

NEUROENDOKRIN TUMORE DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Klinische Endokrinologie Wahlpflichtfach

Prof. Dr. med. Peter Igaz MD PhD DSc

Lehrstuhlleiter der Endokrinologie

Klinik der Inneren Medizin und Onkologie



WHO Klassifikation der neuroendokrinen Tumore (2000)

1. Gut differenzierte neuroendokrine Tumore (früher Carcinoid)
 2. Gut differenzierte neuroendokrine Karzinom (früher maligne oder atypische Carcinoid)
 3. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinom
 4. Gemischt endokrin/exokrin Karzinom
 5. Tumor ähnliche Läsionen (TLL)
- G1 Ki-67 <2%, G2 Ki-67 3-20 %, G3 >20%

NEN (Neuroendokrine Neoplasie) Klassifikation 2010

- 1. Gut differenzierte neuroendokrine Tumor G1 – NEN-G1**
- 2. Gut differenzierte neuroendokrine Tumor G2 - NEN-G2**
- 3. Neuroendokrin Karzinom G3 – schlecht differenziert – NEC-G3 – mit kleinen oder grossen Zellen**
- 4. Gemischte adenoneuroendokrine Karzinom (MANEC)**
- 5. Hyperplastische und praeneoplastische Läsionen**

WHO Klassifikation 2017 (PNET)

- **Neuroendokrines Tumor, G1**
 - Gut differenzierte Morphologie
 - Mitotisches Index <2 und Ki-67 Index $<3\%$
- **Neuroendokrines Tumor, G2**
 - Gut differenzierte Morphologie
 - Mitotisches Index 2-20 und/oder Ki-67 Index 3-20%
- **Neuroendokrines Tumor, G3**
 - Gut differenzierte Morphologie
 - Mitotisches Index >20 und/oder Ki-67 Index $>20\%$
- **Neuroendokrines Karzinom**
 - Grosszelliges
 - Kleinzelliges
- **Mixed neuroendokrin-non neuroendokrin tumor (MiNEN)**

Symptome von neuroendokrinen Tumoren

- **Hormonproduzierende Tumore**
 - **Paraneoplastische endokrine Syndrome**
 - **Carcinoid Syndrom (Serotonin)**
 - **Insulinom**
 - **Gastrinom (Zolling-Ellison-szindróma)**
 - **Glucagonom**
 - **VIPom**
 - **Andere seltene Formen: z.B. ektopisches Cushing (ACTH, CRH), acromegalia (GRF-om)**
- **Hormonalisch inaktive Tumore**
 - **Größe, lokale Konsequenzen, allgemeine Tumorsymptome**

Karzinoid Syndrom

- Paraneoplastisches Syndrome verursacht prinzipiell von überproduzierten Serotonin.
- **Hauptsymptome:**
 - Flushing – ohne Schwitzen
 - Durchfall
 - Bronchokonstriktion, Dyspnö
 - Rechterzveränderungen (Kardiomyopathie)
 - Pellagra
- **Hormonale Veränderungen:**
 - Erhöhtes Serum Chromogranin A und urinale 5-HIAA

Karzinoid Herzkrankheit

Nur in Patienten mit Karzinoid-Syndrom

Klinische Verdacht:

Präkordiales Geräusch

Echocardiographie:

Tricuspidale Insuffizienz

Pulmonale Stenose

Behandlung:

Künstliche Klappe oder Valvuloplastik

Differenzialdiagnose des Karzinoid Syndroms

Postmenopausales Syndrom

Panik Syndrom

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Epilepsie des autonomen Nervensystems

Chronische myeloide leukaemie

Mastozytose

Phaeochromozytom

Alkohol + Chlorpropamid

Wann kann Gastrinom möglich sein?

