


Fortbildungen 2025

Mit freundlicher Unterstützung von:

Diamant-Sponsor:  IDEOGEN

Gold-Sponsor:

abbvie

 Bristol Myers Squibb™









Silber-Sponsor:



 GILEAD



 Schwabe
Pharma
From Nature. For Health.

Bronze-Sponsor:

ALFASIGMA 

AMGEN®

 astellas



 CURATIS
Innovative Specialist Medicines

ewimed

 IPSEN

iQONE
HEALTHCARE SWITZERLAND



NET
Braunschweig
Pierre Fabre
Pharma

SANDOZ



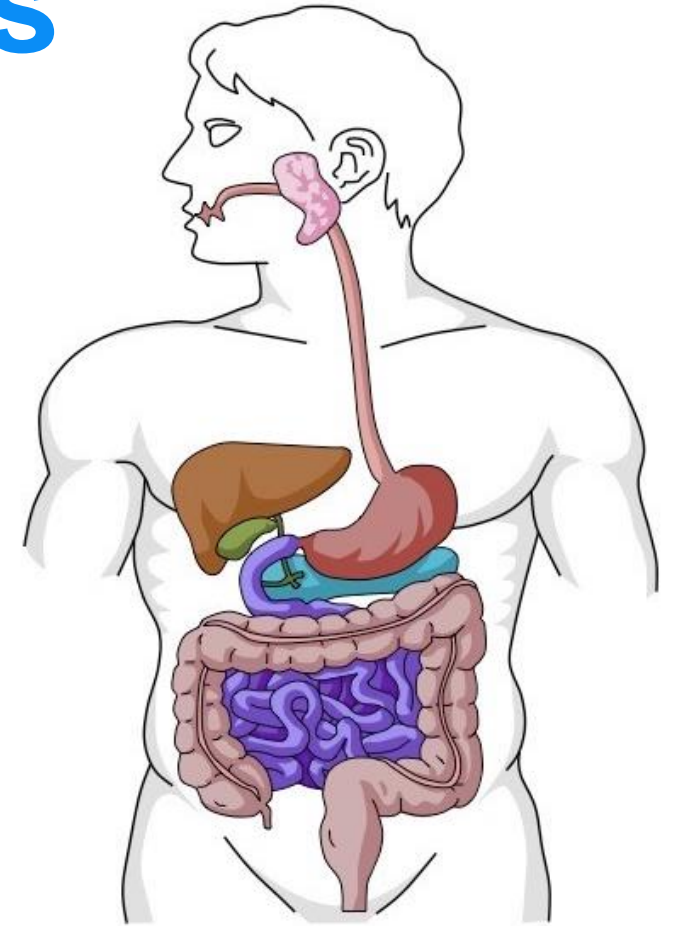


Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltrakts

Curriculum Gastroenterologie und Hepatologie

24. September 2025

Malte Braunschweig, Assistenzarzt Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Zürich



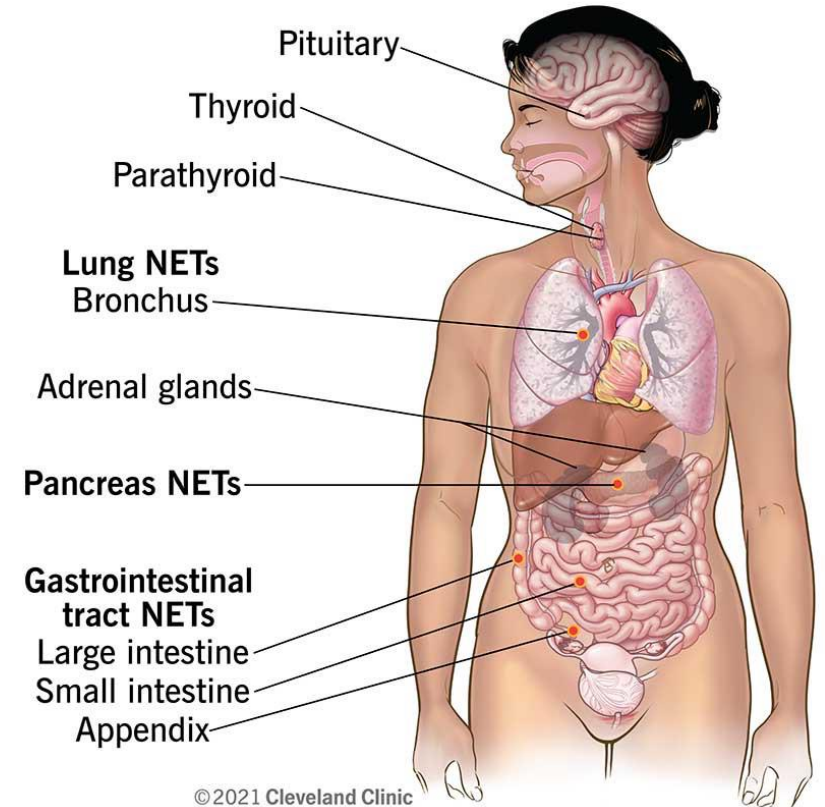
Gliederung

1. Allgemeines
2. Funktionelle NEN
3. Organspezifisch

Übersicht NEN – Spektrum einer Entität

Neuroendokrine Neoplasien

- Klinische Unterscheidung: hormonell/funktionell aktiv (10-30%) vs. inaktiv (NF) (**70%**)
- Klinisch bedeutsam: Unterscheidung in gut differenzierte, meist langsam wachsende „neuroendokrine Tumore“ (**NET**) und schlecht differenzierte „neuroendokrine Karzinome“ (**NEC**) mit einem meist aggressiven Krankheitsverlauf (ca. 20%)
 - Für die gut differenzierten Tumore wurde historisch der Begriff „Karzinoid“ verwendet
- Prinzipiell können NEN in allen Organsystemen vorkommen
 - NET der Lunge (25%), **Pan-NEN** und **GI-NEN** (**65%**)
- Klinisches Spektrum
 - Organspezifische Guidelines



<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22006-neuroendocrine-tumors-net>

Recent ENETS guidance papers

ENETS is in the process of establishing question-based guidance papers, written by experts in the field. The purpose of these guidance papers is to collect the latest development and present comprehensive guidance to all our colleagues, helping them to establish a best-practice solution for their patients in their daily work.

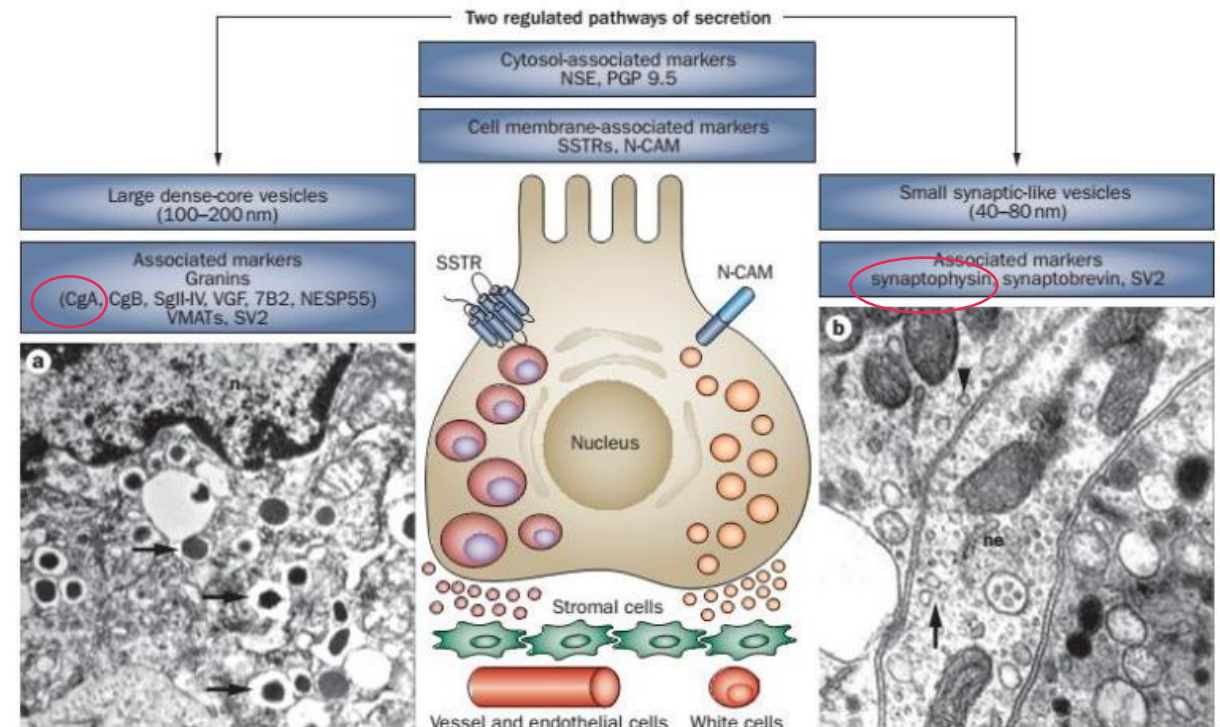
Eight guidance papers, offering comprehensive insights into the management of various neuroendocrine tumours (NETs), have already been published in the *Journal of Neuroendocrinology* (open access).

We are happy to share with you the eight publications of the series:

- [Management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours](#) – Published on 8 July 2024
- [Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours](#) – Published on 5 October 2023
- [Appendiceal neuroendocrine tumours \(aNET\)](#) – Published on 16 August 2023
- [Functioning pancreatic NET syndromes](#) – Published on 20 June 2023
- [Colorectal neuroendocrine tumours](#) – Published on 2 June 2023
- [Gastroduodenal NETs G1-G3](#) – Published on 20 May 2023
- [Digestive neuroendocrine carcinoma](#) – Published on 1 March 2023
- [Carcinoid syndrome and carcinoid heart disease](#) published on 25 April 2022

Neuroendokrine Neoplasien – NEN

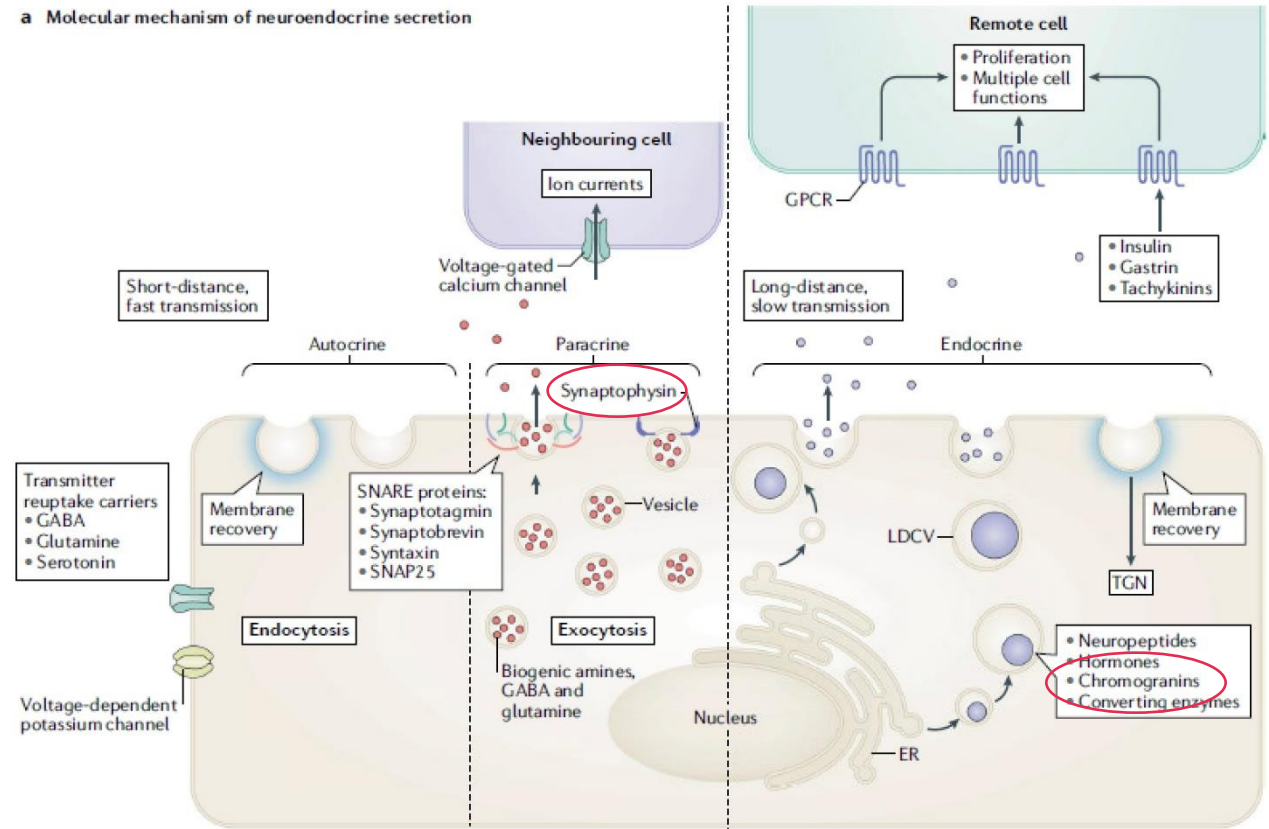
- Heterogene Gruppe von Neoplasien, embryologisch aus der Neuralleiste*
- Merkmale von Nerven- (neuro) und hormonproduzierender Zellen (endokrin)
- Bildung bestimmter **Mediatoren** (biogene Amine, Peptidhormone) und typische neuronale Eigenschaften wie neurosekretorische **Vesikelproteine**
- Entscheidend für die Diagnosestellung: Immunhistologischer Nachweis der neuroendokrinen Marker **Chromogranin A** und **Synaptophysin**



Rindi G et al. Nat Rev Endocrinol (2011)

Neuroendokrine Neoplasien – NEN

- Heterogene Gruppe von Neoplasien, embryologisch aus der Neuralleiste*
- Merkmale von Nerven (neuro) und hormonproduzierender Zellen (endokrin)
- Bildung bestimmter **Mediatoren** (biogene Amine, Peptidhormone) und typische neuronale Eigenschaften wie neurosekretorische **Vesikelproteine**
- Entscheidend für die Diagnosestellung: Immunhistologischer Nachweis der neuroendokrinen Marker **Chromogranin A** und **Synaptophysin**

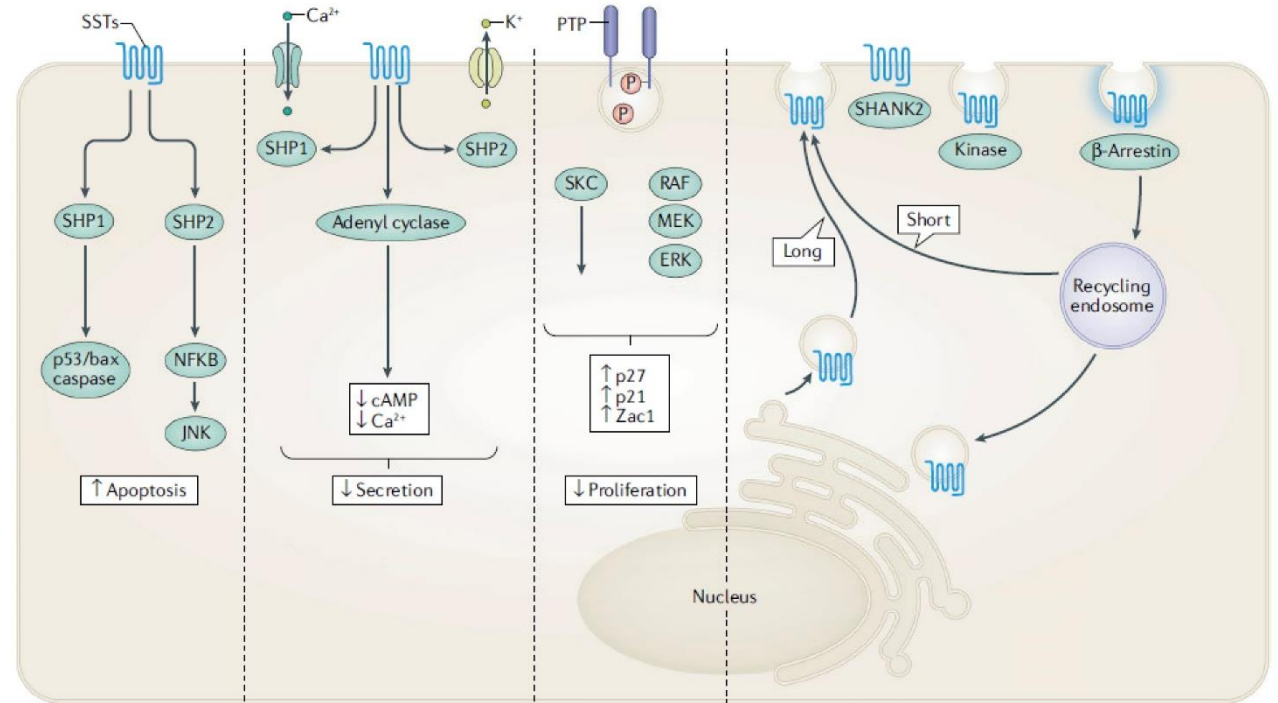


Rindi G, Wiedenmann B. Nat Rev Endocrinol. 2020

Neuroendokrine Neoplasien – NEN

- Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren (**SSTR 1-5**) in bis zu **90%** aller **NEN**
 - Diagnostisch (Nuklearmedizin)
 - Therapeutisch (inhibitorisch wirksame Somatostatinanaloga (**SSA**) und Peptid-Rezeptor-Radiotherapie (**PRRT**))

b Somatostatin receptor signalling and trafficking in NEN cells



Rindi G, Wiedenmann B. Nat Rev Endocrinol. 2020

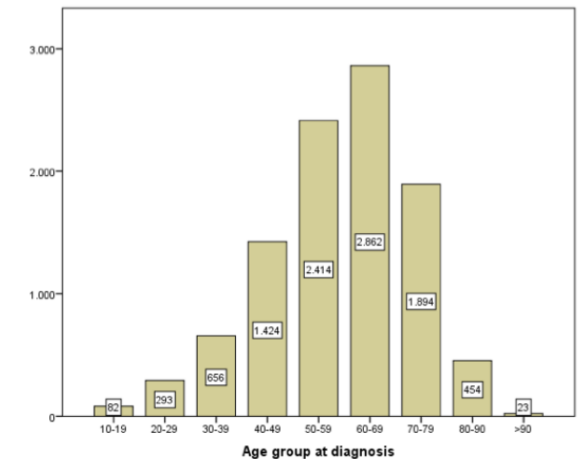
Epidemiologie

- Medianes Alter bei Erstdiagnose von 60 Jahren
- Insgesamt selten:
 - Ursache von 0,5–1% der malignen Tumoren des Menschen
 - Davon machen die gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN) etwa 60-65% aller NEN aus
- Inzidenz 2.5 bis 3.5 pro 100.000
- Schweiz ~ 200 Fälle/Jahr
- Häufig sporadisches Vorkommen
- Selten familiäres Vorkommen (MEN 1, Von-Hippel-Lindau, Neurofibromatose)

Patients

Age	Mean (SD)	58,1 (14,2)
	Median	60,0
Gender	Male (n; %)	5260 (52,1)
	Female (n; %)	4842 (47,9)
Event	Death (n; %)	2180 (21,6)
	No event (n; %)	7922 (78,4)
Country	Belgium (n; %)	773 (7,7)
	Czech Republic (n; %)	1704 (16,9)
	Germany (n; %)	2415 (23,9)
	Greece (n; %)	261 (2,6)
	Poland (n; %)	443 (4,4)
	Spain (n; %)	3385 (33,5)
	Switzerland (n; %)	1121 (11,1)

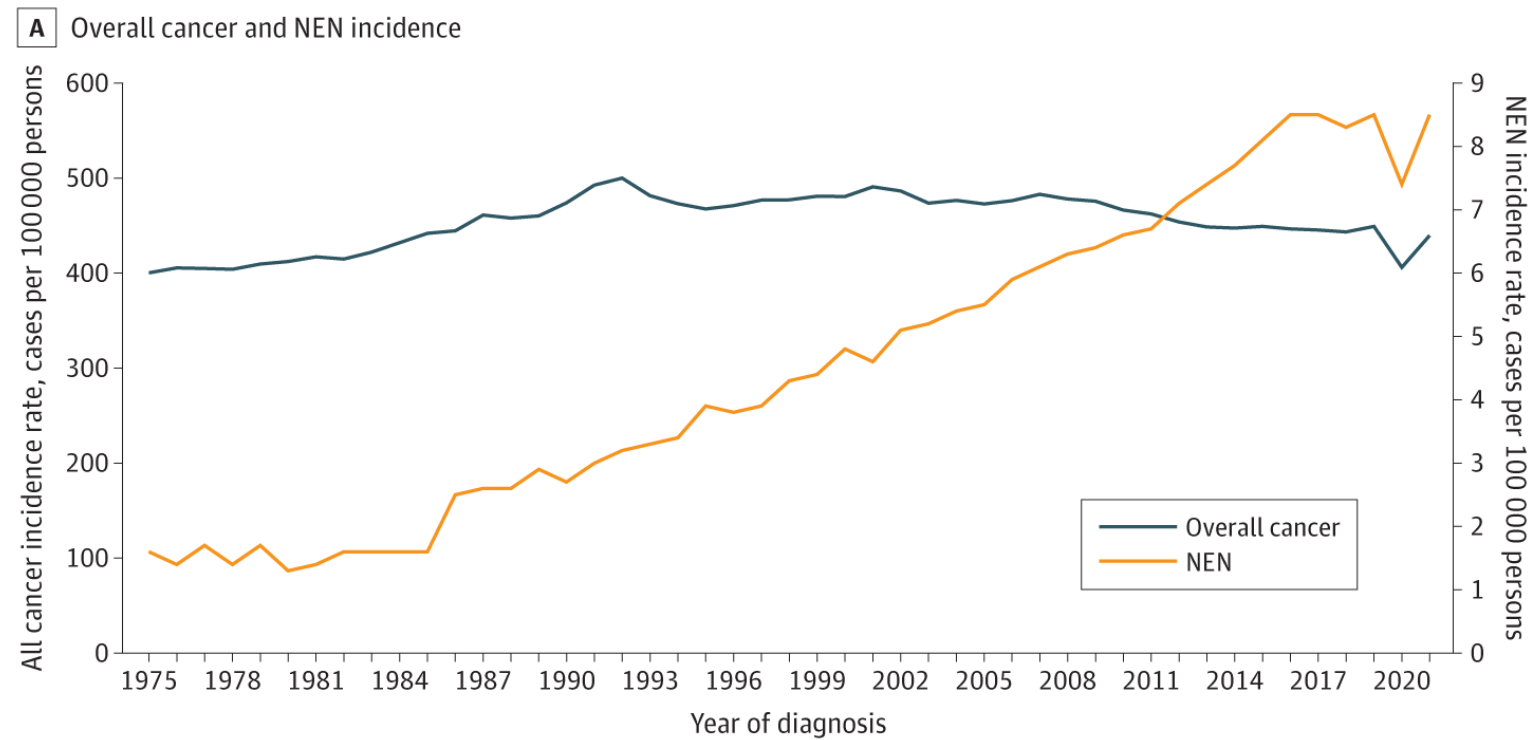
Age distribution



Steigende Inzidenz

Age adjusted, US Daten (SEER) des National Cancer Institute

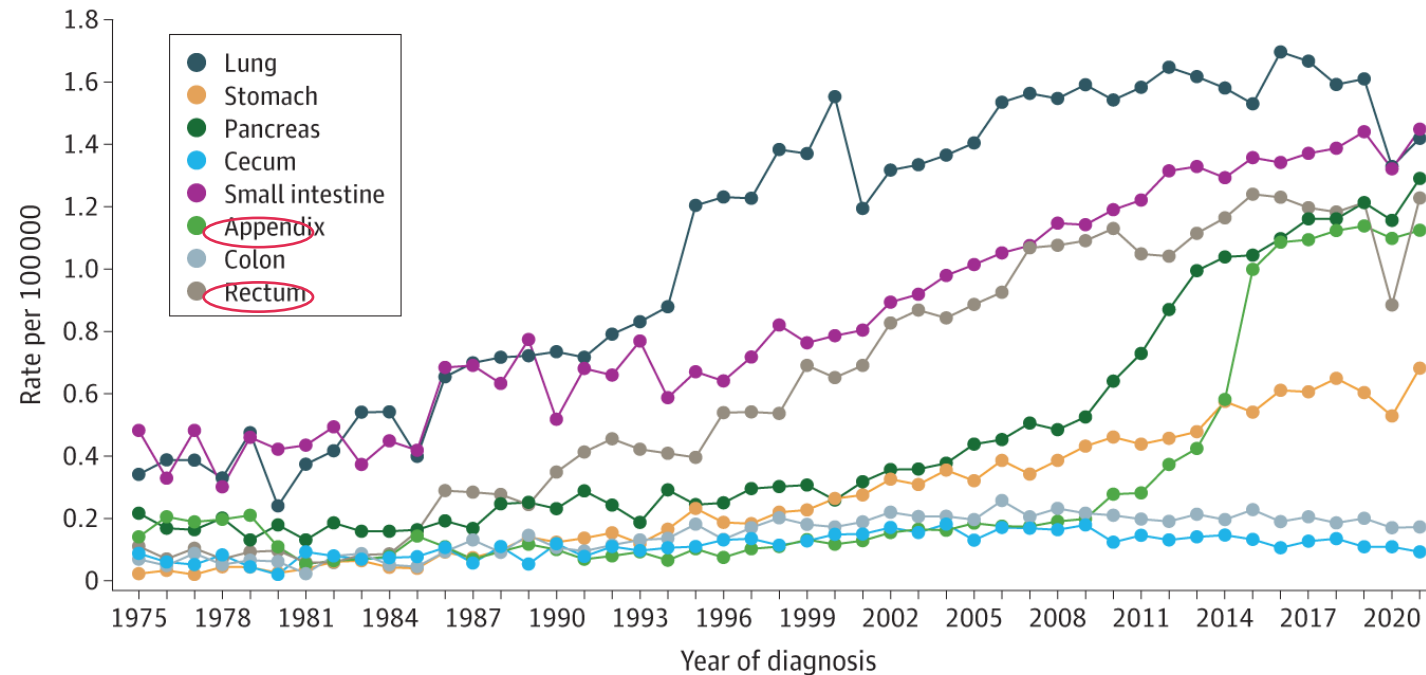
- 5,2-facher Anstieg der Inzidenz seit 1975



Steigende Inzidenz Ursache?

