



**CCC MÜNCHEN**  
COMPREHENSIVE  
CANCER CENTER

# Neuroendokrine Neoplasien des Gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN)

## Standard Operating Procedure (SOP) Behandlungskonzept



### Klassifikation und Grading

#### Neuroendokrine Neoplasien

- Neuroendokrine Tumoren (NET), hoch differenziert
- NET G1
- NET G2
- NET G3
- Neuroendokrine Karzinome (NEC), gering differenziert
- kleinzelliges NEC
- großzelliges NEC
- Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm (MiNEN)

#### Grading

- G1 (Proliferationsindex Ki-67 < 3 %)
- G2 (Proliferationsindex Ki-67 3 – 20 %)
- G3 (Proliferationsindex Ki-67 > 20 %)

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
NX	regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären LK-Metastasen
N1	regionäre LK-Metastasen

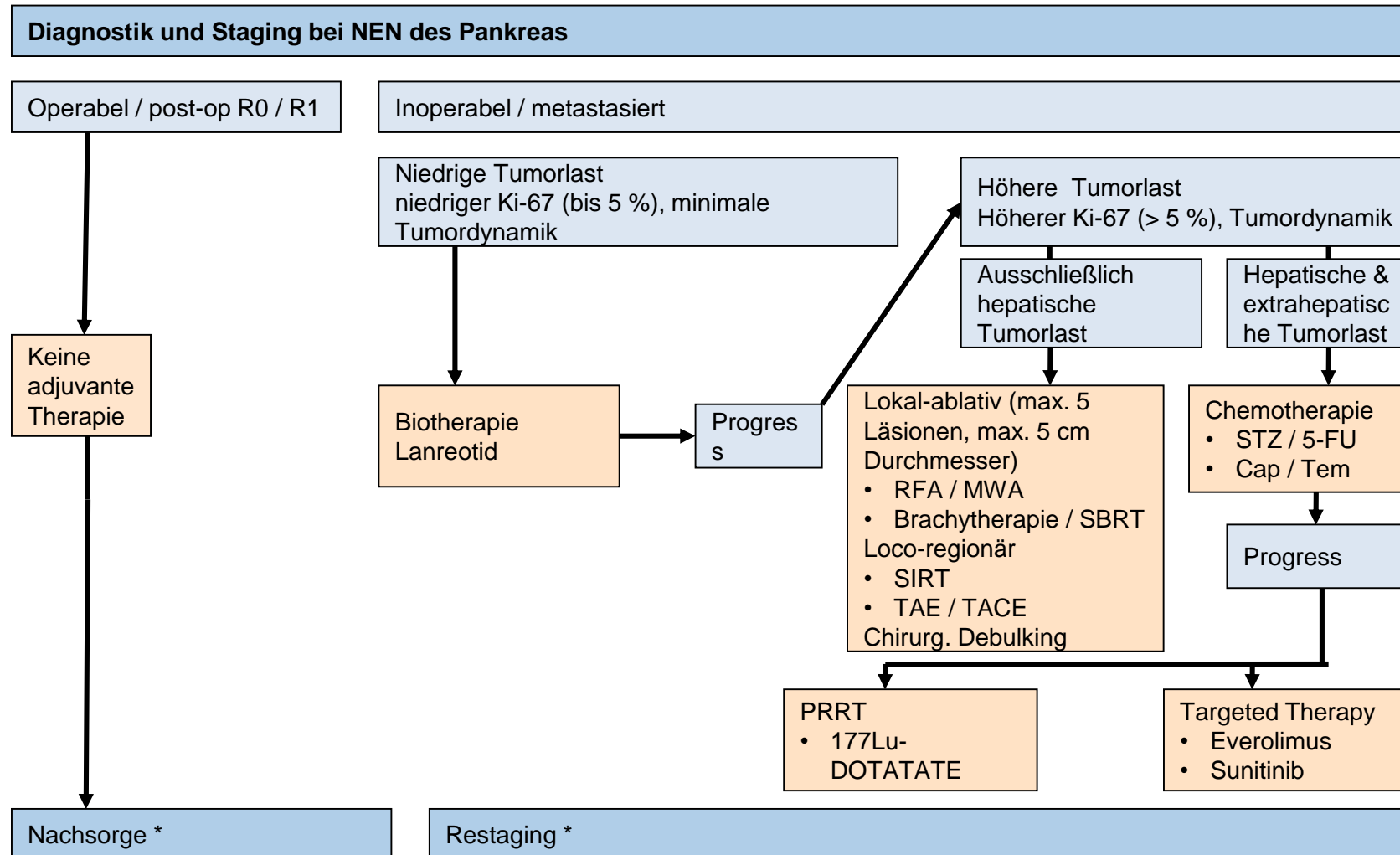
Initiale Diagnostik			
Anamnese	Hinweis auf Klinisches Syndrom? - Funktionell aktiver Tumor? Hinweis auf Hereditäres Syndrom (MEN1? MEN4? VHL? TSC? NF-1?) Eigen- und Familienanamnese?		
Körperliche Untersuchung	Ernährungsstatus? Screening: Nutritional Risk Screening Flush? Hauteffloreszenzen?		
Karnofsky Index			
Psychoonkologische Statusdiagnostik	Indikationsstellung psychoonkologische Versorgung Screening: NCCN Distress-Thermometer		
Apparative Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somatostatin-Rezeptor-PET/CT bei NET (mit 68Ga-DOTATATE, 68-Ga-DOTATOC, oder 18-F-SiTATE)</li> <li>• 18F-FDG-PET/CT bei NEC und bei V.a. SSR-negativen NET</li> <li>• MRT Leber mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel, T2 und DWI Labormedizin</li> <li>• CT inkl. arterieller Phase</li> <li>• Endosonographie (bei NET Magen, Duodenum, Rektum, Pankreas)</li> </ul>		
Labor	Tumormarker	Chromogranin A, LDH NSE (zusätzlich bei NEN G3)	Labormedizin
	Hormone	NET des Jejunum/Ileum: 5-HIES, Serotonin NET Magen: Gastrin NET Duodenum: Gastrin NET Pankreas: Spezifische Hormondiagnostik je nach klinischem V.a. Funktionalität des Tumors; Endokrinologisches Konsil empfohlen	

