

# Neuroendokrine Tumoren und MEN 1

**Christoph J Auernhammer**

**Medizinische Klinik II, Grosshadern (Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke )**

**Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**[Christoph.Auernhammer@med.uni-muenchen.de](mailto:Christoph.Auernhammer@med.uni-muenchen.de)**

**Neuroendokrine Tumorsprechstunde Tel. 089 / 7095 - 3003**



# Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 .....ein Tumorprädispositions-Syndrom

Hypophysenadenome ~ 50 %

- Prolaktinom ~ 20 %
- GH ~ 5 %
- NF ~ 5 %
- ACTH ~ 2 %

Hyperparathyreoidismus  
~ 95 %

Enteropankreatische NET ~ 70 %

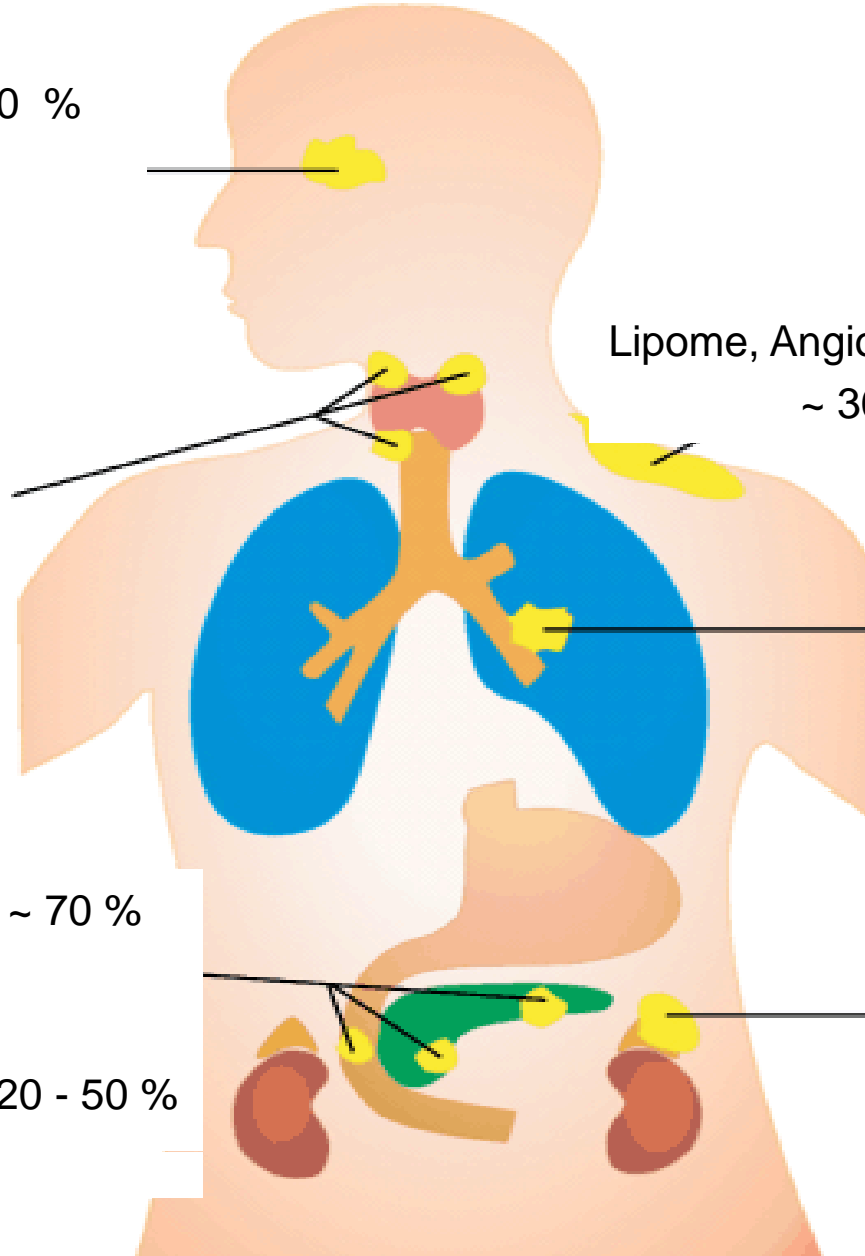
- Gastrinom ~ 40 %
- Insulinom ~ 10 %
- nicht funkt. Pankreas ~ 20 - 50 %
- Magen ~ 10 %

