



UKE

I. Medizinische Klinik und Poliklinik



14. Hamburger Intensivkurs Innere Medizin 2019 29.03.2019

Neuroendokrine Tumore

J. Schrader



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

74-jähriger Patient

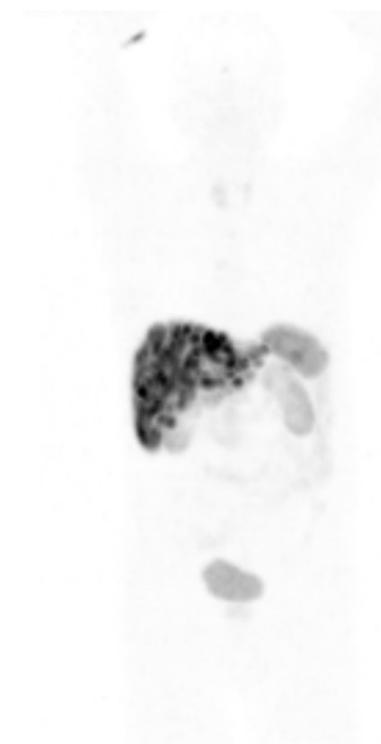
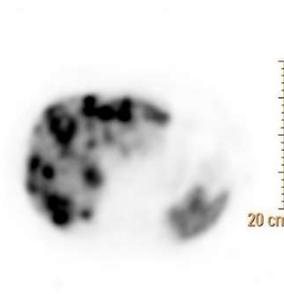
- **Zufallsdiagnose Lebermetastasen bei Sonographie**

74-jähriger Patient

- Zufallsdiagnose Lebermetastasen bei Sonographie
- **Leberbiopsie: Neuroendokriner Tumor des Pankreas G2, Ki-67 10%**

74-jähriger Patient

- Zufallsdiagnose Lebermetastasen bei Sonographie
- Leberbiopsie: NET G2, Ki-67 10%
- **DOTATATE-PET/CT: Primarius im Pankreas**



Hintergrund

- Inzidenz 1-2 / 100 000 → **20-40 Neudiagnosen in Hamburg/Jahr**

Hintergrund

- Inzidenz 1-2 / 100 000 → 20-40 Neudiagnosen in Hamburg/Jahr
- Steigende Inzidenz

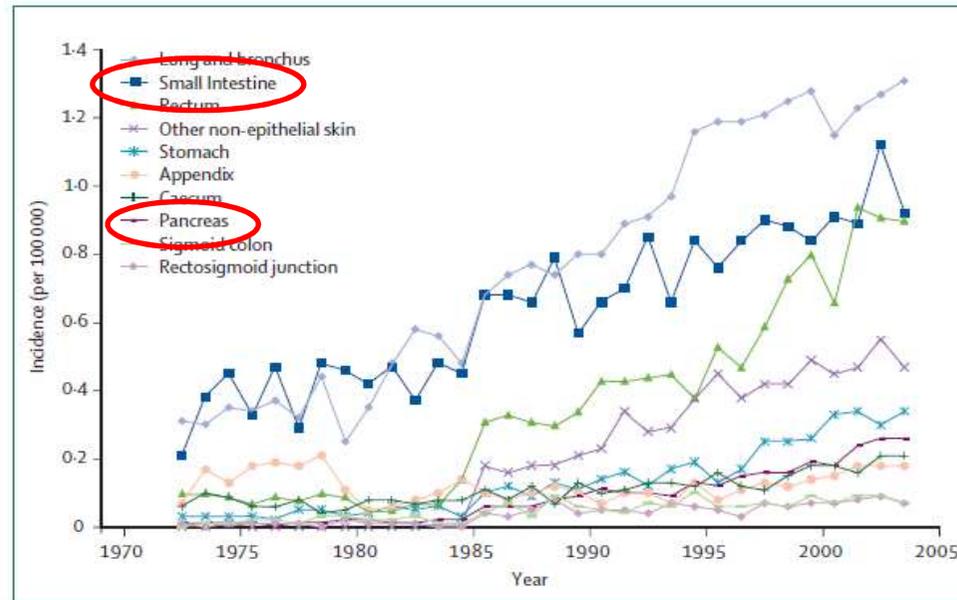
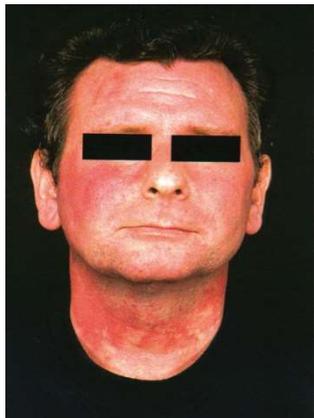


Figure 2: Increased incidence of carcinoid tumours, US population 1973-2005

Overall increase recorded for all primary sites during this period. Data from SEER database, US National Cancer Institute.⁵

Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome



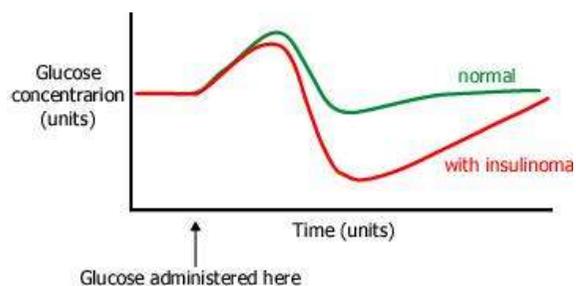
Karzinoidsyndrom: Flush, Diarrhoen, Asthma, abd. Krämpfe

Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom

Insulinom: Heisshungerattacken, Gewichtszunahme, Synkopen



Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom

Insulinom

Gastrinom: Ulcerationen, Refluxösophagitis, Diarrhoen



Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom

Insulinom

Gastrinom

Glukagonom: Diabetes, Hautveränderungen



Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom

Insulinom

Gastrinom

Glukagonom

Vipom: wässrige Diarrhoen, Flush

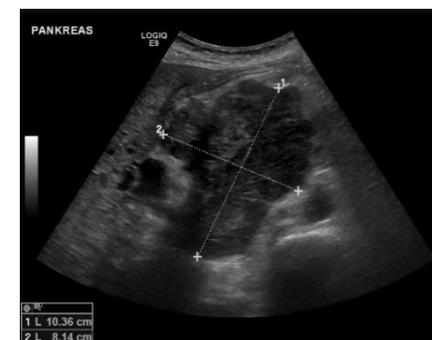
Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom, Insulinom, Gastrinom (Glukagonom, VIPom)

2) Tumormasse

Ileus, Cholestase, Magenausgangsstenose, Pankreatitis, Diabetes



Klinische Präsentation

1) Hormonelle Symptome

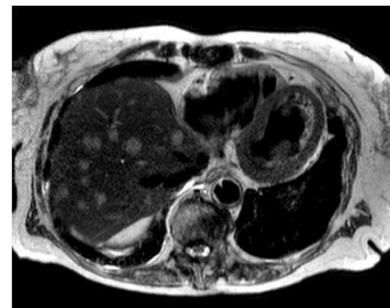
Karzinoidsyndrom, Insulinom, Gastrinom (Glukagonom, VIPom)

2) Tumormasse

Ileus, Cholestase, Pankreatitis, Diabetes

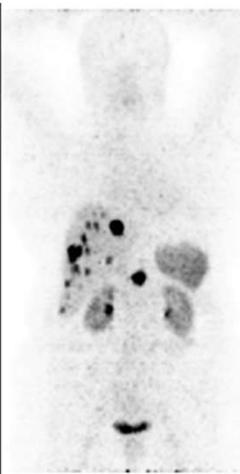
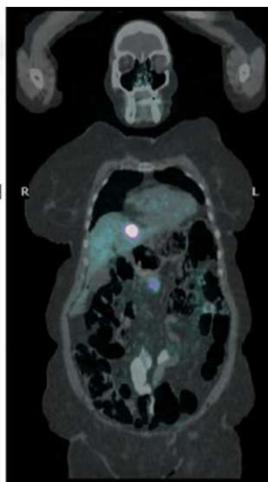
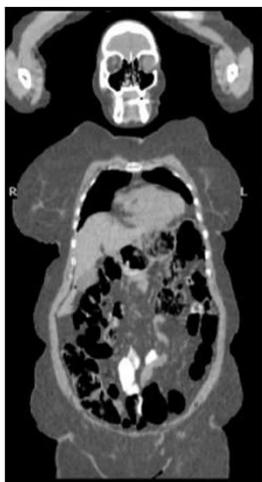
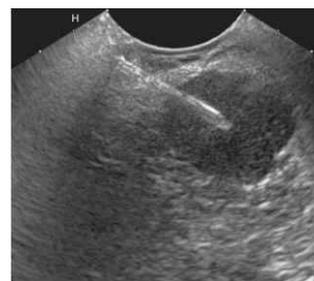
3) Zufallsbefunde