### Operationsindikationen und -strategien bei NET des Pankreas (Hormonaktivität, Größe, V.a. Metastasen, Komorbiditäten)

Insulinom kleine nicht funktionelle NET	NET im Caput	NET im Corpus	NET in der Cauda
Enukleation (Bezug zum Hauptgang)	Whipple-OP / PPDP	Pankreassegmentresektion	Pankreaslinksresektion ± Splenektomie

### Palliative Therapieoptionen des inoperablen NET G1 / G2 des Pankreas (Individualisierte Therapieentscheidung gemäß Tumorboard):

- Lokal-ablative oder loco-regionäre Therapieverfahren (bei ausschließlich / dominanter hepatischer Tumorlast)
- Systemtherapie
- Lanreotid (bis max. Ki-67 10 %; geringe Tumorlast)
- Streptozotocin / 5-FU oder Capecitabin / Temodal
- Everolimus oder Sunitinib
- PRRT mit 177 Lutetium-DOTATATE
- Symptombezogene Supportivtherapie
- Individuelle weitere Therapieansätze nach Ausschöpfen der etablierten Optionen
- Palliative chirurgische Maßnahmen (Zytoreduktion und Debulking, Wiederherstellung der Darmpassage etc.) zur Lebensqualitätsverbesserung



\* In Anlehnung an die ENETS Leitlinienempfehlungen 2016 / AWMF S2K-Leitlinie 2018  
(Therapiesequenz nicht evidenzbasiert – siehe auch ESMO Leitlinie 2020)

