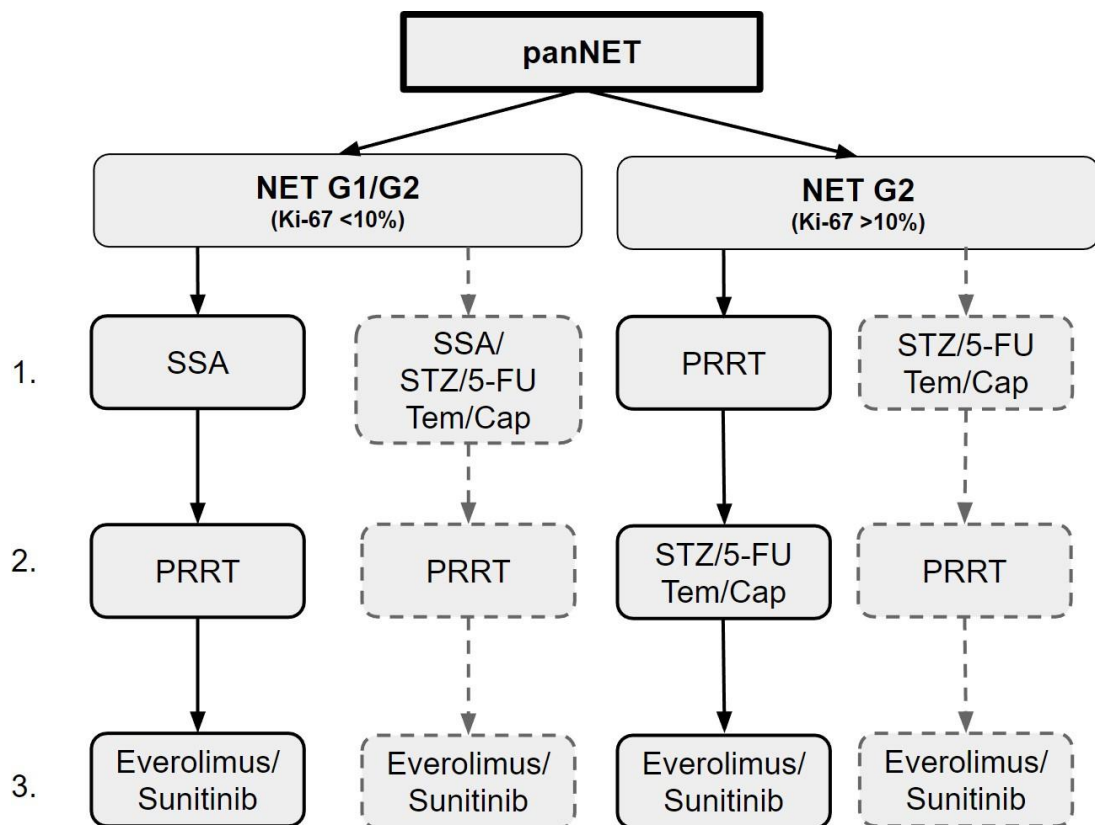


Abbildung 33: Alternative Behandlungsalgorithmen bei panNET G1/G2, Ki-67 < 10 % (links) und panNET G2 Ki-67 > 10 % (rechts), schwarze Linie zeigt Nutzung PRRT vor Chemotherapie und/oder Everolimus/Sunitinib, grau-gestrichelte Linie zeigt Nutzung PRRT nach Chemotherapie und/oder SSA (modifiziert nach (23,38,83)).

