

Expertendialog: Neuroendokrine Tumore der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems

Expert Dialogue: Neuroendocrine Tumours of the Lungs and Gastroenteropancreatic System

Autoren

D. Hörsch¹, Y. Sayeg², R. Bonnet², D. Kaemmerer³, N. Presselt⁴, R. P. Baum⁵

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291478>
 Pneumologie 2012; 66: 44–48
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dieter Hörsch
 Klinik für Innere Medizin,
 Gastroenterologie und
 Endokrinologie
 Zentrum für Neuroendokrine
 Tumoren Bad Berka – ENETS
 center of excellence
 Zentralklinik Bad Berka GmbH
 Robert-Koch-Allee 9
 99437 Bad Berka
 dieter.hoersch@zentralklinik.de
 www.zentralklinik-bad-berka.de
 www.neuroendokrin.de

Zusammenfassung



Hintergrund: Neuroendokrine Tumore der Lunge weisen eine deutlich ansteigende Inzidenz auf. Über Diagnose und Therapie dieser Tumoren existieren jedoch nur wenig gesicherte Informationen. Demgegenüber liegen deutlich mehr Daten für die neuroendokrinen Tumore des gastroenteropankreatischen Systems vor.

Methode: Dialog mit Fachexperten für neuroendokrine Tumore (NET) des gastroenteropankreatischen Systems und der Lunge am 25. und 26. Februar 2011 in Weimar, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den neuroendokrinen Tumoren der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems herauszustellen.

Ergebnisse: Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge weisen viele Gemeinsamkeiten, aber auch einige Unterschiede mit den gastroenteropankreatischen NET/gastroenteropankreatischen Tumoren auf. Gemeinsamkeiten bestehen vor allem in der Pathologie, der Diagnosestellung und der Therapie. Unterschiede bestehen in den Empfehlungen zur systemischen Therapie und der deutlich geringeren Inzidenz paraneoplastischer Syndrome. Das Somatostatinrezeptor-PET/CT mit Gallium-68 konjugierten Somatostatinanaloga und die Peptid-Rezeptor vermittelte Radiorrezeptortherapie sind innovative Verfahren für die neuroendokrinen Tumore der Lunge. An erster Stelle der Therapie steht jedoch die komplette kurative Resektion. Erste Ergebnisse von Studien mit molekularen Wirkstoffen wie Everolimus (Afinitor®) zeigen eine Wirksamkeit an.

Schlussfolgerungen: Es existieren deutliche Schnittmengen in der Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumore der Lunge und des gastroenteropankreatischen Systems. Weitere Studien sind geplant und notwendig, um die Datenlage zu verbessern. Ein Register zur Erfassung der neuroendokrinen Tumore der Lunge wäre sinnvoll.

Abstract



Background: Neuroendocrine tumours of the lung exhibit an increasing incidence and prevalence. However, data on the diagnosis of and therapy for these tumours are sparse compared to neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system.

Methods: The present article reflects a dialogue between experts on neuroendocrine tumors of the lung and the gastroenteropancreatic system held on February 25th and 26th in Weimar, Germany.

Results: Many similarities exist between neuroendocrine tumours of the lung and the gastroenteropancreatic system but there are also significant differences. Similarities exist mainly concerning pathology, diagnosis and therapy. Differences exist regarding the systemic therapy and the significantly lower incidence of paraneoplastic syndromes. Somatostatin receptor PET/CT with gallium-68 labelled somatostatin analogues and peptide receptor radiotherapy are innovative methods for the diagnosis of and therapy for neuroendocrine tumours of the lung. The first treatment option remains complete resection of the tumour. Small molecules like everolimus (Afinitor®) have been tested in clinical trials and have been shown to prolong progression-free survival.

Conclusions: Additional studies are necessary and efforts should be undertaken to establish a registry to increase data on methods suitable for the diagnosis of and therapy for neuroendocrine tumours of the lung.