### Operationsstrategien bei NET des Jejunum / Ileum

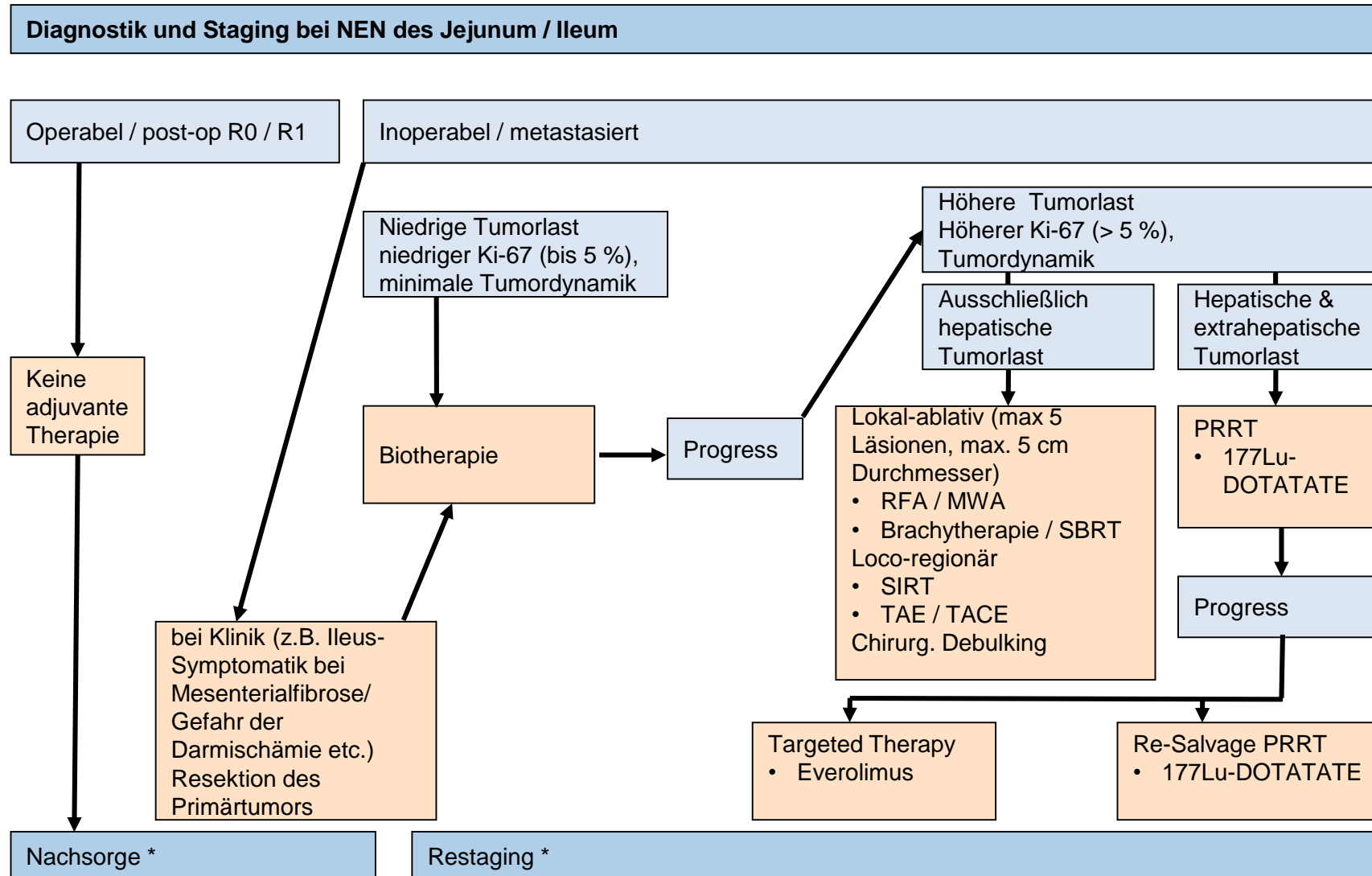
Ziele: a) kurativ +/- Leberresektion zur Tumorfreiheit; b) extrahepatische Tumorfreiheit; c) palliativ: Beseitigung / Vermeidung von Symptomen

Dünndarmsegmentresektion mit onkologischer LK-Dissektion + Palpation Dünndarm (Cave: Multifokalität)			Hemikolektomie rechts mit onkologischer LK-Dissektion
NET des Jejunum / Ileum			NET des terminalen Ileum

### Palliative Therapieoptionen des inoperablen NET G1 / G2 Jejunum / Ileum

(Individualisierte Therapieentscheidung gemäß Tumorboard):

- Lokal-ablative oder loco-regionäre Therapieverfahren (bei ausschließlich hepatischer Tumorlast)
- Systemtherapie
  - Somatostatinanaloga Octreotid oder Lanreotide
  - PRRT mit <sup>177</sup>Lutetium-DOTATATE
  - Everolimus
  - Interferon-alpha
- Symptombezogene Supportivtherapie bei Diarrheon bei Karzinoidsyndrom (Loperamid, Tinctura opii / Dropizol®, Telotristat)
- Individuelle weitere Therapieansätze nach Ausschöpfen der etablierten Optionen
- Palliative chirurgische Maßnahmen (Zytoreduktion und Debulking, Wiederherstellung der Darmpassage etc.) zur Lebensqualitätsverbesserung