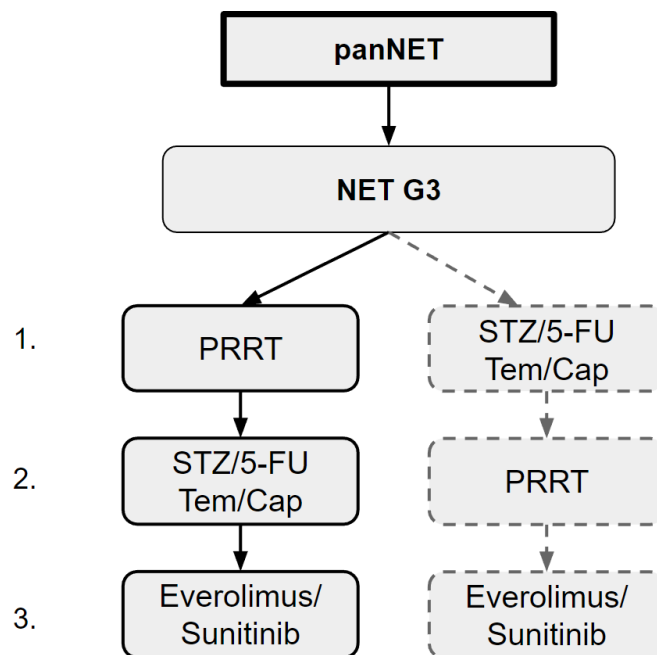


Abbildung 34: Alternative Behandlungsalgorithmen bei panNET G3, schwarze Linie zeigt Nutzung PRRT vor Chemotherapie und/oder Everolimus/Sunitinib, grau-gestrichelte Linie zeigt Nutzung PRRT nach Chemotherapie und/oder SSA (modifiziert nach (23,38,83)).

6. Zusammenfassung

Mithilfe des Fragebogens kann ein erster Einblick in die praktische Therapieentscheidung von Ärzt*innen bei fortgeschrittenen oder metastasierten panNET gegeben werden. Die Teilnehmenden stimmen mit den Leitlinien überein, es bestehen jedoch auch Abweichungen.

Besonders hervorzuheben ist, dass die PRRT als Therapieform relevanter scheint als gedacht. In der Zweitlinientherapie war sie bei allen Fällen die am häufigsten gewählte Therapie. Obwohl randomisierte und prospektive Studien zur Sequenzierung der PRRT aktuell ausstehend sind, konnte anhand dieser Arbeit gezeigt werden, dass sie im Algorithmus doch früher und häufiger zur praktischen Anwendung kommt. Einige Übersichtsarbeiten kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass der Stellenwert der PRRT überdacht und in weiteren Studien hinterfragt werden sollte. Sie sehen die PRRT tendenziell früher in der Nutzung unter Berücksichtigung anderer therapeutischer Optionen (93–95).

Die SSA-Therapie stellt sich bei gewissen Kriterien als etablierte Erstlinientherapie dar. Es wird weiterhin deutlich, dass man sich häufiger am Dünndarm-NET Therapiealgorithmus orientiert. Aufgrund fehlender vergleichender Daten sollte zukünftig die Anwendbarkeit auf panNET in weiteren Studien überprüft werden. Einen interessanten Ansatz bietet der Vorschlag aus der Elios-Studie, die Biologie des Tumors anstelle der Lokalisation in das Zentrum zu stellen (91). Die zielgerichtete Molekulartherapie war vor allem in späteren Therapielinien weniger vertreten als erwartet. Die Ursache ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich. Es kann nur vermutet werden, ob es an der eher niedrigen Ansprechrate und der dafür hohen Krankheitsstabilisierung liegt oder ob es andere Gründe gibt. Es muss jedoch allgemein berücksichtigt werden, dass Abweichungen von der Leitlinie bei neuroendokrinen Tumoren wahrscheinlicher sind, da evidenzbasierte Daten für klinische Situationen oft aufgrund der niedrigen Inzidenz fehlen.

Die Frage nach der Begründung für die frühe Wahl der PRRT konnte nur teilweise beantwortet werden. Zukünftig wäre es interessant, einen Fragebogen zu entwickeln, der sich auf die Gründe zur Therapieentscheidung der PRRT fokussiert. Darüber hinaus sollten zur weiteren Klärung der Rolle der PRRT in der Therapie des panNET weitere randomisiert-kontrollierte Studien zur Nutzung als Erst- und Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Ziel ist es, die Behandlung besser zu sequenzieren und somit das optimale Therapieergebnis für Patient*innen zu finden.

7. Thesen

1. Die Rolle der PRRT in der Behandlung des panNET wird in den aktuellen ESMO-/deutschen Leitlinie unterschätzt.
2. Die PRRT ist eine relevante und früh genutzte Therapieform bei der Behandlung des panNET in der klinischen Praxis.
3. Die molekulare Therapie findet in der Praxis seltener und später Anwendung als es die aktuelle Studienlage vermuten lässt.
4. Bei der Behandlung des panNET erfolgt die Orientierung an der Leitlinie zur Behandlung des Dünndarm-NET.
5. Die optimale Sequenzierung für die Behandlung des panNET ist durch weitere Studien zu bestimmen.

