



I. Medizinische Klinik und Poliklinik



14. Hamburger Intensivkurs Innere Medizin 2019 29.03.2019

## Neuroendokrine Tumore

J. Schrader



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

## **74-jähriger Patient**

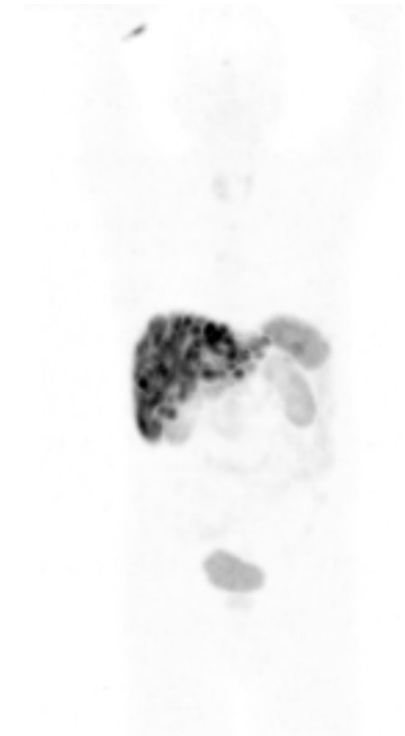
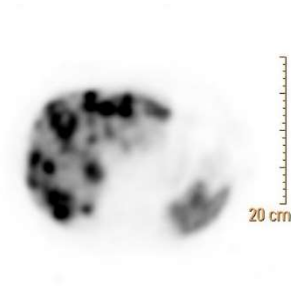
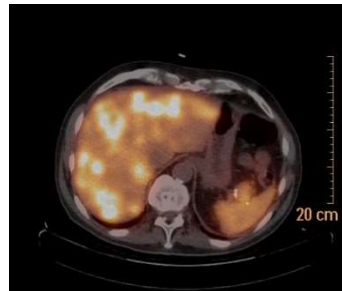
- **Zufallsdiagnose Lebermetastasen bei Sonographie**

## **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

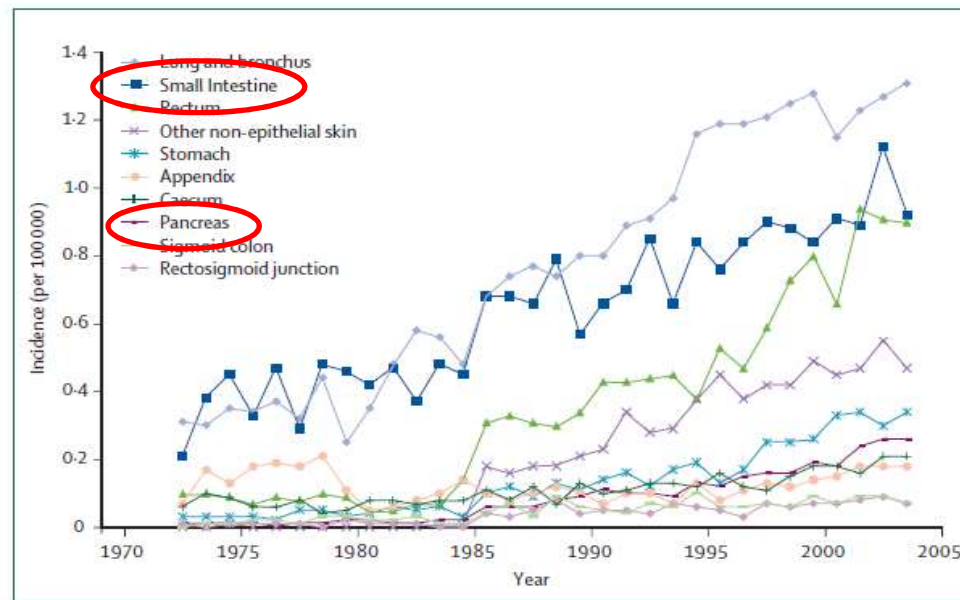
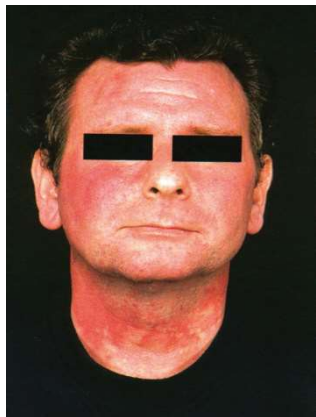