Lipome, Angiofibrome, Collagenome  
~ 30 - 70 %

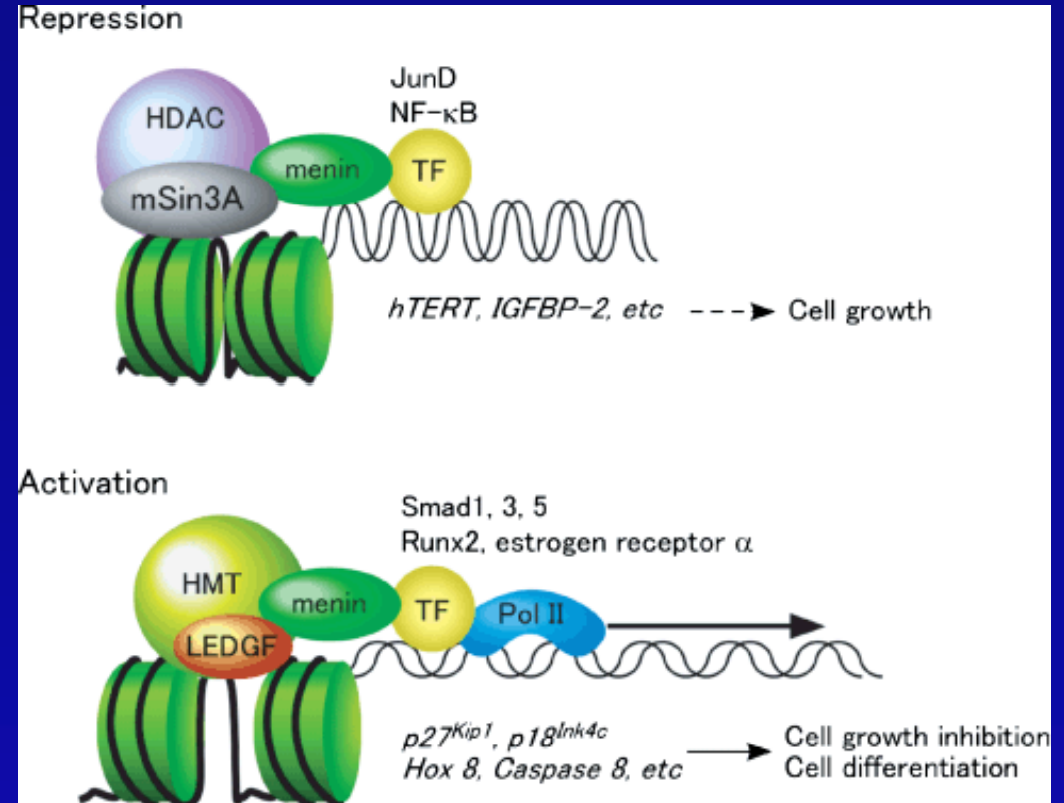
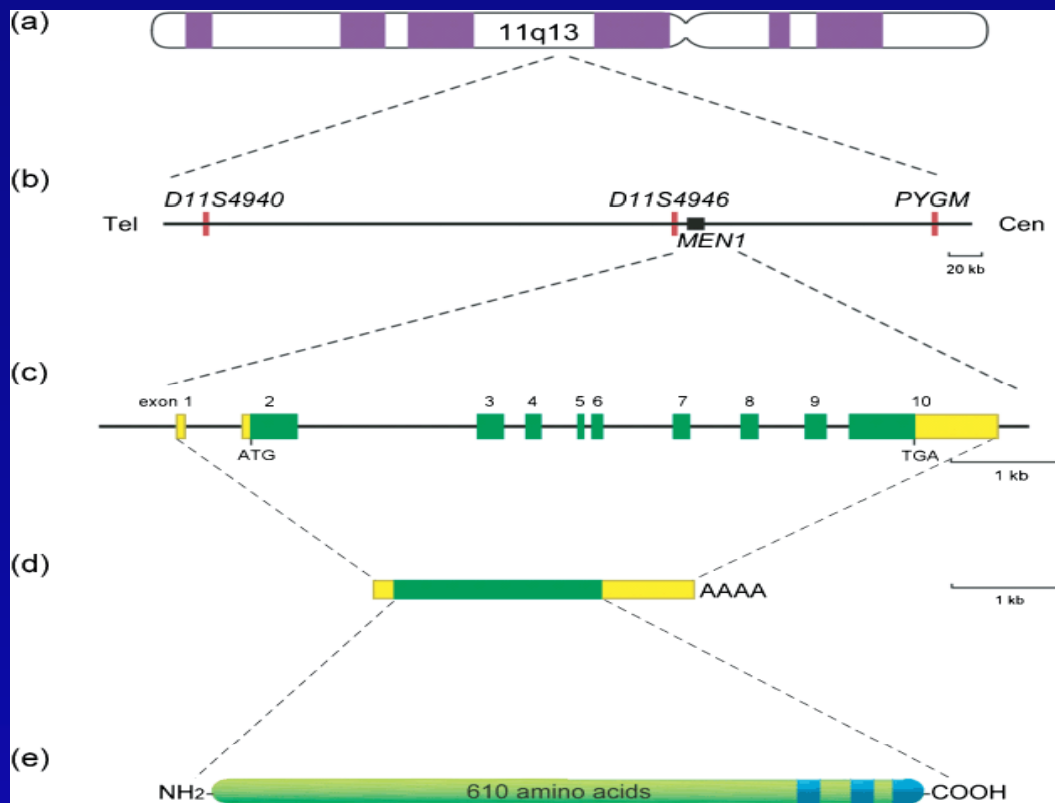
Foregut-Karzinome