Sono/CT/MRT



Bildgebung

- Sonographie / CT / MRT
- Endoskopie (+Biopsie)
- **DOTATATE-PET/CT**



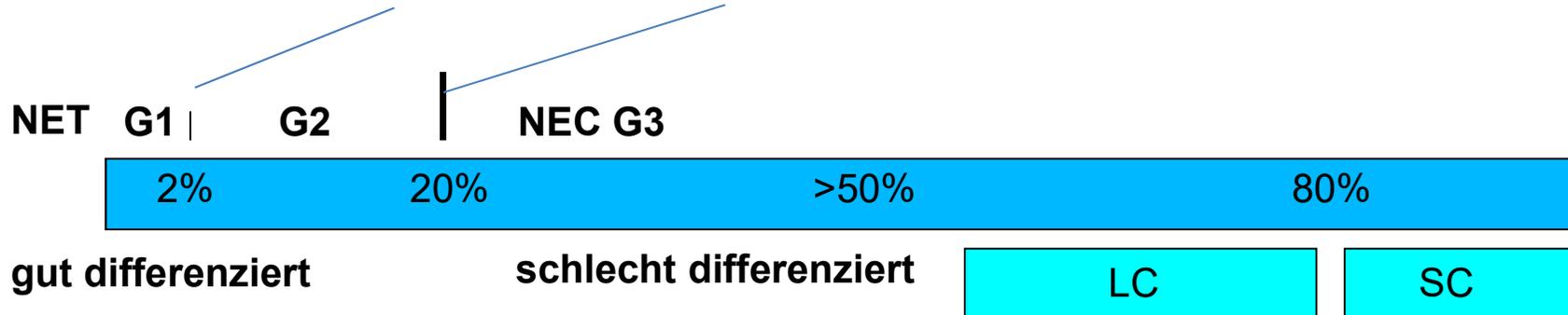
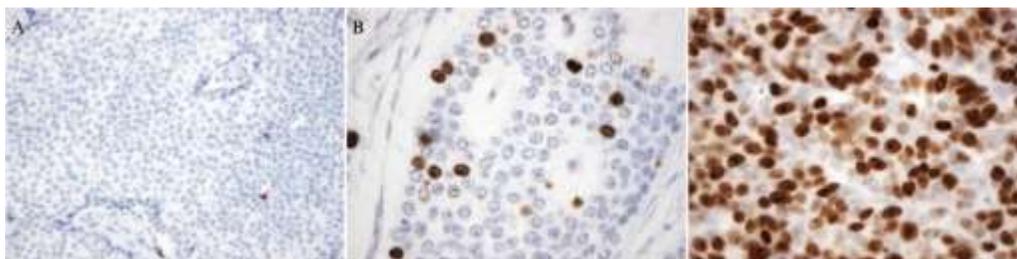
Iordache 2012, Rana 2013, Soydal 2014

Pathologie

- **Synaptophysin, Chromogranin A** → Neuroendokrine Differenzierung

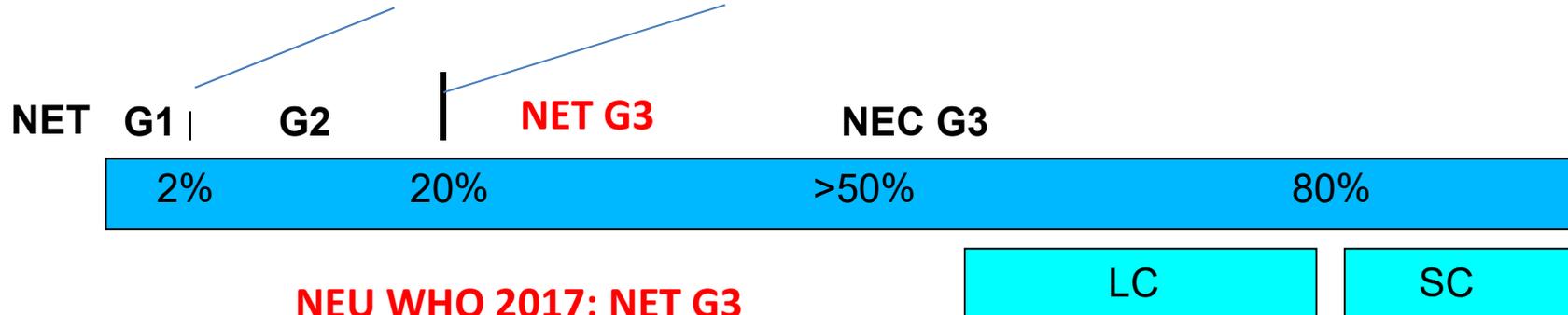
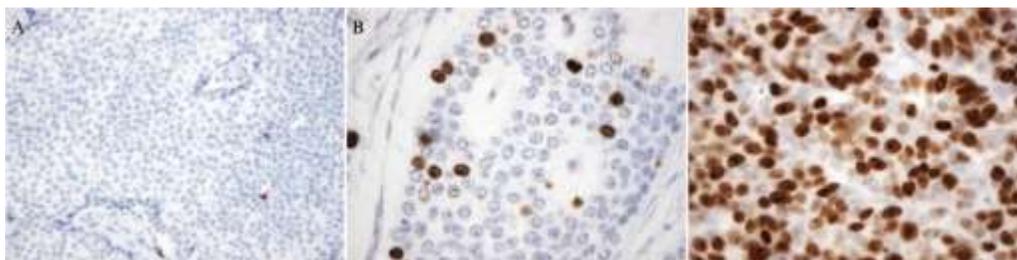
Pathologie

- Synaptophysin, Chromogranin A → Neuroendokrine Differenzierung
- Proliferationsrate (Anteil Ki-67 positiver Zellen) -> Grading (WHO 2010)