Figure 2: Increased incidence of carcinoid tumours, US population 1973–2005

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

## Klinische Präsentation

### 1) Hormonelle Symptome



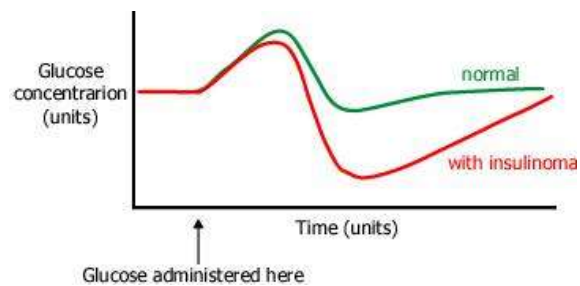
**Karzinoidsyndrom: Flush, Diarrhoen, Asthma, abd. Krämpfe**

## Klinische Präsentation

### 1) Hormonelle Symptome

Karzinoidsyndrom

**Insulinom: Heisshungerattacken, Gewichtszunahme, Synkopen**





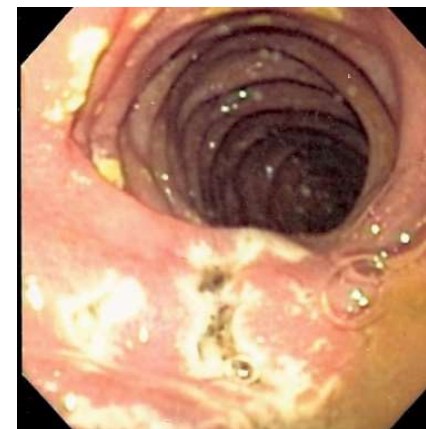
## Klinische Präsentation

### 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**

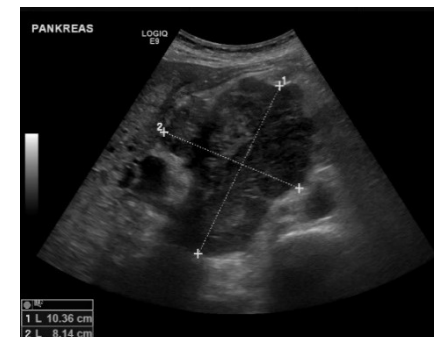
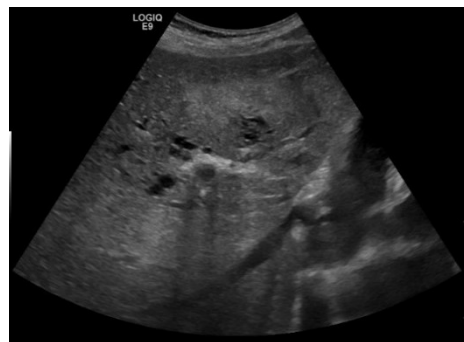
## Klinische Präsentation

### 1) Hormonelle Symptome

*Karzinoidsyndrom, Insulinom, Gastrinom (Glukagonom, VIPom)*

### 2) Tumormasse

*Ileus, Cholestase, Magenausgangsstenose, Pankreatitis, Diabetes*



## Klinische Präsentation

### 1) Hormonelle Symptome

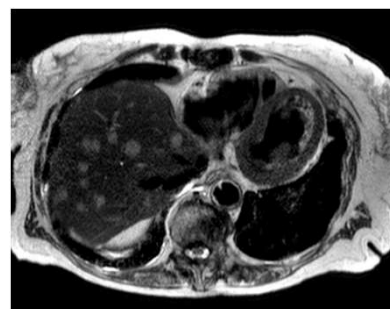
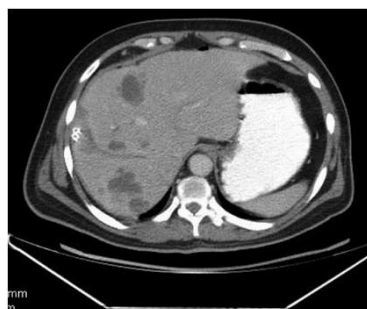
*Karzinoidsyndrom, Insulinom, Gastrinom (Glukagonom, VIPom)*