8. Literatur

1. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology - Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196–200.
2. Scoazec JY, Couvelard A. Classification des tumeurs neuroendocrines pancréatiques : nouveautés introduites par la classification OMS 2017 des tumeurs des organes endocrines et perspectives. *Ann Pathol*. Dezember 2017;37(6):444–56. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0242649817301694>
3. Yang M, Zeng L, Ke N wen, Tan C lu, Tian B le, Liu X bao u. a. World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution. *BMC Cancer*. 22. September 2020;20(1):906. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07356-5>
4. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. 2018;00(00):18.
5. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong SM u. a. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J Radiol*. 2019;20(1):5. <https://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2018.0040>
6. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y u. a. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1. Oktober 2017;3(10):1335. <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.0589>
7. Hess EP, Haas LR, Shah ND, Stroebe RJ, Denham CR, Swensen SJ. Trends in computed tomography utilization rates: a longitudinal practice-based study. *J Patient Saf*. März 2014;10(1):52–8.
8. Pelc NJ. Recent and Future Directions in CT Imaging. *Ann Biomed Eng*. Februar 2014;42(2):260–8. <http://link.springer.com/10.1007/s10439-014-0974-z>

9. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen MLF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer*. Mai 2013;49(8):1975–83. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804912010313>
10. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E u. a. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. Dezember 2016;97(12):1241–57. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568416302339>
11. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. Juni 2014;21(3):R153–63. <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/3/R153.xml>
12. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. 2016;18:5.
13. McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg*. 2014;3(4):18.
14. Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;6.
15. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes: *Neuroendocrine Tumor Epidemiology*. *Cancer*. 15. Februar 2015;121(4):589–97. <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29099>
16. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY u. a. Prognostic Score Predicting Survival After Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2008;247(3):11.
17. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. Oktober 2008;19(10):1727–33. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419401774>
18. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. 30. November 2017;50(6):537–45.

19. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract.* 26. Mai 2016;44(3):109–19. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.2016.1210474>
20. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S u. a. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1. September 1999;86(5):858–65.
21. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R u. a. Chromogranin A: Is It a Useful Marker of Neuroendocrine Tumors? *J Clin Oncol.* 20. Mai 2007;25(15):1967–73. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.10.1535>
22. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol.* September 2010;17(9):2427–43. <http://link.springer.com/10.1245/s10434-010-1006-3>
23. Authors, Collaborators: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. (Patientenvertretung), Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh) (Patientenvertretung), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V u. a. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore: AWMF-Reg. 021-27. *Z Für Gastroenterol.* Juni 2018;56(06):583–681.
24. Adrian TE, Uttenthal LO, Williams SJ, Bloom SR. Secretion of Pancreatic Polypeptide in Patients with Pancreatic Endocrine Tumors. *N Engl J Med.* 31. Juli 1986;315(5):287–91. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198607313150504>
25. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A u. a. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* Januar 2004;27(1):6–11. <http://link.springer.com/10.1007/BF03350903>
26. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:

Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–44. <https://www.karger.com/Article/FullText/471879>

27. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández–Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology*. Januar 2013;266(1):38–61. <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12112512>
28. Reubi JC. Somatostatin and Other Peptide Receptors as Tools for Tumor Diagnosis and Treatment. *Neuroendocrinology*. 2004;80(1):51–6.
29. Reubi J, Krenning E, Lamberts S, Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissues. *Steroid Biochem Mol Biol*. 20. Dezember 1990;37(6):1073–7.
30. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P u. a. Prospective Study of ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 20. Februar 2016;34(6):588–96. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.0987>
31. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P u. a. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. Juli 2011;150(1):75–82. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003960601100078X>
32. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF u. a. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 15. Februar 2009;115(4):741–51. <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.24065>
33. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R u. a. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. Januar 2014;15(1):e8–21. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513703620>
34. Pavel M, O’Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R u. a. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site.