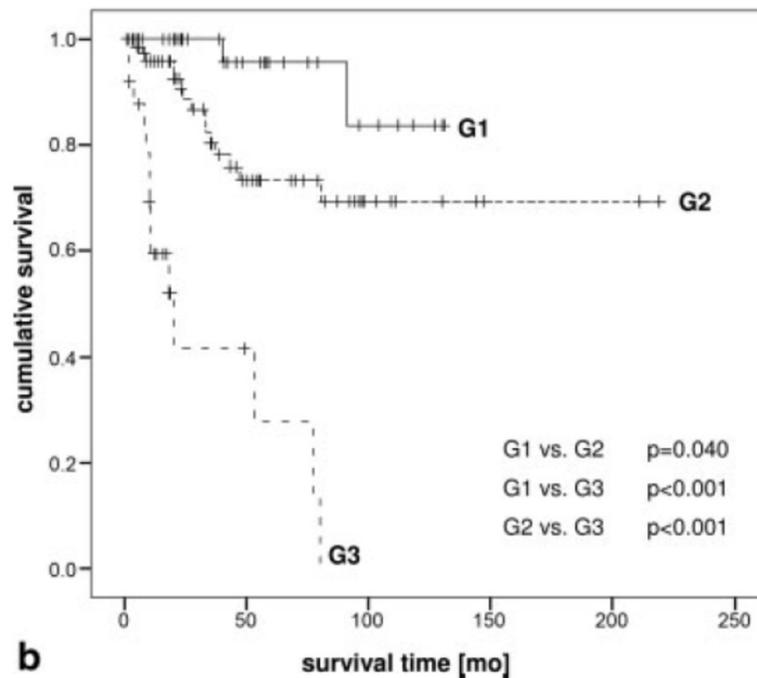
Pathologie

- Synaptophysin, Chromogranin A → Neuroendokrine Differenzierung
- Proliferationsrate (Anteil Ki-67 positiver Zellen) -> Grading (WHO 2010)



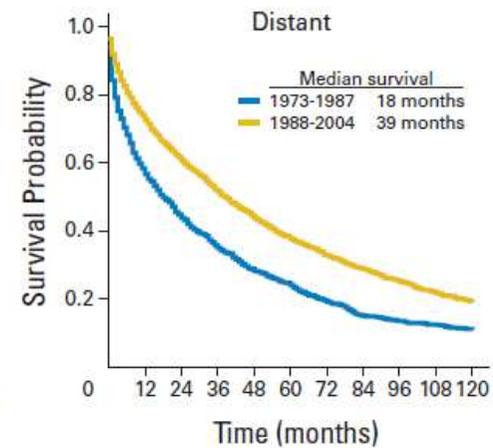
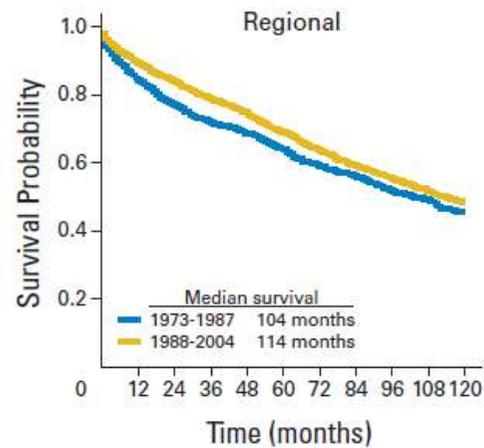
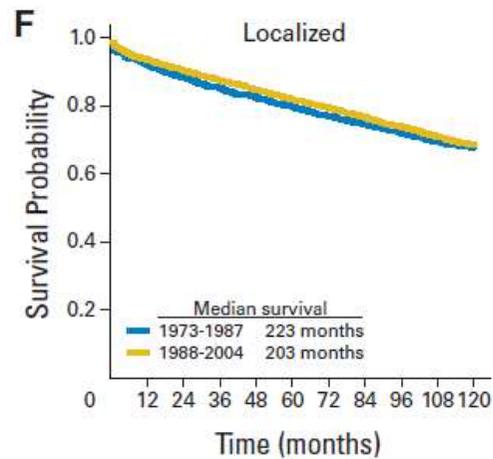
Gesamtüberleben

- Grading



Gesamtüberleben

- Grading
- Stadium



Therapieoptionen

- Chirurgie *(Primarius und Metastasen)*
- Hormontherapie *(Somatostatinanaloga)*
- Chemotherapie (Pankreas) *(Streptozotozin/5-FU, Temozolomid/Capecitabine)*
- Zielgerichtete Therapien *(Everolimus und Sunitinib)*
- PRRT
- TACE / SIRT

Therapieoptionen

- Chirurgie *(Primarius und Metastasen)*
- Hormontherapie *(Somatostatinanaloga)*
- Chemotherapie (Pankreas) *(Streptozotozin/5-FU, Temozolomid/Capecitabine)*
- Zielgerichtete Therapien *(Everolimus und Sunitinib)*
- PRRT
- TACE / SIRT

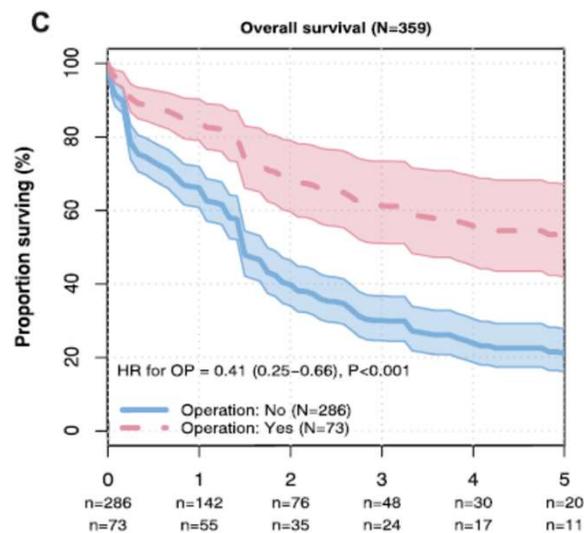
Therapieentscheidung im Tumorboard

Primariusresektion

- Magen/Duodenum/Rektum: ab Größe >2cm (1-2cm „Graubereich“)