- Bronchus ~ 2 %
- Thymus ~ 2 %

Nebennierenadenome  
~ 25 %



# MEN Typ 1 - Mutationen MEN1 Gen - Inaktivierung Tumorsuppressor Menin



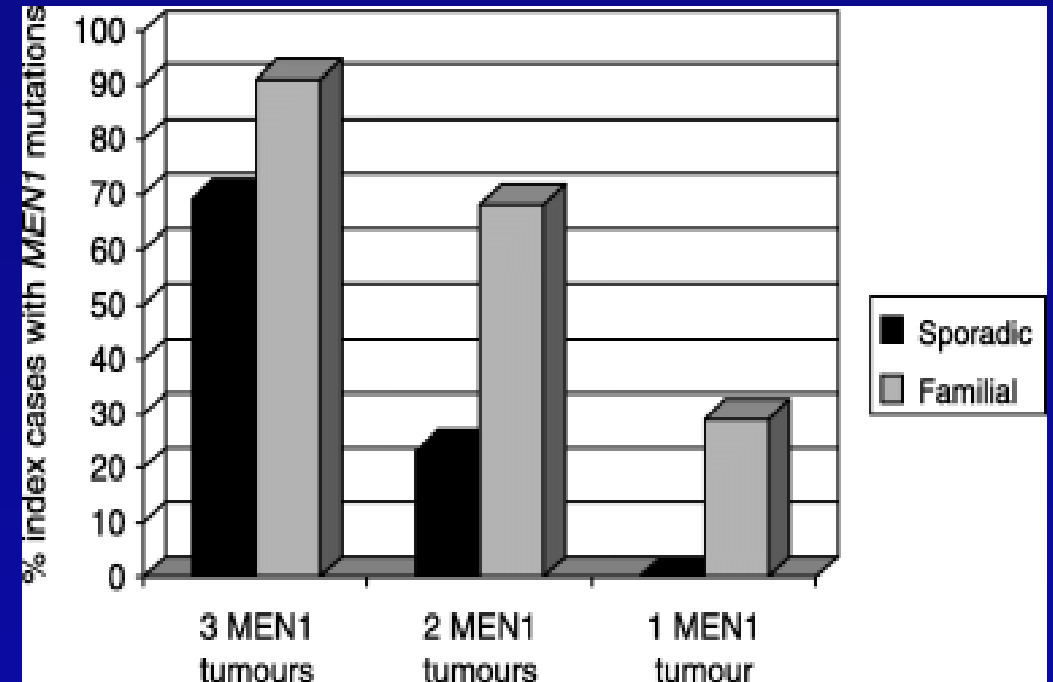
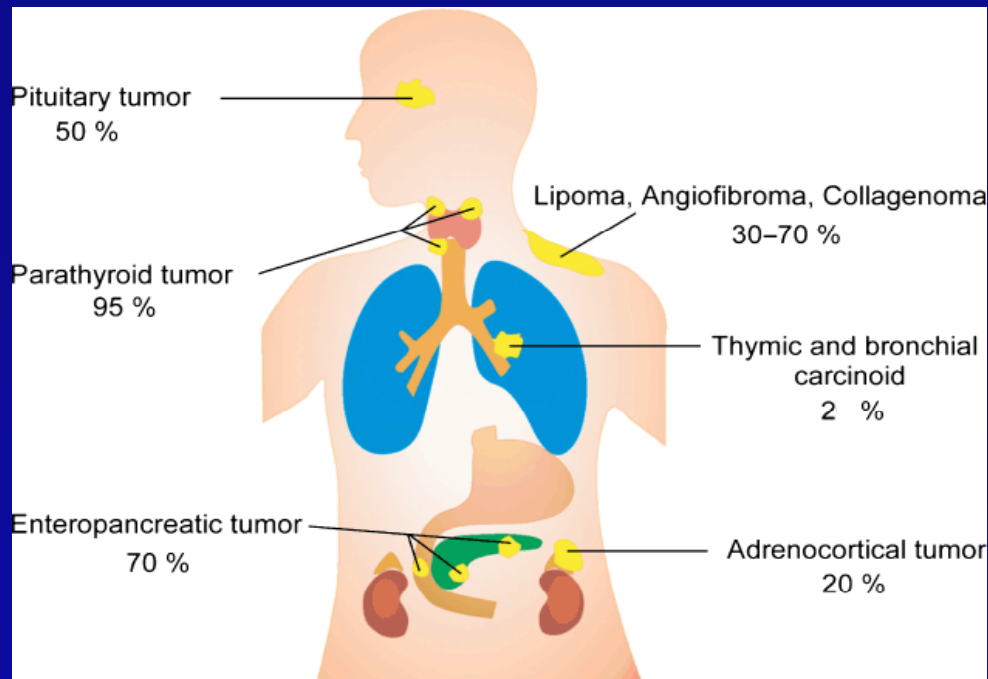
Tumorsuppressor Menin - Interaktion mit zahlreichen Bindungspartnern, dadurch