Einleitung

Neuroendokrine Tumore der Lunge weisen eine stark ansteigende Inzidenz auf und konstituieren ein Viertel aller neuroendokrinen Tumore. Durch die zumeist gute Prognose der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge ergibt sich eine beträchtliche Prävalenz. Allerdings liegen zu der Diagnosefindung und stadiengerechten Therapie für die neuroendokrinen Tumore der Lunge deutlich weniger Daten vor als bei den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Um herauszufinden, welche Standards für Diagnose und Therapie der neuroendokrinen Tumore der Lunge in Analogie zu den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems postuliert werden können, fand vom 25. bis 26. Februar 2011 in Weimar unter dem Vorsitz von D. Hörsch (Bad Berka) und W. Eberhardt (Essen) ein interdisziplinäres Symposium und ein Expertendialog statt, dessen Ergebnisse wir hier in gekürzter Form wiedergeben.

Die Referenten des Symposiums sind im Text benannt und im Anhang aufgelistet.

Pathologie und Epidemiologie

Die neuroendokrinen Tumore der Lunge kommen in vier verschiedenen Entitäten vor. Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge werden von den typischen und atypischen Karzinoiden repräsentiert und zeigen ein eher langsames Wachstum mit einer guten Prognose. Dabei gelten die typischen Karzinoide mit ihrer sehr geringen Proliferationsrate und ihrem meist begrenzten Tumorstadium bei der Erstdiagnose als die neuroendokrinen Tumore der Lunge mit dem gutartigsten biologischen Verhalten. Die atypischen Karzinoide nehmen eine Zwischenstellung ein und können einen spindelzelligen Phänotyp aufweisen. Die Differenzierung erfolgt aufgrund der Mitosezahl pro mm^2 und ist daher am Biopsiematerial schwierig. Die typischen Karzinoide weisen eine Mitosezahl von kleiner $2/\text{mm}^2$ und keine Nekrosen auf, die atypischen haben eine Mitosenzahl von $2-10/\text{mm}^2$. Eine Besonderheit sind die multifokalen neuroendokrinen Tumorlets mit unklarem biologischen Verhalten, die in der Regel weder proliferieren noch metastasieren und als DIPNECH bezeichnet werden (diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia) [1]. Dagegen gelten die großzelligen neuroendokrinen Karzinome (LCNEC) und die kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLCL) als biologisch ungünstig mit einem sehr aggressiven Verhalten und einer schlechten Prognose [2].

In einem umfassenden norwegischen Register beträgt der Anteil der gut differenzierten neuroendokrinen Tumore (typische und atypische Karzinoide) 1% von allen Lungenkarzinomen [3]. In kleineren Registern in Deutschland (Berlin-Buch) beträgt die Inzidenz – gemessen an allen Lungenkarzinomen – 1,3%. Dabei besteht eine Präferenz für das weibliche Geschlecht. Die typischen Karzinoide wachsen häufiger zentral als peripher, bei atypischen ist das Gegenteil der Fall. Das mediane Alter der Erstdiagnose der gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge beträgt 63 Jahre und liegt damit in der gleichen Dekade wie die nicht neuroendokrinen Lungenkarzinome. Allerdings treten typische und atypische Karzinoide der Lunge häufiger in niedrigen Tumorstadien auf als die Lungenkarzinome. Wenn Rezidive auftreten, sind diese häufig in der Lunge, wobei hier unklar ist, ob es sich um Rezidive oder Zweitumoren handelt. Das 5-Jahres-Überleben von neuroendokrinen Tumoren der Lunge beträgt 90%, im



Abb. 1 Typisches Aussehen eines neuroendokrinen Karzinoms (typisches Karzinoid) endobronchial.

Stadium No 100% [4]. Von 200 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge betrug das 5- und 10-Jahres-Überleben 87% jeweils für typische Karzinoide, 56% und 35% für atypische Karzinoide, 27% und 9% für großzellige neuroendokrine Karzinome sowie 9% und 5% für kleinzellige neuroendokrine Karzinome [2]. In einem Register aus Berlin-Buch war das 5-Jahres-Überleben 88% für typische Karzinoide und 71% für atypische Karzinoide. Anhand einer sorgfältigen Nachuntersuchung von 1385 Operationspräparaten der Lunge in den Jahren 2002–2010 zeigten sich 70 neuroendokrine Karzinome als typische oder atypische Karzinoide der Lunge, was einer Inzidenz von 5% aller operierten Lungenkarzinome entspricht (N. Presselt, Bad Berka). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 80%, wobei der Anteil der Patienten im Stadium 1 73% betrug. Damit ist die Prognose von kurativ operierten Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren der Lunge exzellent, vor allem wenn man sie mit den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen vergleicht. Da flächendeckende Tumorregister in Deutschland nicht zur Verfügung stehen, können Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz nur geschätzt werden. Die Inzidenz könnte deutschlandweit somit zwischen 450 und 750 Patienten/Jahr liegen, die Prävalenz dürfte in Deutschland aufgrund des guten Langzeitüberlebens etwa 5000 Patienten betragen.