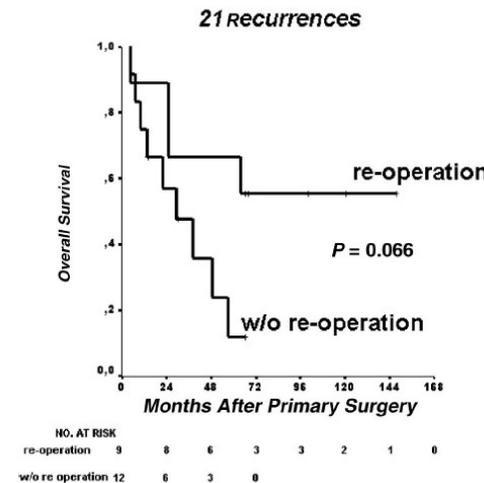
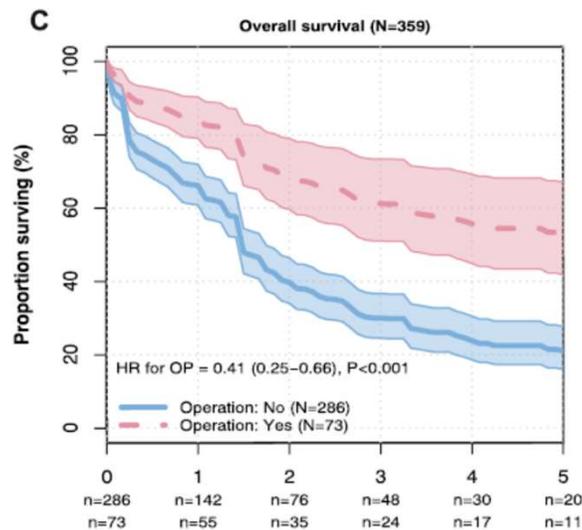
Primariusresektion

- Magen/Duodenum/Rektum: ab Größe >2cm (1-2cm „Graubereich“)
- Primariusresektion bei Metastasen verbessert (wahrscheinlich) Prognose



Primariusresektion

- Magen/Duodenum/Rektum: ab Größe >2cm (1-2cm „Graubereich“)
- Primariusresektion bei Metastasen verbessert (wahrscheinlich) Prognose
- Re-Operationen bei Rezidiv sinnvoll



Metastasenresektion

- Synchrone / Metachrone Lebermetastasen
- Nicht-anatomische Resektion („cherry picking“)
- Resektion „dominanter“ Metastasen



Schurr 2007

19 NEPT Metastasized to Distant Organs

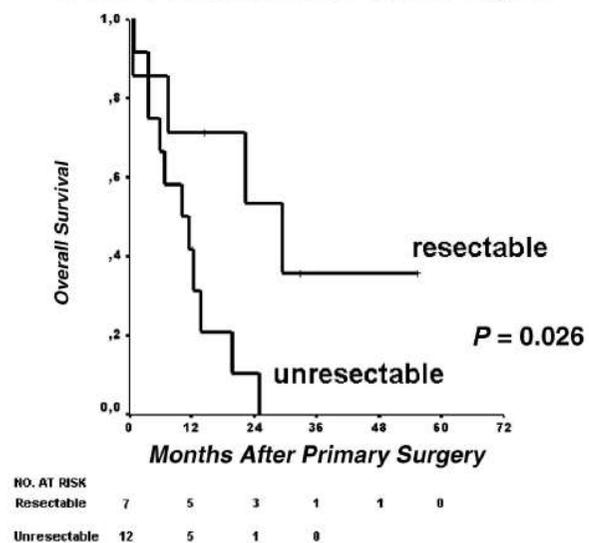
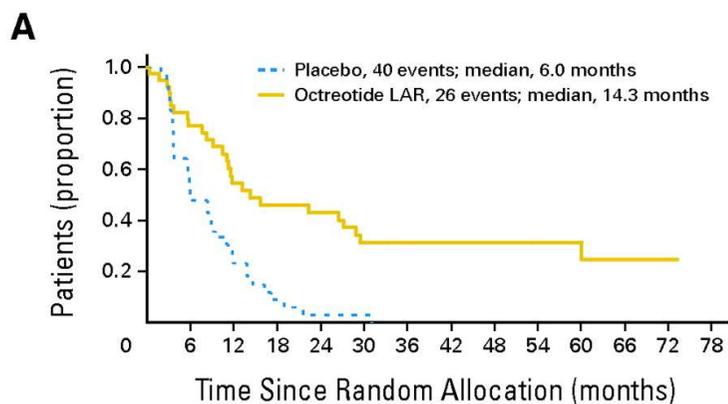


FIGURE 3. Overall survival of metastasized neuroendocrine pancreatic tumors (LGC and HGC) with organ metastases at presentation stratified according to resectability.