35. Beger HG. Chirurgische Therapie benignen, prämaligener und niedrig maligner Tumoren des Pankreas: Standardresektion oder parenchymerhaltende, lokale Exstirpation. *Chir.* Juli 2016;87(7):579–84. <http://link.springer.com/10.1007/s00104-016-0159-4>
36. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg.* Dezember 2015;19(12):2273–82. <http://link.springer.com/10.1007/s11605-015-2931-z>
37. O'Toole D, Maire F, Ruzsiewicz P. Ablative therapies for liver metastases of digestive endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. Dezember 2003;463–8. <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/10/4/14713259.xml>
38. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A u. a. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Juli 2020;31(7):844–60. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420363948>
39. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M u. a. 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.* 1. Oktober 2009;27(28):4656–63. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.8510>
40. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E u. a. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 17. Juli 2014;371(3):224–33. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1316158>
41. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–Doxorubicin, Streptozocin–Fluorouracil, or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 20. Februar 1992;326(8):519–23. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199202203260804>
42. Fjällskog MLH, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Öberg KE, Eriksson BK. Treatment with Combined Streptozotocin and Liposomal Doxorubicin in Metastatic Endocrine Pancreatic Tumors.
43. Delaunoy Th, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P u. a. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-

differentiated pancreatic endocrine carcinoma. Eur J Cancer. März 2004;40(4):515–20. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804903009274>

44. Reher D, Fehrenbach U, Kayser A, Pape UF, Henes FO, Cremer B u. a. Localization Defines Streptozotocin/5-FU Response in Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology. 2022;112(6):595–605. <https://www.karger.com/Article/FullText/518895>
45. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ u. a. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). J Clin Oncol. 20. Mai 2018;36(15_suppl):4004–4004. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4004
46. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT u. a. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 15. Januar 2011;117(2):268–75. <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25425>
47. Chow LQM, Eckhardt SG. Sunitinib: From Rational Design to Clinical Efficacy. J Clin Oncol. 1. März 2007;25(7):884–96. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.3602>
48. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Catherine LB u. a. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011;13.
49. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N u. a. Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Oral Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Everolimus in Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 1. April 2008;26(10):1588–95. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.0988>
50. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniowski P u. a. Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. J Clin Oncol. 1. Januar 2010;28(1):69–76. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.2669>
51. Yao JC, Bohas CL, Cutsem EV, Capdevila J, Tomassetti P, Haas T u. a. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011;10.

52. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U u. a. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol.* 10. November 2016;34(32):3906–13.
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.0702>
53. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E u. a. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 5. März 2016;387(10022):968–77.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6063317/>
54. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D u. a. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Mai 2013;40(5):800–16. <http://link.springer.com/10.1007/s00259-012-2330-6>
55. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B u. a. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12. Januar 2017;376(2):125–35. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607427>
56. Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH u. a. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with ¹⁷⁷Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* September 2020;47(10):2372–82.
<http://link.springer.com/10.1007/s00259-020-04709-x>
57. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, Wolin EM, O'Dorisio TM, Ranganathan D u. a. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med.* Juni 2017;42(6):436–43. <https://journals.lww.com/00003072-201706000-00004>
58. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McEwan AJB, McMullen TPW. Efficacy of ¹⁷⁷Lu Peptide Receptor Radionuclide Therapy for the Treatment of Neuroendocrine Tumors: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* September 2019;44(9):719–27.
<https://journals.lww.com/10.1097/RLU.0000000000002646>

59. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW u. a. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 15. August 2017;23(16):4617–24. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/16/4617/80005/Long-Term-Efficacy-Survival-and-Safety-of-177Lu>
60. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
61. Nothacker M, Muche-Borowski C, Kopp IB. 20 Jahre ärztliche Leitlinien in Deutschland - was haben sie bewirkt? Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen. 2014;108(10):550–9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1865921714002293>
62. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J u. a. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. April 2011;64(4):383–94. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610003306>
63. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA u. a. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. J Clin Epidemiol. Juli 2013;66(7):726–35. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435613000541>
64. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y u. a. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. Juli 2013;66(7):719–25. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435612001382>
65. Brieau B, Coriat R. May we challenge the ENETS guidelines in pancreatic neuroendocrine neoplasms? A quiz for French experts. Dig Liver Dis. Juli 2017;49(7):809–19. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865817302669>
66. Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E, Alonso V, Marmol M, Castellano D u. a. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-

differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer*. Dezember 2013;13(1):427. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-427>