Um die neuroendokrinen Tumore der Lunge von nicht neuroendokrinen Lungenkarzinomen abzugrenzen, ist der Einsatz immunhistologischer Phänotypisierung unerlässlich. Wie bei den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems werden hierfür Chromogranin A (CgA), Synaptophysin (Syn) und CD56/NCAM) als Nachweis der neuroendokrinen Differenzierung und Ki-67 als Proliferationsmarker eingesetzt. Allerdings sollte beachtet werden, dass bei den neuroendokrinen Tumoren der Lunge die Mitoserate und nicht der Ki67-Index entscheidend für die Einteilung in typische oder atypische Karzinoide ist. Neuronenspezifische Enolase ist ein Marker für die schlecht differenzierten SCLC. Als Hormone werden in den neuroendokrinen Tumoren der Lunge vorzugsweise Calcitonin, Bombesin, Gastrin, Somatostatin und Serotonin exprimiert, seltener adrenocorticales Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon (GH), die zu funktionellen Syndromen führen können. Im Gegensatz zu den Karzinoiden mit Ursprung aus dem primitiven Mitteldarm haben Karzinoide des primitiven Vorderdarms, zu denen auch die Lungenkarzinoide gehören, im Allgemeinen einen niedrigeren Gehalt an Serotonin und verursachen daher üblicherweise kein Karzinoid-syndrom [5–7].

Wie bei den nicht neuroendokrinen Lungenkarzinomen kann der Nachweis des Transkriptionsfaktors TTF-1 (Thyroidaler Tran-