- **Rezidivierende Magen und Duodenumsgeschwüre.**
- **Jejunumsgeschwür nach Magen Op..**
- **21-71% Pankreas, 6-23% Duodenum.**
- **Lebermetastasen in 50 % von Fällen.**
- **In jungen Patienten oft auf Grund von MEN1 Syndrom zu sehen (25%).**
- **Diagnose: Serum Gastrin, Magensäuren PH**
- **Therapie: PPI, Operation, Tumorlokalisierung!!**

Klinikum von Insulinom

- Spontane Hypoglykämie (se $\text{Glu} < 2.2 \text{ mmol/l}$, hohe Insulin und C-peptid Werte)
- Whipple-Trias (Hypoglykämie, Symptome, rasche Verbesserung nach Glukosengabe)
- Neuroglykopänie.
- Adrenergische Symptome
- Fettsucht – manchmal extrem.
- Dg: 72 Stunden Fastentest
- Th: Op., Lokalisation oft schwierig.
- Medikamentöse Möglichkeiten: Diazoxid, Verapamil (verhindern die Sekretion von Insulin)

Hauptsymptome von Insulinom

- **Neuropsychiatrisch (Konfusion, Schwindelkeit, Diplopie, Amnesie, Konvulsion, Koma)**
- **Adrenergische Symptome der Hypoglykämie (Schwitzen, Tremor, Hunger, Übelkeit, Palpitation)**
- **Fettsucht**
- **Kardiovaskulär (Tachycardie)**
- **Gastrointestinal (Hunger, Übelkeit, Bauchschmerz)**

Seltene hormonproduzierende GEP-Tumoren: Somatostatinom, Glukagonom, VIP-oma

- **Somatostatinom: nicht spezifisches Klinikum, Diabetes mellitus, rezidive Cholelithiasis (Inzidenz: 1:40 Million/Jahr.**
- **Glukagonom: Diabetes mellitus, Erythema necrolyticum migrans, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Thromboembolie, meistens bösartig. Inzidenz: 1:20 Million/Jahr**
- **VIP-oma (Werner-Morrison, WDHA, pankreatische Cholera): wasserförmiger Durchfall, Hypokalämie, Inzidenz: 1:10 Million/Jahr.**

Laboratorische Diagnose der neuroendokrinen Tumoren

Zirkulierende Biomarker in NET

Tumour marker	GI-NET	pNET
Plasma markers		
Chromogranin A (CgA)	X	X
Chromogranin B (CgB)	X	X
Neuron-specific enolase (NSE)	X	X
Pancreatic polypeptide	X	X
α subunit of glycoprotein hormones	X	X
HCG β	X	X
Gastrin		X
Glucagon		X
Insulin		X
Proinsulin		X
Somatostatin		X
Ghrelin	X	
Substance P	X	X
Neuropeptide K (NPK)	X	
Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)		X
Calcitonin		X
Urinary markers		
5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA)	X	
Tele-methylimidazoleacetic acid (Melml)		X

5-HIAA – 5 Hydroxyindolensäure

- **Serotonin Metabolit.**
- **Bei Karzinoiden Syndrom Sensivität 70 %, Spezifität 90 %.**
- **Nicht geeignet für Prognose**
- **Falsch negativ in Niereninsuffizienz, Dialyse**
- **Malabsorption falsch positiv (erhöhte Tryptophan Exkretion im Urin)**
- **Schwierig zu sammeln (dunkles Behälter, azidotische pH).**
- **Kann falsch positiv werden durch Diät: Pflaume, Ananas, Banane, Tomate, Haselnuss – 3 Tage vermeiden vor Urinsammlung**
- **Viele Medikamente beeinflussen die Exkretion**

Laboratorische Diagnose von Gastrinom

- **Gastrin > 1000 pg/ml - Diagnose**
- **Andere Ursachen von erhöhten Gastrin - Achlorhydrie, H. pylori, Niereninsuffizienz**
- **WICHTIG: PPI für 1 Woche-10 Tage abbrechen vor Gastrinbestimmung**
- **<1000 pg/ml (200-1000 pg/ml) Gastrin - Sekretintest**
- **24 Stunden pH Messung (BAO >15 mmol/h)**

Labordiagnose von Insulinom

- 72 Stunden Fastentest
- Spontane Hypoglykämie in 90 % bei 48 Stunden
- Glukose, Insulin + C-Peptid Messung
- Glukose < 2.2 mmol/l, Insulin + C-Peptid Messbar
- Differenzialdiagnose von **Hypoglykämia factitia**
- Sulfonylurea verursachen schwierige differenzialdiagnostische Probleme

Chromogranin A

- **Stabil Serumprotein**
- **Beste Tumormarker.**
- **Beste Empfindlichkeit für metastatische Mitteldarm NET**
- **Besser als 5-HIAA**
- **Verbunden mit Tumogrösse**
- **Falsch positive Ergebnisse: Nierenerkrankung, schwierige Hypertonie, Schwangerschaft, Steroidbehandlung, chr. Atrophische Gastritis, Protonpumpenhemmer**