Somatostatinanaloge

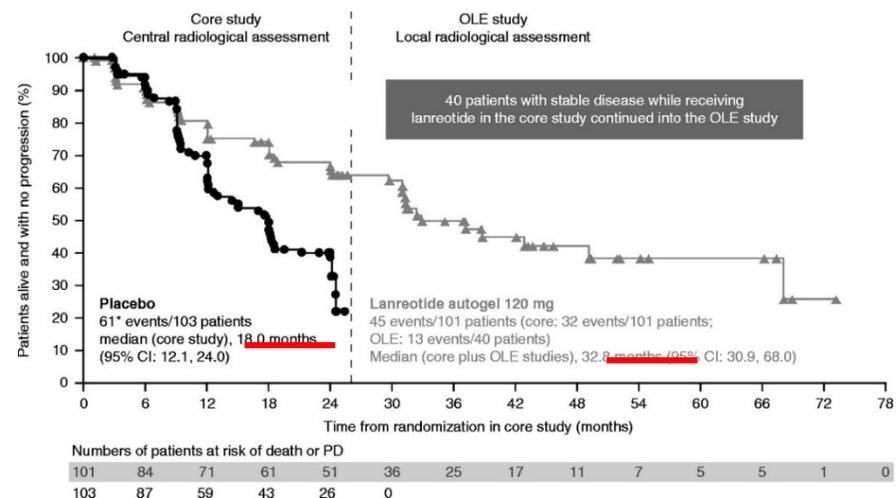
- Injektion alle 4 Wochen (*i.m. oder s.c.*)
- Octreotide / Lanreotide



No. of patients at risk

Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1	0	0

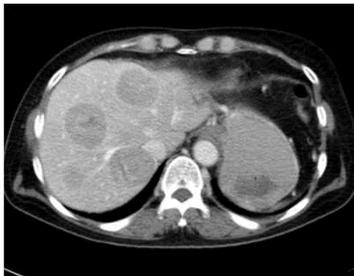
Log-rank test stratified by functional activity: $P = .000072$, HR = 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.59)



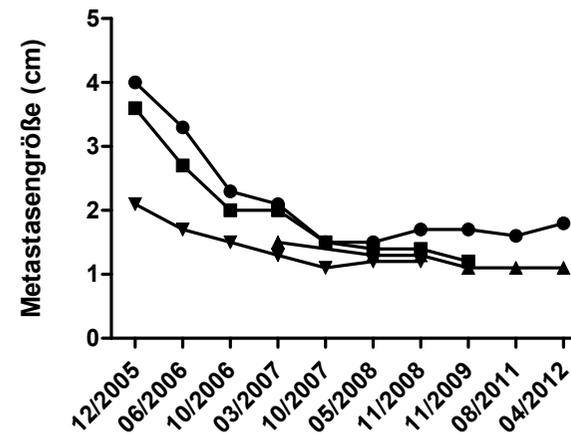
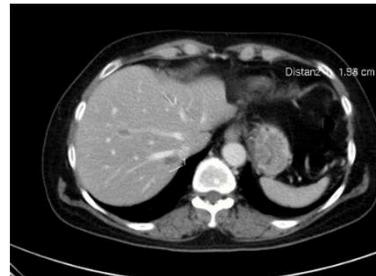
Streptozotolin/5-FU

- Chemotherapiezyklus **alle 6 Wochen**
 - Ansprechraten: PR 28 – 43%, SD 38 – 64%
 - Progressions-freies Überleben: 16 – 23 Monate
 - Gesamtüberleben: 28 – 55 Monate