\*: In Anlehnung an die ENETS Leitlinienempfehlungen 2016 / AWMF S2K-Leitlinie 2018 / ESMO Leitlinie 2020

Somatostatinanaloga		
Octreotid LAR	Lanreotid Autogel	Octreotid
<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ggfs. Verträglichkeitstestung mit kurzwirksamen Octreotid s.c.</li> <li>• oder Erstgabe in niedriger Dosierung Octreotide LAR 10mg i.m.</li> </ul>	<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ggfs. Verträglichkeitstestung mit kurzwirksamen Octreotid s.c.</li> <li>• oder Erstgabe in niedriger Dosierung Lanreotid Autogel 60mg tief s.c.</li> </ul>	
<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octreotid LAR 30mg gluteal i.m. alle 28 Tage</li> </ul>	<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lanreotid Autogel 120 mg tief s.c. alle 28 Tage</li> </ul>	<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octreotid 50 bis 500 ug dreimal tgl. s.c.</li> <li>oder bei Karzinoidkrise</li> <li>• Octreotid 50 bis 200 ug / h über Perfusor i.v.</li> </ul>



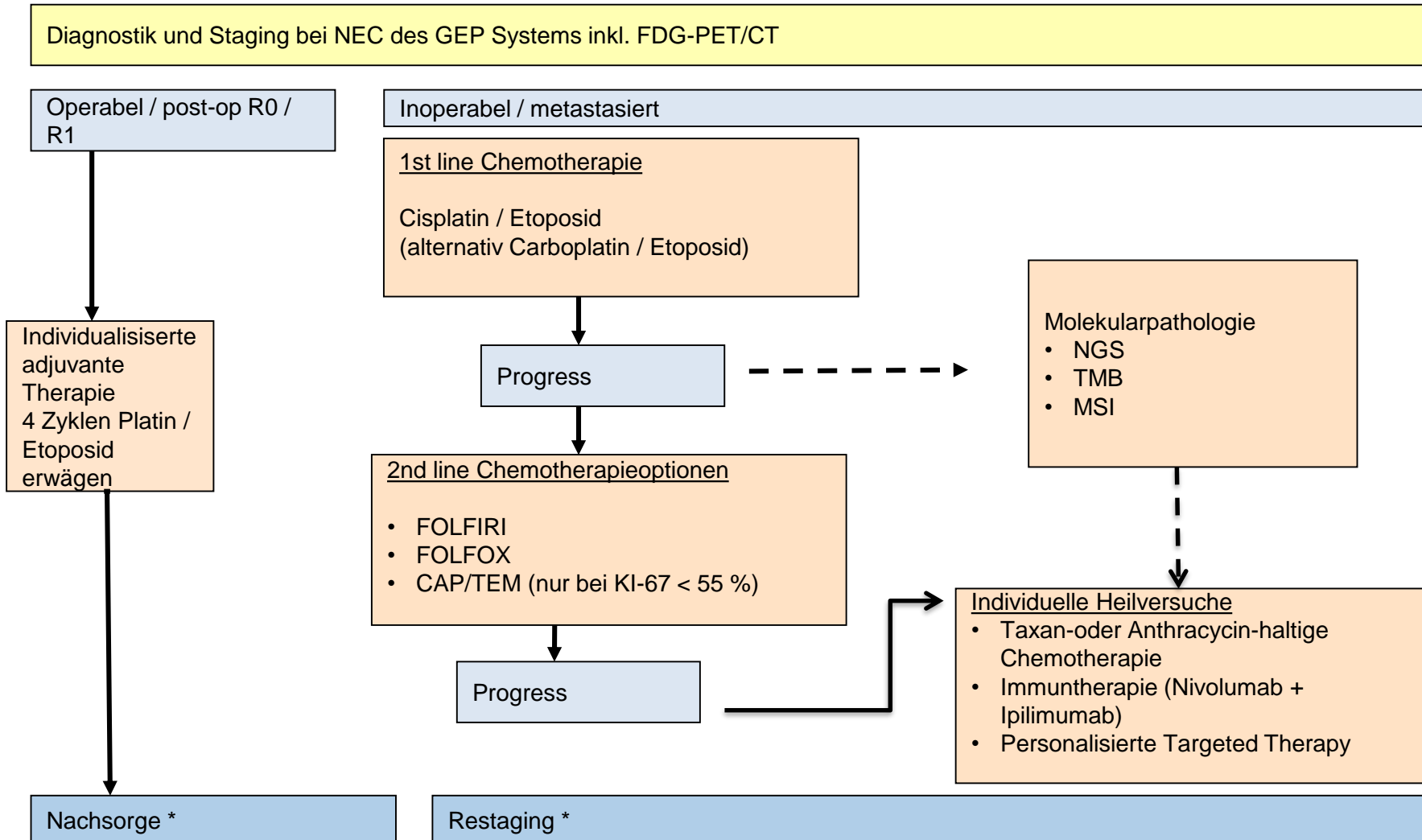
Chemotherapieprotokolle		
Streptozotocin / 5-FU q43	Capecitabin / Temodal q29	Dacarbazin Mono q29
<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DPD Mutationsanalyse!</li> <li>• Portkatheter</li> </ul>	<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DPD Mutationsanalyse!</li> <li>• Antrag auf Kostenübernahme MDK bei off-label use</li> </ul>	<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Portkatheter</li> </ul>
<u>Applikationsschema:</u> Siehe Fachinformation Zanosar® <ul style="list-style-type: none"> <li>• STZ 500 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1 bis Tag 5, als Infusion i.v. über 30 – 60 Min. WH ab Tag 43</li> <li>• 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1 bis Tag 5, als Bolus i.v., WH ab Tag 43</li> </ul>	<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabin 750 mg/m<sup>2</sup> KOF 2-mal tgl. p.o., Tag 1 bis Tag 14, WH ab Tag 29</li> <li>• Temodal 100 – 150 mg/m<sup>2</sup> KOF (1. Zyklus) und bei guter Verträglichkeit nachfolgend (ab dem 2. Zyklus) 150 – 200 mg/m<sup>2</sup> KOF 1-mal tgl. zur Nacht p.o., Tag 10 bis Tag 14, WH ab Tag 29</li> </ul>	<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazin 650 mg/m<sup>2</sup> KOF Tag 1 als Infusion i.v. über 60 – 90 Min. WH ab Tag 29</li> </ul>
<u>Antiemese mit Tripletherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant</li> <li>• Ondansetron</li> <li>• Dexamethason</li> </ul>	<u>Antiemese Tag 10 bis Tag 14:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ondansetron</li> </ul>	<u>Antiemese mit Tripletherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant</li> <li>• Ondansetron</li> <li>• Dexamethason</li> </ul>