- hemmt Zellwachstum
- aktiviert Zelldifferenzierung / Hemmung des Zellwachstums

Mutationen führen zum Funktionsverlust von Menin

- Tumorprädisposition

## Wann ist eine Gendiagnostik auf MEN1 sinnvoll ?



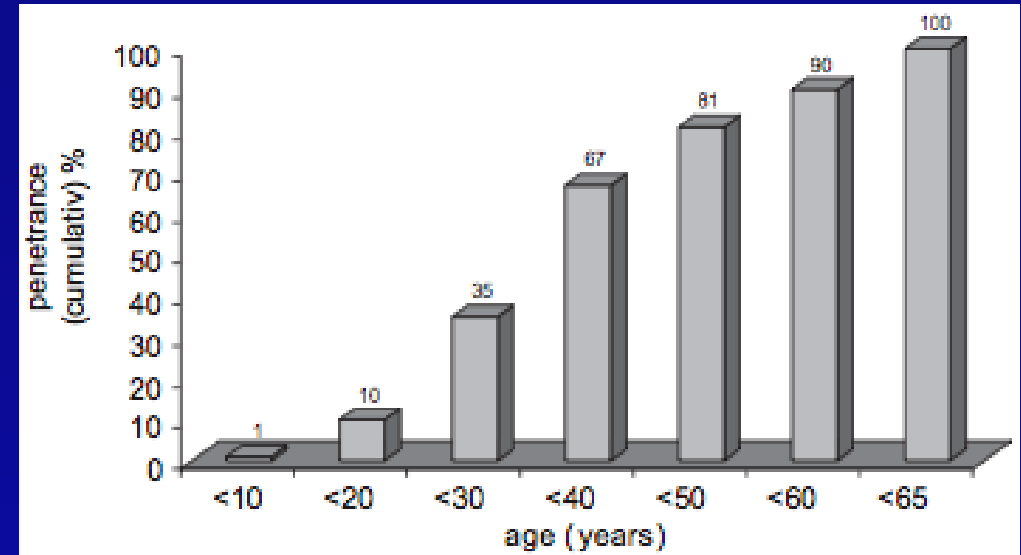
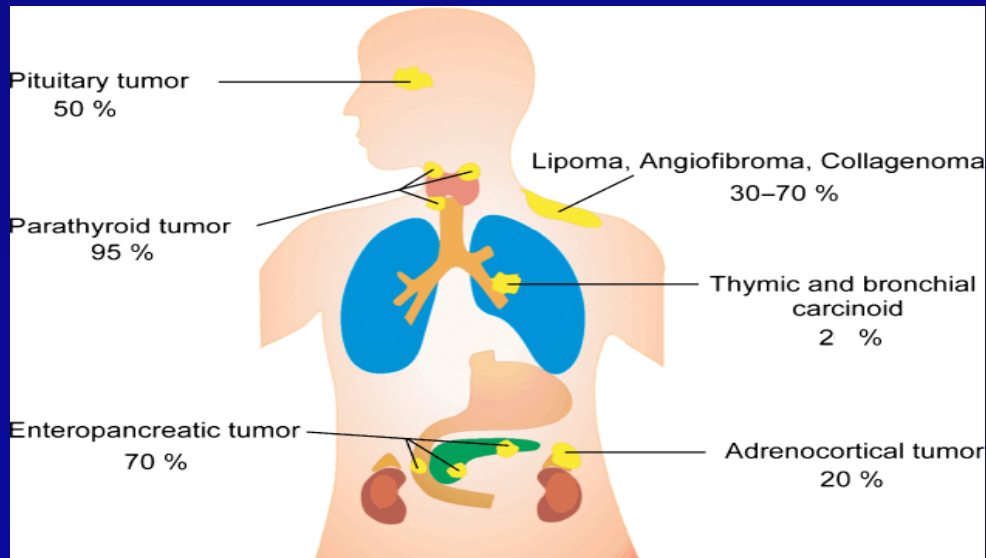
### Indikationen zur MEN1-Gendiagnostik bei einem endokrinen Tumor ?