### 2) Tumormasse

*Ileus, Cholestase, Pankreatitis, Diabetes*

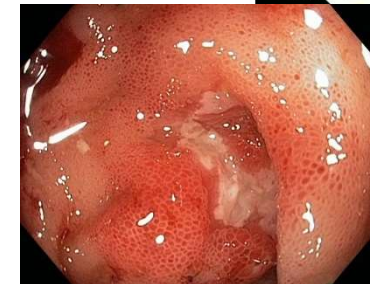
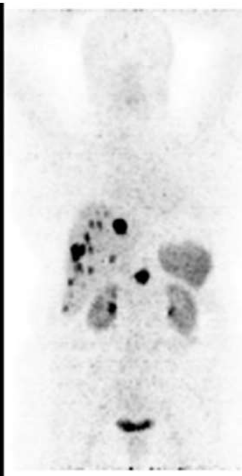
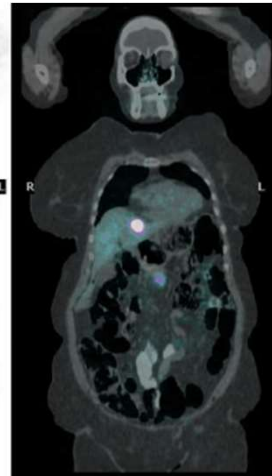
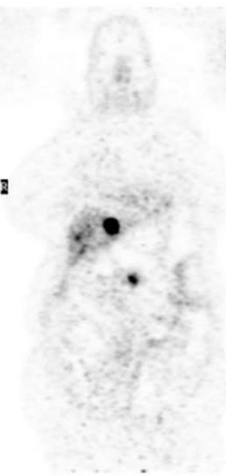
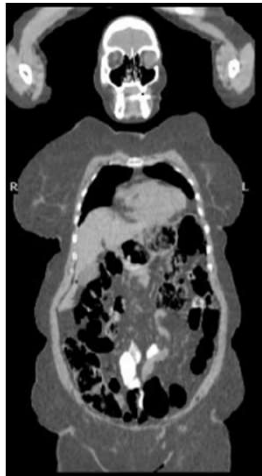
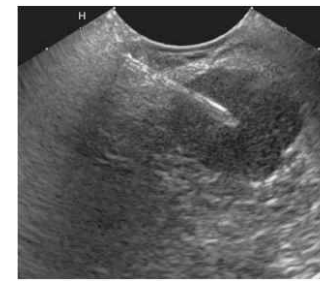
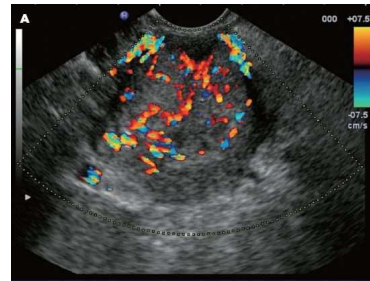
### 3) Zufallsbefunde

### Sono/CT/MRT



## Bildgebung

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



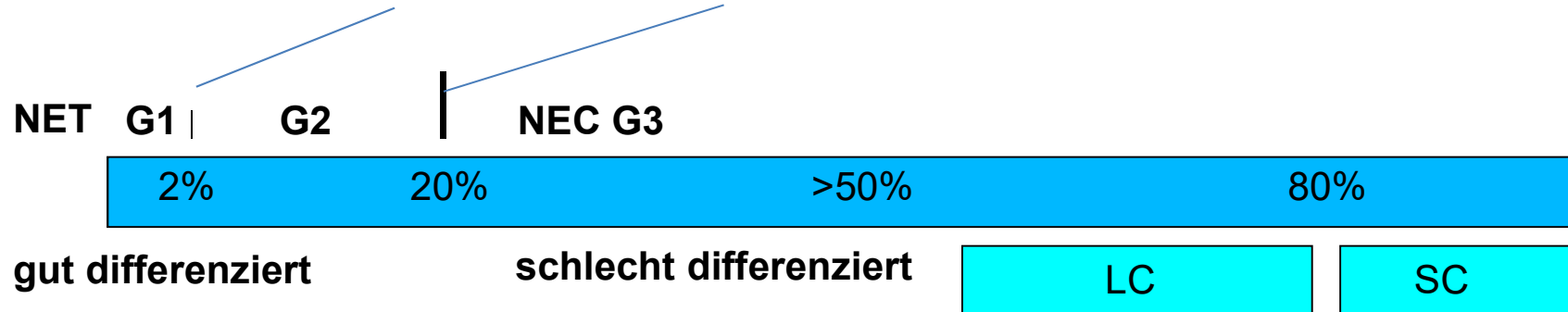
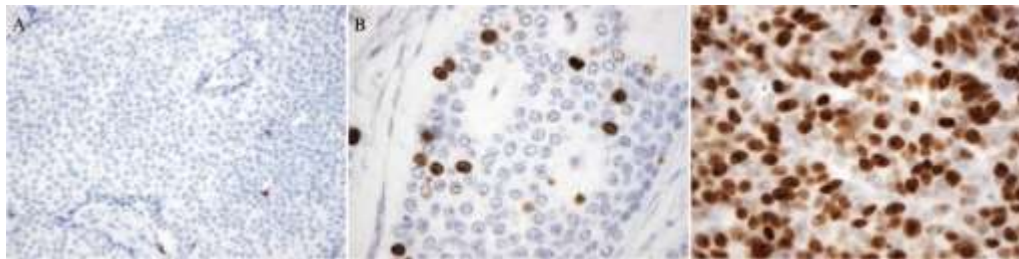
Iordache 2012, Rana 2013, Soydal 2014