Targeted Therapy		
Everolimus	Sunitinib	
<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M. Tuberculosis Quantiferon-Test</li> <li>• Hepatitis B/C Serologie</li> <li>• Lungenfunktion/ Thorax</li> </ul>	<u>Maßnahmen im Vorfeld:</u>	
<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus 10 mg einmal tgl. p.o.</li> </ul>	<u>Applikationsschema:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinb 37,5 mg einmal tgl. p.o.</li> </ul>	
<u>Indikationsgebiet:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NET des Pankreas</li> <li>• NET des GI-Trakts</li> <li>• Karzinoide Lunge</li> </ul>	<u>Indikationsgebiet:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NET des Pankreas</li> </ul>	

Operationsstrategien bei NEN des Rektum			
NET Stadium Ia G1 / G2	NET Stadium Ib G1 / G2	NET Stadium IIa – IIIb G1 / G2	NEC (N0, M0)
EMR / ESD	„Grauzone“ – individuelle Therapieentscheidung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transanale Vollwandresektion</li> <li>• Onkologische Rektumresektion</li> </ul>	Onkologische Rektumresektion	Individualentscheidung (onkologisches Gesamtkonzept)
<b>Palliative Therapieoptionen des inoperablen NET G1 / G2 Rektum (Individualisierte Therapieentscheidung gemäß Tumorboard):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal-ablative oder loco-regionäre Therapieverfahren (bei ausschliesslich /dominanter hepatischer Tumorlast)</li> <li>• PRRT mit 177Lutetium-DOTATATE</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Symptombezogene Supportivtherapie</li> <li>• Individuelle weitere Therapieansätze nach Ausschöpfen der etablierten Optionen</li> </ul>			