- Anstieg am Grössten für Rektum und Appendix (12x)
- Grösster Anstieg im lokalisierten Stadium (14x)
- verbesserte Diagnostik, Früherkennung, histologische Diagnostik, Awareness?

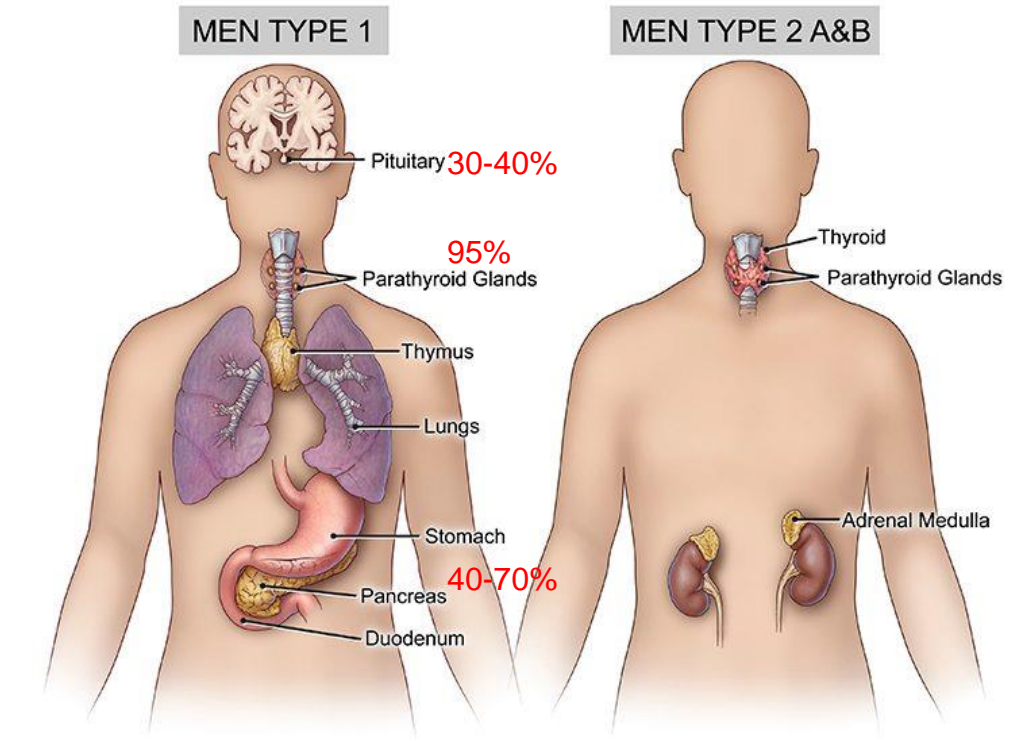
B NEN incidence by site



Neuroendokrine Neoplasien – NEN

Hereditäres Risiko

- Grossteil sporadisch
 - the genetics of NETs [...] is still poorly understood"
 - Absence of classic cancer drivers -> epigenetisch?
- 5-10% der NEN im Rahmen von hereditären Syndromen auf *(dann meist multifokal und onset 2 Dekaden früher)*:
 - **Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)**: Tumoren (mind. 2 Organe) im Bereich
 - **Nebenschilddrüse** (Nebenschilddrüsenadenome bzw. Nebenschilddrüsenhyperplasien, in bis zu 95%)
 - **Pankreas** (Pan-NEN, 40-70%)
 - **Hypophyse** (meist Prolaktinome oder non-funktionelle NET, 30-40%)
 - Von Hippel-Lindau-Erkrankung (**VHL**): Pan-NEN
 - Neurofibromatose 1 (**NF-1**): d-NEN, Pan-NEN
 - Tuberöse Sklerose Komplex (**TSC**): Pan-NEN



Visual Art: © 2013 The University of Texas MD Anderson Cancer Center

<https://www.mdanderson.org/cancer-types/multiple-endocrine-neoplasia.html>

Neuroendokrine Neoplasien – NEN

Hereditäres Risiko

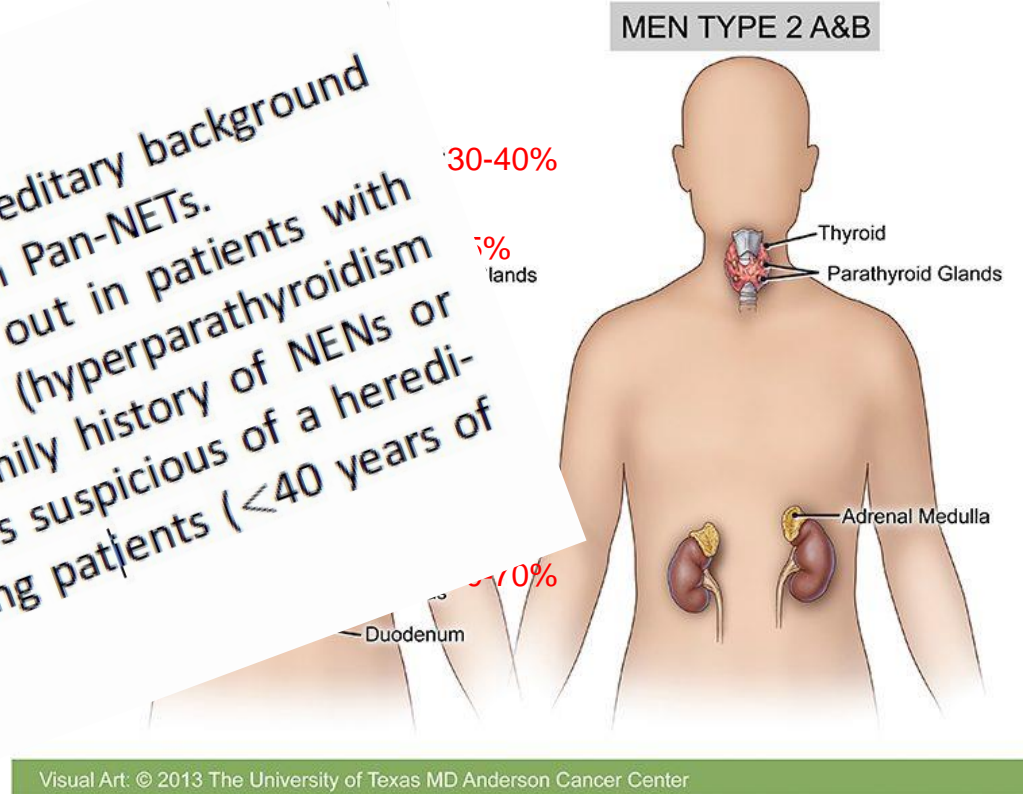
– 5-10% der NEN treten im Rahmen von hereditären Syndromen auf (dann meist multifokal, oft in den 1970er Dekaden früher):

- Multiple endokrin-neoplastische Syndrome (MEN)
- Nebenschilddrüsen (bzw. Nebenschilddrüsen)
- Pankreas (Insulinom)
- Hypophyse (Prolaktinom, NET, 30-40%)
- Von Hippel-Lindau
- Neurofibromatose
- Tuberoser Sklerose

Recommendations

- While most NENs are sporadic, a hereditary background should be considered, particularly in Pan-NETs.
- Genetic testing should be carried out in patients with multiple endocrine neoplasias (hyperparathyroidism and/or pituitary tumours), a family history of NENs or associated diseases and features suspicious of a hereditary disease, as well as in young patients (<40 years of age) with gastrinoma [IV, A].

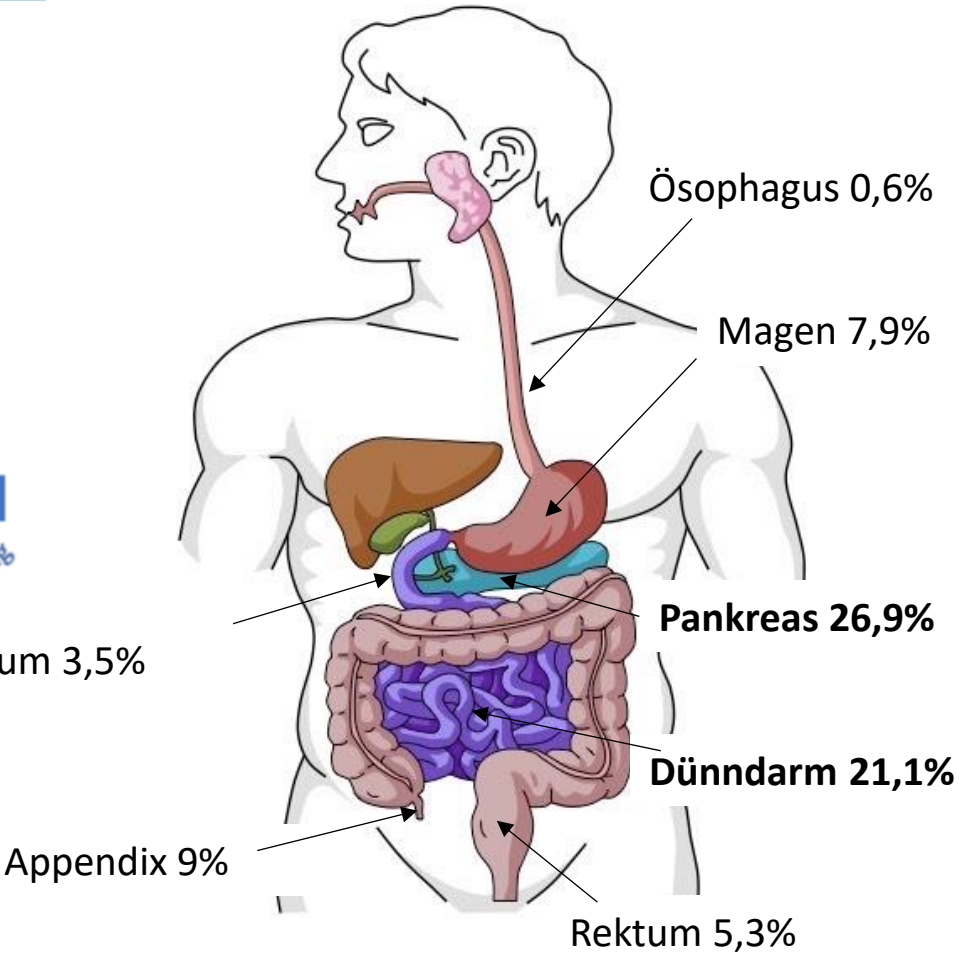
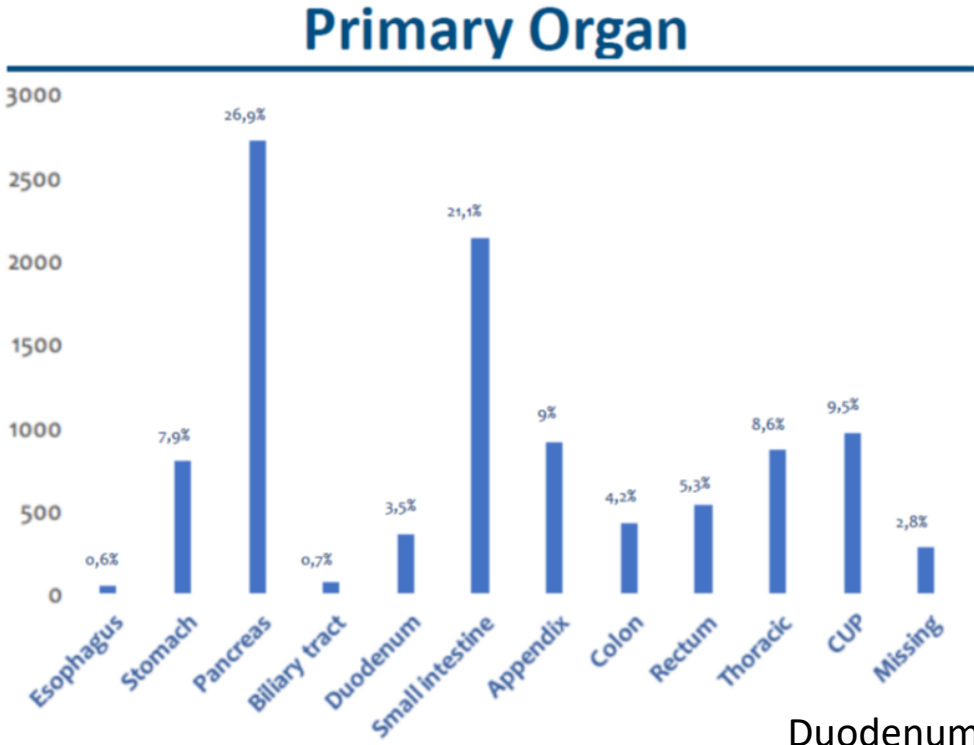
all-NEN



<https://www.mdanderson.org/cancer-types/multiple-endocrine-neoplasia.html>

Pavel M et al, Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020

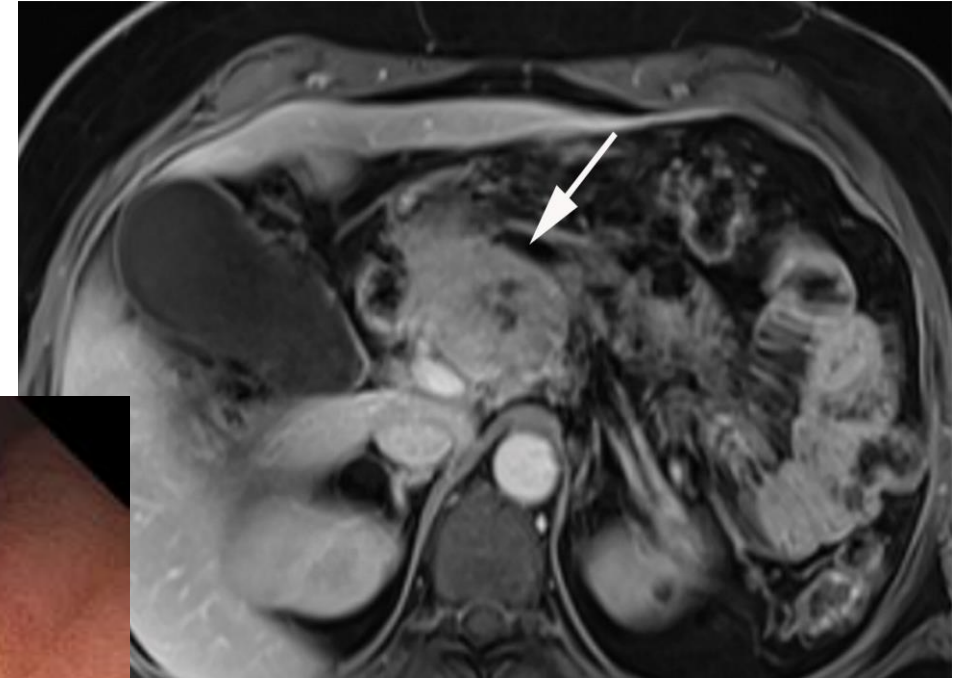
NEN im GI-Trakt: Verteilung



- Symptome abhängig von Primärtumorlokalisation und funktioneller Aktivität
- **Unspezifische Symptome:** abdominale Beschwerden, Dün- oder Dickdarmileus, GI-Blutung, Ikterus oder Anämie
- **10-30% der NEN sind funktionell aktiv**
 - Auftreten typischer klinischer Symptome abhängig von der Erhöhung eines spezifischen Hormons bzw. biogenen Amins (z.B. Serotonin)
 - ca. 20% der NEN mit Ursprung im Dünndarm verursachen **ein Karzinoid-Syndrom**
 - Andere Mediatoren außer Serotonin: Bradykinin, Histamin, Substanz P, u.a.



Diagnostik



Diagnostik

Neues Grading seit WHO-Klassifikation 2019 bei GEP-NEN



ca. 3/4 < 1/4

Tab. 1 Einteilung der GEP-NEN laut WHO-Klassifikation. (Lloyd et al. [57], Nagtegaal et al. [70])

	NET			NEC	MINEN
	G1	G2	G3	Gross-/Kleinzellig Jeweils G3	
Anteil Ki67-positiver Tumorzellen (%)	<3	3–20	>20	Variabel	Variabel
Mitosen/10 HPF	<2	2–20	>20	Variabel	Variabel
NET-Morphologie	Erhalten	Erhalten	Erhalten	Fehlt	Erhalten oder fehlend

Wachstumsgeschwindigkeit
Differenzierungsgrad

differenziert undifferenziert

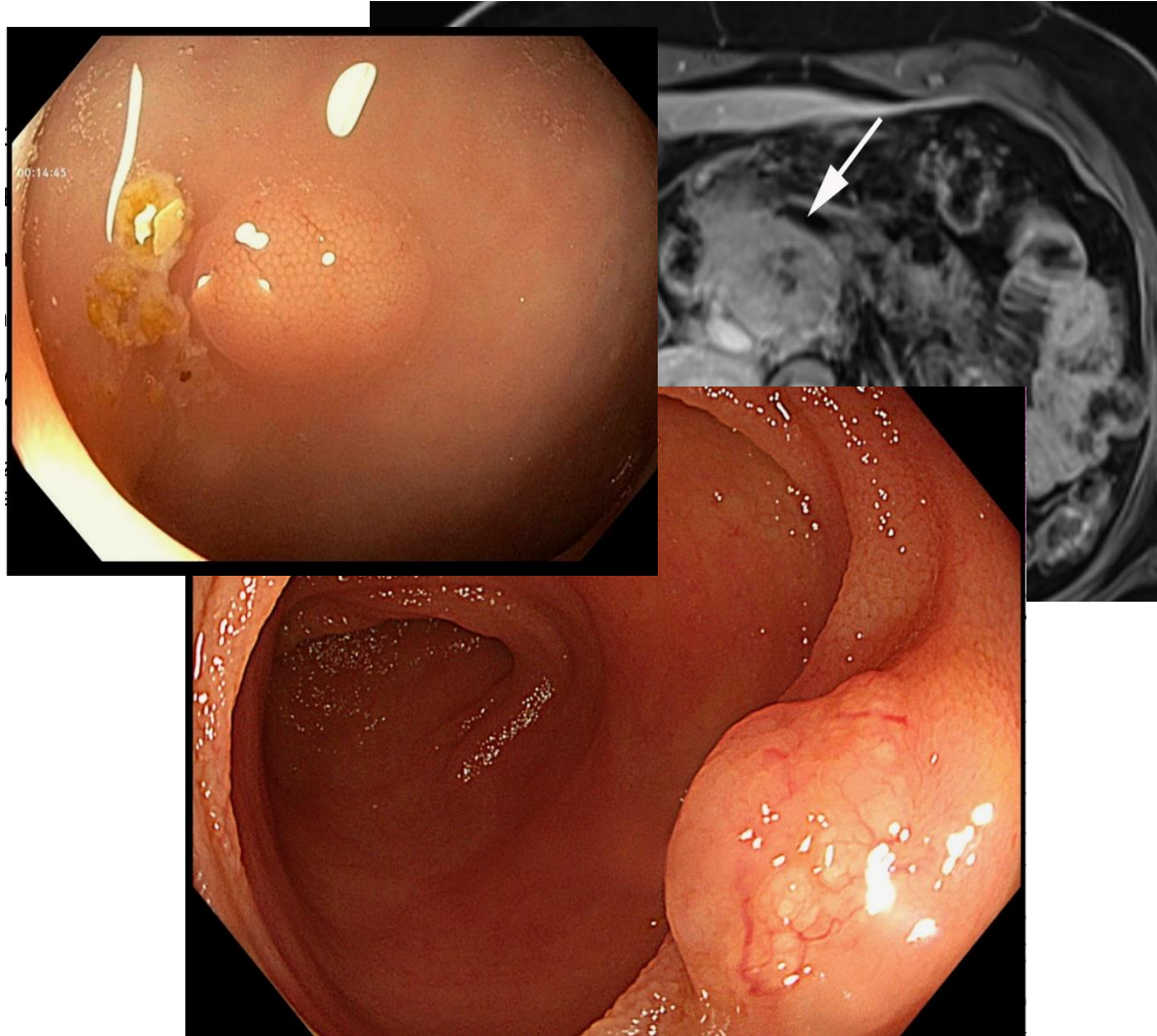
GEP-NEN gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien, *HPF* „high-power field“ (Hauptgeschichtsfeld), *MINEN* „mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm“ (gemischte neuroendokrine/nichtneuroendokrine Neoplasien), *NEC* neuroendokrine Karzinome, *NET* neuroendokrine Tumoren, *WHO* World Health Organization

Neueinteilung:
 NET G3 unter NET. Im Vergleich zu NEC noch erhaltene geordnete Architektur, funktionelle Unterschiede (häufig noch erhaltene Hormonexpression) und genetisch distinkte Alterationen (*DAXX* und *ATRX* in NET G3 vs. *TP53* und *RB1* in NEC). Die Prognose der NET G3 liegt zwischen NETG2 und NEC.