## Pathologie

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

## Pathologie

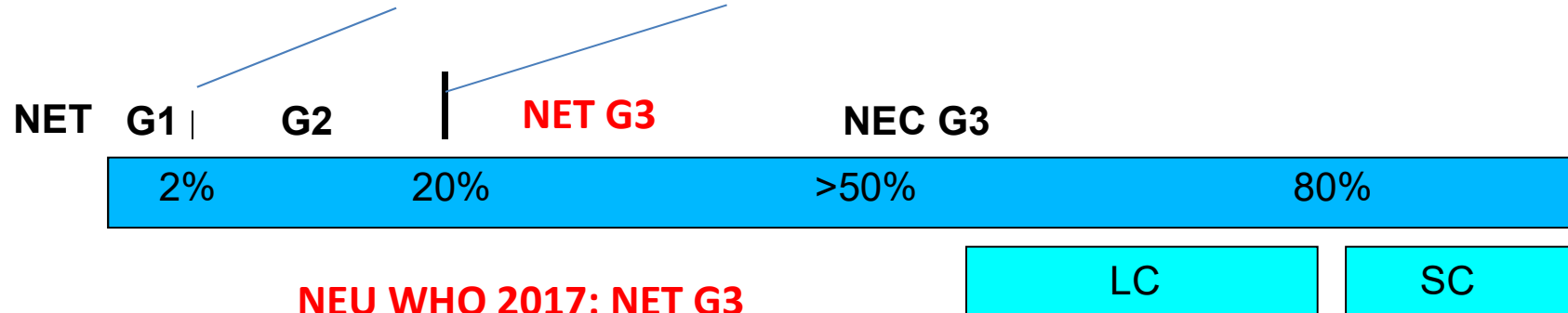
- Synaptophysin, Chromogranin A → Neuroendokrine Differenzierung
- Proliferationsrate (Anteil Ki-67 positiver Zellen) → Grading (WHO 2010)