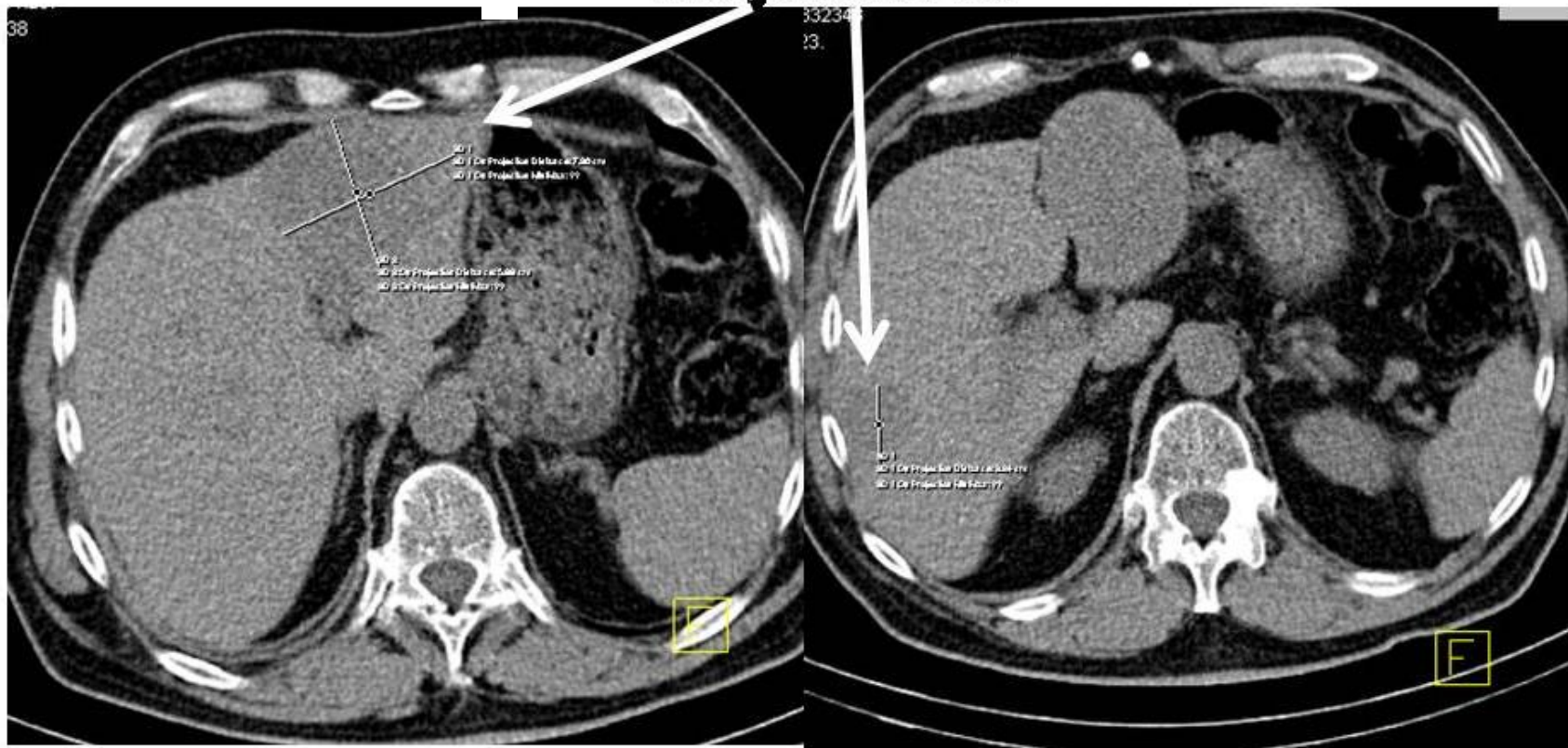
BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Bildgebende Diagnostik der GI-NET