Luley et al. Internist 2020
 Nagtegaal et al. Histopathology 2019
 Lahner H. et al. Gastroenterologie 2020
 Chauhan et al. CA Cancer J Clin 2024

Diagnostik I

Zufallsbefund



Biomarker	Method	Use
Synaptophysin	IHC	Diagnose NEN*
Chromogranin A	IHC	Diagnose NEN*
NSE	IHC	Nicht empfohlen, da nicht spezifisch
INSM1, STX1	IHC	Spezifischer, noch nicht etabliert

* Synaptophysin und CgA negative NEN → Rarität

Biomarker	Method	Use	LoE, GoR
Ki-67 (MIB1)	IHC	Prognostic relevance, essential component of the WHO grading for NENs	IV, A
SSTR-2/5	IHC	Detection of somatostatin receptors when no functional imaging is possible	IV, C
DAXX/ATRX	IHC	Prognostic relevance for Pan-NETs; distinction from NEC	IV, C
P53/pRb	IHC	Classification of poorly-differentiated NECs or distinction from NET G3	IV, C
MGMT	IHC, promoter methylation assay	Predictive value for temozolomide response	IV, D

Diagnostik II

Klinische Symptomatik

- 10-30% der NET funktionell aktiv
 - 80% Karzinoidsyndrom
 - 11% Insulinom
 - 7% Gastrinom
 - Glukagonom, Verner-Morrison-Syndrom (VIPom) und Somatostatinom sind Raritäten
- Hormonell inaktive GEP-NEN zeigen keine spezifischen Frühsymptome

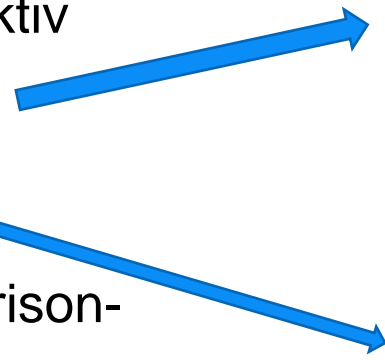


Table 3. Clinical classification of GEP-NETs by site of origin and by hormonal secretion

	Frequency	Symptoms	Secretory product
Intestinal NETs (carcinoids)	50% of GEP-NETs		
With CS	20%	Flushing Diarrhoea Endocardial fibrosis Wheezing	Prostaglandin, tachykinin, substance P Serotonin Serotonin Histamine, kinins CgA ^a
Without CS	80%	Unspecific abdominal pain	CgA ^a
Pan-NETs	30% of GEP-NETs		
Functioning	10%–30%	Zollinger-Ellison syndrome Hypoglycaemia Necrolytic erythema Hyperglycaemia WDHA syndrome Diabetes, gallstones, diarrhoea Cushing syndrome Acromegaly Hypercalcaemia Flushing Diarrhoea	Gastrin Insulin Glucagon VIP Somatostatin CRH, ACTH GHRH, GH PTHrP Calcitonin ^b Serotonin CgA ^a
NF	70%–90%	Unspecific abdominal pain Rarely jaundice, weight loss	CgA ^a PP ^c

Diagnostik III

- **Gastroskopie/ Koloskopie**
 - Bei gastralen, duodenalen und kolorektalen NEN
- **Labordiagnostik**
 - **Chromogranin A (CgA) im Plasma**
 - Wichtigster Marker bei hormonaktiven und bei inaktiven Tumoren
 - Verlaufskontrolle und Therapiesteuerung bei histologisch gesicherten NET
 - Unspezifische Erhöhung: PPI, Niereninsuffizienz, Nahrungsaufnahme
 - PPI 14 Tage vor der Bestimmung absetzen und die Blutentnahme nüchtern erfolgen
 - **Neuronen-spezifische Enolase (NSE) im Plasma**
 - Bestimmung bei NET G2/3 oder NEC
 - **5-HIES/HIAA**
 - Bei v. a. NET des Jejunums/Ileums
 - Bei typischer klinischer Symptomatik zusätzliche Analyse biochemischer Parameter



Tab. 2 Übersicht über mögliche Indikationen für die Bestimmung biochemischer Parameter. (Aus [8])

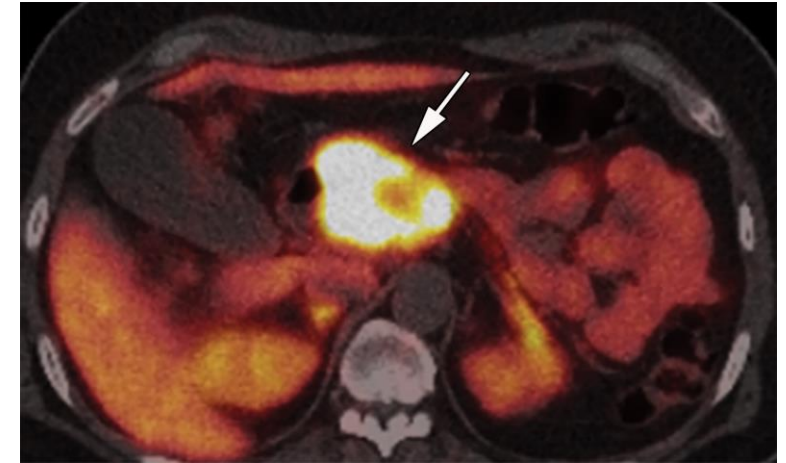
Parameter	Indikation
Chromogranin A	Bei allen NEN zumindest einmalig
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	Bei allen NEN G3 zumindest einmalig
5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)	Bei allen NEN des Dünndarms zumindest einmalig, bei Verdacht auf Karzinoidsyndrom
Pankreatisches Polypeptid (PP)	Bei unbekanntem Primarius (pNET)
Insulin/C-Peptid	Bei Verdacht auf Insulinom (pNET)
Gastrin	Bei duodenalen NET zumindest einmalig, bei Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom
Glukagon	Bei Verdacht auf Glukagonom/Erythema necroticans migrans (pNET)
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	Bei Durchfällen (pNET)
„Parathormon-related peptide“ (PTHrP)	Bei Hyperkalzämie
Kalzitonin	Bei Verdacht auf Cushing-Syndrom
„Growth hormone-releasing hormone“ (GHRH)	Bei Verdacht auf Akromegalie (meist pulmonale NET und pNET)

NEN neuroendokrine Neoplasie, *NET* neuroendokriner Tumor, *pNET* pankreatischer NET

Perren A et al. Neuroendocrinology (2017)
S2k Leitlinie. Neuroendokrine Tumore. DGVS (02/2018)
Fuksiwiecz et al. Endocrine Connections. (2018)
Rayes N et al. Onkologe (2021)

Diagnostik IV

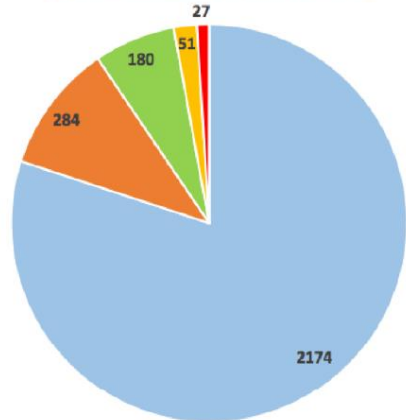
- **EUS/EUS-FNP**
 - Modalität der Wahl zur Diagnosesicherung pankreatische NEN
 - loco-regionales Staging (gastral, duodenal, pankreatisch und rektal NEN)
- **CT Thorax/Abdomen/Becken mit KM**
 - NET zeigen eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung und können gut in der **arteriellen** und **portalvenöse Phase** der **Mehrphasen-CT** erkannt werden
- **SSTR-PET/CT**
 - Low grade GEP-NEN weisen eine starke Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) auf (NET G1 und NET G2)
 - Radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (SSA)
 - Gallium-68 wird an Somatostatin Analogon gekoppelt
 - Somatostatin-Analoga: DOTATATE (hohe Affinität zu SSTR2), DOTATOC (SSTR2, SSTR5) und DOTANOC (SSTR 2,3,5)
 - Ausnahmen: Magen-NET Typ I und Rektum-NET G1 (jeweils < 1(-2) cm und ohne Risikofaktoren), und der Zufallsbefund eines Appendix-NET (< 1(-2) cm) ohne Risikofaktoren.
- **FDG-PET /CT**
 - bei NEC
 - NEN exprimieren erst in einem späten, aggressiven Stadium vermehrt Glucose-Transporter.



Perren A et al. ENETS Consensus Guidelines, Neuroendocrinology (2017)
Sadowksi et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE. J Clin Oncol (2016)
S2k Leitlinie. Neuroendokrine Tumore. DGVS (2018)
Khanna et al Radiographics (2020)

Funktionelle NEN

Hormonal Syndrome



■ Carcinoid ■ Insulinoma ■ Gastrinoma ■ Glucagonoma ■ VIPoma

- Im europäischen NET-Register (N= 10'102) 26,9% der NET hormonell aktiv
 - 80% Karzinoidsyndrom
 - 11% Insulinom
 - 7% Gastrinom
 - Verner-Morrison-Syndrom/WDHA-Syndrom (VIPom), Glukagonom und Somatostatinom sind Raritäten

- Hormonell inaktive GEP-NEN zeigen keine spezifischen Frühsymptome

Tab. 1 Klinische Syndrome hormonaktiver gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien (GEP-NEN)			
Syndrom	Sezerniertes Hormon	Primärtumorlokalisation	Leitsymptome
Karzinoidsyndrom	Serotonin	Dünndarm (v.a. Ileum), Bronchialsystem, Pankreas (selten), Rektum (selten)	Flush, Diarrhö, Bronchospastik
Insulinom	Insulin	Pankreas	Whipple-Trias: Symptome der Neurohypoglykämie, niedriger Blutzucker, Rückbildung nach Glukosezufuhr
Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Duodenum (häufig), Pankreas (selten)	Abdominalschmerzen bei peptischen Ulzerationen, Refluxbeschwerden und Diarrhö
Verner-Morrison-Syndrom	VIP	Pankreas	(Exzessive) Diarrhö, Hypokaliämie, Achlorhydrie, Dehydratation
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Hautausschlag (nekrolytisches migratorisches Erythem), Gewichtsverlust, Diabetes mellitus
GHRHom	GHRH	Pankreas, Bronchialsystem	Ektopes Akromegaliesyndrom
ACTHom	ACTH	Bronchialsystem, Thymus, Pankreas (selten)	Ektopes Cushing-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Duodenum, Jejunum	Hyperglykämie, Gallensteine, Diarrhö
PTHrPom	PTHrP	Pankreas	Hyperkalzämie, Knochenschmerzen

Das Karzinoid-Syndrom (CS)

- **Chronische Diarrhoe** und/oder **Flushing** bei systemisch erhöhtem **Serotonin** oder seinem Metaboliten 5-hydroxyindolacetic acid (**5-HIAA**)
- Ursache: Meist gut differenzierte neuroendokrine Tumoren des Dünndarms (terminales Ileum, Jejunum), gelegentlich Lunge, Ovar, oder sehr selten Pankreas, Thymus
- Meist hepatische Metastasen (~90%, 87-100%) (First-Pass-Effekt)
- Das mediane Gesamtüberleben bei CS ist mit 4,7 Jahren deutlich reduziert im Vergleich zu 7,1 Jahren bei NET-Patienten ohne CS
 - "Karzinomide Herzkrankheit"/Hedinger-Syndrom (CHD) tritt bei etwa 20–50 % der Patienten mit CS auf und ist ein wichtiger prognostischer Indikator



Das Karzinoid-Syndrom (CS)

Klinik

Symptom	Frequency %	Characteristics	Involved mediators
Flushing	90 (9)	Initially type 1: flushing without sweating of face, neck, and upper chest 1 to 5 min	Catecholamines, 5-HT, histamine, substance P (10,11)
Diarrhea	60-80 (14)	Type 2: More violaceous and longer lasting with teleangiectasias and long standing CS Secretory: intermittent accompanied by abdominal cramping Persisting with fasting	Catecholamines, histamine, substance P, prostaglandins (10,11)
Abdominal pain	35	Progressive (54)	Gastrin, 5-HT, histamine, prostaglandins, VIP (16,19)
Bronchospasm	15 (20)	Wheezing (20)	Small bowel obstruction, hepatomegaly, ischemia (2)
Pellagra	5 (31)	Dermatitis, diarrhea, dementia (31)	Histamine, 5-HT (20)
CHD	19-60 (32,33)	Dyspnea, holosystolic murmur radiating to the right side of the chest (32)	Niacin deficiency
Mesenteric Fibrosis	50 (53)	Ischemia of vessels: decreased absorption of nutrients, ascites, intestinal obstruction, ureteral obstruction (54)	5-HT, bradykinins, tachykinins, activin A, tissue growth factor (32)

Ferrari AC et al. CLINICS 2018
 Ramage et al. Gut 2012
 Gregory et al. Endocrine Reviews 2004
 Grozinsky-Glasberg, S. J. Neuroendocrinology 2022

Das Karzinoid-Syndrom (CS)

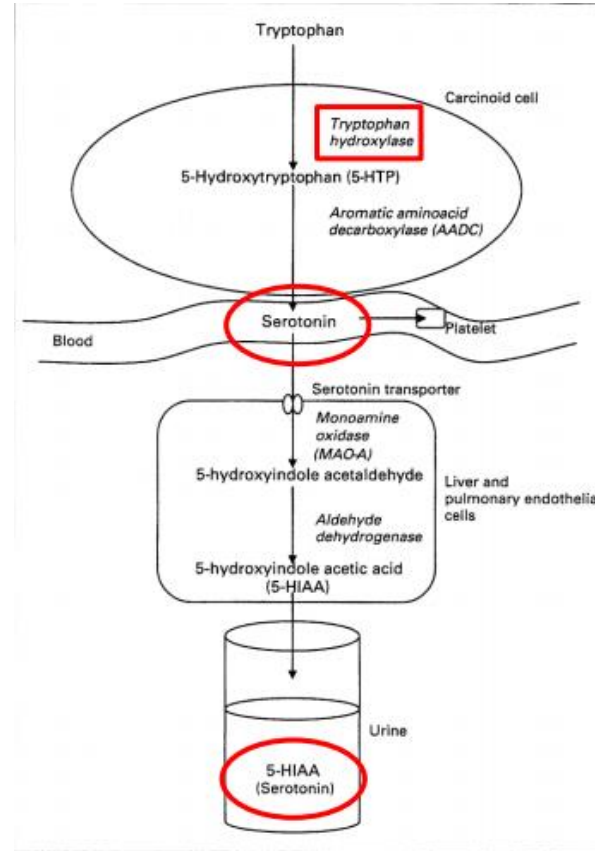
Differentialdiagnosen

Condition	Key characteristics	Associated features
Carcinoid syndrome	Typically, “dry”, involves face, neck and upper chest. Reddish brown or bright red. Short lasting.	Diarrhoea, abdominal pain, wheezing, valvular heart disease
Mastocytosis	Episodic and can be diffuse	Urticaria pigmentosa, Darriers' sign, pruritus, hypotension, tachycardia, abdominal pain and precipitated by opioid analgesics and anaesthesia
Medullary thyroid carcinoma	Facial and upper extremity. Telangiectasia on the same distribution	Associated with hyperthermia and sweating

Das Karzinoid-Syndrom (CS)

Diagnostik

- 5-Hydroxyindolacetic acid (5-HIES/ 5-HIAA) im 24h-urine
 - > 50 µmol (Norm: 10.4 - 46.8)
 - Sensitivity von 70 – 75 %
 - Specificity von 85 – 100 %
 - 2 x 24-h Urin Messungen empfohlen
- CAVE: Spezialgefäss (20% HCL), 3 d Diät wegen Confoundern
- (Serotonin) or its main metabolite 5-HIAA measured at presentation in all patients with
 1. advanced intestinal NETs,
 2. in lung/ovary NETs of any stage,
 3. unknown origin (UKO) NETs with liver metastases
 4. suspected CS



Tab. 2 Störgrößen der 5-HIES(Hydroxyindolessigsäure)-Bestimmung im 24-h-Urin [6]

Nahrungsmittel	Medikamente
<i>Falsch-positive Ergebnisse</i>	
Ananas	Fluorouracil
Aubergine	Guaifenesin
Avocado	Koffein
Banane	L-DOPA
Kaffee	Melphalan
Pekannuss	Mephesisin
Pflaume	Metamphetamin
Schokolade	Methocarbamol
Tee	Methysergid
Walnuss	Paracetamol
	Phenmetrazin
	Reserpin
	Salizylate
<i>Falsch-negative Ergebnisse</i>	
Keine	ACTH
	Chlorpromazin
	Heparin
	Imipramin
	Isoniazid
	Methenamin
	Methyldopa

Das Karzinoid-Syndrom (CS)

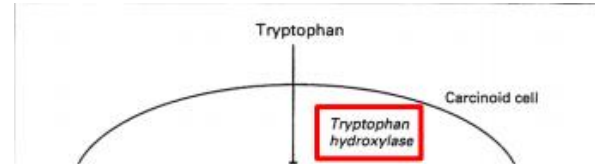
Diagnostik

- 5-Hydroxyindolacetic acid (5-HIES/ 5-HIAA) im 24h-urine **oder Plasma**
 - Sensitivity von **89 – 95 %**
 - Specificity von **75- 85 %**
 - CAVE: Confounders
 - **24h Diät**

>Sensitivität

Verlaufsparmeter

Alternative: 5HIAA/creatinine
im spot urine



Tab. 2 Störgrößen der 5-HIES(Hydroxyindolessigsäure)-Bestimmung im 24-h-Urin [6]

Nahrungsmittel	Medikamente
<i>Falch-nocitivu Ernahnico</i>	

BESTIMMUNG VON 5-HYDROXYINDOLACETAT IM PLASMA

Bezeichnung AL: 5-Hydroxyindolacetat (HIA)

Pos. Nr.: 1011.00, Preis: 81 Fr. (diese Analyse existiert bereits in unserem Katalog, wurde jedoch bisher im Urin durchgeführt)

5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA), ein aus dem Abbau von Serotonin stammender Metabolit, ist ein Marker für karzinoide Tumoren, der aufgrund der grossen Menge an Tryptophan in zahlreichen Lebensmitteln (Bananen, Avocados, Pflaumen, Auberginen, Tomaten, Ananas, Nüsse, Kochbananen und Kiwis) eine strenge Diät erfordert. Da diese Diät schwer einzuhalten ist, ist es bei der Bestimmung von 5-HIAA im Urin notwendig, zur Bestätigung der Krankheit das 3-Fache des oberen Referenzwerts als Positivitätsschwelle zu verwenden und den Test zu wiederholen, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden (1).

Bei der Bestimmung von 5-HIAA im Blut muss 24 Stunden lang auf tryptophanhaltige Lebensmittel verzichtet werden (2), bei der Bestimmung von 5-HIAA im Urin jedoch 3 Tage lang (3), was die Quantifizierung von 5-HIAA im Plasma im Vergleich zur Bestimmung im Urin attraktiver macht (4,5).

Zudem führt die geringere Empfindlichkeit gegenüber der Ernährung dazu, dass die Bestimmung von 5-HIAA im Blut eine höhere Sensitivität als die Bestimmung im Urin aufweist (6,7).

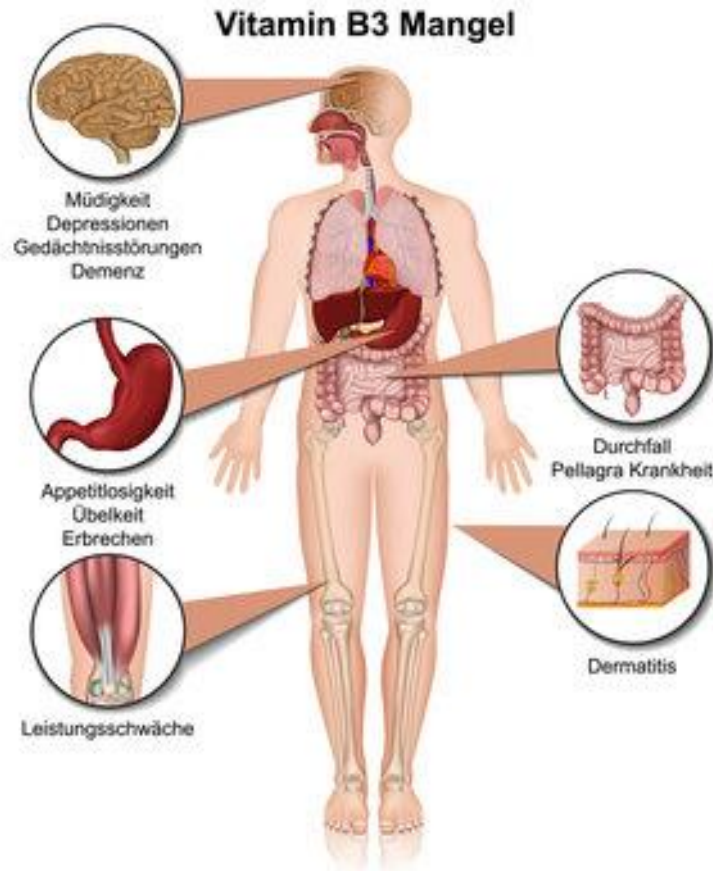
Bei der Bestimmung im Blut kann auf eine mühsame Sammlung von 24-Stunden-Urin in Gegenwart von Salzsäure verzichtet werden (6). Ein Expertengremium empfiehlt, die Bestimmung von 5-HIAA im Urin durch die Bestimmung von 5-HIAA im Plasma zu ersetzen, falls dies möglich ist (8). Eine Studie zeigt, dass mit jeder Erhöhung von 5-HIAA im Plasma von 100 nmol/l ein 5%-iges Risiko für eine Progression der mit karzinoiden Tumoren assoziierten Herzinsuffizienz und eine 7%-ige Erhöhung des Sterberisikos verbunden ist (9), weshalb der Bestimmung von 5-HIAA eine entscheidende Rolle bei der Verlaufskontrolle und Behandlung dieser Tumoren zukommt.

TABLE 3 Specific complications of carcinoid syndrome

Complication (Ref.)	Etiology	Symptoms/signs	Diagnosis	Treatment
Carcinoid crisis (2, 10, 14)	Stressor-induced acute release of vasoactive hormones with haemodynamic instability because of distributive shock	Severe flushing, hypertension/hypotension, severe labial and periocular oedema, severe diarrhoea, shock	Clinical in the appropriate context	Octreotide i.v. (bolus and continuous infusion), i.v. fluids, corticosteroids, vasopressors For prevention: Octreotide s.c. 100–500 µg q 6–8 h or i.v. at a starting dose 50 µg/h, increased to 100–200 µg/h if necessary, 12h pre-operatively and before anaesthesia, continuously throughout the procedure and post-operatively until clinical stability
Niacin deficiency (pellagra) (9)	Shift of tryptophan metabolism from niacin to serotonin	Sun-sensitive dermatitis, diarrhoea, dementia	Plasma vitamin B3 levels	Nicotinamide 200–250 mg
Malnutrition, including vitamins deficiency (vitamin A, D, K, E, B12) (9)	The presence of the tumour itself; the occurrence of diarrhoea; as potential side-effects of systemic anti-tumour therapies	Weight loss, weakness, etc.	Clinical; plasma levels of vitamins, total protein, albumin, lipids	Vitamin replacement, nutritional support

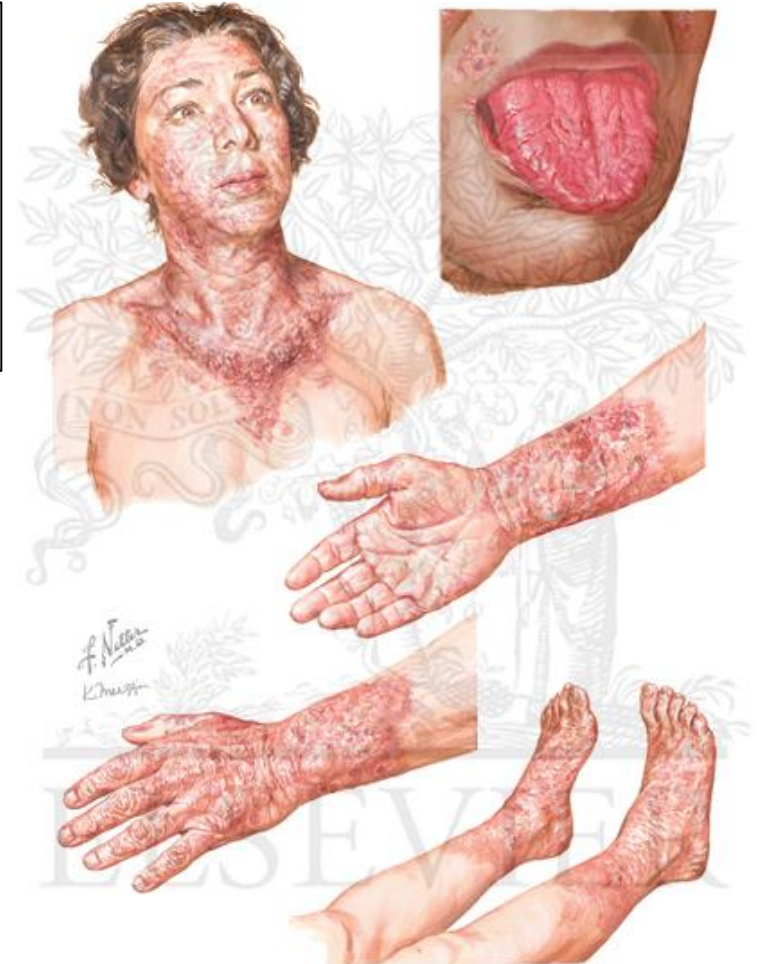
Pellagra

Vitamin B3/ Niacin Mangel



4 Ds of Pellagra

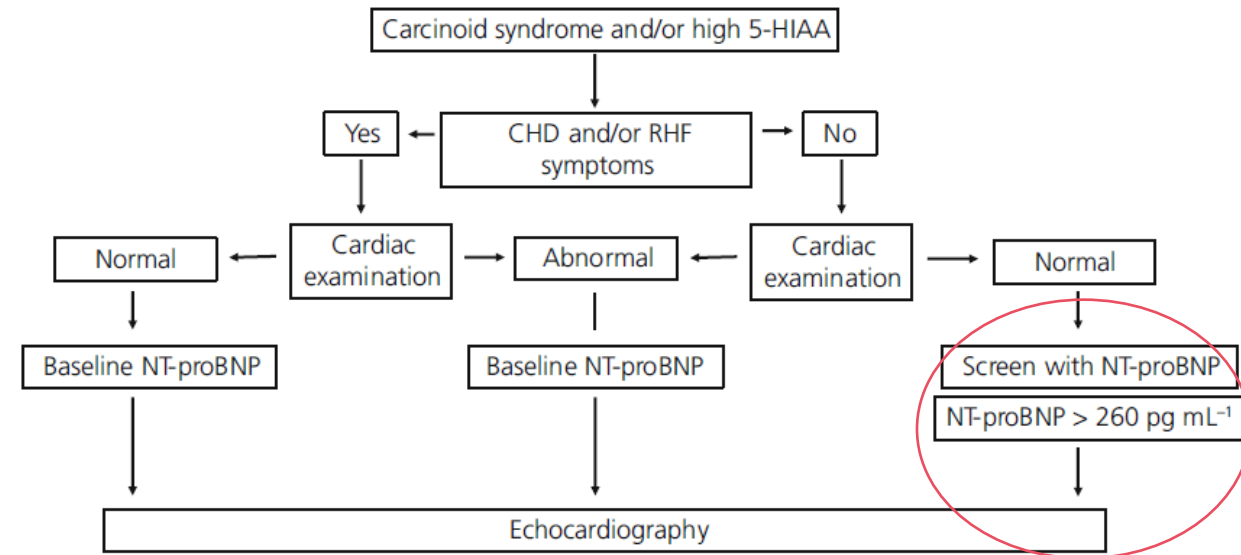
Diarrhea
Dermatitis
Dementia, Disorientation, Delusion
Death