12/2005

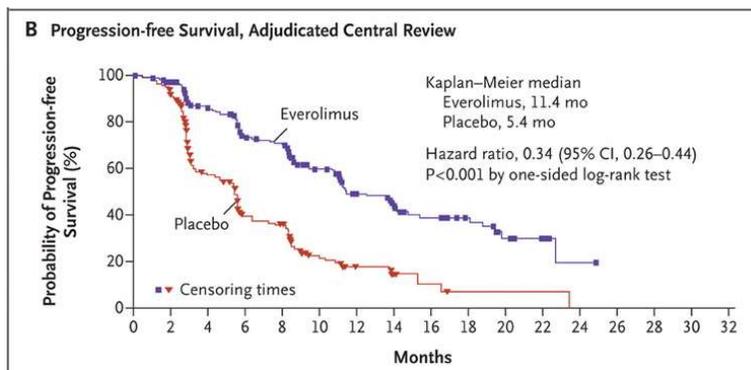


10/2007

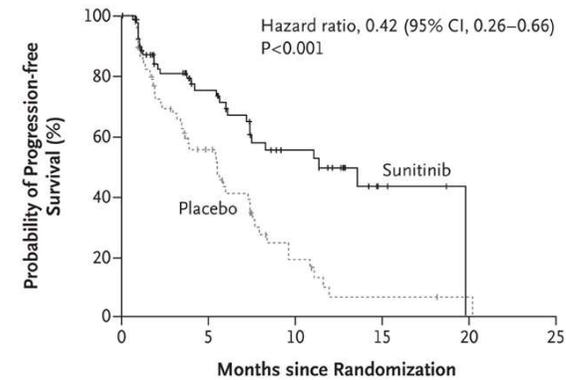


Zielgerichtete Therapien

- Everolimus 10mg / Sunitinib 37,5mg täglich

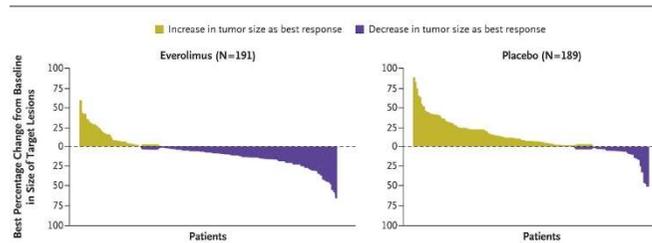


A Progression-free Survival



No. at Risk

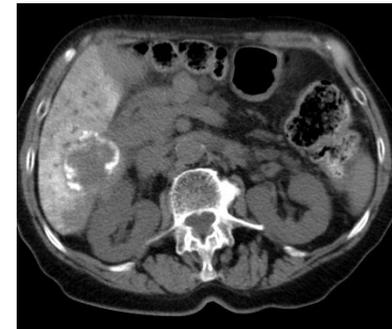
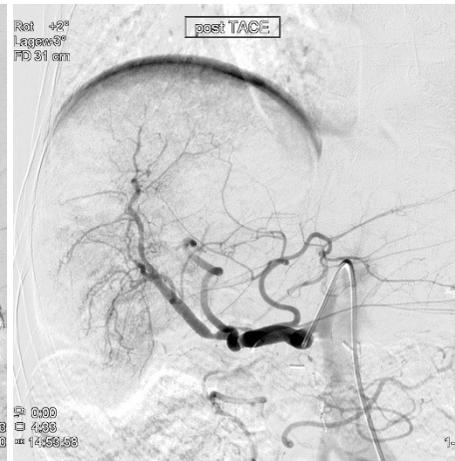
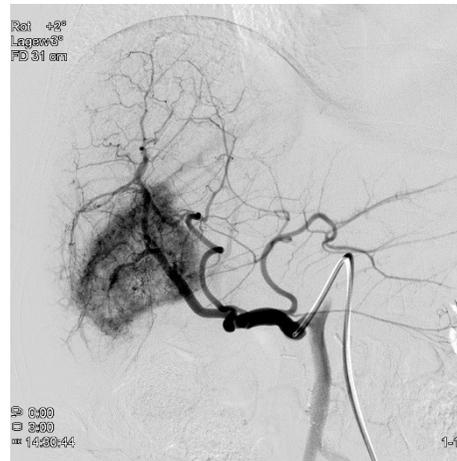
Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0



Yao 2011, Raymond 2011

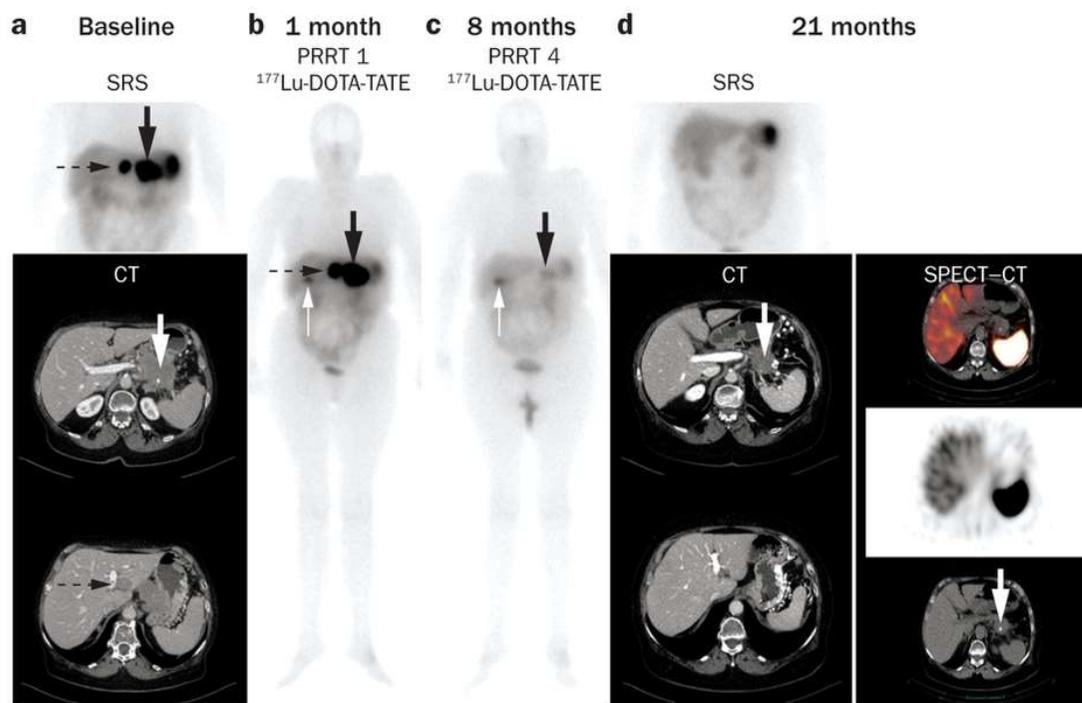
TACE (Transarterielle Chemoembolisation)