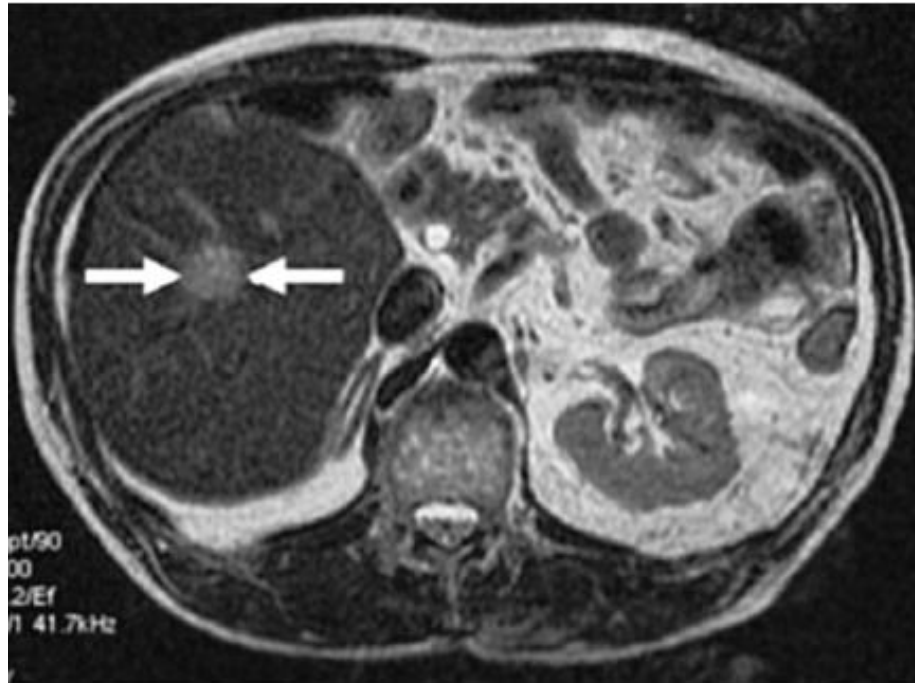
- **Bauch US (Empfindlichkeit 50-60%)**
- **Endoskopische US (82-94%)**
- **CT (30-60%)**
- **MRI (45-95%)**
- **PET-CT**
- **Somatostatin Szintigraphie**
- **MIBG – nicht empfindlich genug**
- **GLP-1 Szintigraphie – Insulinom**
- **Endoskopie: Gastroskopie,
Kolonoskopie, Kapselendoskopie,
Enteroskopie**