67. Ito T, Honma Y, Hijioka S, Kudo A, Fukutomi A, Nozaki A u. a. Phase II study of lanreotide autogel in Japanese patients with unresectable or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. *Invest New Drugs*. 1. August 2017;35(4):499–508. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0466-8>
68. On behalf of the CLARINET Investigators, Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Ćwikła JB, Sedláčková E u. a. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine*. Februar 2021;71(2):502–13. <http://link.springer.com/10.1007/s12020-020-02475-2>
69. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3–4):345–53. <https://www.karger.com/Article/FullText/439086>
70. Krug S, Boch M, Daniel H, Nimphius W, Müller D, Michl P u. a. Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms – Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLOS ONE*. 2015;15.
71. Merola E, Alonso Gordo T, Zhang P, Al-Toubah T, Pellè E, Kolasińska-Ćwikła A u. a. Somatostatin Analogs for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Any Benefit When Ki-67 Is ≥ 10 %? *The Oncologist*. 1. April 2021;26(4):294–301. <https://academic.oup.com/oncolo/article/26/4/294/6445591>
72. Bertani E, Fazio N, Botteri E, Chiappa A, Falconi M, Grana C u. a. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: Possible indications for a multimodal approach. *Surgery*. April 2014;155(4):607–14. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606013006430>
73. Bertani E, Fazio N, Radice D, Zardini C, Spinoglio G, Chiappa A u. a. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. *A*

propensity score survival evaluation. Eur J Surg Oncol EJSO. Februar 2017;43(2):372–9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316309003>

74. ITM Solucin GmbH. A Prospective, Randomised, Controlled, Open-label, Multicentre Phase III Study to Evaluate Efficacy and Safety of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With ¹⁷⁷Lu-Edotreotide Compared to Targeted Molecular Therapy With Everolimus in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor-positive (SSTR+), Neuroendocrine Tumours of Gastroenteric or Pancreatic Origin (GEP-NET). clinicaltrials.gov; 2021 Apr. Report No.: NCT03049189. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049189>
75. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. Antitumor Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lutetium -Octreotate Randomized vs Sunitinib in Unresectable Progressive Well-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Tumor: First Randomized Phase II. clinicaltrials.gov; 2018 Juli. Report No.: NCT02230176. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230176>
76. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, Mueller D, Prasad V u. a. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 30. März 2018;9(24):16932–50. <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.24524>
77. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW u. a. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 15. August 2017;23(16):4617–24. <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>
78. Martini C, Buxbaum S, Rodrigues M, Nilica B, Scarpa L, Holzner B u. a. Quality of Life in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Information from a Monitoring Program in Clinical Routine. *J Nucl Med*. Oktober 2018;59(10):1566–73. <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.204834>
79. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Januar 2015;42(1):5-19.

80. Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Oncol Pract.* August 2018;14(8):471–82. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00135>
81. Krug S, Damm M, Garbe J, König S, Schmitz RL, Michl P u. a. Finding the Appropriate Therapeutic Strategy in Patients with Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Guideline Recommendations Meet the Clinical Reality. *J Clin Med* . 7. Juli 2021 10(14):3023. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/14/3023>
82. Mueller D, Krug S, Majumder M, Rinke A, Gress TM. Low dose DTIC is effective and safe in pretreated patients with well differentiated neuroendocrine tumors. *BMC Cancer.* Dezember 2016;16(1):645.
<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2642-1>
83. Krug S, Boch M, Rexin P, Gress TM, Michl P, Rinke A. Impact of Therapy Sequence with Alkylating Agents and MGMT Status in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res.* 1. Mai 2017;37(5):2491–500.
<https://ar.iijournals.org/content/37/5/2491>
84. Thang SP, Lung MS, Kong G, Hofman MS, Callahan J, Michael M u. a. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Februar 2018;45(2):262–77.
<http://link.springer.com/10.1007/s00259-017-3821-2>
85. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G u. a. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* August 2015;22(4):657–64.
<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/22/4/657.xml>
86. AIO-Studien-gGmbH. EVINEC: Safety and Tolerability of Everolimus as second-line treatment in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma / neuroendocrine carcinoma G3 according to WHO 2010 and neuroendocrine tumor G3 - an investigator initiated Phase II study. Report No.: AIO-NET-0112.
87. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos. Randomized Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Everolimus Followed by Chemotherapy With Streptozotocin-Fluorouracilo (STZ-5FU) Upon Progression or the Reverse Sequence, in Advanced Progressive Pancreatic NETs (pNETs). clinicaltrials.gov;