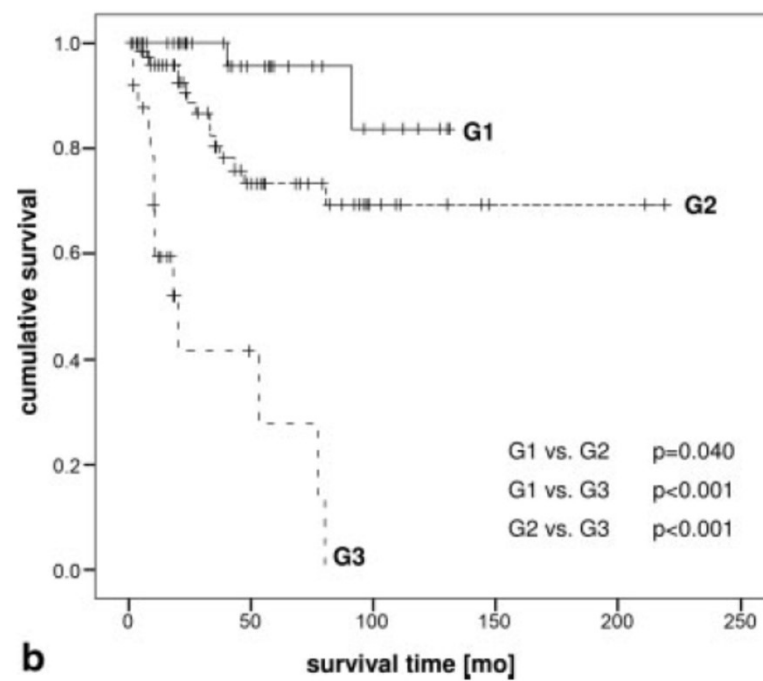
## Pathologie

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



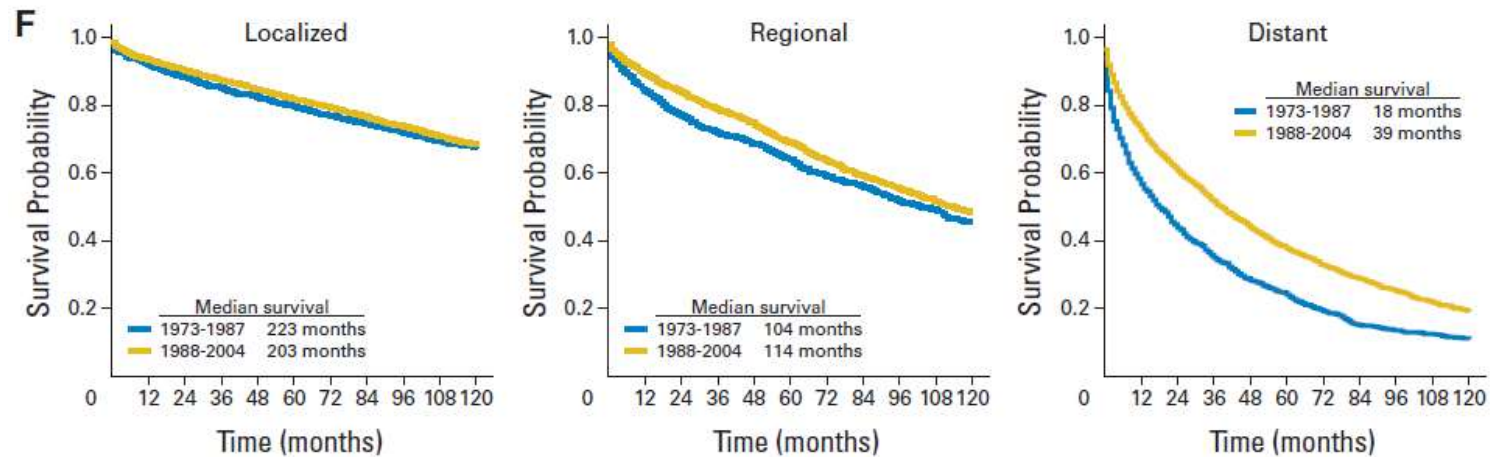
## Gesamtüberleben

- 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

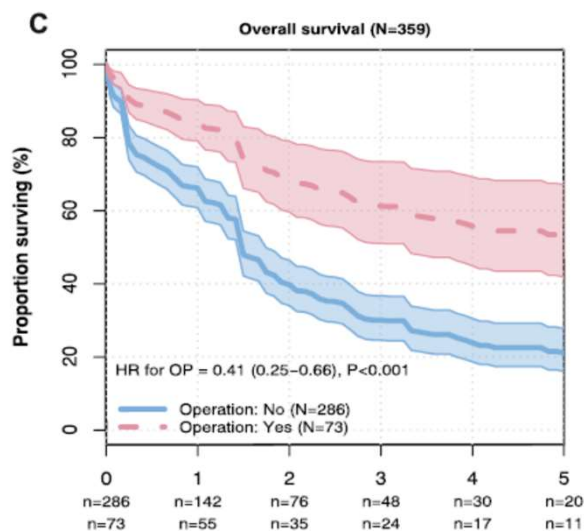
Therapieentscheidung im Tumorboard

### **Primariusresektion**

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

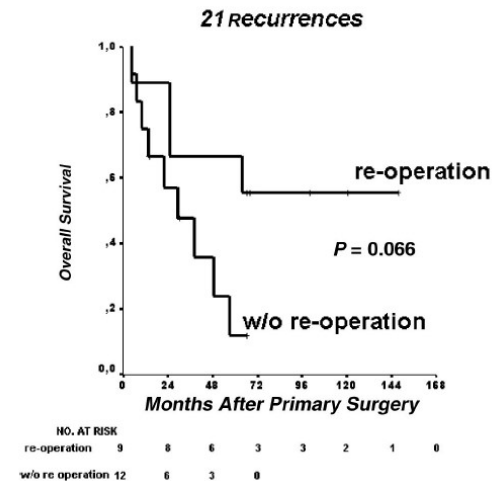
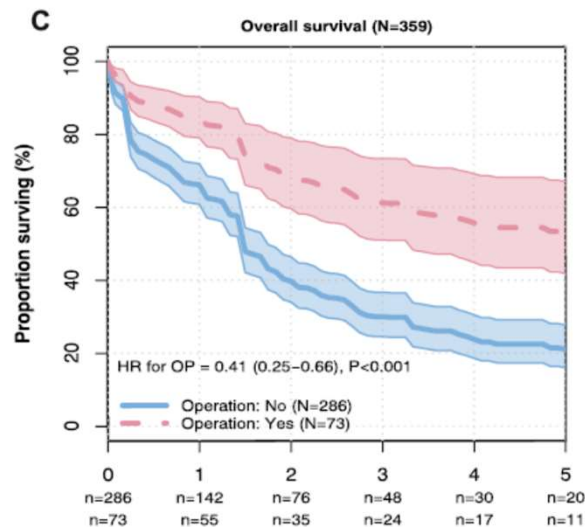
## Primariusresektion