CHD – Hedinger Syndrom

Carcinoid Heart Disease

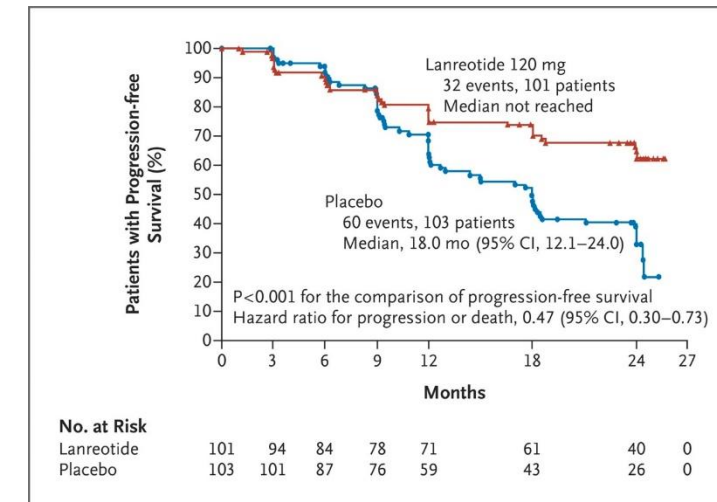
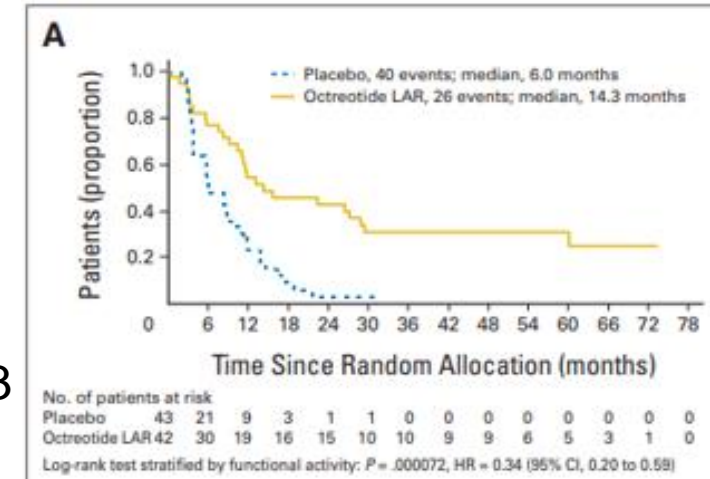
- Plaque-like fibrous deposits on rightsided heart valves and endocardial surfaces, inducing tricuspid valve regurgitation/stenosis and pulmonary valve regurgitation/stenosis
- >right ventricular volume overload/right heart failure
- Serotonin getrieben
 - 5-HIAA > 300 µmol führt zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung/Fortschreiten einer CHD
- Assoziiert mit schlechtem Outcome:
 - Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren beträgt 31% bei CHD-Patienten im Vergleich zu 69 % bei Patienten ohne CHD

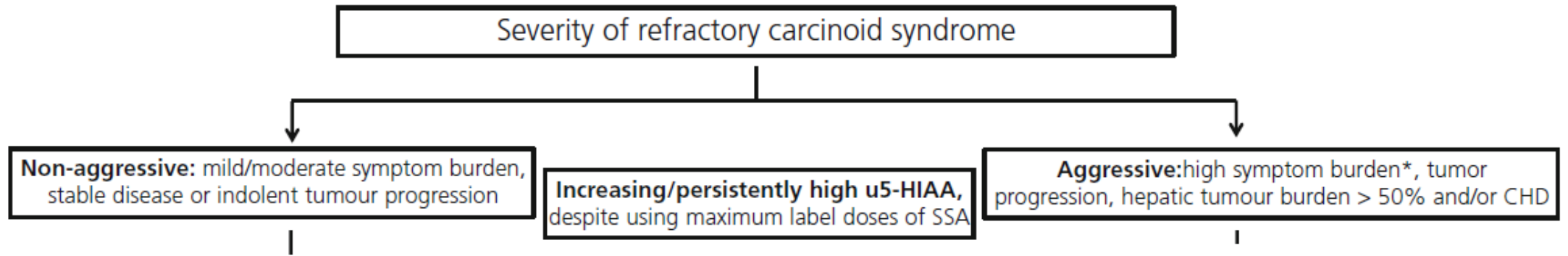


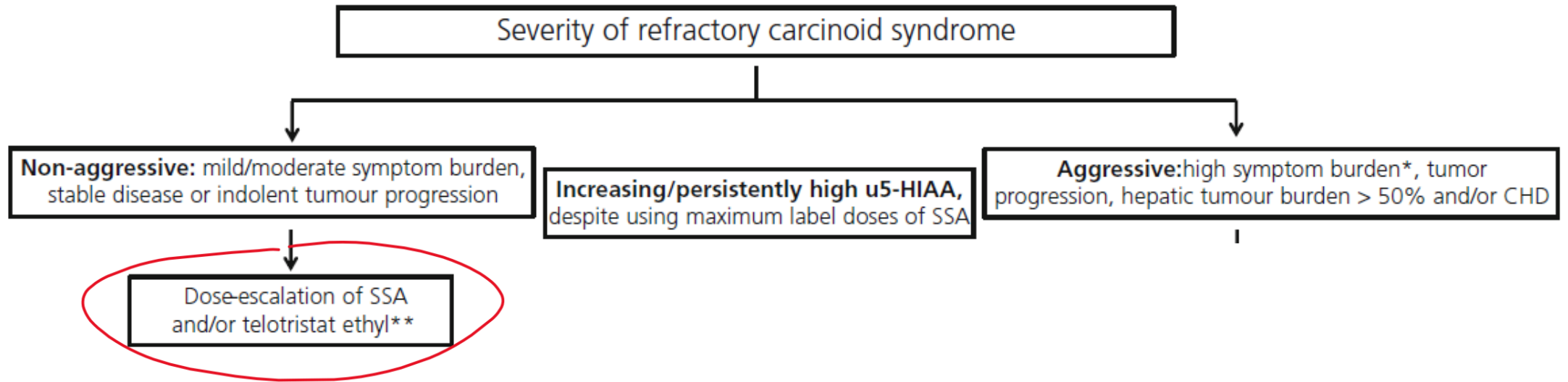
Das Karzinoid-Syndrom (CS)

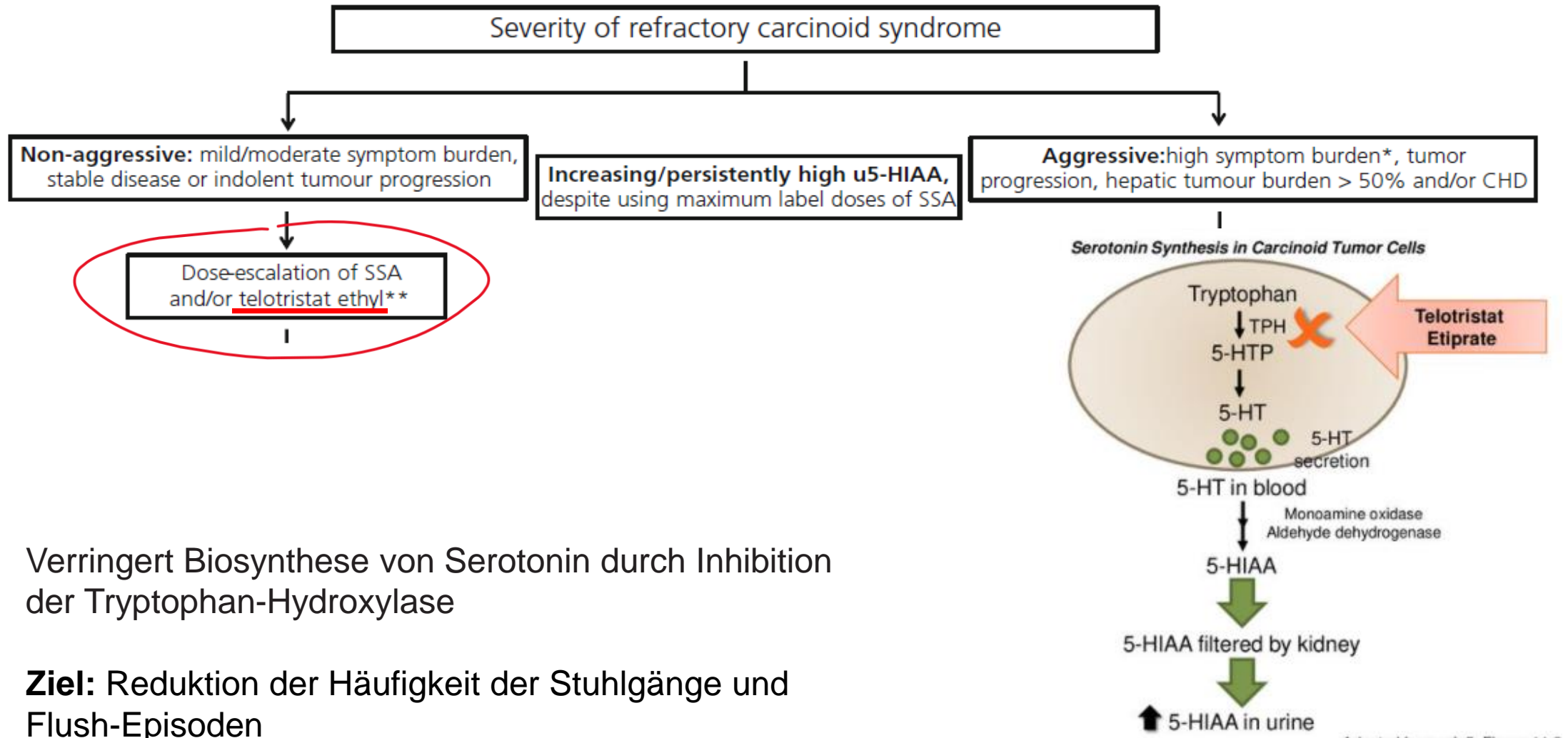
Therapie: Somatostatinanaloga

- **Indikation:** Medikation der Wahl für symptomatische NET (G1-G2), Karzinoid-Syndrom
- **Ziel Therapie:** Wachstumskontrolle und Symptomkontrolle
 - Linderung Diarrhoe und Flush von bis zu 75%
 - Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo (14.3 Monate vs 5.9 Monate)
- **Ansatzpunkt:** Binden v.a. an Somatostatin Rezeptor 2 (SSTR 2)
 - 75-95% Expression in G1/G2
 - DOTATATE nicht zwingend vor Therapiebeginn (CT ausreichend)
- Monatliche Depotpräparate:
 - Octreotid LAR → 30 mg i.m. Sandostatin
 - Lanreotid LAR → 120 mg s.c. Somatuline

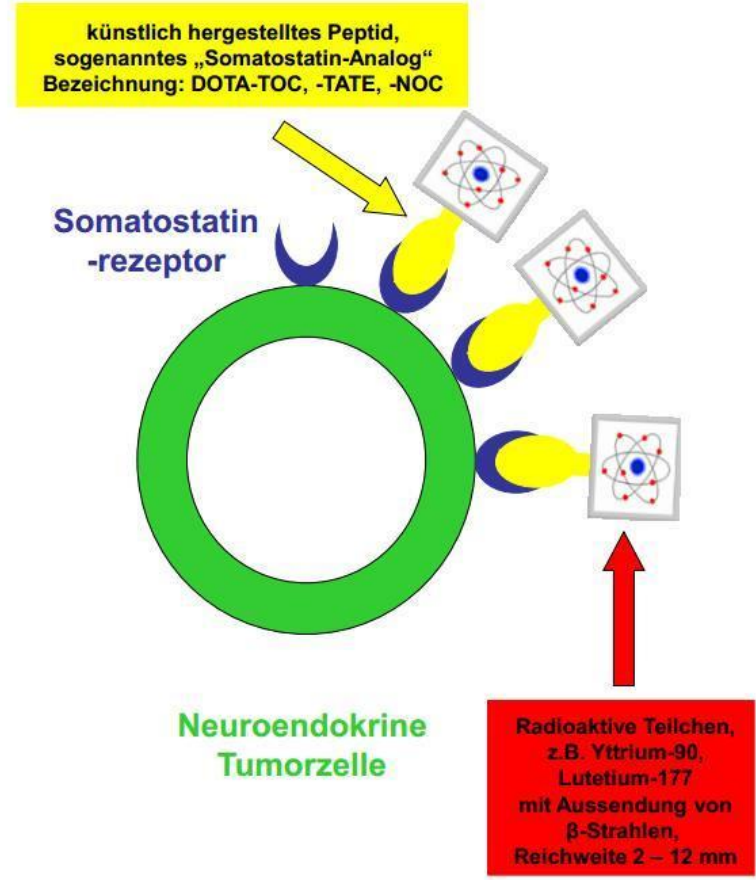
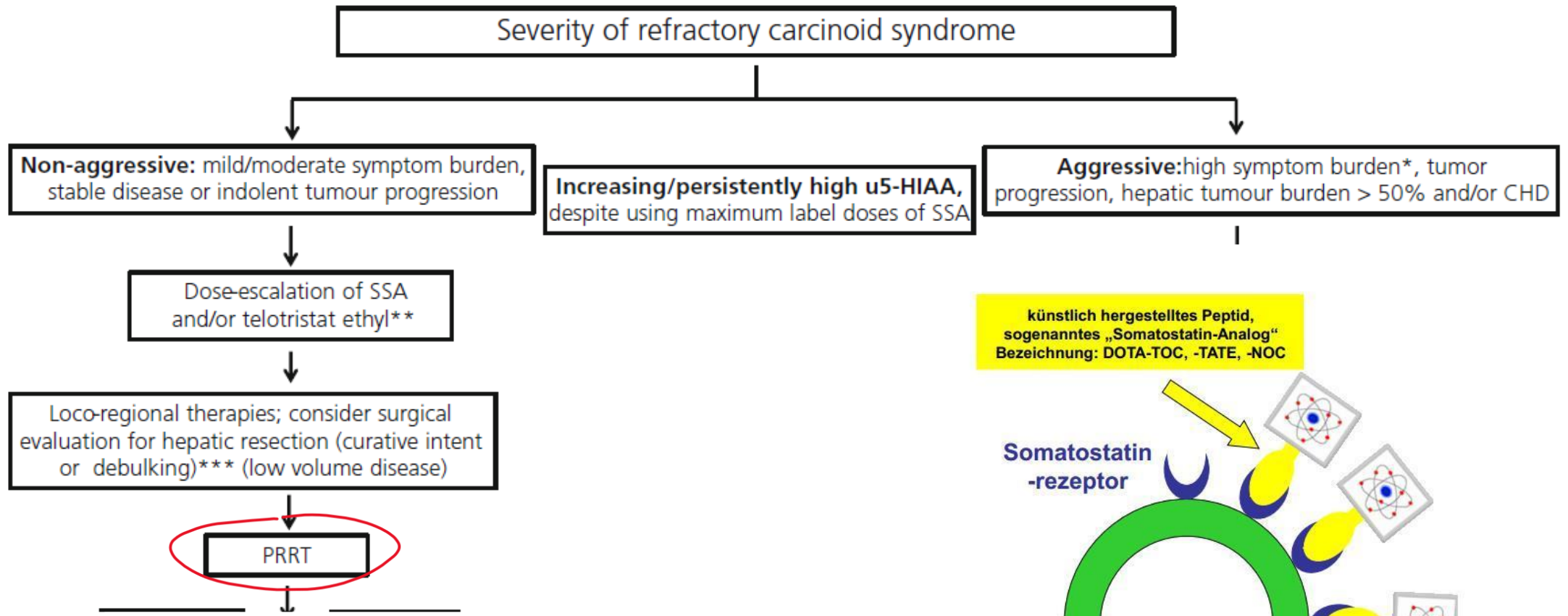






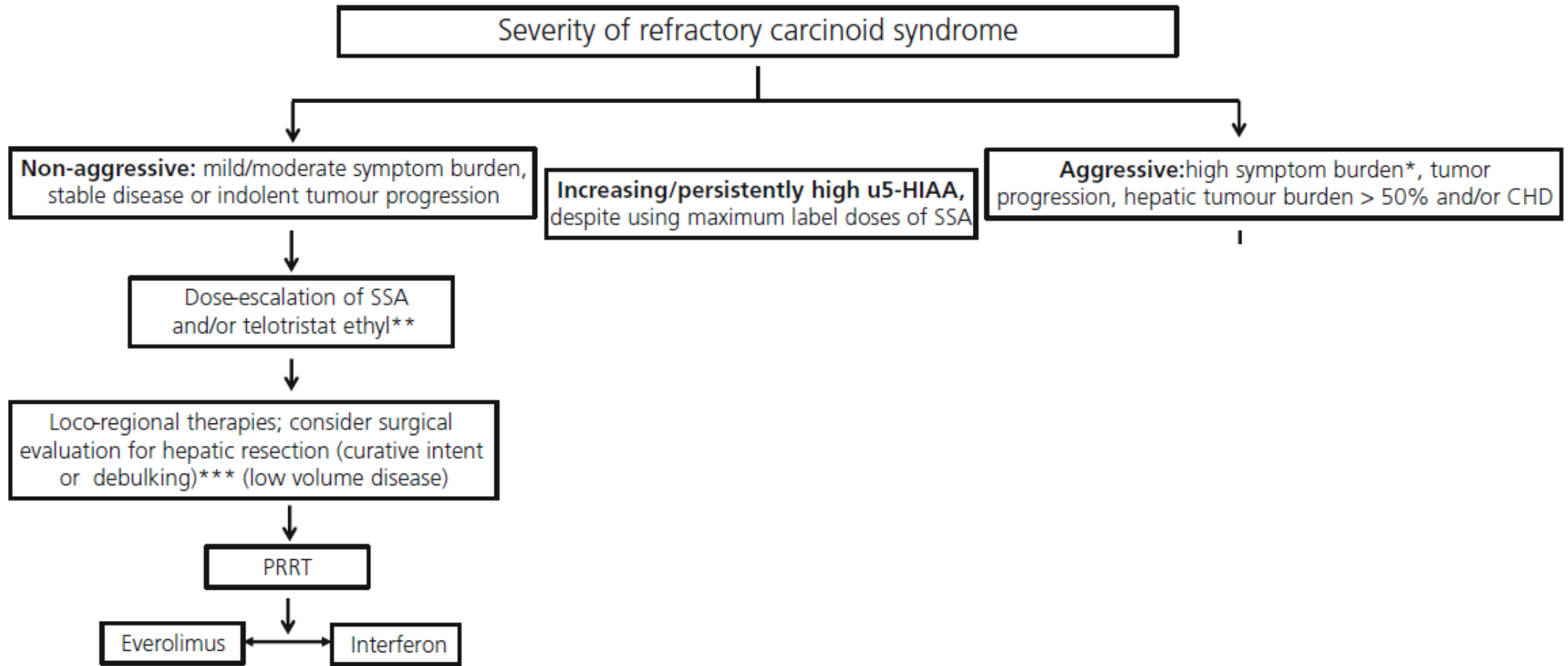


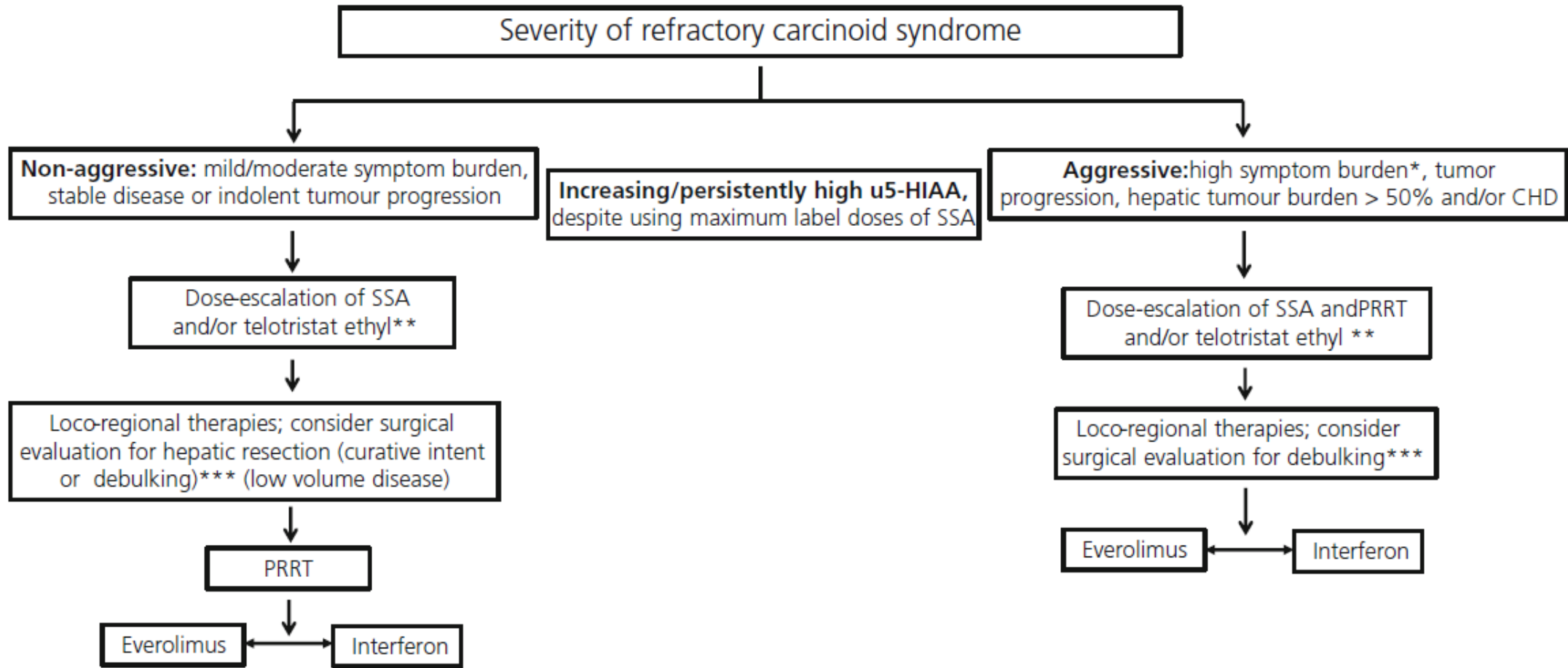
- Verringert Biosynthese von Serotonin durch Inhibition der Tryptophan-Hydroxylase
- **Ziel:** Reduktion der Häufigkeit der Stuhlgänge und Flush-Episoden



Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRRT)

- Radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (z.B. ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Octreotate)
- Kritische Organe, die bei einer PRRT geschädigt werden können, sind die Niere und das Knochenmark





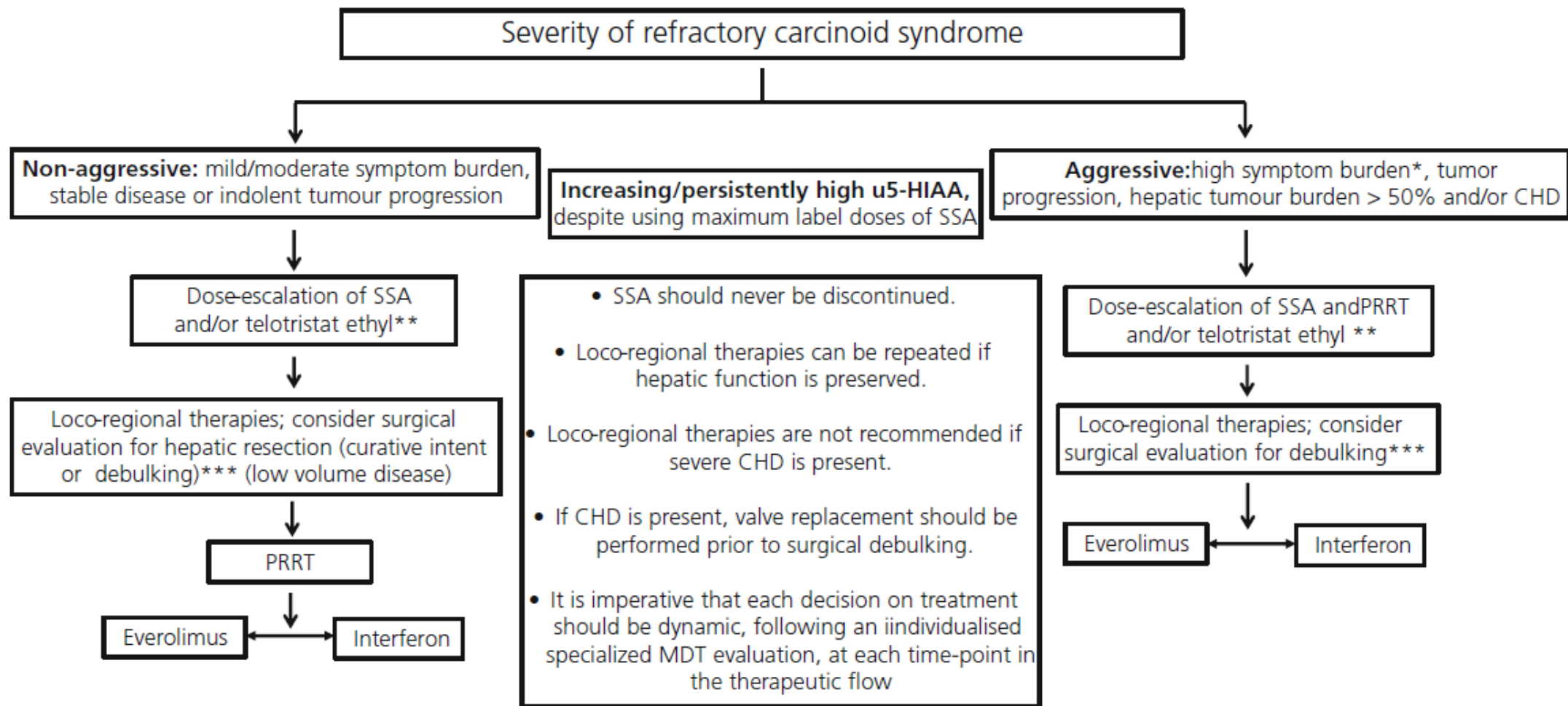
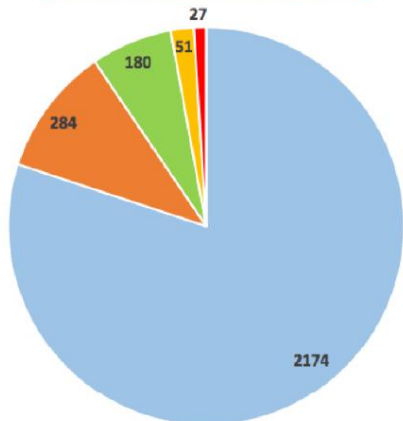