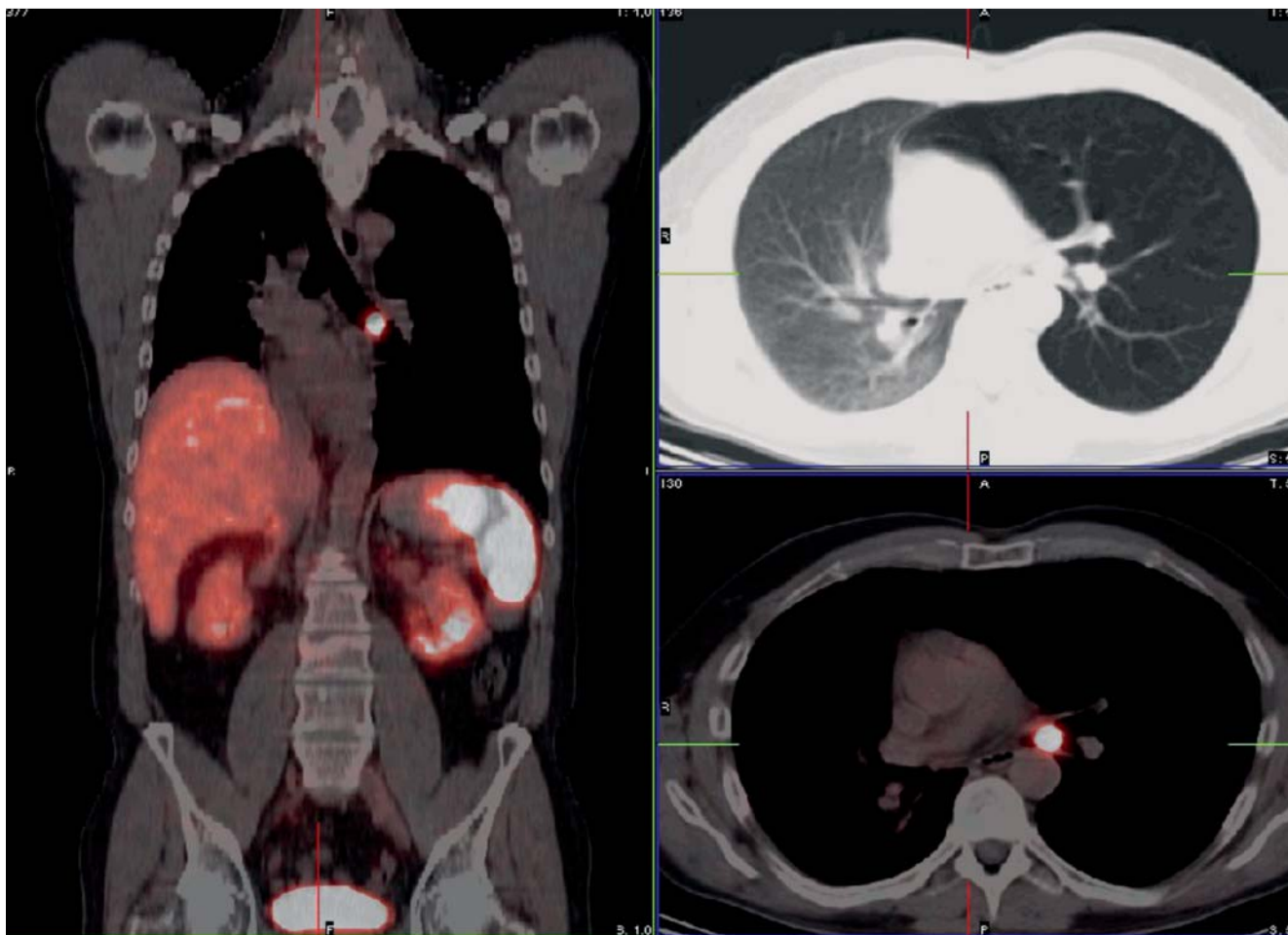


Abb.2 Gleicher neuroendokriner Tumor visualisiert in der Somatostatinrezeptor-PET/CT-Untersuchung mit 68-Gallium markierten DOTA-TOC. Solitärer zentral sitzender Tumor.

skriptionsfaktor-1) als Nachweis einer Abstammung der neuroendokrinen Tumore aus der Lunge benutzt werden, was besonders wichtig ist für die Abgrenzung der primären neuroendokrinen Tumore der Lunge gegenüber den nicht so seltenen Metastasen von neuroendokrinen Tumoren anderen Ursprungs. In der anschließenden Diskussion betonte M. Anlauf (Düsseldorf), dass sich die histopathologische Einteilung der verschiedenen Fachgesellschaften (ENETS, NANETS und UICC) zunehmend angleicht [1,8,9]. Herr Petersen (Jena) wies darauf hin, dass die neuroendokrine Differenzierung von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen mit neuroendokriner Differenzierung (NSCLC-ND) keine prognostische oder therapeutische Bedeutung impliziert.

Diagnose

Für die typischen und atypischen Karzinoide ist eine glatt begrenzte, gut vaskularisierte Raumforderung kennzeichnend, die bei der Biopsie eine erhebliche Blutungsgefahr darstellt (Abb. 1). Die bronchoskopische Diagnosestellung und das Staging können durch den endobronchialen Ultraschall mit Nadelbiopsie (EBUS-TBNA) ergänzt werden, der ein gutes Erfassen der mediastinalen Lymphknoten erlaubt und bei positivem Nachweis eine Mediastinoskopie beim Staging der Erkrankung erübrigt. Bei medizinisch bedingter Nichtoperabilität können die Karzinoide auch endoskopisch lokal entfernt werden, z. B. durch Kryo- oder

Laserablation, die auch kombiniert werden können. Bei einer Verschluss-Symptomatik kann auf diese Weise auch vor einer kurativen Operation eine Wiedereröffnung des entsprechenden Bronchus erreicht werden (K. Darwiche, Essen). In der Diskussion wurde herausgearbeitet, dass die bronchoskopische Diagnostik unverzichtbar ist.

Die Anforderungen an die radiologische Bildgebung folgt den gleichen Prinzipien wie bei den nicht neuroendokrinen Lungentumoren. D. Denecke aus Berlin stellte dar, dass als Hauptwerkzeug das CT mit Kontrastmittel eingesetzt wird, wobei die vielzeiligen CT-Geräte durch die schnelle Bildakquisition in der Lunge wesentliche Vorteile aufweisen. Für die Lungendiagnostik von neuroendokrinen Tumoren wird ein 16 Zeilengerät als minimaler Standard betrachtet. Die extrapulmonale radiologische Diagnostik folgt den Empfehlungen für andere Malignome, wobei hier auf eine schnelle Bildakquisition in der KM-Phase durch das schnelle Anfluten des Kontrastmittels in den gut vaskularisierten Raumforderungen zu achten ist.

Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumore der Lunge exprimieren Somatostatinrezeptoren, die man sich zur schnellen Übersicht der Tumorausbreitung mittels Szintigrafie und PET/CT zunutze machen kann. R. P. Baum aus Bad Berka führte aus, dass die Somatostatinrezeptor-PET/CT mit 68-Gallium konjugierten Somatostatinanaloga eventuell in Kombination mit dem 18-F FDG PET das umfassendste und schnellste Diagnoseverfahren für die neuroendokrinen Tumore der Lunge darstellen und eine

molekular-bildgebende Diagnostik erlauben. Auch für das Follow-Up sollte unabhängig von der Größe und Einteilung der neuroendokrinen Tumore der Lunge das Somatostatinrezeptor-PET/CT eingesetzt werden. Die PET/CT sollte – falls notwendig – sinnvoll mit anderen Schnittbildverfahren kombiniert werden. In der Regel sind die typischen Karzinoide im Gallium-68 Somatostatinrezeptor-PET/CT positiv (▶ **Abb. 2**), die atypischen Karzinoide hingegen im FGD PET/CT. Daher sollte vor der Diagnostik eine umfassende Histologie einschließlich des Proliferationsindex mit Ki-67 vorliegen. Um Patienten für eine SMS-PET/CT-Untersuchung zu präselektionieren, kann in den histologischen Präparaten eine Expression von Somatostatinrezeptor 2 und 5 Subtypen immunhistochemisch nachgewiesen werden [10]. Zur Therapieverlaufskontrolle sind die RECIST- und PERCIST-Kriterien sinnvoll.

In der Diskussion wurde herausgestellt, dass die Octreotidszintigrafie mit Indium-111 nicht sehr sensitiv für die neuroendokrinen Tumore der Lunge ist, hier sollte besser die Technetium-99 Somatostatinrezeptor-Szintigrafie eingesetzt werden, die aber auf jeden Fall mit einem SPECT kombiniert werden sollte [11–15].

Welche Biomarker können für die Verlaufsbeobachtung von neuroendokrinen Tumoren der Lunge verwendet werden? C. Spitzweg aus München stellte die infrage kommenden Biomarker vor. Für die neuroendokrinen Tumore der Lunge sind 3 Tumormarker sinnvoll, das Chromogranin A (CgA), das Serotonin bzw. seine Abbauprodukte und die neuronenspezifische Enolase (NSE). Weitere Marker können ACTH und Calcitonin sein.

Das Serotonin-Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist als Tumormarker weniger sinnvoll, da neuroendokrine Tumore der Lunge einen Mangel an Hydroxytryptophan Decarboxylase aufweisen. Die Neuronenspezifische Enolase ist vor allem wichtig für die Abgrenzung gegenüber dem SCLC. Sie ist allerdings durch starke Fluktuationen weniger gut als Verlaufsparameter geeignet [12, 13].

Therapie



Die komplette chirurgische Resektion (R0) der Lungenkarzinoide ist die einzige Kuration. In einem norwegischen Register war die Überlebensrate 96% nach einer Operation eines typischen Karzinoids und 79% nach Resektion eines atypischen Karzinoids [3]. Die Qualität der chirurgischen Resektion ist ein wichtiger Prognosefaktor. In der Regel sollte mit der Resektion eine Lymphadenektomie durchgeführt werden, da die oft kleinen Primärtumore frühzeitig lymphogen metastasieren können (N. Presselt, Bad Berka). Zentrale neuroendokrine Tumore der Lunge werden durch eine Verschluss symptomatik bzw. Hämoptysen relativ früh erkannt, wodurch sich der hohe Anteil von Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium erklärt. Allerdings sollte vor einer bronchoskopischen Resektion beachtet werden, dass der endoskopisch sichtbare Anteil oft nur einen Teil der Gesamttumormasse darstellt. Eine chirurgische Resektion kann bei guter Vorbereitung unter Umständen bis zu einer Spangenresektion minimiert werden. Bei nicht operablen Patienten und einer rein endobronchialen Lokalisation der neuroendokrinen Tumore der Lunge kann auch eine reine endoskopische Resektion erfolgen. Vor einer lokalen Therapie muss ein hochauflösendes CT und, sofern möglich, eine EBUS durchgeführt werden. Nach der endoskopischen Resektion muss eine engmaschige endoskopische Nachkontrolle erfolgen [16–18].