Therapiestrategien bei NET des Magens		
NET des Magens Typ 1 (assoziiert mit Typ A Gastritis)	NET des Magens Typ 2 (assoziiert mit Gastrinom)	NET des Magens Typ 3 / 4 (keine Hypergastrinämie)
<p>Kein Hinweis auf Infiltration M. propria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 1 cm: Watch &amp; Wait oder</li> </ul> <p>EMR / ESD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 1 cm : EMR / ESD</li> </ul>	<p>Kein Hinweis auf Infiltration M. propria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 1 cm: Watch &amp; Wait oder</li> </ul> <p>EMR / ESD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 1 cm : EMR / ESD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging Somatostatin-Rezeptor-PET/CT und MRT Leber</li> <li>• Operative Therapie</li> </ul>
<p>Hinweis auf Infiltration M. Propria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging Somatostatin-Rezeptor-PET/CT und MRT-Leber</li> <li>• Operative Therapie</li> </ul>	<p>Hinweis auf Infiltration M. Propria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staging Somatostatin-Rezeptor-PET/CT und MRT Leber</li> <li>• Operative Therapie</li> </ul>	

Operationsstrategien bei NET der Appendix		
NET (typisches Karzinoid ) < 1cm (pT1a) G1, L0, V0, Pn0, R0 Lokalisation Appendixspitze Keine Beteiligung des Appendixbasis Infiltration des Mesenteriolum < 3 mm	NET (typisches Karzinoid ) 1 bis 2 cm (pT1b)	NET (typisches Karzinoid ) > 2cm Oder einer der nachfolgenden Risikofaktoren - höheres Grading - L1, V1 - Lokalisation Appendixbasis - Infiltration des Mesenteriolum > 3 mm
Stattgehabte Appendektomie ausreichend	„Grauzone“ - individuelle Therapieentscheidung unter Beachtung von Risikofaktoren	Hemikolektomie rechts mit onkologischer LK-Dissektion  Hinweis / Verweis: Appendiceal Goblet Cell Adenocarcinoma (die früher verwandten Begriffe Gobletzell-Karzinoid /Becherzellkarzinoid werden nicht mehr empfohlen) Therapie des Appendiceal Goblet Cell Adenocarcinoma Siehe Therapieempfehlungen GI-Tumoren/ Adenokarzinome Onkologisch adäquate Chirurgie ggfs. HIPEC



\*: In Anlehnung an die ENETS Leitlinienempfehlungen 2016 / AWMF S2K-Leitlinie 2018 / ESMO Leitlinie 2020

© CCCM 02/2017 GEPNET\_SOP\_10022017

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Endokrinologie	Dr. A. v. Werder	Prof. Dr. C.J. Auernhammer Frau Prof. Dr. C. Spitzweg
Gastroenterologie Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. S. v. Delius PD Dr. S. Lorenzen PD Dr. P. Jost	Prof. Dr. J. Schirra Prof. Dr. S. Böck Dr. C. Westphalen
Pathologie	Prof. Dr. W. Weichert Dr. B. Konukiewitz	Prof. Dr. T. Knoesel Prof. Dr. T. Kirchner
Chirurgie	Prof. M.E. Martignoni PD Dr. A Novotny	Prof. Dr. M. Angele Prof. Dr. J. Werner
Radiologie	Dr. A. Fingerle PD Dr. R. Braren	PD Dr. H. Kramer PD Dr. C. Trumm
Nuklearmedizin	Prof. Dr. K Scheidhauer	Dr. H. Ilhan, Dr. A. Todica Prof. Dr. P. Bartenstein
Strahlentherapie	MUDr. Ing. M. Devečka	Frau Dr. J. Rauch
Vom Ersteller freigegeben:	Dr. A. v. Werder März 2017	Prof. Dr. C.J. Auernhammer März 2017
Vom RHCCC freigegeben:	Prof. Dr. P. Herschbach März 2017	
Vom CCC <sup>LMU</sup> freigegeben:		Prof. Dr. V. Heinemann März 2017
Version:	1.0 – März 2017	

Klinik / Fachabteilung	Bearbeiter MRI	Bearbeiter LMU
Vom Ersteller freigegeben:	Dr. A. v. Werder	Prof. Dr. C.J. Auernhammer
Vom CCC München <sup>TUM</sup> freigegeben:	Prof. Dr. H. Algül September 2021	Prof. Dr. V. Heinemann September 2021
Vom CCC München <sup>LMU</sup> freigegeben:		
Version:	2.0 – September 2021	