FIGURE 3 Refractory carcinoid syndrome: proposed treatment sequence. *Aggressive CS: more than four bowel movements (BM)/day and/or more than five flushing episodes/day. **When available, and when CS-related diarrhoea is predominant. ***Surgical debulking can be considered earlier, if possible, in highly selected cases, based on the type of liver metastasis (Type I or Type II) and weighing up severity of CHD and the impact of debulking on CHD. CS, carcinoid syndrome; CHD, carcinoid heart disease; MDT, multidisciplinary team; PRRT, peptide receptor radioligand, therapy; SSA, somatostatin analogues; u5-HIAA, urinary 5-hydroxyindolic acid

Funktionelle NEN

Hormonal Syndrome



■ Carcinoid ■ Insulinoma ■ Gastrinoma ■ Glucagonoma ■ VIPoma

- Im europäischen NET-Register (N= 10'102) 26,9% der NET hormonell aktiv
 - 80% Karzinoidsyndrom
 - 11% Insulinom
 - 7% Gastrinom
 - Verner-Morrison-Syndrom (VIPom), Glukagonom und Somatostatinom sind Raritäten

- Hormonell inaktive GEP-NEN zeigen keine spezifischen Frühsymptome

Tab. 1 Klinische Syndrome hormonaktiver gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien (GEP-NEN)

Syndrom	Sezerniertes Hormon	Primärtumorlokalisation	Leitsymptome
Karzinoidsyndrom	Serotonin	Dünndarm (v.a. Ileum), Bronchialsystem, Pankreas (selten), Rektum (selten)	Flush, Diarrhö, Bronchospastik
Insulinom	Insulin	Pankreas	Whipple-Trias: Symptome der Neurohypoglykämie, niedriger Blutzucker, Rückbildung nach Glukosezufuhr
Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Duodenum (häufig), Pankreas (selten)	Abdominalschmerzen bei peptischen Ulzerationen, Refluxbeschwerden und Diarrhö
Verner-Morrison-Syndrom	VIP	Pankreas	(Exzessive) Diarrhö, Hypokaliämie, Achlorhydrie, Dehydratation
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Hautausschlag (nekrolytisches migratorisches Erythem), Gewichtsverlust, Diabetes mellitus
GHRHom	GHRH	Pankreas, Bronchialsystem	Ektopes Akromegaliesyndrom
ACTHom	ACTH	Bronchialsystem, Thymus, Pankreas (selten)	Ektopes Cushing-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Duodenum, Jejunum	Hyperglykämie, Gallensteine, Diarrhö
PTHrPom	PTHrP	Pankreas	Hyperkalzämie, Knochenschmerzen

VIP vasoaktives intestinales Peptid, *GHRH* „growth hormone-releasing hormone“, *ACTH* adrenokortikotropes Hormon, *PTHrP* „parathyroid hormone-related protein“

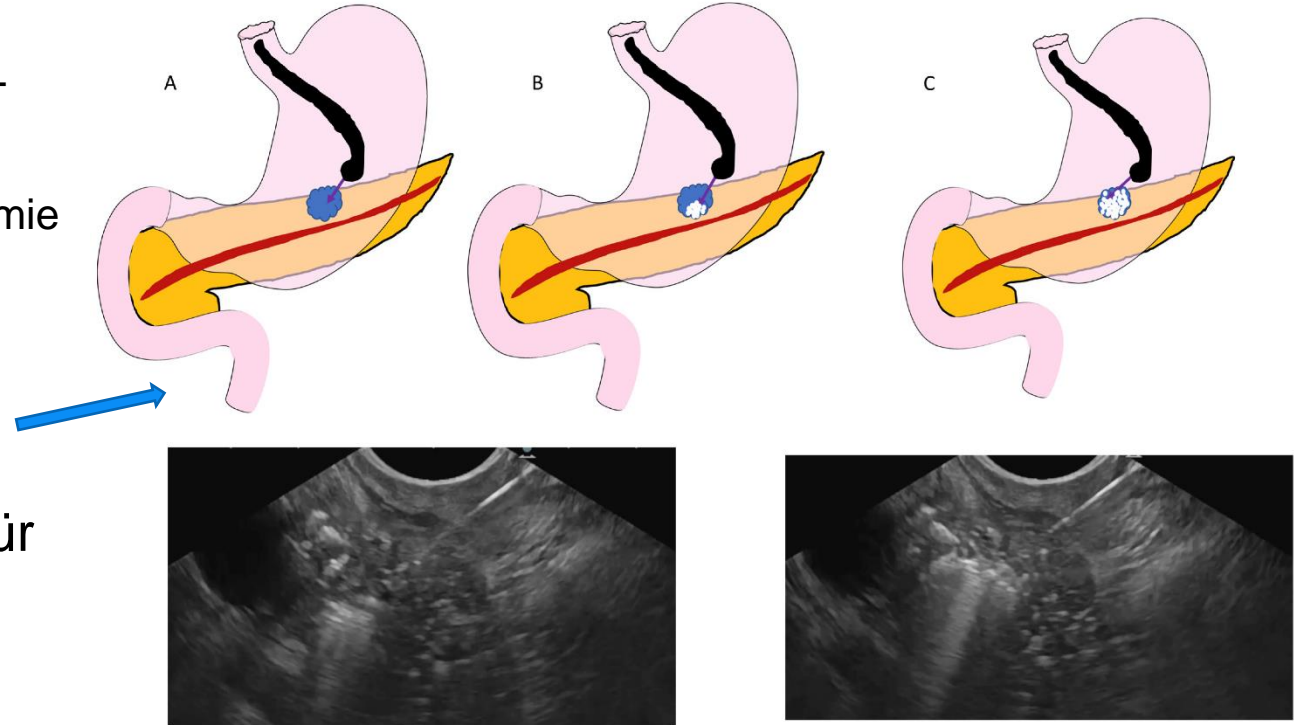
Borbath I, et al. ENETS registry, . J Clin Oncol 2018
Lahner H. et al. Gastroenterologie 2020

Insulinom

- **Lokalisation:** > 97% im Pankreas, meist solitär, häufig sporadisch
- **Dignität:** > 90% benigne (insbesondere < 2 cm keine Surveillance nach Therapie nötig)
- **Assoziation:** MEN 1 (in 4% der Fälle), auch zu NF1 und TSC beschrieben
- **Pathomechanismus:** Entstehung im Bereich der Langerhans-Inseln -> spontane Hypoglykämien
- **Whipple-Trias:**
 1. Autonome Symptome einer Hypoglykämie (Zittern, Heisshunger, Schwitzen, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrtheit, Sehstörungen, Wortfindungsstörungen)
 2. Hypoglykämie 2,2 – 3,0 mmol/l
 3. Rückgang der Symptome nach Glucosegabe
- **Diagnostik:**
- 72-Stunden-Fastentest (/ Mixed meal Test*)
 - Hypoglykämiesymptome mit gleichzeitigen Nachweis von:
 - Serumglukosespiegel < 2.5 mmol/l (und Insulin-Spiegel \geq 20.8 pmol/l und C-Peptid-Spiegel \geq 0.2 nmol/l)
- Insulinom Staging mittels CT/MRT und **EUS**
 - ^{68}Ga DOTA PET bei Metastasen
 - ^{68}Ga exendin 4 PET/ GLP-1R PET bei unklaren Befunden/lokalisationen

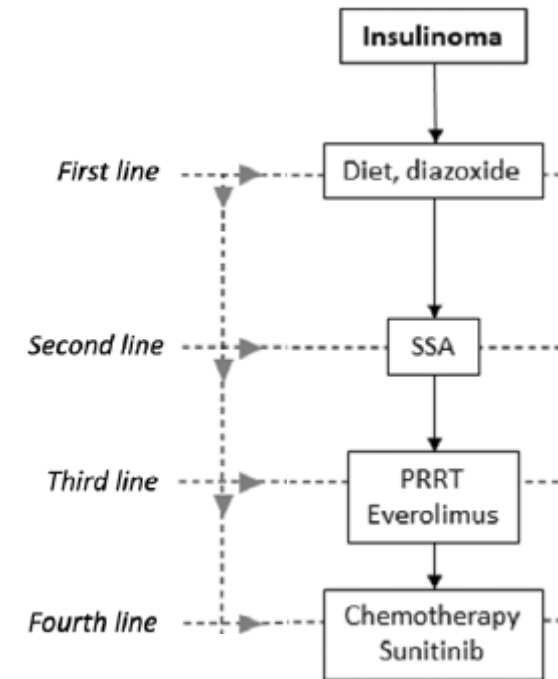
Insulinom

- <2 cm (82%) , <1 cm (47 %)
- Chirurgische Therapie Goldstandard
 - Benignes biologisches Verhalten als NF-Pan-NET
 - **< Risiko für Metastasierung**
 - **Parenchymsparende OP**, keine Lymphadenektomie
 - < 2-3 cm und ≥ 3 mm entfernt vom Hauptgang
→ Enukleation
- EUS-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) für kleine (≤ 2 cm) Insulinome und KI für Operation
- Medikamentöse Therapie möglich



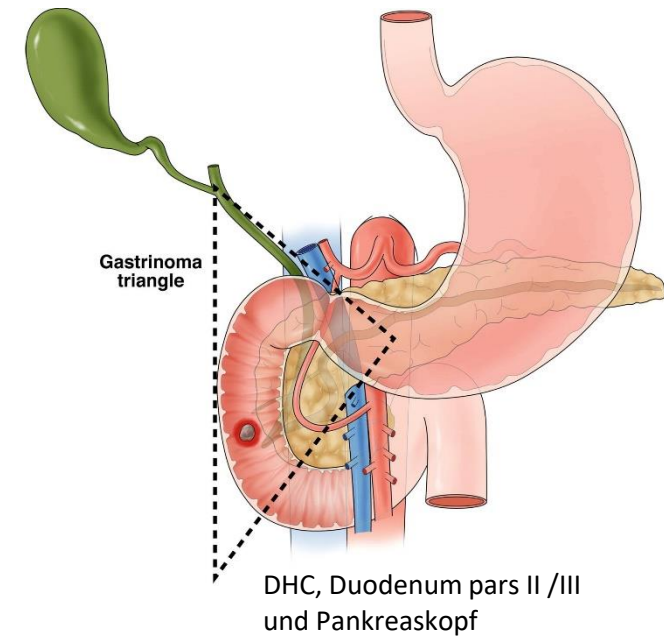
Insulinom

- <2 cm (82%) , <1 cm (47 %)
- Chirurgische Therapie Goldstandard
 - Benignes biologisches Verhalten als NF-Pan-NET
 - < Risiko für Metastasierung -> Parenchym sparende OP, keine Lymphadenektomie
 - < 2-3 cm und ≥ 3 mm entfernt vom Hauptgang
→ Enukleation
- EUS-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) für kleine (≤ 2 cm) Insulinome und KI für Operation
- Medikamentöse Therapie möglich
 - **Diazoxid** (Proglidem®) 200-600 mg/d
- CGMS bzw. Insulinpumpe mit Glucose ggf. nützlich



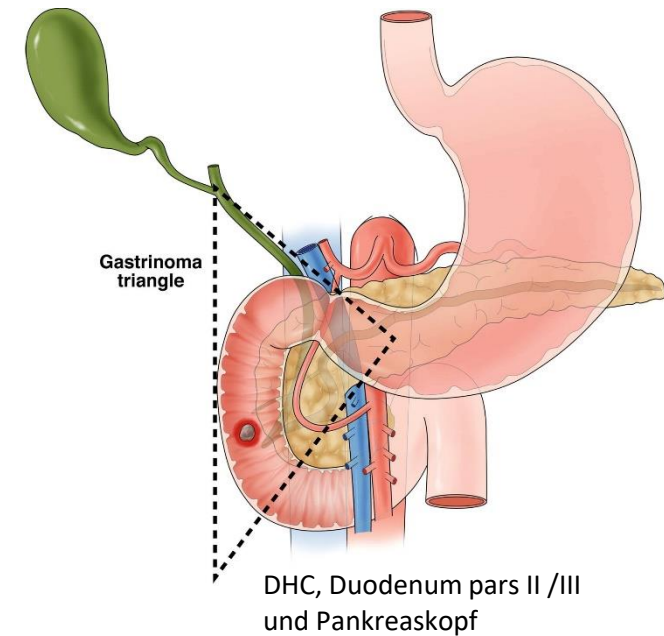
Gastrinom

- **Lokalisation:** 85-90% im Gastrinom-Dreieck -> Duodenum 60-70%, Pankreas 20-30%, selten Magen oder Lymphknoten (10% – 20%)
- **Assoziation:** MEN 1 (20-30% der Fälle)
- **Dignität:** in 60-70% der Fälle maligne, 30- 40% bereits Metastasen
- **Zollinger-Ellison-Syndrom:**
 1. Diarrhoe +/- Duodenalulcera (+/- prominente Magenfalten)
 2. Hypergastrinämie
 3. Tumor im Duodenum/Pankreas
- **Diagnostik:**
 - Diagnosesicherung: Gastrin im Nüchtern-Serum $> 10 \times$ ULN und Magensaft-PH < 2
 - Gendiagnostik zum Nachweis/Ausschluss MEN1 (30 % der Fälle)
 - 2-9,9 ULN → Sekretin-Provokationstest: positiv wenn Serumgastrinspiegel um > 200 pg/ml ansteigt (physiologisch sollte er abfallen)



Gastrinom

- **Lokalisation:** 85-90% im Gastrinom-Dreieck -> Duodenum 60-70%, Pankreas 20-30%, selten Magen oder Lymphknoten (10% – 20%)
- **Assoziation:** MEN 1 (20-30% der Fälle)
- **Dignität:** in 60-70% der Fälle maligne, 30- 40% bereits Metastasen
- **Zollinger-Ellison-Syndrom:**
 1. Diarrhoe +/- Duodenalulcera +/- prominente Magenfalten
 2. Hypergastrinämie
 3. Tumor im Duodenum/Pankreas
- **Diagnostik:**
 - Diagnosesicherung: Gastrin im Nüchtern-Serum $> 10 \times \text{ULN}$ und Magensaft-PH < 2
 - Gendiagnostik zum Nachweis/Ausschluss MEN1 (30 % der Fälle)
 - 2-9,9 ULN → Sekretin-Provokationstest: positiv wenn Serumgastrinspiegel um $> 200 \text{ pg/ml}$ ansteigt (physiologisch sollte er abfallen)



Gastrinom

Diagnostik

Symptoms:

- Severe peptic ulcer disease OR
- Severe gastroesophageal reflux disease OR
- PPI-responsive diarrhoea

PPI für 10 -14 d vor dem Test pausieren und durch H2-Blocker ersetzen. H2-Blocker 48 Stunden vor dem Test absetzen.

Determine FSG level

Normal FSG

Gastrinoma ruled out†

FSG > 10x URL in absence of PPI

OGD

Gastric fluid pH > 2

A-/hypochlorhydria with appropriate hypergastrinemia

Gastric fluid pH ≤ 2

Gastrinoma
(Classic diagnosis)

*FSG 1-10x URL**

- OGD with EUS
- CT/MRI
- ⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET#

dp-NET

Gastrinoma
(Alternative diagnosis)

No dp-NET

Falsely positive hypergastrinemia?

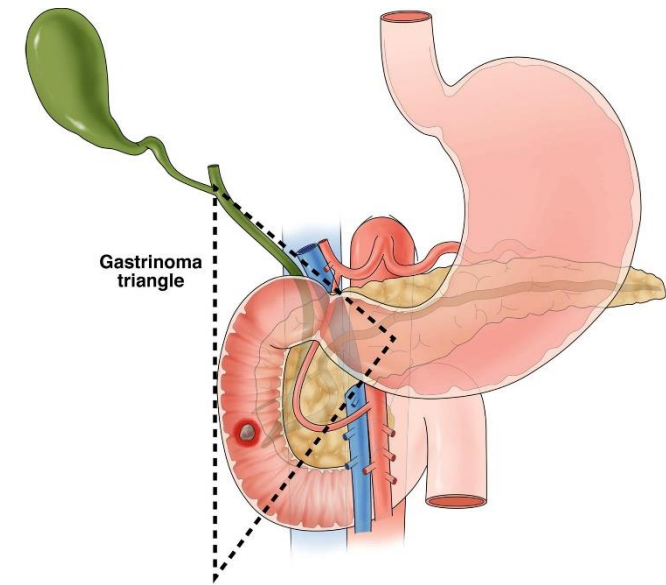
DDs
Chronic atrophic Gastritis
PPI-therapy
H.p.-infection

DDs
Chronic atrophic Gastritis
PPI-therapy
Nierenversagen
H.p.-infection
GOO, short bowel S., etc.

Gastrinom

Therapie

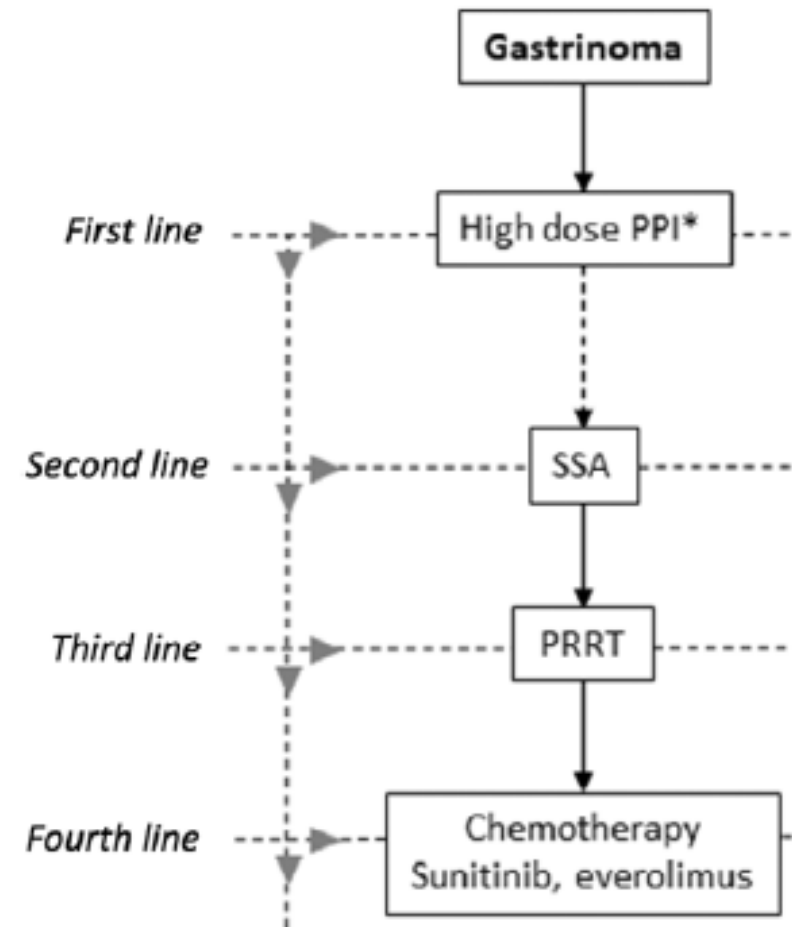
- Chirurgische Therapie Goldstandard
 - Non-MEN1, grössenunabhängig
 - Auch bei ausgewählten G3 Tumoren
- **Immer** mit Lymphadenektomie aufgrund hoher Metastasierungsrate
 - <5 mm Gastrinom -> Risiko für LK-Metastase ca. 80%
 - >Survival, < Symptomatik (ZES)
- Viele Lokalrezidive - > Imaging - > Re-Op
- PPI nach Operation für 3-6 Monate fortführen (wegen Parietalzellhyperplasie)



Gastrinom

Therapie

- Chirurgische Therapie Goldstandard
 - Non-MEN1, grössenunabhängig
 - Auch bei ausgewählten G3 Tumoren
- **Immer** mit Lymphadenektomie aufgrund hoher Metastasierungsrate
 - <5 mm Gastrinom -> Risiko für LK-Metastase ca. 80%
 - >Survival, < Symptomatik (ZES)
- Viele Lokalrezidive - > Imaging - > Re-Op
- PPI nach Operation für 3-6 Monate fortführen (wegen Parietalzellhyperplasie)



Non-Funktionelle GEP-NEN

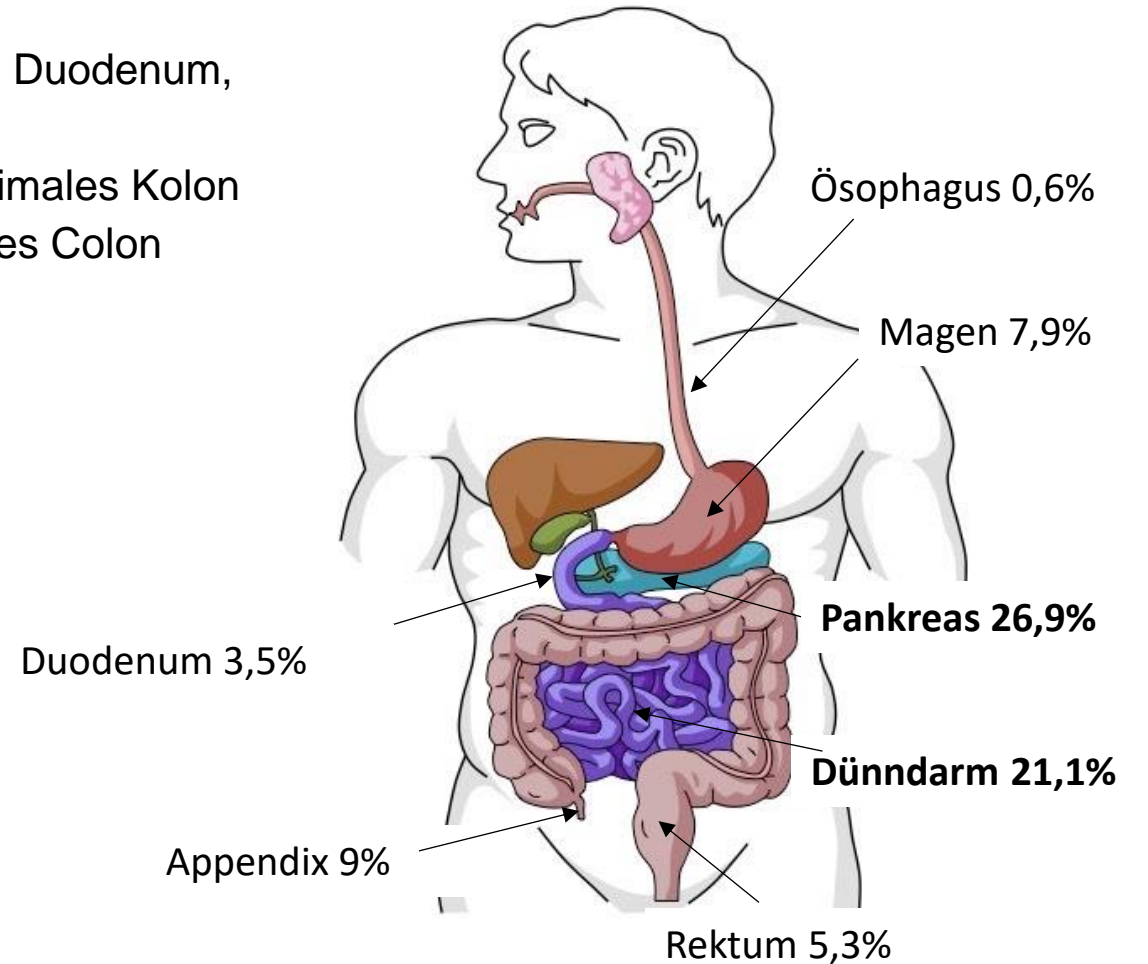
Organspezifisch

Veraltete embryologische Einteilung von GEP-NETs

- Vorderdarm (**foregut**): Lunge und Bronchien, Magen, Duodenum, Gallenwege und Pankreas
- Mitteldarm (**midgut**): Jejunum, Ileum, Appendix, proximales Kolon
- Hinterdarm (**hindgut**): distales Kolon ab etwa Mitte des Colon transversum, Rektum, Anus