88. Faggiano A, Di Maio S, Mocerino C, Ottaviano M, De Divitiis C, Guarnotta V u. a. Therapeutic sequences in patients with grade 1–2 neuroendocrine tumors (NET): an observational multicenter study from the ELIOS group. *Endocrine*. November 2019;66(2):417–24. <http://link.springer.com/10.1007/s12020-019-01894-0>
89. Kollar A, Bütikofer L, Ochsenbein A, Stettler C, Trepp R. Treatment sequence in patients with neuroendocrine tumours: a nationwide multicentre, observational analysis of the Swiss neuroendocrine tumour registry. *Swiss Med Wkly*. 15. Januar 2020; <https://doi.emh.ch/smw.2020.20176>
90. Hayes AR, Mak IYF, Evans N, Naik R, Crawford A, Khoo B u. a. Understanding the treatment algorithm of patients with metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution retrospective analysis comparing outcomes of chemotherapy, molecular targeted therapy and peptide receptor radionuclide therapy in 255 patients. *Neuroendocrinology*. 18. September 2020; <https://www.karger.com/Article/FullText/511662>
91. Raymond LM, Korzun T, Kardosh A, Kolbeck KJ, Pommier R, Mittra ES. The State of Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Its Sequencing among Current Therapeutic Options for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1086–98. <https://www.karger.com/Article/FullText/516015>
92. Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, Lamberti G, Argalia G, Fortunati E u. a. Radiolabeled Somatostatin Analogues for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Cancers*. Januar 2022;14(4):1055. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/4/1055>
93. Krug S, Garbe J, König S, Ungewiss H, Michl P, Rinke A u. a. Professional Assessment of the Impact of COVID-19 on Handling NET Patients. *J Clin Med*. 11. November 2020;9(11):3633. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3633>
94. Rodriguez-Freixinos V, Capdevila J, Pavel M, Thawer A, Baudin E, O'Toole D u. a. Practical recommendations for the management of patients with gastroenteropancreatic and thoracic (carcinoid) neuroendocrine neoplasms in the COVID-19 era. *Eur J Cancer*. Februar 2021;144:200–14. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920313745>

9. Anhang

Fragebogen

I. Allgemeine Fragen

1. In welchem medizinischen Setting arbeiten Sie hauptsächlich?

- Universitätsklinikum
- Nicht-universitäres Krankenhaus
- Facharztpraxis
- Sonstiges

2. Was ist Ihre klinische Spezialisierung?

- Onkologie
- Gastroenterologie
- Endokrinologie
- Chirurgie
- Nuklearmedizin
- Internist*in
- Sonstiges

3. Wie viele Patient*innen mit panNET behandeln Sie durchschnittlich pro Jahr?

- Gar keine
- 1 - 10
- 11 - 25
- 26 - 50
- Mehr als 50
- Sonstiges

4. Wie viel Zeit Ihrer Arbeit investieren Sie in die Diagnostik und Behandlung von Patient*innen mit panNET?

- Gar keine
- < 5 %
- 5-20 %
- 21-40 %
- > 40 %
- Sonstiges

II. Patient*innenfälle

Patient 1

5. Ein 65-jähriger Patient mit einem nicht funktionellen, aufgrund von Komorbiditäten (ECOG 1-2) nicht operablen NET des Pankreas (G1/G2, Ki-67 < 5 % und 68 Ga-PET/CT positiv) befindet sich bei Ihnen in Behandlung.

Welche Therapie würden Sie nach einem dokumentierten Tumorprogress unter Somatostatinanaloga empfehlen?