Lebermetastasen CT

Májáttétek



Lebermetastasen MRT



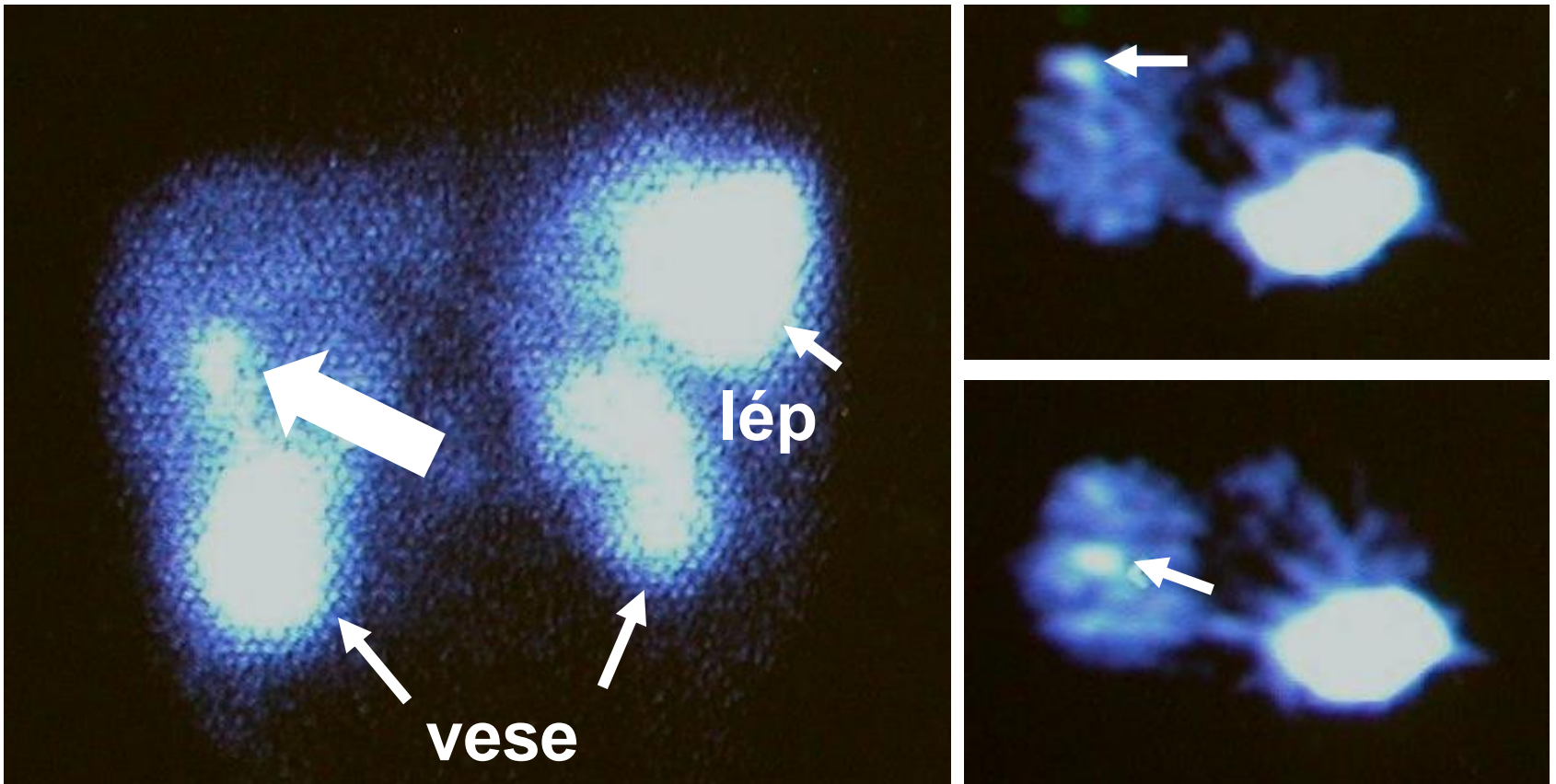
Igaz et al., Orvosi Hetilap, 2007

Somatostatin Rezeptore in PNET

Öberg, 2002

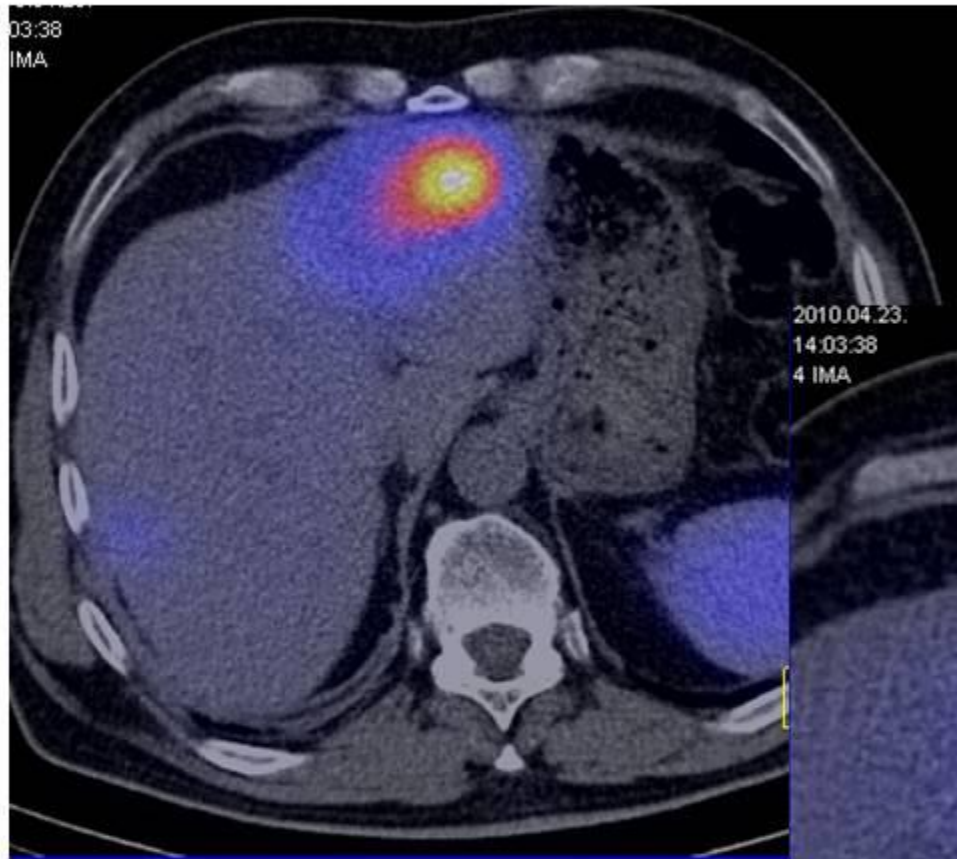
Tumors	Positive staining in tumors, %				
	sst ₁	sst ₂	sst ₃	sst ₄	sst ₅
All tumors	68	86	46	93	57
Insulinomas	33	100	33	100	67
Gastrinomas	33	50	17	83	50
Glucagonomas	67	100	67	67	67
VIPoma	100	100	100	100	100
Nonfunc., well diff.	80	100	40	100	60
Nonfunc., poorly diff.	100	80	80	100	40
Well-diff. tumors	61	87	39	91	61
Poorly diff. tumors	100	80	80	100	40
Primary tumors	70	80	40	100	60
Metastases	67	89	50	89	56
Prior therapy	71	86	50	86	64
Nontreated	64	86	43	100	50