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



## Primariusresektion

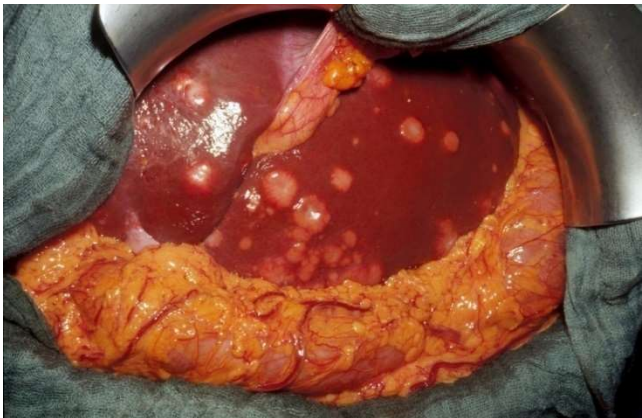
- Magen/Duodenum/Rektum: ab Größe >2cm (1-2cm „Graubereich“)
- Primariusresektion bei Metastasen verbessert (wahrscheinlich) Prognose
- Re-Operationen bei Rezidiv sinnvoll



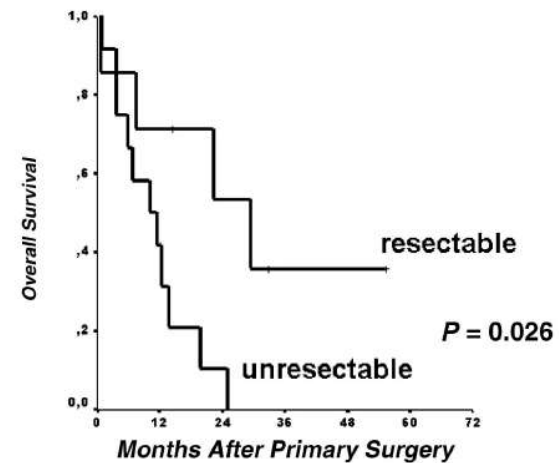


## Metastasenresektion

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



**19 NEPT Metastasized to Distant Organs**

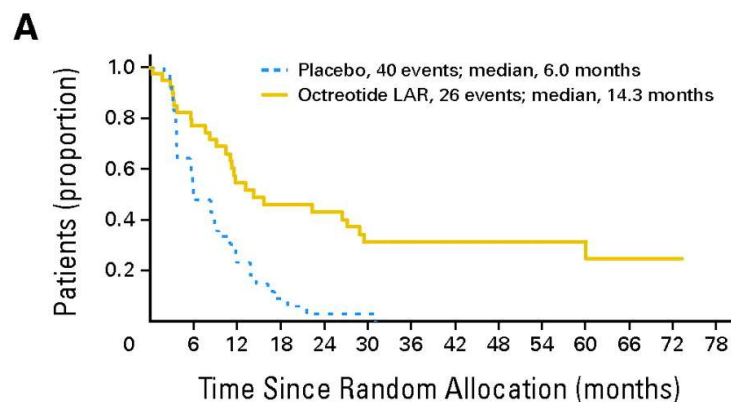


NO. AT RISK						
Resectable	7	5	3	1	1	0
Unresectable	12	5	1	0		

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

## Somatostatinanaloga

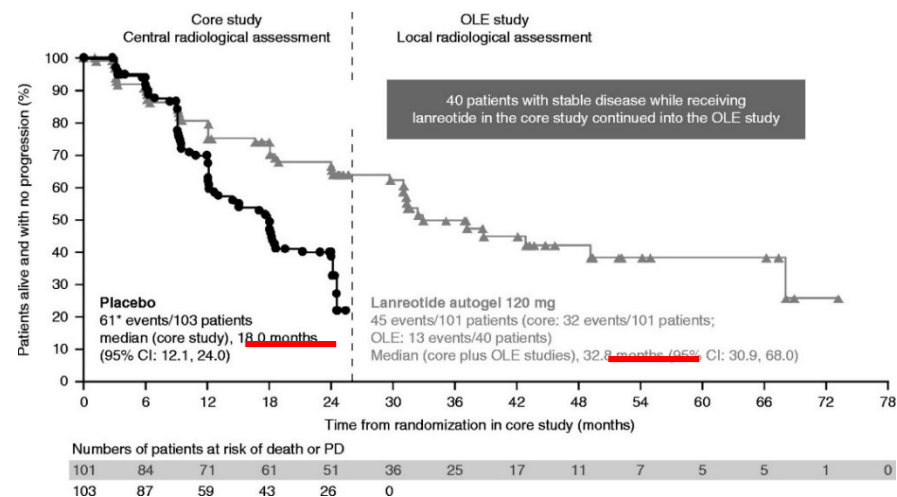
- Injektion **alle 4 Wochen** (*i.m. oder s.c.*)
- *Octreotide / Lanreotide*