- Chemotherapie
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- PRRT
- Sonstiges

6. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 2

7. Eine 75-jährige asymptomatische Patientin mit einem NET des Pankreas und nicht resektablen multiplen bilobären Metastasen der Leber (G2, Ki-67 < 10 %) wird Ihnen zur Therapieeinleitung vorgestellt.

Welche Therapie würden Sie präferieren?

- SSA - Therapie
- Chemotherapie
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- Watch&Wait
- PRRT
- Resektion Primärtumor und lokoregionäre Therapie (TACE/SIRT)
- Sonstiges

8. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit

- Sonstiges

Patient 3

9. Ein 70-jähriger Patient mit einem nicht resektablen NET des Pankreas (G2, Ki-67 8 %, pulmonal und lymphogen metastasiert), hat für 12 Monate Somatostatinanaloga (SSA) erhalten. In der Verlaufskontrolle zeigt sich eine Krankheitsprogression mit einer Größenzunahme von 30 % nach RECIST Kriterien.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Chemotherapie
- Fortführung der SSA-Therapie
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- PRRT
- Sonstiges

10. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 4

11. Eine 70-jährige Patientin mit einem nicht resektablen NET des Pankreas und nicht resektablen multiplen Metastasen der Leber hat für 16 Monate eine SSA-Therapie und anschließend eine Chemotherapie mit STZ/5-FU erhalten. Nach 6 Zyklen war die Krankheit stabil, zeigte 4 Monate später ohne Therapie jedoch einen Tumorprogress.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Fortführung der STZ/5-FU-Therapie
- Zweitlinien-Chemotherapie (DTIC oder Tem/Cap)
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- PRRT
- Lokoregionäre Therapie (SIRT/TACE)
- Sonstiges

12. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit

- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 5

13. Eine 80-jährige Patientin mit einem nicht resektablen NET des Pankreas (G1, Ki-67 1 %) wird mit Somatostatinanaloga behandelt. Die Krankheit ist seit 3 Jahren unter der Behandlung stabil. Jetzt zeigen sich im Ga68-PET/CT neue Lebermetastasen.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- PRRT
- Fortführung der SSA-Therapie
- Systemische Chemotherapie
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- Lokoregionäre Therapie (SIRT/TACE)
- Sonstiges

14. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patient 6

15. Ein 75-jähriger Patient mit einem NET des Pankreas mit einer progredienten Wachstumsdynamik und symptomverursachenden Metastasen (G2, Ki-67 15 %) stellt sich bei Ihnen in der Sprechstunde vor.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- PRRT
- Chemotherapie
- Palliative Resektion
- Zielgerichtete Therapien (Everolimus/Sunitinib)
- SSA-Therapie
- Sonstiges

16. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit

- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 7

17. Eine 78-jährige Patientin mit Z.n. Primärresektion eines pankreatischen NET mit zusätzlichen hepatischen und pulmonalen Metastasen (G2, Ki-67 15 %) hat nach einer primären Chemotherapie mit Temozolomid und Capecitabin einen Tumorprogress.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Chirurgisches Vorgehen
- Chemotherapie mit Dacarbazin
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/ ~~Sunitinib~~)
- PRRT
- SSA-Therapie *
- Chemotherapie mit STZ/5-FU
- Sonstiges

Die mit Sternchen gekennzeichneten Therapien sind als „Off-Label-Use“ anzusehen. Die SSA-Therapie bezieht sich sowohl auf die Wirkstoffe Lanreotid als auch auf Octreotid.

18. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 8

19. Eine 65-jährige Patientin mit einem NET des Pankreas (Primärtumor im Pankreasschwanz) und multiplen bilobären Metastasen der Leber (G2, Ki-67 20 %) stellt sich bei Ihnen zur Zweitmeinung vor.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- SSA-Therapie *
- Chemotherapie (Tem/Cap oder STZ/5-FU)
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- PRRT
- Watch&Wait
- Chirurgischer Vorgehen ggf. in Kombination mit Systemtherapie
- Sonstiges

Die mit Sternchen gekennzeichneten Therapien sind als „Off-Label-Use“ anzusehen. Die SSA-Therapie bezieht sich sowohl auf die Wirkstoffe Lanreotid als auch auf Octreotid.

20. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patient 9

21. Ein 72-jähriger Patient mit einem panNET erhielt initial (G2, Ki-67 5 %) eine SSA-Therapie, worunter der Tumor jedoch progredient war. Auf Wunsch des Patienten wurde anschließend eine PRRT durchgeführt (4 Zyklen). Jedoch kam es auch hier nach einem Jahr zu einer Tumorprogression mit neuen Metastasen.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Chemotherapie
- Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
- PRRT fortsetzen
- Sonstiges

22. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patient 10

23. Ein 70-jähriger Patient mit einem pankreatischen NET (G1, Ki-67 1 %) von 3 cm Größe (Lage im Pankreaskopf) ist bei Ihnen in Behandlung. Der Tumor zeigt in bildgebenden Kontrollen über 6 Monate keine Wachstumstendenz. Im Ga68 PET/CT wurde eine Metastasierung ausgeschlossen.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- SSA-Therapie
- Chirurgisches Vorgehen Watch&Wait
- Sonstiges

24. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 11

25. Eine 40-jährige Patientin mit pankreatischen NET (G2, Ki-67 5 %, Primärtumor 32 mm groß) zeigt im weiteren Staging eine isolierte Lebermetastase von 40 mm im Segment VII.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Resektion Primärtumor und Lebermetastase Watch&Wait
- SSA-Therapie
- Chemotherapie (STZ/5-FU oder Tem/Cap)
- Neoadjuvantes Konzept mit PRRT und folgender Resektion
- Sonstiges

26. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Kurative Intention
- Sonstiges

Patient 12

27. Ein 55-jähriger Patient mit einem hepatisch metastasierten Pankreas-NET (G2, Ki-67 20 %) zeigt sich nach einer Streptozotocin-basierten Chemotherapie nach 12 Monaten progredient. Der Primärtumor wurde initial entfernt (Whipple-OP). Die hepatische Tumorlast beträgt 25 % und ist bilobär. Es bestehen tumorspezifische Symptome. Der SSTR-Status ist positiv.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Chemotherapie mit Dacarbazin Chemotherapie mit Temozolomid und Capecitabine
- PRRT
- Lokoregionäre Therapie (SIRT/ TACE)
- Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid
- Chemotherapie mit STZ/5-FU
- Sonstiges

28. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patient 13

29. Ein 60-jähriger Patient mit einem NET des Pankreas (G3, Ki-67 35 %, hepatisch und ossär metastasiert) ist bei Ihnen in Behandlung. Die eingeleitete Therapie mit Temozolomid und Capecitabine wurde wegen therapiespezifischer Nebenwirkungen und auf Patientenwunsch abgesetzt. Im kurzfristigen Staging nach 8 Wochen zeigt sich ein Tumorprogress.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

- Einleitung einer Therapie mit Platinderivat und Etoposid
- Wechsel der Therapie auf Streptozotocin und 5-FU
- PRRT (falls das Ga68 PET/CT überwiegend positiv ist)
- Sonstiges

30. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Patientin 14

31. Eine 60-jährige Patientin mit einem pankreatischen NET (G2 Ki-67 15 %, lymphogen lokal und hepatisch diffus metastasiert) lehnt eine klassische zytotoxische Chemotherapie ab. Es bestehen 2-fach erhöhte Transaminasen. Das Ga68 PET/CT zeigt eine positive SSTR-Expression.

Welche Therapie würden Sie empfehlen?

Zielgerichtete Therapie (Everolimus/Sunitinib)
 lokoregionäre Therapie (SIRT/TACE)
 PRRT
 SSA-Therapie *
 Sonstiges

Die mit Sternchen gekennzeichneten Therapien sind als „Off-Label-Use“ anzusehen. Die SSA-Therapie bezieht sich sowohl auf die Wirkstoffe Lanreotid als auch auf Octreotid.

32. Was sind die wichtigsten Gründe für Ihre Therapiewahl? (Mehrfachauswahl möglich)

- Persönliche Erfahrung
- Längeres progressionsfreies Überleben
- Verfügbarkeit
- Kosten
- Empirische Grundlage
- Möglichkeit der Aufnahme in eine klinische Studie
- Bessere Verträglichkeit
- Sonstiges

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Leipzig, 28.09.2024

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Leipzig, 28.09.2024

Ort, Datum

Unterschrift