Octreotid Szintigraphie von Lebermetastasen



Igaz et al., Orvosi Hetilap, 2007

SPECT-CT von Lebermetastase



■ PET

- ^{18}F -deoxyglucose PET nicht sensitiv genug für gut differenzierte Tumore, aber sehr gut für schlecht differenzierte
- Spezifische Prekursoren: ^{11}C -5-hydroxy-L-Tryptophan, L-DOPA.

■ Selektive Blutabnahme

- Insulinom: selektive intraarterielle Ca-Stimulation in Pankreas Arterien, dann selektive Blutabnahme für Insulin von V. Hepatica
- Gastrinom: selektive intraarterielle Sekretin-Stimulation in Pankreas Arterien, dann selektive Blutabnahme für Gastrin von V. Hepatica (SASI-Test)

BEHANDLUNG

Behandlungsmöglichkeiten von metastatisierenden NET

NEN-G1 (Ki-67<2%)	NEN-G2 (Ki-67 3-20%)	NEN-G3 (Ki-67 >20%)
Chirurgie, Interventionsradiologie		
Somatostatin-analog Interferon Sunitinib Everolimus + Kombinationen	Doxorubicin Streptozotocin Temozolamid Capecitabin Bevacizumab Symptomen Somatostatin analog	+ Cisplatin + Etopozid Temozolamid + Capecitabin Bevacizumab Symptomen – Somatostatin analog
Peptid radionuklide Therapie: szomatosztatin peptid radionuklid kezelés (⁹⁰Y-DOTATOC, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE); ¹³¹I- MIBG		nach Öberg, 2011

Somatostatin Analoge

- **Sehr wirksam (80%) in der Hemmung der Hormonsymptome (Karzinoid-Syndrom, Glukagonom, VIP-om)**
- **Neue Studien zeigen Tumorwachstum hemmende Aktivität**
- **Wenige Nebenwirkungen (Gallenstein – Hemmung von Cholezystokinin)**
- **Erhältlich in langwirkenden Depotpreparate (1x in Monat)**
- **Ähnlich wirksam ist Interferon, aber mit viel mehr Nebenwirkungen**

Radioembolisation

- **Behandlung von Lebermetastasen mit 30-35 mm Durchmesser ^{90}Y -verbunden Mikrosphären**
- **Grosse Radioaktivität in den Lebermetastasen.**
- **Sehr teuer**

Somatostatin Peptid-Radionuklid Behandlung

- Somatostatin analog – Radioisotop Konjugat
- Die heutige Präparationen binden sich zu Somatostatin Rezeptoren Typ 2 und 5
- ^{111}In ist gut für die Diagnose, aber nicht für Therapie
- Für Therapie β -strahlend $^{90}\text{Yttrium}$, $\beta+\gamma$ strahlend $^{177}\text{Lutetium}$
- $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ für grössere, $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ für kleinere Tumore
- Wirksam in gut differenzierten NET

Die klinische Behandlung und Diagnose von NET erfordert multidisziplinäre Zusammenarbeit

- **Pathologie – histologische Diagnose (Ki-67, grading)**
- **Innere Medizin (Endokrinologie, Gastroenterologie)**
- **Onkologie**
- **Pulmonologie**
- **Radiologie – Staging, Interventionsradiologie (lokale Behandlungen)**
- **Nuklearmedizin – Peptid Radionuklid Behandlung**
- **Chirurgie (Erkennen – inzidental, Behandlung)**