Wie geht man bei den neuroendokrinen Tumorets vor? Hier sollte eine videoassistierte minimalinvasive Resektion von 1–2 Herden zur Diagnosesicherung erfolgen. Alle Herde sollten engmaschig radiologisch kontrolliert werden. Eine weitere Resektion ist nur bei Progress erforderlich. In der nachfolgenden Diskussion bestand Konsens darin, dass die präoperative Diagnostik wie bei den nicht neuroendokrinen Lungentumoren erfolgen sollte, ergänzt durch ein MRT des Schädels sowie eine Somatostatinrezeptorszintigrafie oder Somatostatinrezeptor-PET/CT.

Lokal fortgeschrittene oder metastasierte neuroendokrine Tumore der Lunge können, wenn auch viel seltener als bei den gastroenteropankreatischen Tumoren, funktionelle Symptome verursachen, die meistens als Karzinoidsyndrom durch die unregelmäßige Sekretion von Serotonin bedingt sind. Für die Therapie funktionell aktiver neuroendokriner Lungentumore gelten die gleichen Prinzipien wie bei den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Insbesondere die antisekretorische Wirkung der Somatostatinanaloga wie Octreotid oder Lanreotid, ggf. in Kombination mit Interferon alpha, hat hier einen besonderen Stellenwert [17]. Neue breiter wirksame Somatostatinanaloga werden in Studien getestet, z.B. das Pasireotide (SOM230). Eine Konjugierung der Somatostatinanaloga an strahleneffiziente Radionuklide führt zur internen Radiotherapie der somatostatinrezeptorexprimierenden neuroendokrinen Tumore (Peptid Rezeptor vermittelte Radiotherapie, PRRT). Die PRRT ist eine der wirksamsten Therapien für die neuroendokrinen Tumore, hier liegen auch für die neuroendokrinen Tumore der Lunge entsprechende Daten vor [20, 21]. In einer der größten Studien von Patienten, die mit Yttrium-90 konjugierten Somatostatinanaloga behandelt wurden, zeigten 24 von 84 Patienten ein morphologisches Ansprechen (28,6%) mit einem mittleren Überleben von 40 Monaten [20]. Von 9 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge, die mit Lutetium-177 konjugierten Somatostatinanaloga therapiert wurden, zeigte nur einer eine progressive Erkrankung, die anderen 8 wiesen entweder eine Remission oder eine stabile Erkrankung auf. Die Zeit bis zur erneuten Progression betrug hier im Median 31 Monate [21].

Für die antiproliferative Therapie der nicht resektablen neuroendokrinen Tumore der Lunge liegen relativ wenige Daten vor. Die Chemotherapie mit (Cis)Platin/Etoposid, die bei den SCLC einen festen Stellenwert hat, wird oft auch bei den übrigen neuroendokrinen Tumoren der Lunge eingesetzt, was sehr kontrovers diskutiert wurde und allgemein nicht empfohlen werden kann. Allerdings ist die Chemotherapie mit (Cis)Platin/Etoposid die wirksamste Therapie der großzelligen neuroendokrinen Karzinome (LCNEC) [19]. Th. Kegel (Halle) führte aus, dass die Kombination von Temozolomid und Capecitabine eine interessante und weniger toxische Alternative darstellt. Auch die Kombination von Capecitabine und Oxaliplatin ist eine sinnvolle Alternative [23].

Die molekularen Wirkstoffe Everolimus (Afinitor®) und Sunitinib (Sutent®) wurden in multizentrischen, prospektiven und kontrollierten Studien bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren und funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren untersucht [24, 25]. Beide Substanzen weisen eine signifikante Wirkung auf das progressionsfreie Überleben bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren auf. Beide Substanzen sind gut verträglich, und ein Ansprechen auf die Therapie kann innerhalb der ersten drei Monate erkannt werden. In dieser Zeit klingen auch die Nebenwirkungen meistens ab [24, 25]. In der RADIANT-2-Studie (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors) wurden funktionell aktive neuroendokrine Tumore eingeschlossen. Verglichen wurde die Wirksamkeit von einer Kombination von Eve-