Dann sinnvoll, wenn:

- positive Familienanamnese
- Enteropankreatischer neuroendokriner Tumor
- typischer Zweitumor
- multifokaler / rekurrenter Tumor
- Alter < 35 Jahre

Pieterman CRC et al. Clin Endocrinol 2009; 70: 575 - 581  
Tham E et al. JCEM 2007; 92: 3389 - 3395  
Schaaf L et al. Exp Clin Endocrinol Diab 2007; 115: 509 - 517  
Ellard S et al. Clin Endocrinol 2005; 62: 169 - 175  
Brandi ML et al. JCEM 2002;86:5685-5671

## Welche regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen bei bekanntem MEN1 Status ?



**Anamnese (jährlich):**

**beim Spezialisten**

**Labor (jährlich):**

**Calcium, iPTH, CgA, Gastrin, Glucagon, Insulin, Glucose, Prolaktin, IGF-I**

**Bildgebung (alle 3 Jahre):**

**Ga-DOTATATE-PET/CT plus Endosonographie Pankreas**

**oder:**

**OctreoScan® plus MRT Leber plus Endosonographie Pankreas plus CT-Thorax**

**und:**

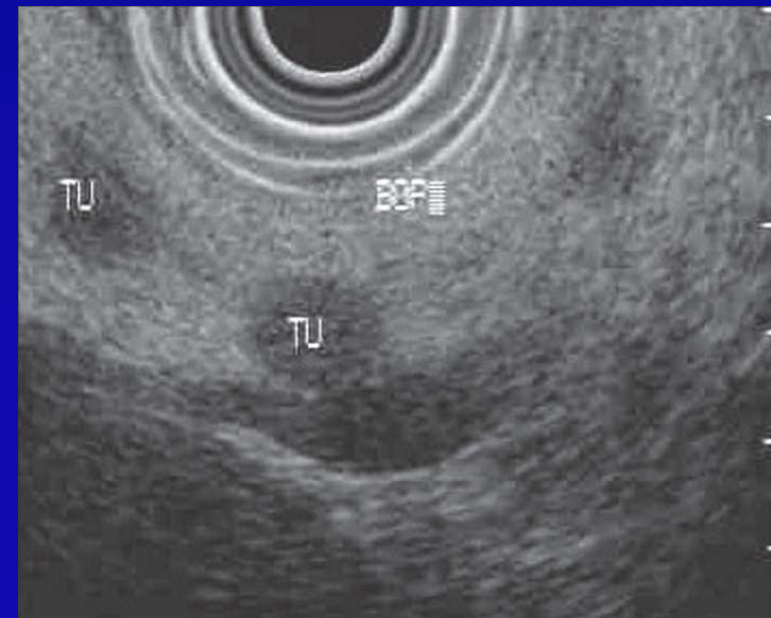
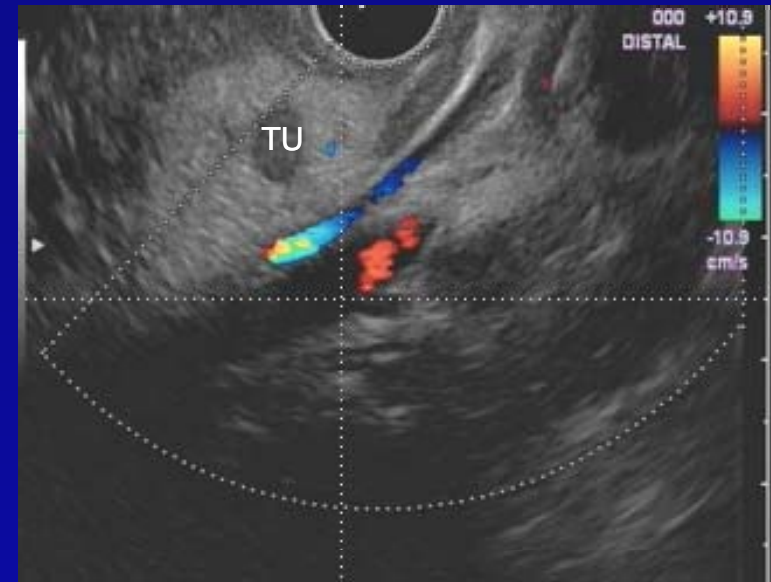
**MRT Hypophyse**

Waldmann J et al. World J Surg 2009; Epub  
Brandi ML et al. JCEM 2002;86:5685-5671

# Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren - Endosonographie des Pankreas

## Endosonographie des Pankreas

- wie „Magenspiegelung“
- hohe Sensitivität > 90 %
- Punktion möglich ( Zytologie )



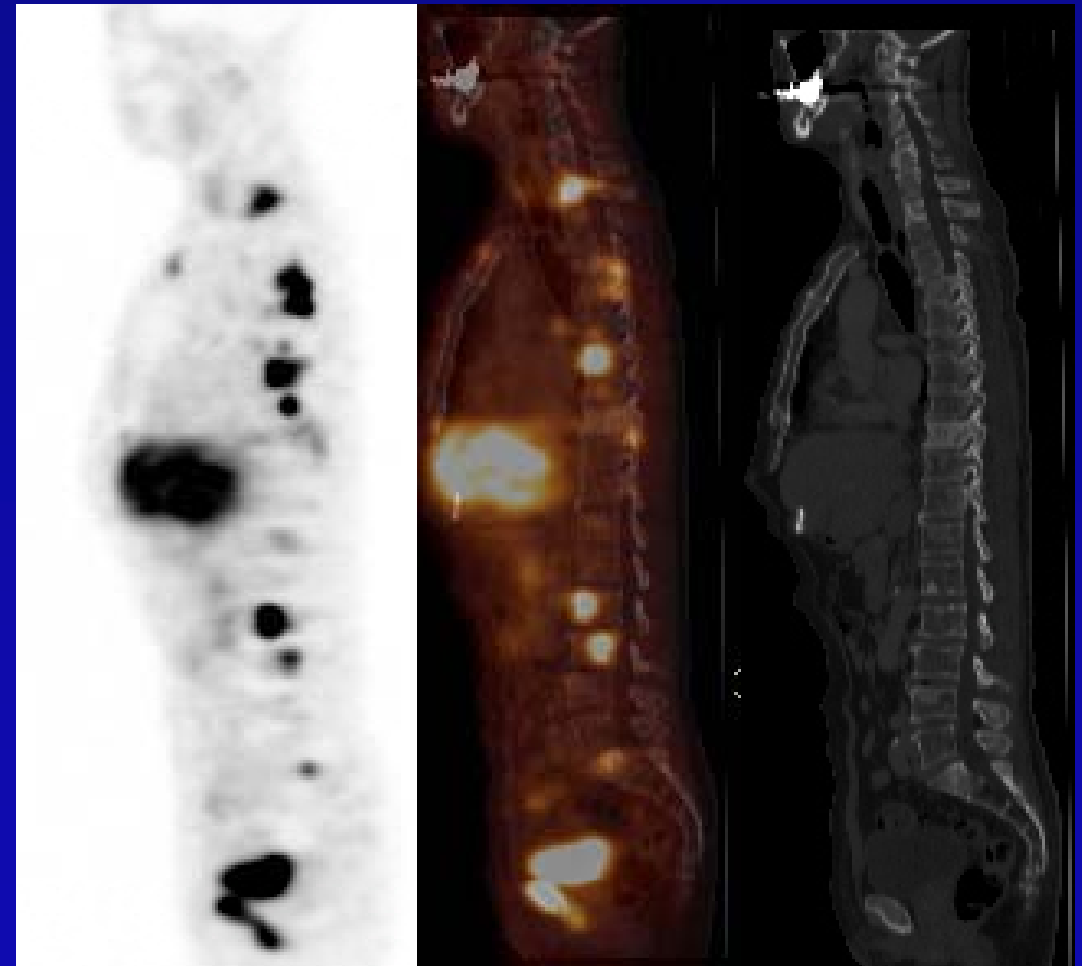
# Somatostatinrezeptor-basierte PET/CT-Verfahren bei NET