⇒ **überholt**, aber nach wie vor häufig verwendet

- Magen
- NF Duodenum
- NF Pankreas
- NF Dünndarm
- Appendix
- Colon
- Rektum



Tab. 3 Resektionsverfahren, bezogen auf die Tumorlokalisation. (In Anlehnung an Rinke et al. [20])			
Primarius	Resektion		Besonderheiten
	Endoskopisch	Operativ	
Magen	Typen 1 + 2, < 2 cm Typ 3, < 1 cm	Typen 1 + 2, < 2 cm Typ 3, > 1 cm Typ 4	Endoskopische Abtragung aller multiplen NEN bei Typen 1 + 2, < 1 cm nicht erforderlich
Duodenum	<1 cm, G1 ggf. < 15 mm, low G2	>1 cm Lokalisation: Pars descendens [41] Gastrinom	Gastrinom – MEN1? Laparoskopische Techniken werden nicht empfohlen Immer Bildgebung
Dünndarm	–	Indikation auch bei palliativer/prophylaktischer Resektion [11]	Beschwerden? Metastasierung? Hedinger-Syndrom? Karzinoidsyndrom ^a
Kolon	<1 cm, G1, keine Submukosainfiltration	>1 cm <1 cm bei G2/G3, Infiltration der Muscularis propria, V1 oder endoskopische R1/R2-Abtragung NEC	–
Rektum	<1 cm ^b , G1, keine Infiltration der Muscularis propria, Ki67-Index < 2 %, L0	>1 cm bei RF >2 cm ohne RF	–
Appendix	–	OP	GCC Peritonealkarzinose bei möglicher R1-Resektion ggf. zytoreduktive Chirurgie + HIPEC [58]
Pankreas	<2 cm Verlaufskontrolle ^c	>2 cm Insulinom, Gastrinom, VIPom, Glukogonom Funktionelle panNEN mit nichtresektablen Fernmetastasen, ggf. Resektion Primarius + Debulking der Metastasen	Hormonell aktiv? Ggf. laparoskopische Resektion [88] Enukleation: IOUS, ggf. intraoperativer SS

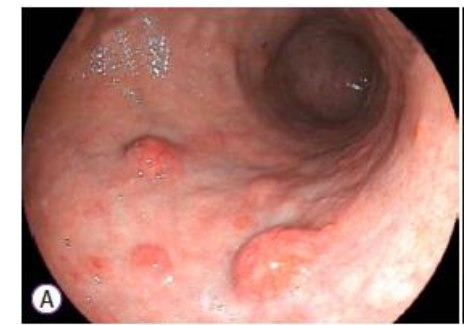
GCC „global cell carcinoid“, IOUS intraoperative Sonographie, OP Operation, SS Schnellschnitt

^aPerioperative Gabe von Somatostatinanaloga zur Vermeidung einer Karzinoidkrise

^bBei makroskopisch v. a. endoskopisch, R0-resektablen, G1 NEN keine Biopsie indiziert

^cRisikofaktoren für eine lymphogene Metastasierung: proximale Lage, Ki-67-Index > 3 %

NET Magen (G-NET, gNET)



Tab. 3 Klinisch-pathologische Charakteristika der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Magens. (Nach [7])

	Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren			Schlecht differenzierte neuroendokrine Magenkarzinome
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit	70–80 %	5–6 %	14–25 %	6–8 %
Eigenschaften	Meist <1 cm, multipel	Meist <1 cm, multipel	Oft >2 cm, solitär	>2 cm, solitär, oft exulzeriert
Assoziationen	CAG	MEN1/ZES	Keine	Keine
Histologie	Differenziert, meist G1	Differenziert, meist G1	Differenziert, G1/G2	Schlecht differenziert, G3
Gastrin i.S.	(Sehr) hoch	(Sehr) hoch	Normal	Normal
Magen-pH	Anazid	Hyperazid	Normal	Normal
Metastasen	<10 %	10–30 %	50–100 %	80–100 %
Tumorbedingte Todesfälle	Keine	<10 %	25–30 %	>50 %

CAG chronisch atrophe Korpusgastritis, *MEN1* multiple endokrine Neoplasie Typ 1, *ZES* Zollinger-Ellison-Syndrom

NET Magen (G-NET, gNET)



Tab. 3 Klinisch-pathologische Charakteristika der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Magens. (Nach [7])

	Gut differenzierte neuroendokrine Tumoren			Schlecht differenzierte neuroendokrine Magenkarzinome
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit	70–80 %	5–6 %	14–25 %	6–8 %
Eigenschaften	Meist <1 cm, multipel	Meist <1 cm, multipel	Oft >2 cm, solitär	>2 cm, solitär, oft exulzeriert
Assoziationen	CAG	MEN1/ZES	Keine	Keine
Histologie	Differenziert, meist G1	Differenziert, meist G1	Differenziert, G1/G2	Schlecht differenziert, G3
Gastrin i.S.	(Sehr) hoch	(Sehr) hoch	Normal	Normal
Magen-pH	Anazid	Hyperazid	Normal	Normal
Metastasen	<10 %	10–30 %	50–100 %	80–100 %
Tumorbedingte Todesfälle	Keine	<10 %	25–30 %	>50 %

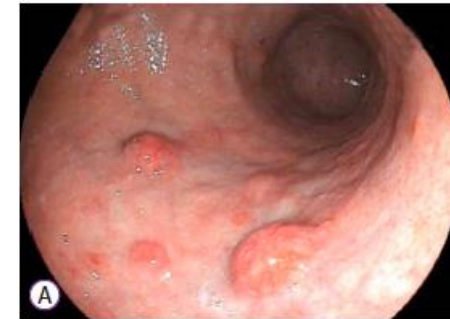
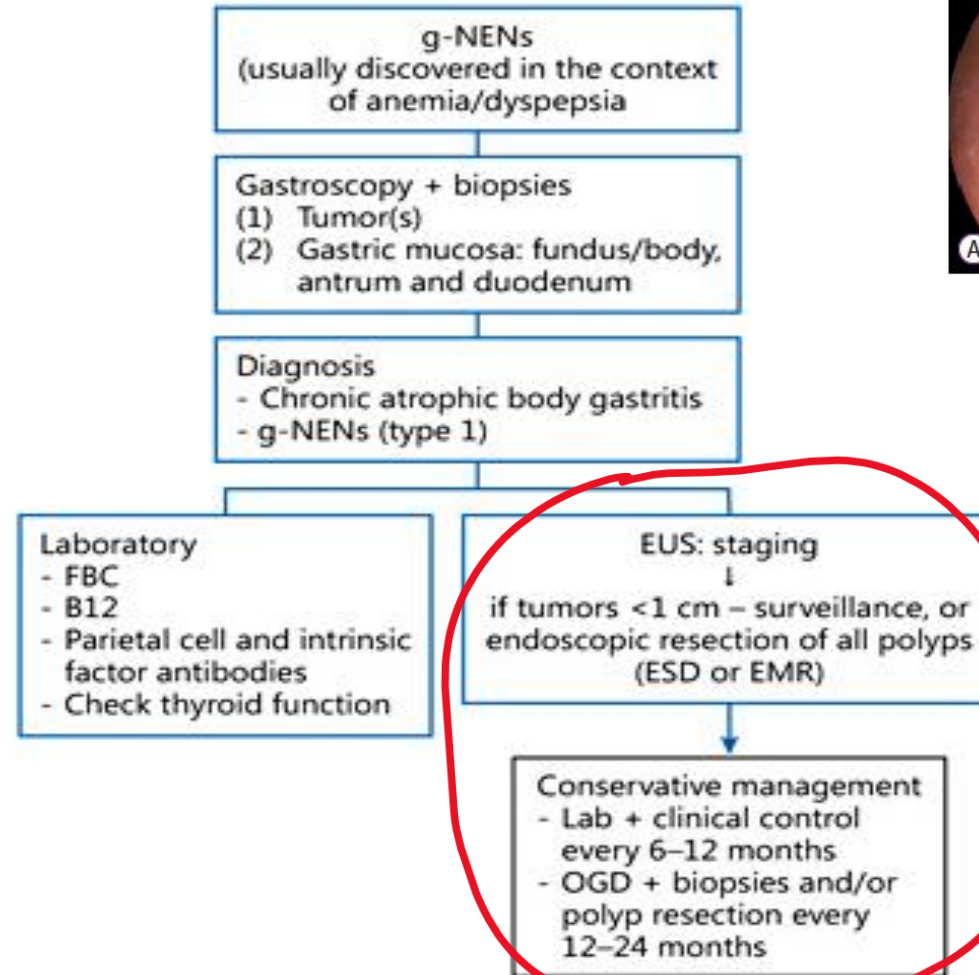
CAG chronisch atrophe Korpusgastritis, *MEN1* multiple endokrine Neoplasie Typ 1, *ZES* Zollinger-Ellison-Syndrom

Recommendations

1. Gastrin assessment is useful to differentiate between different types of gNETs. CgA is useful as tumour marker only in type III gNETs (3b-A).
2. Cross-sectional radiological imaging (CT/MRI) and ⁶⁸Ga-SSA-PET-CT are not required in type I gNETs, unless metastases on EUS or in the presence of high-risk features (G2, vessel invasion, suspected T2 on EUS) (3b-A).

NET Magen (G-NET, gNET)

Therapie Typ 1



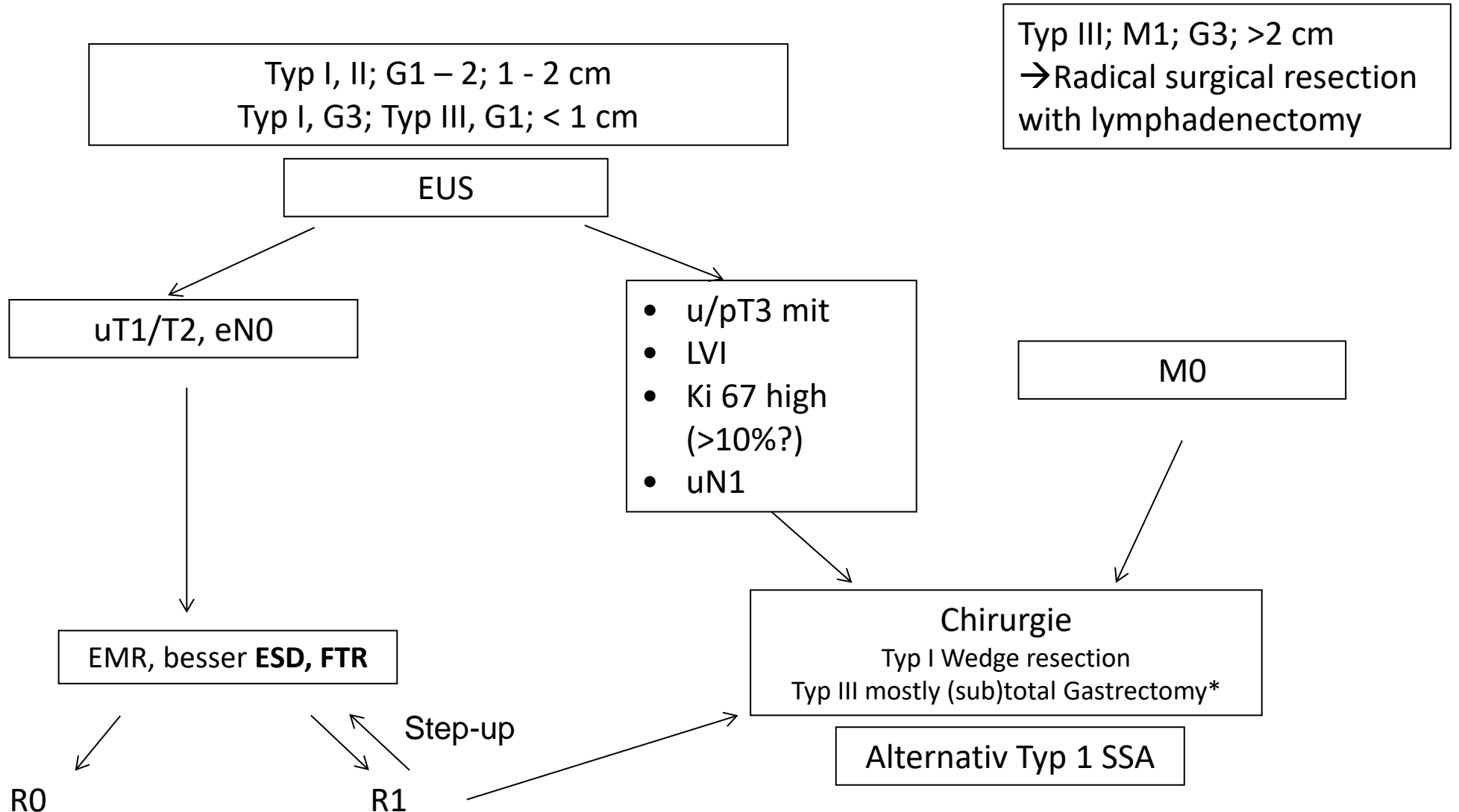
EUS:

- immer bei Typ 3
- >1 cm Typ 1/2

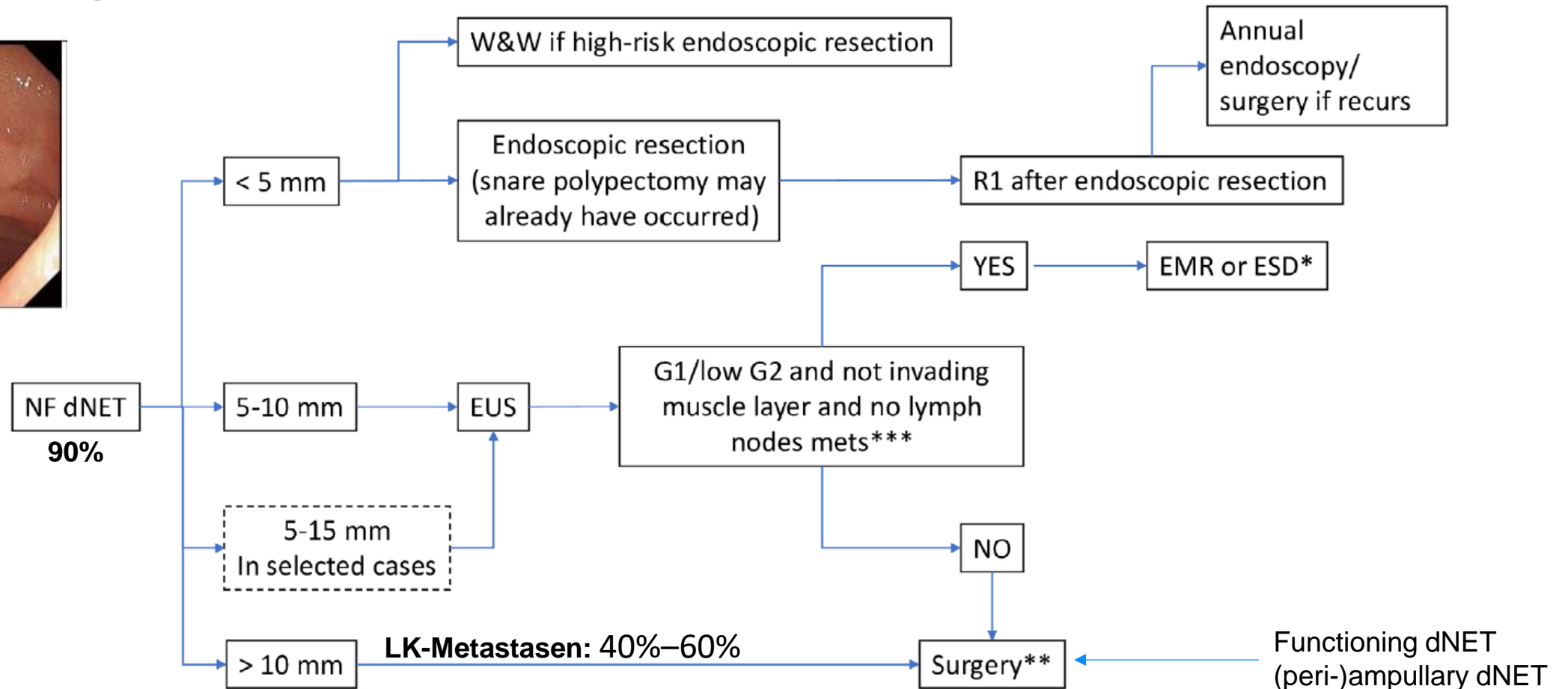
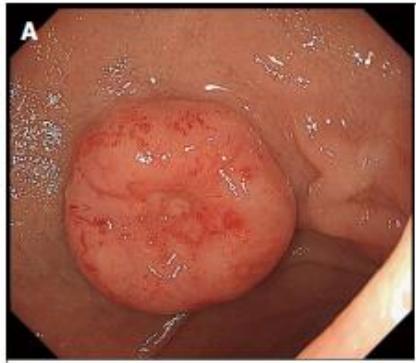
Delle Fave et al. Neuroendocrinology 2016
Sato Y et al. World J Gastroenterol 2016
Chin J L. et al. Clin Endosc 2017

NET Magen (G-NET, gNET)

Therapie



NET Duodenum (D-NET, dNET)



* ESD: only in centers with specific experience in advanced endoscopy (consider the high risk of duodenal perforation)

** Pre-operative staging with cross-sectional and functional imaging required.

*** Endoscopic appearances of ulceration/ rolled edges may also indicate risk of invasion

W&W: watch and wait endoscopic surveillance; EMR: endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic submucosal dissection

NET Duodenum (D-NET, dNET)

Therapie

- **Surgery with curative intention** of **metastatic** gastroduodenal NET G1/G2/G3 should be performed, if a complete tumour (including metastases) resection seems feasible.
- Palliative surgery (primary resection, bypass) may be indicated in metastatic disease to maintain quality of life.
- Somatostatin analogues are indicated for NETs G1–G2 with low Ki67 (<10%), and positive somatostatin receptors.
- The choice of systemic therapy for metastatic gastroduodenal NET depends on tumour grading and includes biotherapy, everolimus, PRRT and chemotherapy.

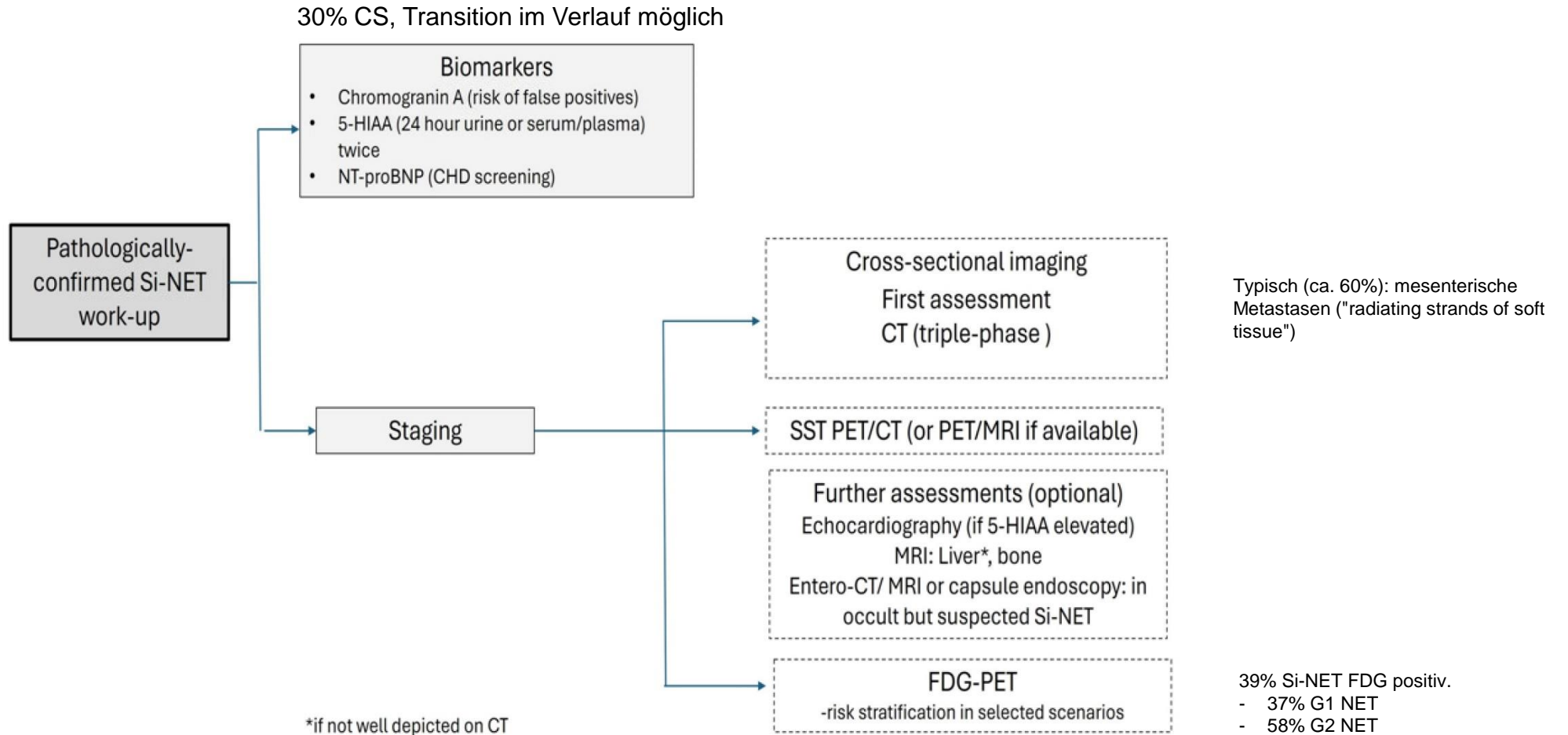
NF-Pan-NET

Therapie

Relevante DDs CgA+/-, Synaptophysin+/-
Acinic cell carcinoma
Solid pseudopapillary neoplasm
Paraganglioma (immer CK-)

- Asymptomatic NF-Pan-NET ≤ 1 cm without dilation of the main pancreatic duct
 - active surveillance
- NF-Pan-NET > 1 cm and ≤ 2 cm without dilation of the main pancreatic duct,
 - Personalised / unclear
- Main pancreatic duct dilation and/or larger > 2 cm
 - Surgery + neoadjuvant SSA if advanced and SST-positive
 - Minimally invasive for lesions of the body-tail, if feasible
 - Minimally invasive if lesion can be enucleated (> 3 cm $>$ Lymphadenektomie)
 - Even extended resection including vascular reconstruction is safe with good long-term outcomes
 - Down-staging may be considered (PRRT)

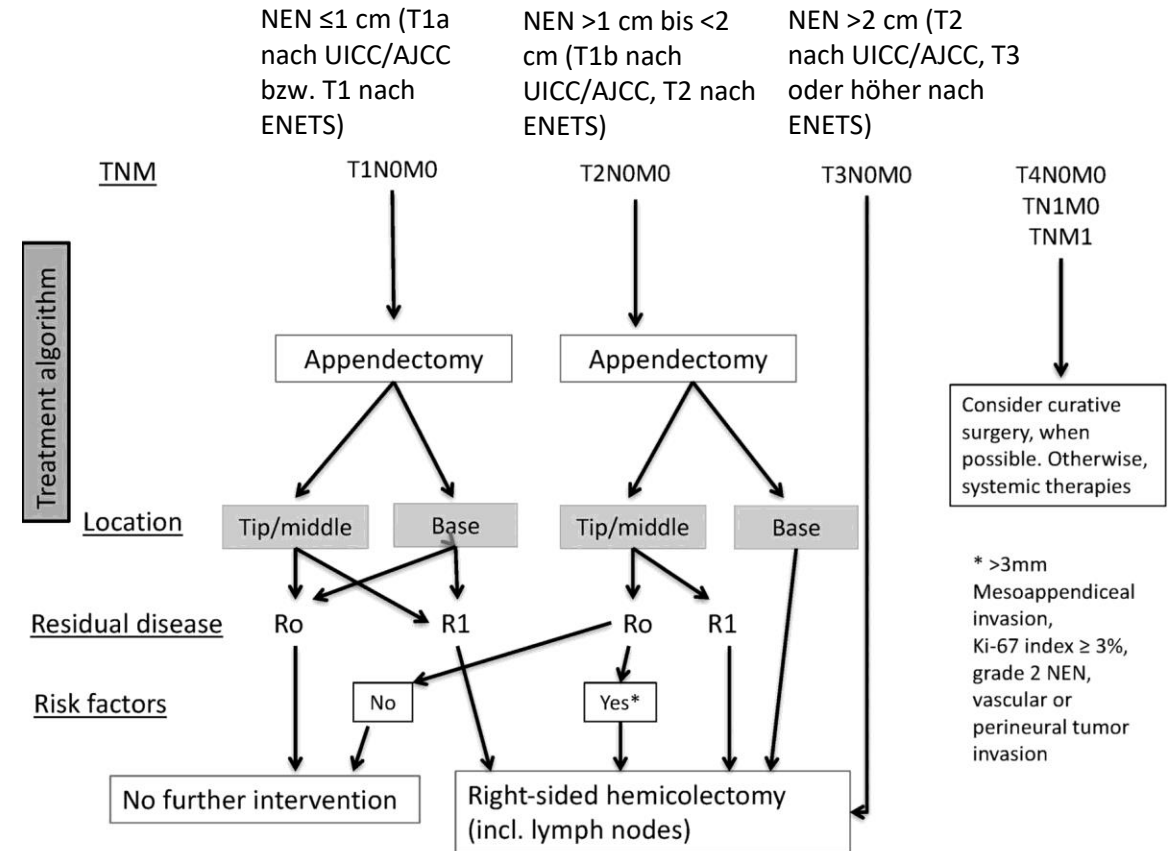
Dünndarm (si-NET)



Appendix-NET (aNET)