- Therapie **alle 3-12 Monate**
- Schnelle Kontrolle bei funktionell-aktiven Tumoren



PRRT (peptide radionuclide receptor therapy)

- Therapie alle 3 Monate
(initial 2-4 Behandlungen)



Therapiesequenz bei systemischer Erkrankung

Dünndarm:

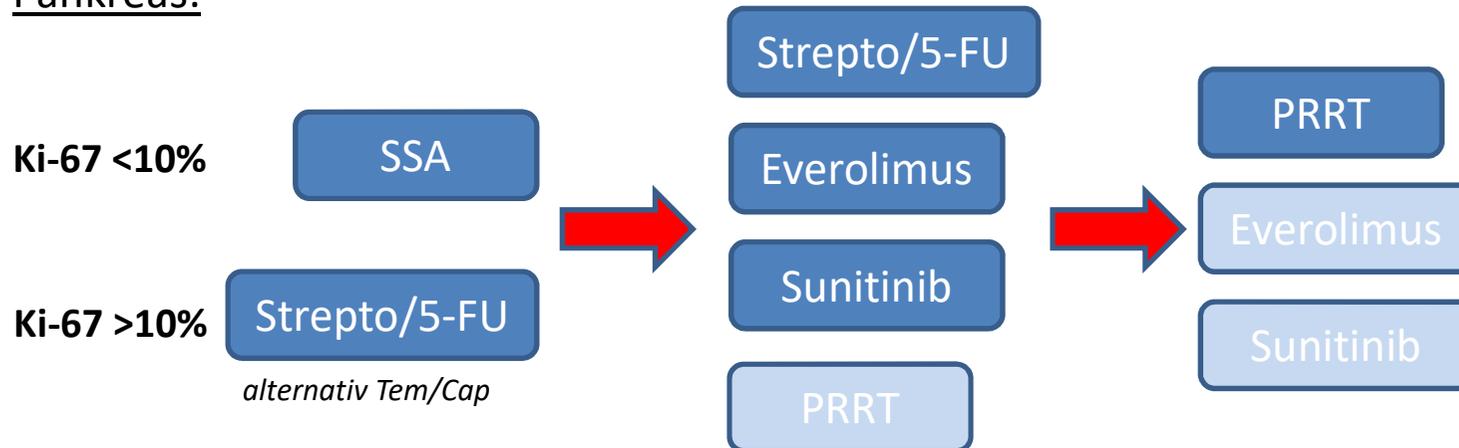


Therapiesequenz bei systemischer Erkrankung

Dünndarm:



Pankreas:



74-jähriger Patient

- **Therapiebeginn: Somatuline (Lanreotide) 120mg alle 4 Wochen**

74-jähriger Patient

- Therapiebeginn: Somatuline (Lanreotide) 120mg alle 4 Wochen
- **Nach 4 Monaten zunehmend Schwächeattacken + 2x Synkope + Unterzuckerung**

74-jähriger Patient

- Therapiebeginn: Somatuline (Lanreotide) 120mg alle 4 Wochen
- Nach 4 Monaten zunehmend Schwächeattacken + 2x Synkope + Unterzuckerung
- -> **V.a. Insulinom**

78-jähriger Patient

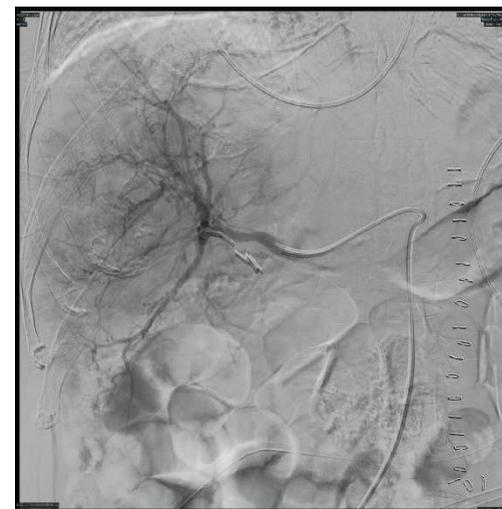
- Therapiebeginn: Somatuline (Lanreotide) 120mg alle 4 Wochen
- Nach 4 Monaten zunehmend Schwächeattacken + 2x Synkope + Unterzuckerung
- **-> Insulinom** **-> Hungertest nach 1h bei BZ 30 mg/dl abgebrochen**

74-jähriger Patient

- **Primariusresektion** **-> nur kurzfristige Symptombesserung**

74-jähriger Patient

- **Primariusresektion** -> nur kurzfristige Symptombesserung
- **TACE der Leber** -> keine Hypoglykämien mehr!



Take home message

- **Seltene Tumore** (20-40 Neuerkrankungen im HH/ Jahr)
- **Multimodale Therapie** -> Behandlung in Zentren
- **Chirurgische Therapie** -> auch bei Metastasen
- **Trotz Stadium IV gute Prognose** (5-Jahres-Überleben ~50%)