rolimus in einer Dosierung von 10 mg/die und 30 mg Octreotid-LAR alle 4 Wochen mit der gleichen Dosis Octreotid und Placebo. In dieser prospektiven Multizenterstudie wurden auch 44 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge untersucht. In der Subgruppenanalyse zeigte sich eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit von 5,59 Monate in der Placebo plus Octreotid-Gruppe gegenüber 13,63 Monate in der Everolimus plus Octreotidgruppe [26]. Auch in der RAMSETE-Studie (RAD001 in Advanced and Metastatic Silent NeuroEndocrine Tumours in Europe) wurde eine beträchtlich Anzahl von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Lunge eingeschlossen. Ein Ergebnis wird 2012 erwartet, sodass zumindest für Everolimus (Afinitor®) in nächster Zukunft eine bessere Datenlage erwartet werden kann.

Die Referenten und Vorsitzende des Symposiums waren:

I. Petersen, Jena, C. Waller, Freiburg, M. Anlauf, Düsseldorf, C. Grohé, Berlin-Buch, M. Serke, Hemer, K.M. Deppermann, Erfurt, C. Stremmel, Freiburg, D. Heigner, Großhansdorf, K. Darwiche, Essen, K. W. Schmid, Essen, M. Pavel, Berlin, C. Spitzweg, München, T. Denecke, Berlin, R. P. Baum, Bad Berka, N. Presselt, Bad Berka, H. Hoffmann, Heidelberg, W. Eberhard, Essen, H. Huber, München, R. Arnold, München, M. M. Weber, Mainz, D. Hörsch, Bad Berka.

Interessenkonflikt

D. Hörsch hat Honorare und Reiseunterstützung von den Firmen Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Ipsen erhalten.

R. Bonnet erhielt Reisekosten und Teilnahmegebühren für Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen von Fa. Novartis.

D. Kaemmerer erhielt eine einmalige Reiseunterstützung sowie ein einmaliges Vortragshonorar der Fa. Pfizer Oncology.

Y. Sayeg und N. Presselt geben an dass kein Interessenkonflikt besteht.

Von R. P. Baum liegen keine Angaben zum Interessenkonflikt vor.

Institute

¹ Zentrum für Neuroendokrine Tumore Bad Berka – ENETS Center of Excellence und Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie

² Klinik für Pneumologie

³ Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

⁴ Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie

⁵ Klinik für Nuklearmedizin/PET Zentrum, Zentralklinik Bad Berka, Deutschland

Literatur

- Gosney J, Travis WD. Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In: Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris C eds. World Health Organization classification of tumors. Lyon, France: IARC; 2004: 76–77
- Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934–944
- Naalsund A, Rostad H, Strøm EH et al. Carcinoid lung tumors – incidence, treatment and outcomes: a population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 565–569
- Cardillo G, Sera F, Di Martino M et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1781–1785
- Gustafsson BI, Kidd M, Chan A et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5–21

- DeLellis RA, Shin SI. Chapter 9: Immunohistology of endocrine tumors. in: Dabbs ID ed. Immunohistochemistry. New York: Churchill Livingstone; 2006: 267–276
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–248
- Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010; 96: 806–809
- Phan AT, Oberg K, Choi J et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS): NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010; 39: 784–798
- Kaemmerer D, Peter L, Lupp A et al. Molecular imaging with ⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1659–1668
- Baum RP, Prasad V, Hommann M et al. Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 225–242
- Vinik AI, Woltering EA, Warner RR et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS): NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39: 713–734
- Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D et al. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 281–286
- Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B et al. Role of (⁶⁸Ga)-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 386–391
- Öberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Nordic NE Tumour Group: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). *Acta Oncol* 2004: 617–636
- Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 527–532
- Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR et al. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest* 2007; 131: 1635–1643
- Escalon J, Detterbeck FC. Carcinoid Tumors. In Shields TW, LoCicero JIII, Reed CE, Feins RH. General Thoracic Surgery. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1539–1554
- Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169–188
- Imhof A, Brunner P, Marincek N et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–2423
- van Essen M, Krenning EP, Bakker WH et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1219–1227
- Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 49: 217–223
- Ekeblad S, Sundin A, Janson ET et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986–2991
- Yao JC, Shah MH, Ito T et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513
- Wolin EM, Fazio N, Saletan S et al. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumours: Analysis by primary tumour site from RADIANT-2. *J Clin Oncol* 2011; 29: (suppl; abstr 4075)