Therapie

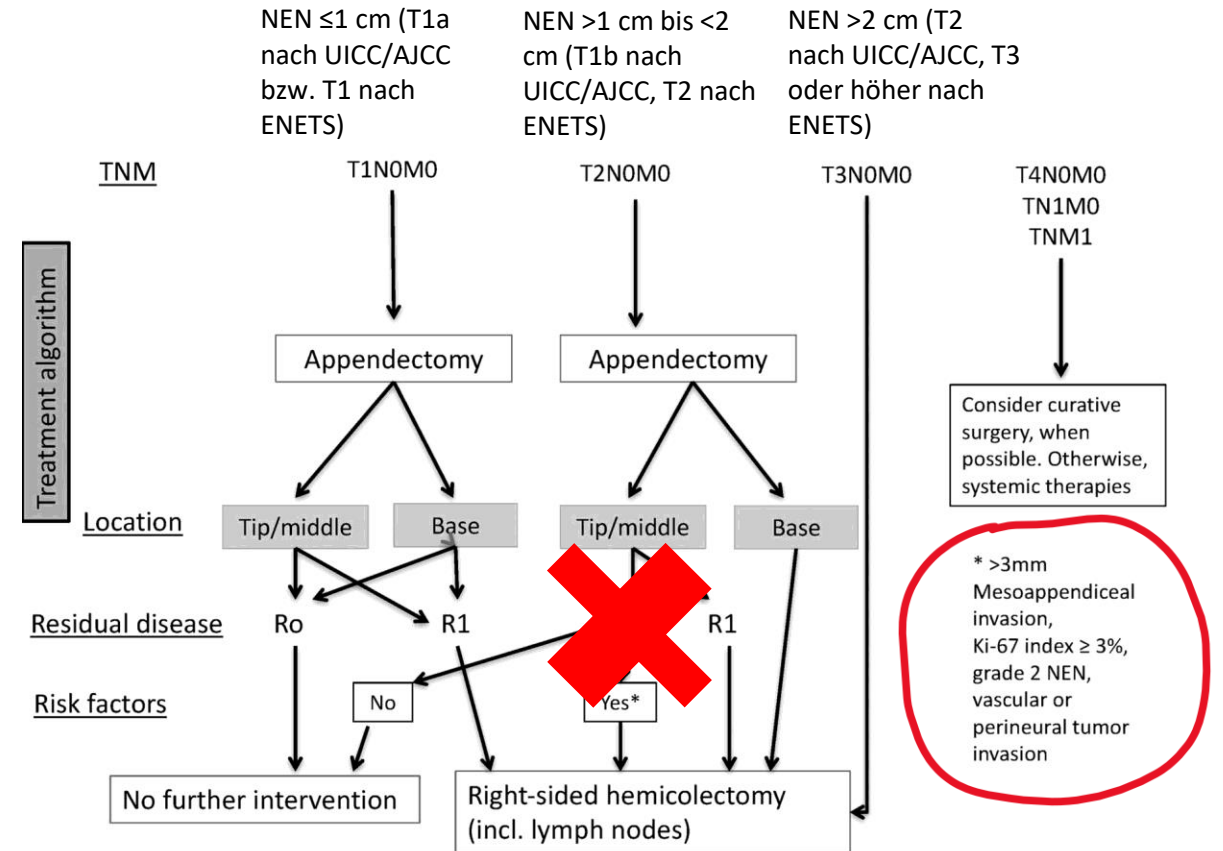
- 50-77% der Neoplasien des Appendix
- Zufallsbefund (ca. 90%) bei Appendektomie (0.5 % der Appendektomien)
- 80% G1, fast immer NF-aNET
- Meist an der Spitze lokalisiert (60–75 %), Mitte (5–20 %), Basis (<10 %)
- ~ 80 % < 1 cm, 15 % 1 –2 cm, 5 % > 2 cm



Appendix-NET (aNET)

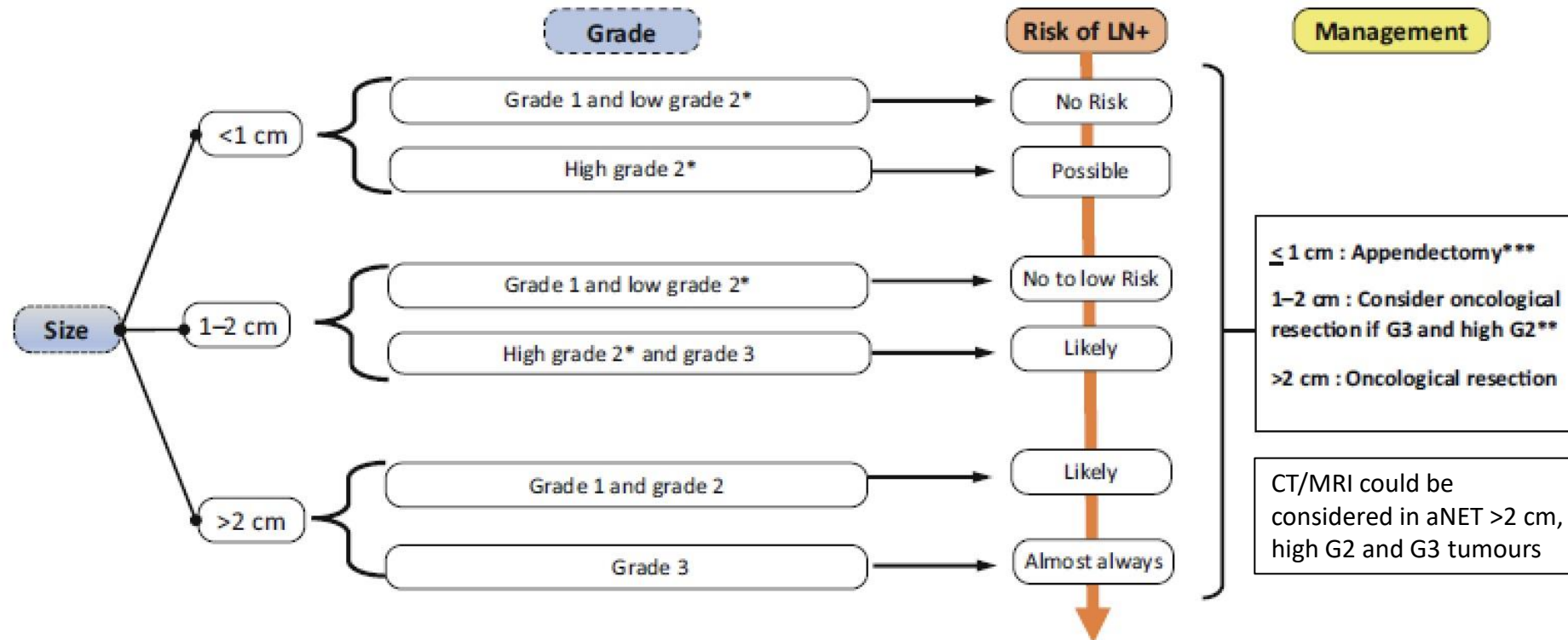
Therapie

- 50-77% der Neoplasien des Appendix
- Zufallsbefund (90%) bei Appendektomie (0.5 % der Appendektomien)
- 80% G1, fast immer NF-aNET
- Meist an der Spitze lokalisiert (60–75 %), Mitte (5–20 %), Basis (<10 %)
- ~ 80 % < 1 cm, 15 % 1 –2 cm, 5 % > 2 cm



Appendix-NET (aNET)

Therapie



Colorectal-NEN

Übersicht einer heterogenen Gruppe

Coecum

- intermediate grade, verhalten sich ähnlich zu si-NET (OS 9y)
 - Aber: Right colon NET sind makroskopisch (gross, einzeln) und histologisch different zu si-NET
- Endoskopische Resektion ggf. angebracht bei <10 mm colonic NET G1
 - Intramukosale NET <1 cm (4% Rate LK-Metastasen)
- Standard: Chirurgische Resektion analog Colon-Ca

Colon (Hauptteil) und Analkanal

- oft NEC>NETG3, MiNEN (OS 1y)
- Endoskopische Resektion ggf. angebracht bei <10 mm colonic NET G1
- Onkologische Resektion nach Staging mit FDG-PET
 - Bei M1: ad Chemotherapie, keine primäre Resektion

Rektum

- klein, oft G1 → Endoskopische Resektion? (OS >20y)

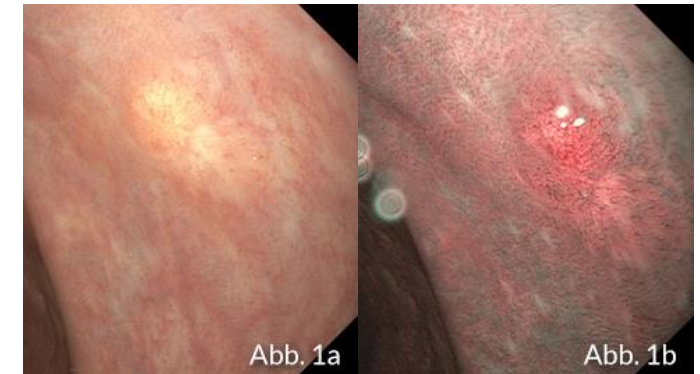
Rektal-NET (rNET)

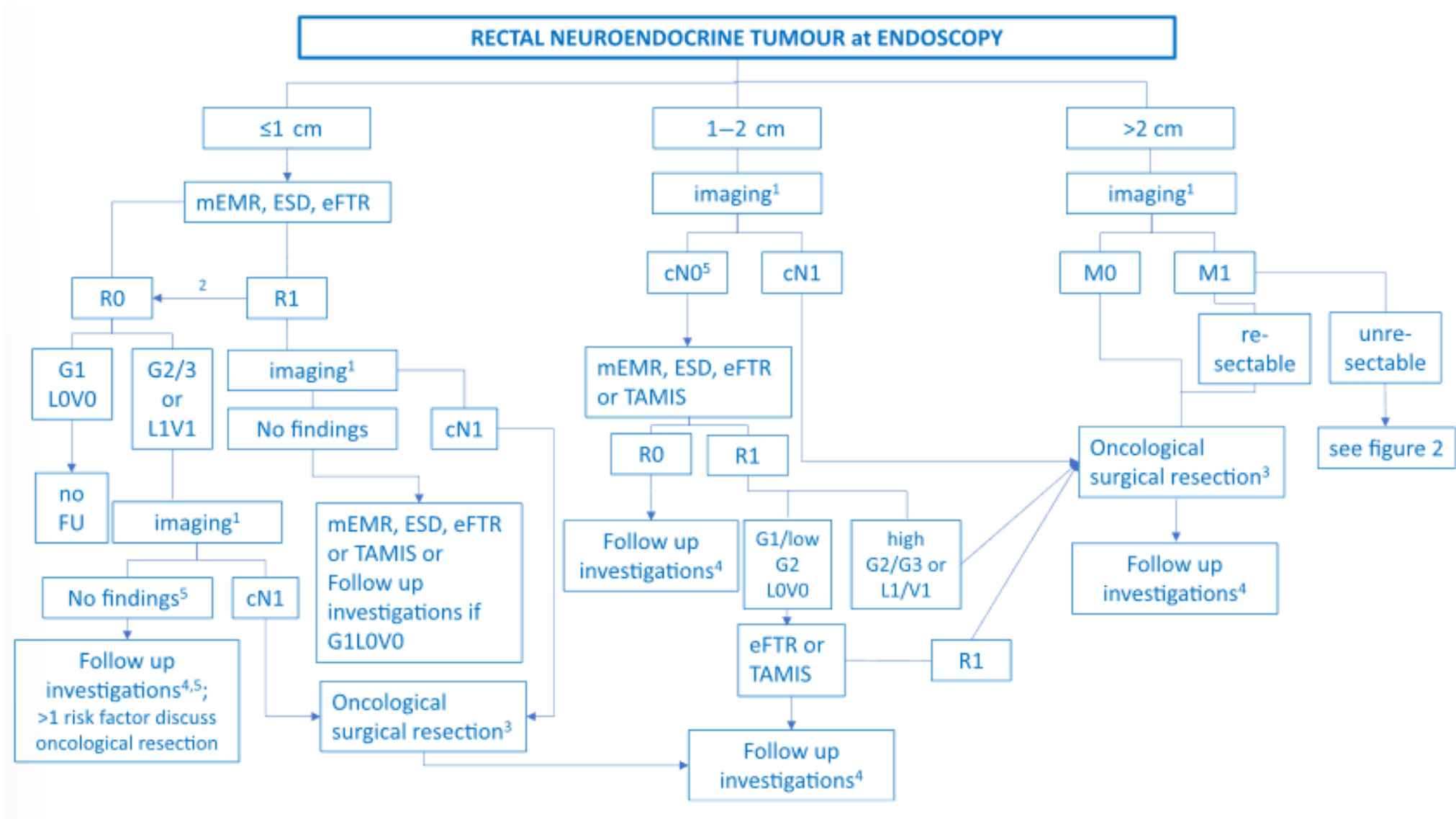
- Tumorgröße ≥ 10 mm Hauptparameter zur Abschätzung des Risikos für Metastasierung
 - Intramukosale NET < 1 cm (2.5-3% Rate LK-Metastasen)
 - **Baseline lokoregionales Staging (Becken MRI) empfohlen bei**
 - rNET ≥ 10 mm
 - G2-G3 rNET
 - Verdacht auf LK-Involvement im EUS
 - R1 nach endoskopischer Resektion
 - rNET 5-10 mm und histopathologischem Nachweis Infiltration lymphvasc. oder mus. Propria
 - Rate Organmetastasen 13.8% in rNET ≥ 11.5 mm (Leber 58%, Knochen 9.4%, mesenterial und peritoneal 8.4%, Lunge 8%)
 - **Staging mit CT Thorax, CT/MRI Abdomen und ^{68}Ga -SSR-PET/CT empfohlen bei:**
 - ✓ rNET ≥ 10 mm
 - ✓ G2-G3 rNET

Rektal-NEN (rNEN)

Problem R1?

- Idealerweise wird NET als NET erkannt
 - yellow/orange, manchmal doughnut-Form (>1cm)
 - Erfahrene/r Endoskopiker/in wägt ab: R0 möglich? (EMR, ESD, FTR, mEMR?)
 - EMR -> 41-75% R1
 - ESD vs modified EMR (band ligation, double channel, cap assisted, circumferential precutting)
 - R0 89% vs 91%
- Bei R1 (rNET <10 mm) -> Re- mEMR, ESD, eFTR



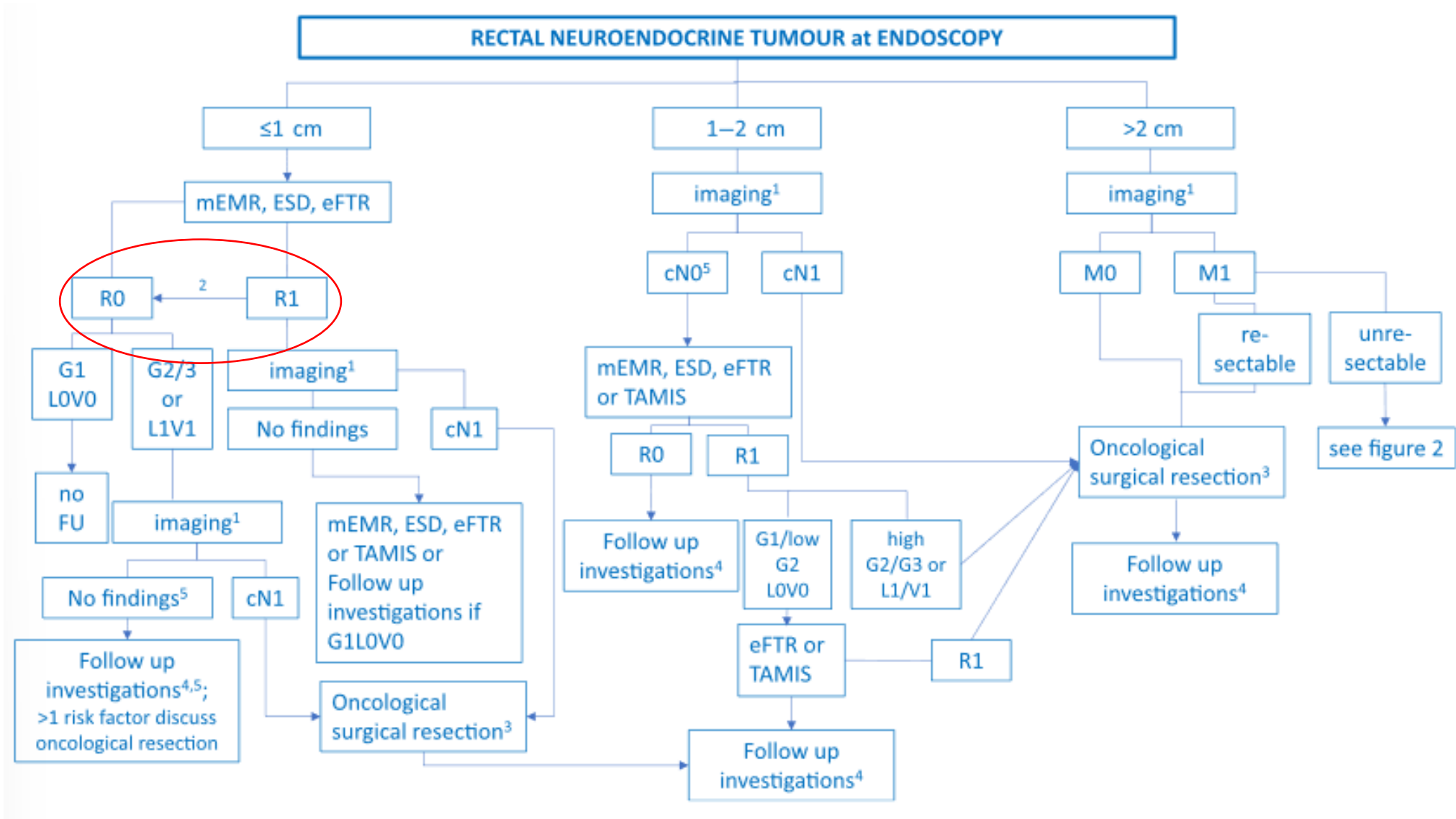


³Either a low anterior resection (LAR) or abdominoperineal resection (APR) combined with a total mesorectal excision (TME)

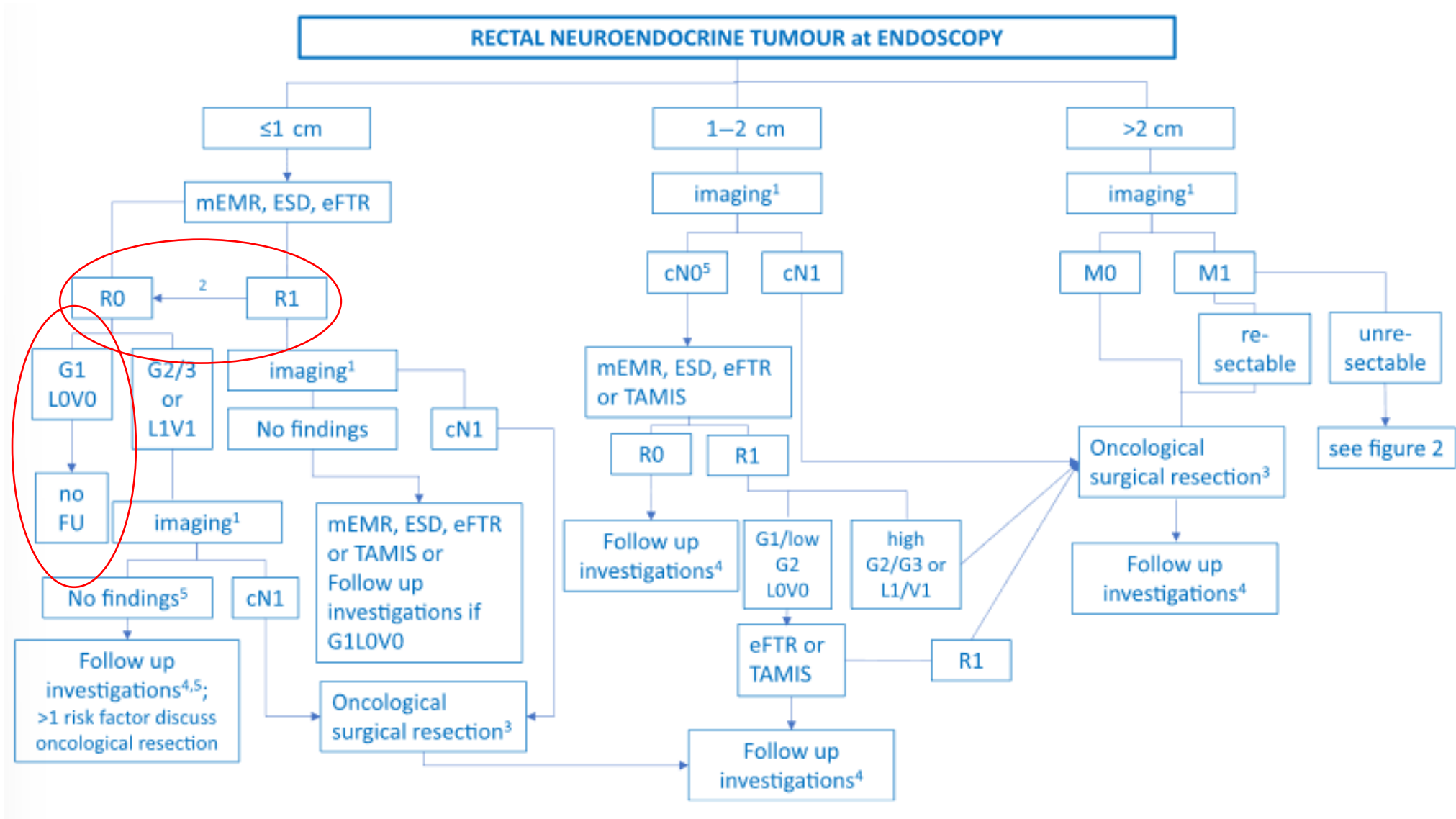
⁴Conventional imaging, functioning imaging and endoscopic re-evaluation. For details please see text recommendation 2.8.1.

⁵Risk factors are: size >1 cm, G > 1; L1; V1. If >1 risk factor follow-up or oncological resection

TAMIS transanal minimal invasive surgery



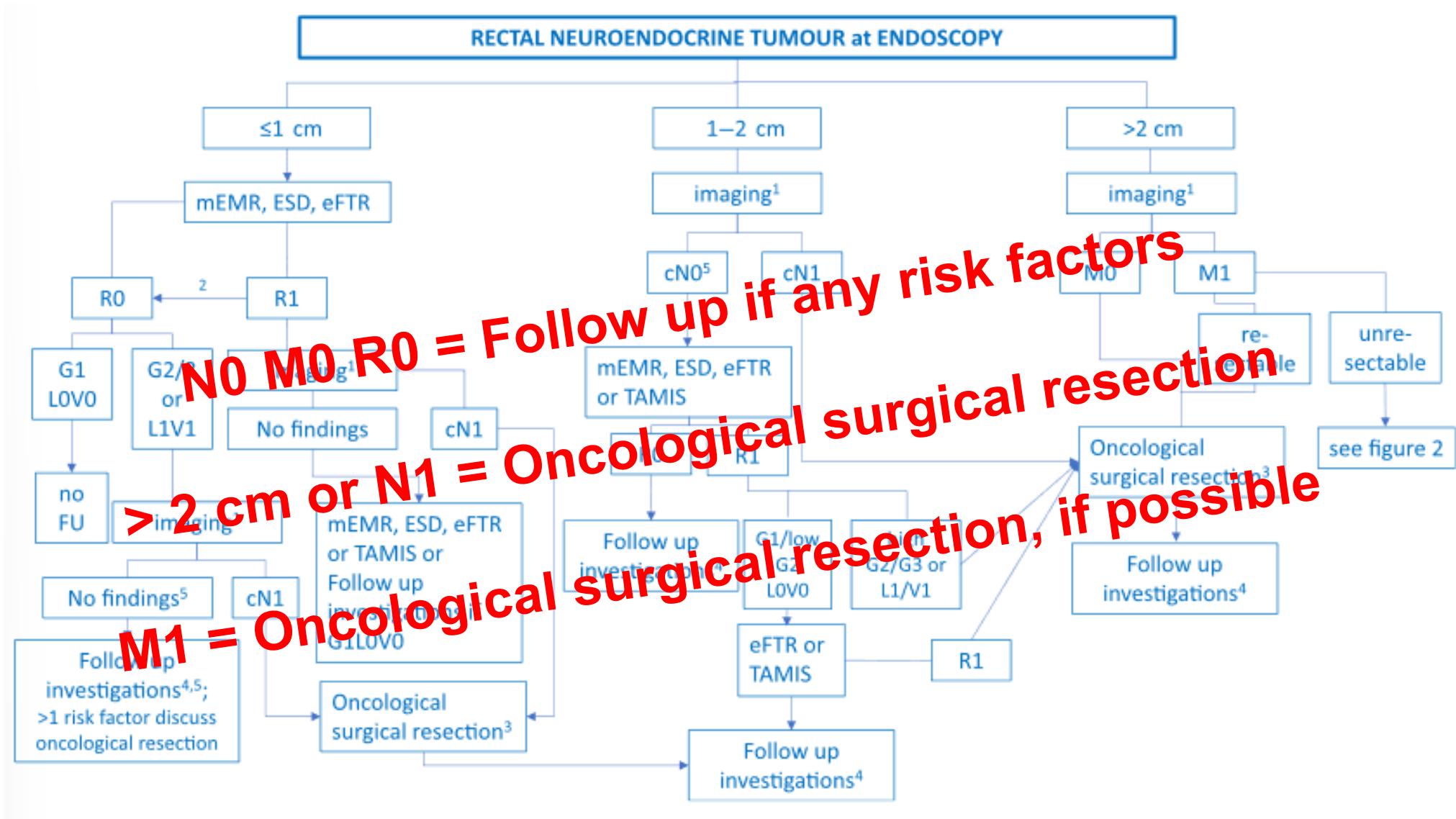
³Either a low anterior resection (LAR) or abdominoperineal resection (APR) combined with a total mesorectal excision (TME)
⁴Conventional imaging, functioning imaging and endoscopic re-evaluation. For details please see text recommendation 2.8.1.
⁵Risk factors are: size >1 cm, G > 1; L1; V1. If >1 risk factor follow-up or oncological resection



³Either a low anterior resection (LAR) or abdominoperineal resection (APR) combined with a total mesorectal excision (TME)

⁴Conventional imaging, functioning imaging and endoscopic re-evaluation. For details please see text recommendation 2.8.1.