No. of patients at risk

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

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



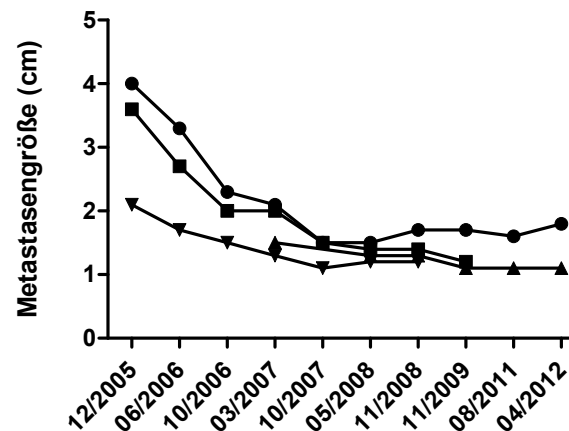
## Streptozotocin/5-FU

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

12/2005

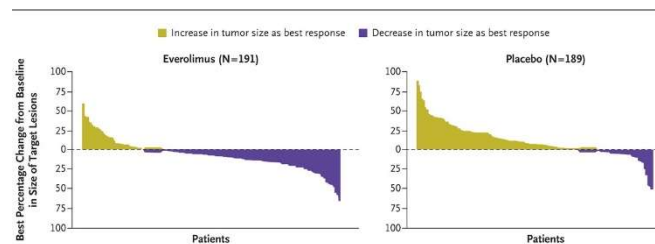
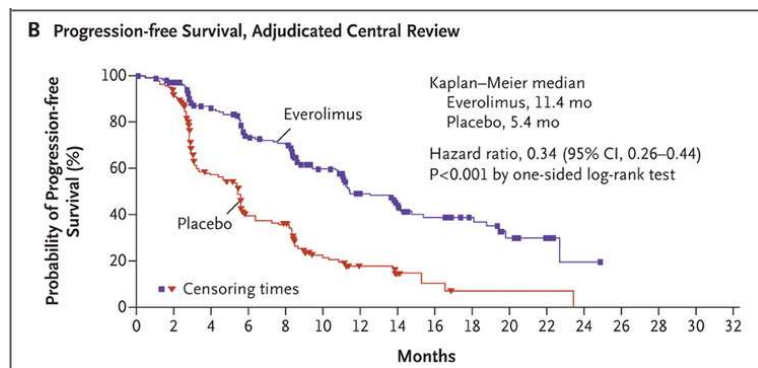


10/2007

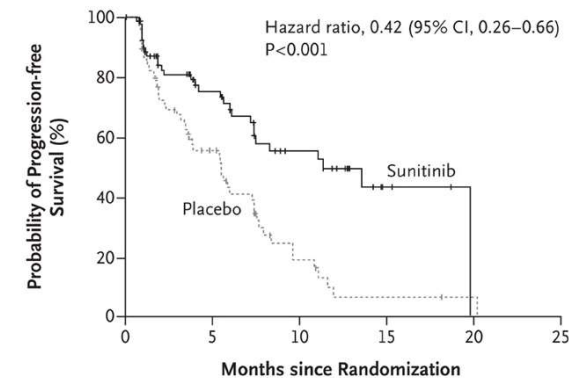


## Zielgerichtete Therapien

- Everolimus 10mg / Sunitinib 37,5mg **täglich**



**A Progression-free Survival**



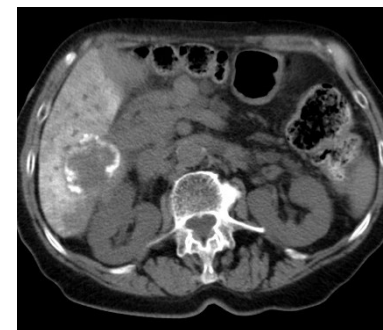
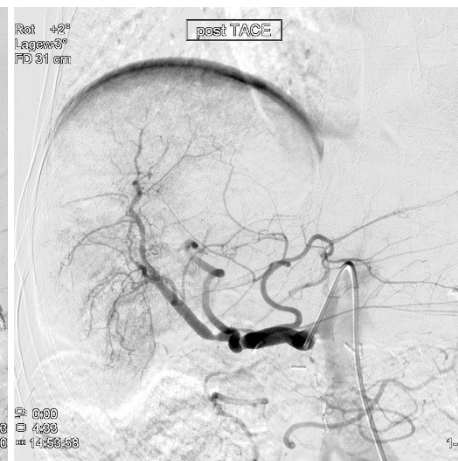
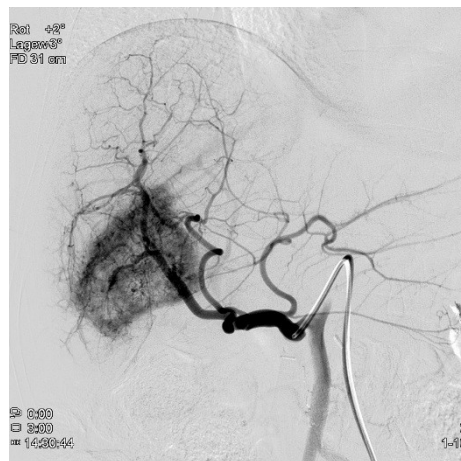
**No. at Risk**

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

Yao 2011, Raymond 2011

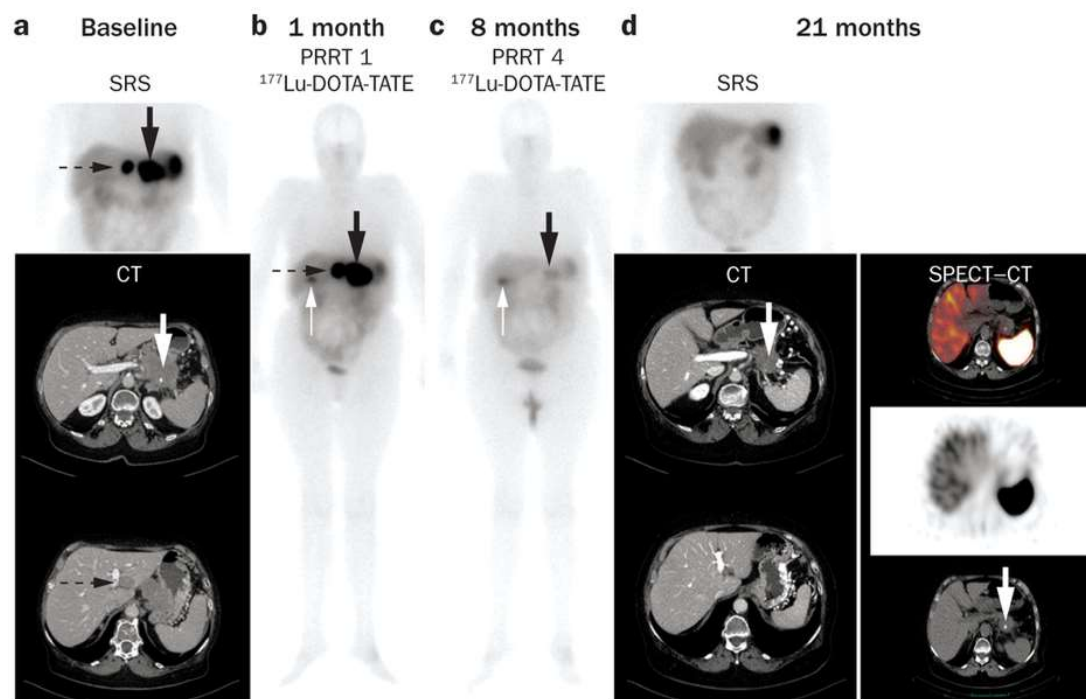
## TACE (Transarterielle Chemoembolisation)

- 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:

Ki-67 <10%

SSA

Strepto/5-FU

Everolimus

PRRT

Ki-67 >10%

Strepto/5-FU

Sunitinib

PRRT

Everolimus

Sunitinib

alternativ Tem/Cap



## **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

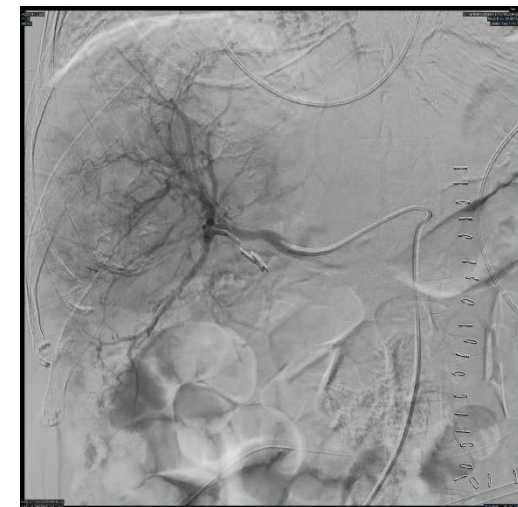
- Therapiebeginn: Somatuline (Lanreotide) 120mg alle 4 Wochen
- Nach 4 Monaten zunehmend Schwächeattacken + 2x Synkope + Unterzuckerung
- **-> Insulinom** **-> Hungertest nach 1h bei BZ 30 mg/dl abgebrochen**

## **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%)