⁵Risk factors are: size >1 cm, G > 1; L1; V1. If >1 risk factor follow-up or oncological resection



³Either a low anterior resection (LAR) or abdominoperineal resection (APR) combined with a total mesorectal excision (TME)
⁴Conventional imaging, functioning imaging and endoscopic re-evaluation. For details please see text recommendation 2.8.1.
⁵Risk factors are: size >1 cm, G > 1; L1; V1. If >1 risk factor follow-up or oncological resection

GEP-NEC

- **9%** der NEC sind **extrapulmonal**, davon 37% GEP
- **<1/4 der GEP-NEN**
- Colorectal (41%) und Magen (OGD 21%) am häufigsten (stimmt auch für NETG3)
- Schlecht differenzierte proto-neuroendokrine Zellen, mit grossem (2/3) oder kleinem (1/3) Phänotyp
- Erhaltene Expression der generellen neuroendokrinen Marker (inbs. CgA, NSE), aber fast immer NF
- Sehr **aggressiv**, hoch-maligne, high-Stage bei Diagnose
 - kurze OS (ca. 1 Jahr für M1, 5-year survival for localized NEC ist 25%–40%)
- **Chirurgie Option bei lokalisierter Erkrankung** nach intensivem preoperativen Staging (CT Thorax/Abdomen, bevorzugt FDG-PET/CT)
 - ggf. neoadjuvant. Chemotherapie/ oder Radiochemotherapie bei öNEC/analNEC und ggf. adjuvante Chemotherapie
- **Chemotherapie:**
 - First line: Carboplatin in combination with Etoposide
 - Second line: Irinotecan with Fluoropyrimidinen
 - Immunotherapie niedergeordnete Rolle wenn Biomarker-unselektiert
 - Molecular profiling empfohlen

Take home messages

- Unterscheidung zwischen funktionellen und nicht funktionellen (NF) Neoplasien
- Gut differenzierte GEP-NEN werden als neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet, schlecht differenzierte GEP-NEN als neuroendokrine Karzinome (NEC)
 - Grading korreliert mit Prognose und ist entscheidend für Therapie
- Die Diagnose einer GEP-NEN erfolgt histologisch und immunhistochemisch
 - IHC: CgA+ und Synaptophysin+, in Zukunft INSM1?
- Die funktionelle SSTR (Somatostatinrezeptor)-basierte Bildgebung ist besonders gut zur Primärlokalisation und Ausbreitungsdiagnose eines differenzierten GEP-NET geeignet
- Eine Kuration ist chirurgisch und selten endoskopisch möglich
- Somatostatinanaloga (Octreotide and Lanreotide) sind first-line Optionen bei funktionellen/fortgeschrittenen gut differenzierten NET (Wachstums- und Symptomkontrolle)

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Staging

TABLE 2 Staging of NET of the large intestine.

T		N		M	
TX	Not assessed	NX	Not assessed		
T0	No evidence	N0	No metastasis	M0	No metastasis
T1	Lamina propria/submucosa invasive AND <2 cm	N1	Metastasis	M1	Metastasis
T1a	<1 cm			M1a	Liver metastasis only
T1b	1–2 cm			M1b	Extrahepatic metastasis
T2	Muscularis propria invasive OR >2 cm lamina propria/submucosa invasive			M1c	Liver and extrahepatic metastasis
T3	Through muscularis propria subserosa invasive (no penetration of serosa)				
T4	Serosa/other organs invasive				

Abbreviations: T, primary tumour; N, locoregional lymph nodes; M, distant metastases inclusive of non-locoregional lymph-nodes; NET, neuroendocrine tumour.

Therapie

Table 3 | Therapeutic stratification according to treatment options

Drug	Basis	Mode of action	Aim
<i>Medical</i>			
Platinum	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Proliferation	Stabilization
TMZ	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Methylation	Stabilization
5FU	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Thymidylate synthase	Stabilization
STZ	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Proliferation	Stabilization
EVE	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Proliferation	Stabilization
SUN	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Receptor tyrosine kinase	Stabilization
TELO	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↓ Bowel movements	Stabilization
IFN α	Imaging, conventional pathology, grading and/or staging (serum biomarkers and hormones)	↑ JAK–STAT	Stabilization
SSA	SST ₂ , SST ₃ , SST ₄ and SST ₅ expression	↓ Secretion and proliferation	Stabilization
<i>Nuclear medicine</i>			
PRRT	SST ₂ , SST ₃ , SST ₄ and SST ₅ expression	Oxidative damage to DNA, for example	Stabilization
<i>Surgical</i>			
N/A	N/A	Resection	Cure

5FU, 5-fluorouracil; EVE, everolimus; JAK–STAT, Janus kinases–signal transducer and activator of transcription proteins; N/A, not applicable; Platinum, platinum-based chemotherapy; PRRT, peptide receptor radiotherapy; SSA, somatostatin analogues; SST, somatostatin receptor; STZ, streptozotocin; SUN, sunitinib; TELO, telotristat; TMZ, temozolomide; ↓, reduction of; ↑, increase of.

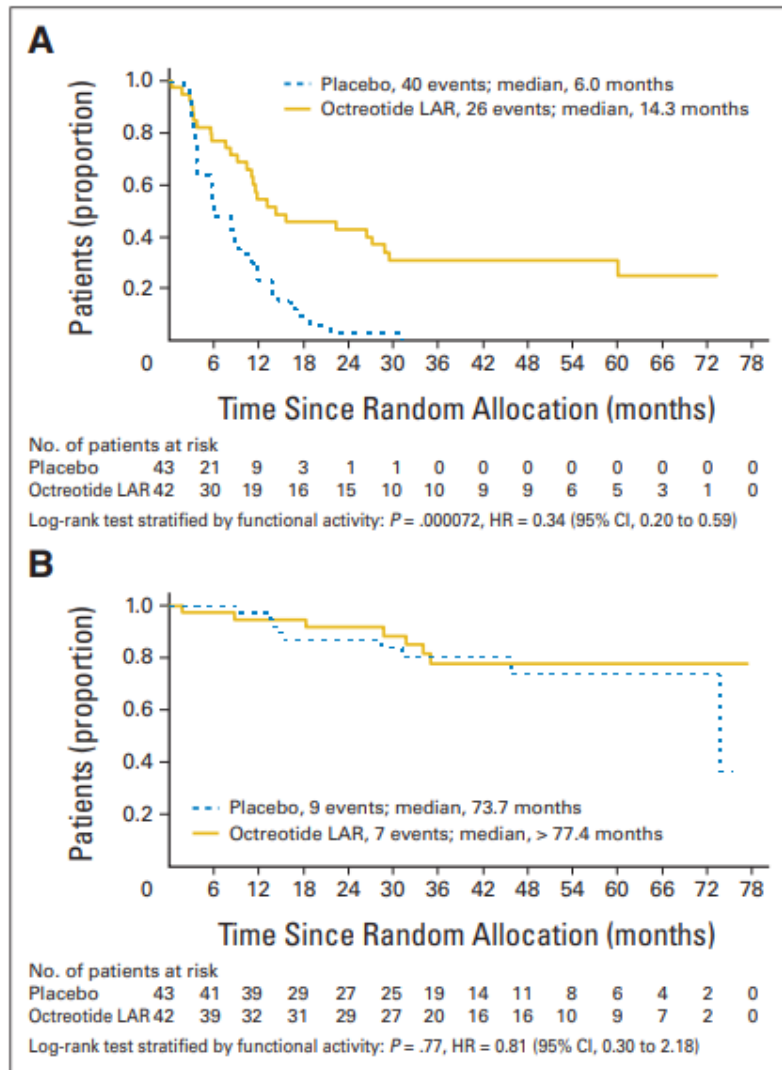
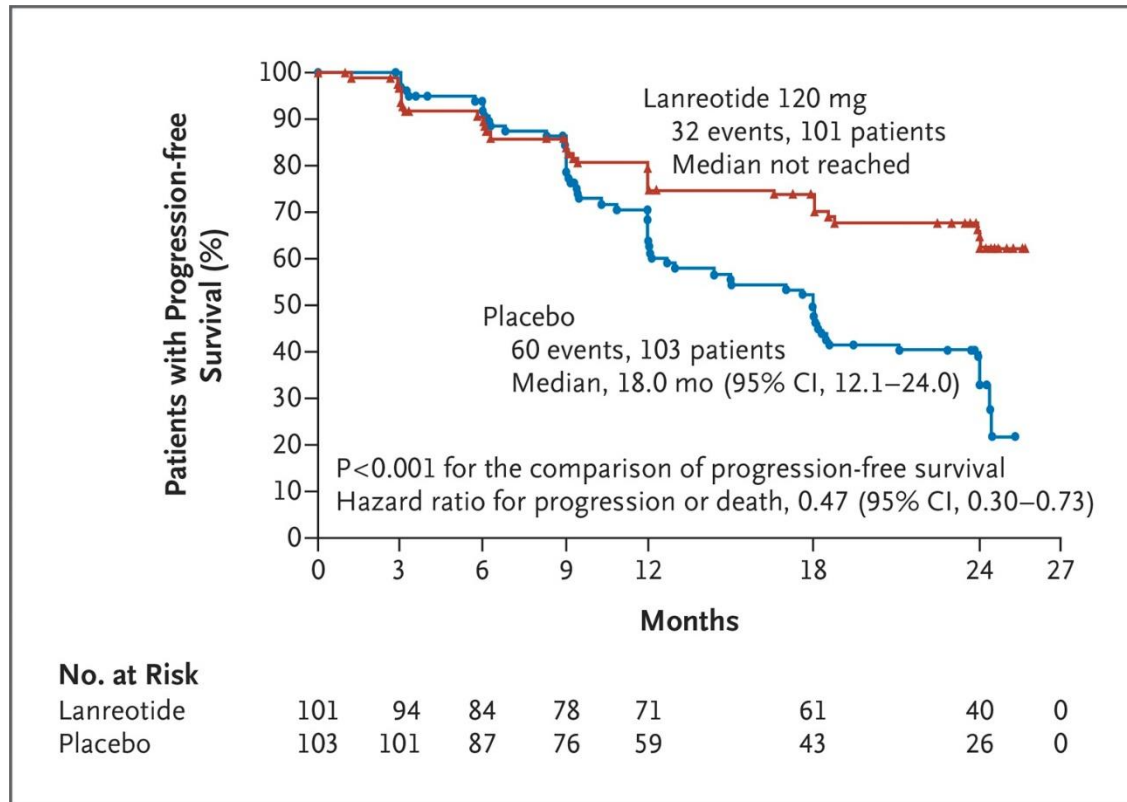


Fig 2. (A) Conservative intent-to-treat analysis of time to progression or tumor-related death. (B) Intent-to-treat analysis of overall survival. HR, hazard ratio.

– **Randomisierte placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROMID :**

- Patienten mit gut differenzierten (G1) funktionellen und afunktionellen metastasiertem Midgut-NET (hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) mit niedriger Proliferation (Ki-76-Index <2x) wurden mit **30mg Octreotid LAR versus Placebo** behandelt.
- Zeigt eine signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben für Patienten mit Octreotid-Behandlung im Vergleich zur Placebo Gruppe (14,3 vs 5,9 Monate; Hazard Ratio HR: 0,34; $p < 0,001$)



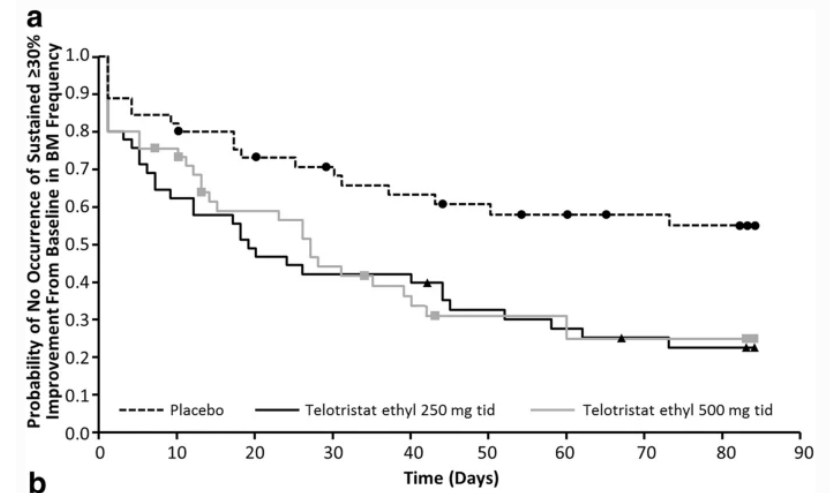
– **Randomisierte placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CLARINET :**

- Patienten mit nicht-funktionellen, gut bis mässig differenzierten, nicht resezierbaren oder metastasierten GEP-NEN G1/G2 (Ki-76-Index bis 10%) mit **Lanreotid AG (Autogel 120 mg versus Placebo** untersucht, n = 204
- zusätzlich Patienten mit Pan NET eingeschlossen
- In einer Vorbeobachtungsphase über 3 –6 Monate waren fast alle Patienten (96 %) morphologisch nach RECIST-Kriterien stabil.
- Lanreotid war mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) assoziiert (Median nicht erreicht versus 18 Monate; HR 0,47; p < 0,001)
- Vorteil SSA: Verbesserung des PFS als auch das Vermeiden von Spätkomplikationen

Serotonin-Synthesehemmer

- TELESTAR Studie: randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, und doppelblinde Phase-III-Studie, N = 135
 1. mit Erwachsenen mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren und CS mit ≥ 4 BM pro Tag, die ≥ 3 Monate lang SSAs erhielten
 2. Die Patienten erhielten doppelt verblindet dreimal täglich TE 250 mg, TE 500 mg oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen
 3. mindestens 30%igen Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz über mindestens die Hälfte der Tage der zwölfwöchigen Behandlung. Dies wurde in 44% unter Telotristatethyl vs. 20% unter Placebo ($p < 0,040$) erreicht.

Fig. 1

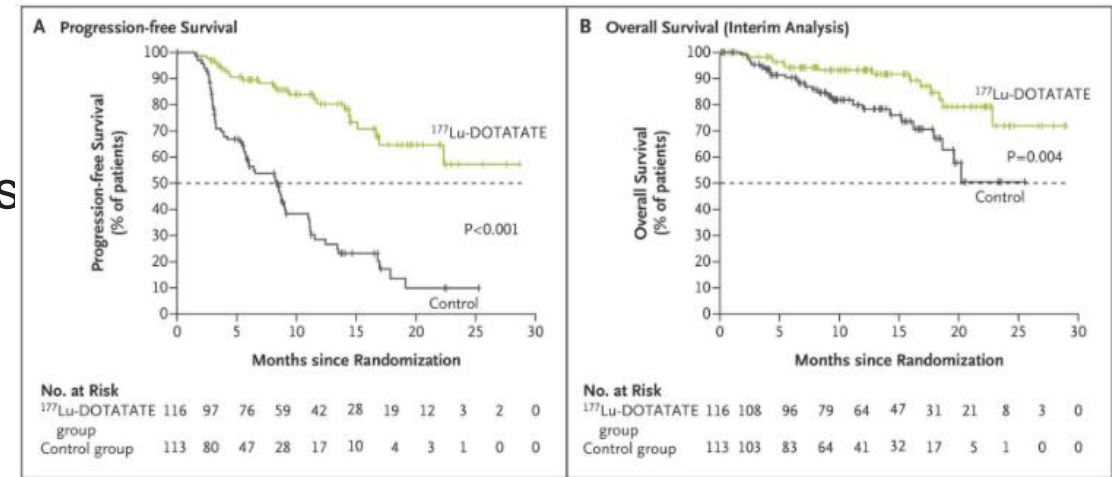


Interferon α

- Indikation:
 - Als Zweitlinientherapie bei: Unverträglichkeit von Somatostatin-Analoga als Monotherapie bei gut differenziertem NET des Dünndarms empfohlen
 - Bei negativem Somatostatin-Rezeptorstatus
- Direkter Effekt auf Proliferation, Apoptose, Differenzierung + Angiogenese
- Dosis: IFN-alpha 2b (IntronA®) 3-5 MU/d bzw. 180 μ g/Woche
- NW: Flu-like Symptome, Müdigkeit, Depression, Induktion autoimmuner Erkrankungen, Induktion von Fibrose (besonders Lebermetastasen)
- Kontraindikationen: Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder unkontrollierten psychiatrischen Erkrankungen (Depression und Psychose)

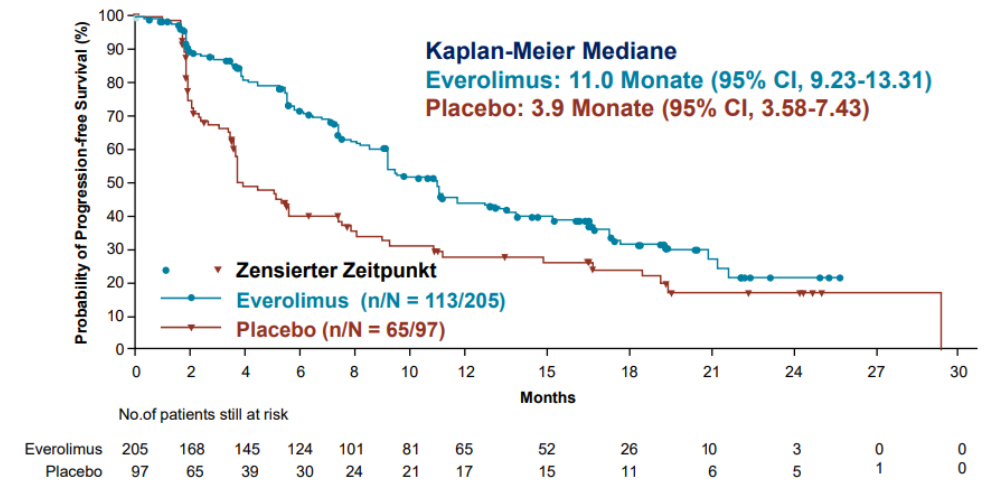
Peptidrezeptor-Radiotherapie (PRRT)

- Multizentrischen, randomisierten, kontrollierten NETTER-1 Phase-III-Studie , n=229
- 1. Patienten mit metastasierten NEN des Dünndarms mit Tumorprogress unter Octreotid LAR (30mg/4 Wochen) wurden mit 4 Zyklen PRRT (^{177}Lu -DOTATATE) vs einer verdoppelten Dosis von Octreotid LAR (60 mg/4 Wochen) verglichen
- 2. Während das mediane progressionsfreie Überleben in der PRRT-Gruppe zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht erreicht war, betrug es in der Kontrollgruppe 8.4 Monate -> statistisch signifikanten Reduktion des Progressionsrisikos von 79,1% ($p < 0,0001$) (HR 0,209; 95%-KI 0,129–0,338)



Molekular zielgerichtete Therapien

- mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor)
- Phase-III-Studie RADIANT-3 bei fortgeschrittenen NET des Pankreas
 - Everolimus verlängert im Vergleich zu Placebo signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) auf mehr als das Doppelte (11,0 vs. 4,6 Monate; $p < 0,001$)
- Phase-III-Studie RADIANT-4
 - inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder 2), nichtfunktionellen NET des Gastrointestinaltrakts mit progressiver Erkrankung
 - Im Vergleich zu Placebo wurde das mediane progressionsfreie Überleben durch Everolimus von 3.9 Monaten auf 11 Monate verlängert



NET Klassifikation Timeline



1888 Lubarsch

1907 Siegfried Obendorfer

1907 Karzinoid

1963 William & Sandler

1980 Erste WHO Klassifikation

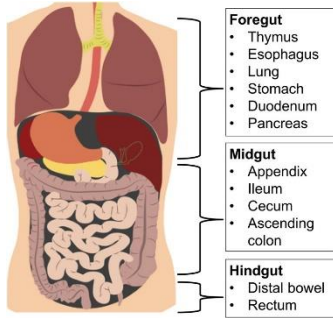
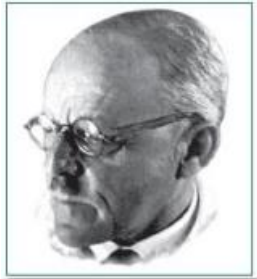
1994 Capella erste prognostische Klassifikation. High-grade NEN/schlecht differenziert

2006 Einführung Grading-System von Rindi

2010 PanNET G3 separiert von NEC

2017 Digestive NET G3 separiert von NEC

2019



THE CLASSIFICATION OF CARCINOID TUMOURS
 E. D. WILLIAMS
 M.A., M.B. Cantab.
 RESEARCH ASSISTANT, THE BERNHARD BARON INSTITUTE OF PATHOLOGY, LONDON HOSPITAL, E.1
 M. SANDLER
 M.D. Manc., M.R.C.P.
 CHEMICAL PATHOLOGIST TO THE BERNHARD BARON MEMORIAL RESEARCH LABORATORIES AND THE INSTITUTE OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGIST, QUEEN CHARLOTTE'S MATERNITY HOSPITAL, LONDON, W.8
 THE term "carcinoid" was introduced by Obendorfer (1907) to distinguish a tumour of the small intestine which is less aggressive than most carcinomas. Gosset and

TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system

G. Rindi · G. Klöppel · H. Alhman · M. Caplin · A. Couvelard · W. W. de Herder · B. Eriksson · A. Falchetti · M. Falconi · P. Komminoth · M. Körner · J. M. Lopes · A-M. McNicol · O. Nilsson · A. Perren · A. Scarpa · J-Y. Scoazec · B. Wiedenmann · and all other Frascati Consensus Conference participants

Received: 11 April 2006 / Accepted: 6 June 2006 / Published online: 12 September 2006
 © Springer-Verlag 2006

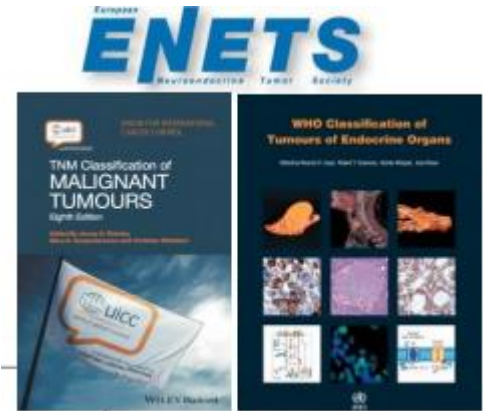


TABLE 3 Overview of the different functional Pan-NET syndromes.

	Clinical features	Biochemical diagnosis	Alternative name
Insulinoma	Fasting hypoglycaemia	(Pro-)insulin, C-peptide during hypoglycaemia	Endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia
Gastrinoma	Reflux, dyspepsia, ulcers, PPI-responsive diarrhoea	Fasting gastrin >10x URL & gastric pH ≤2	Zollinger-Ellison syndrome
Glucagonoma	Diabetes mellitus, necrolytic migratory erythema, deep venous thrombosis, depression, cheilitis/stomatitis, normocytic anaemia, weight loss, hypoaminoacidaemia, cardiomyopathy	Fasting glucagon >500 pg/mL	
VIPoma	Secretory diarrhoea, hypokalaemia, achlorhydria hypercalcaemia	Fasting VIP >60 nmol/L	Verner-Morrison syndrome
ACTHoma	Hypokalaemia, diabetes mellitus, muscle weakness, hypertension, moon facies, oedema	24 h urine cortisol, midnight salivary cortisol, cortisol after 1 mg dexamethasone overnight, ACTH	Ectopic Cushing's syndrome
PTHrPoma	Hypercalcaemia, hypophosphataemia, elevated alkaline phosphatase	PTH-rP >URL, Suppressed PTH	Humoral hypercalcemia of malignancy
Carcinoid syndrome	Diarrhoea, flushing, asthma, fibrosis	Urine 5-HIAA >50 µmol/24 h Elevated plasma 5-HIAA or serotonin	
Calcitoninoma	Diarrhoea, flushing	Calcitonin >> URL	
GHRHoma	Acral overgrowth, cardiomegaly	IGF-1 >2x URL GHRH >250 mg/L	Ectopic acromegaly
Somatostatinoma	Diabetes mellitus, diarrhoea, steatorrhea, cholelithiasis, hypo-/achlorhydria, weight loss, central hypothyroidism	Fasting somatostatin >> URL	

The NETest

- The NETest[®] (Wren Laboratories) is an mRNA-based test that analyses 51 gene transcriptome. It may be used to monitor treatment, but similarly to CgA it is not specific for Si-NET and the usefulness in clinical practice is still under evaluation.²⁹ This test is currently not widely available and its role in ‘real-world’ management as a biomarker remains to be determined.