## $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE-PET/CT

Sensitivität 97 %, Spezifität 92 %

„fusion imaging „

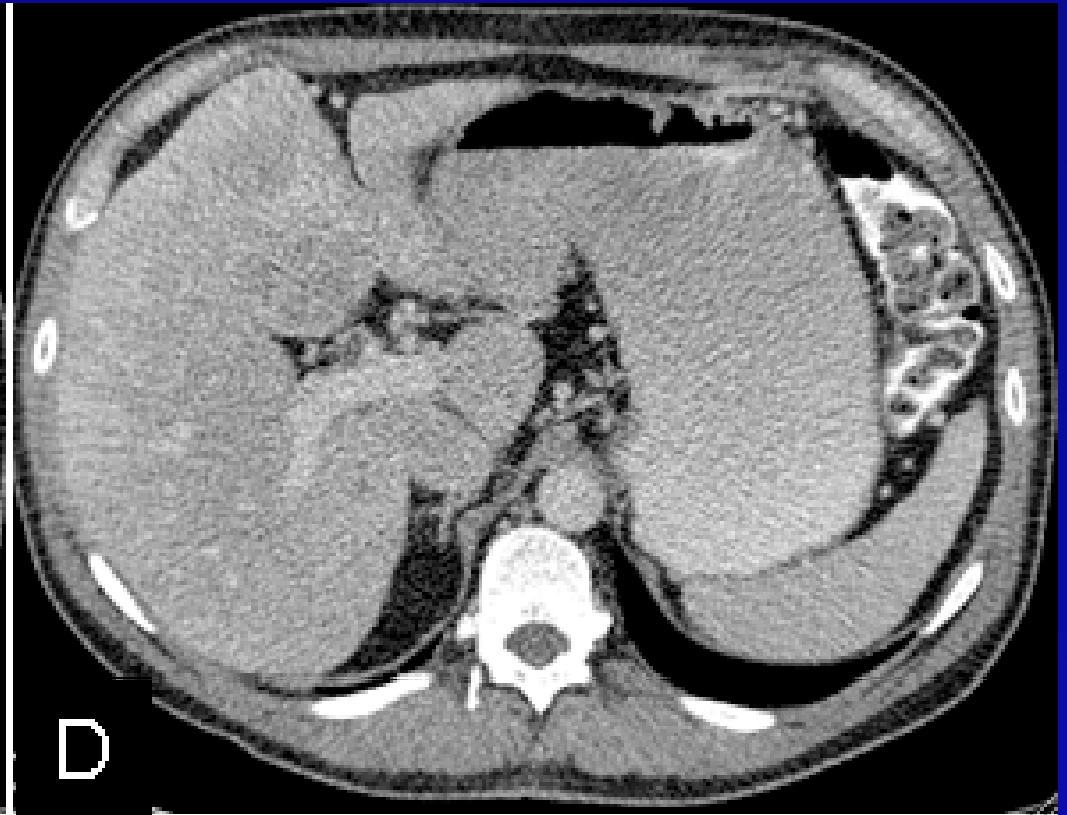
Strahlenbelastung CT



Modlin IM et al. Lancet Oncol 2008; 9: 61 - 72  
Gabriel M et al. J Nucl Med 2007; 48: 508 - 518  
Kayani I et al. Cancer 2008;112: 2447-55

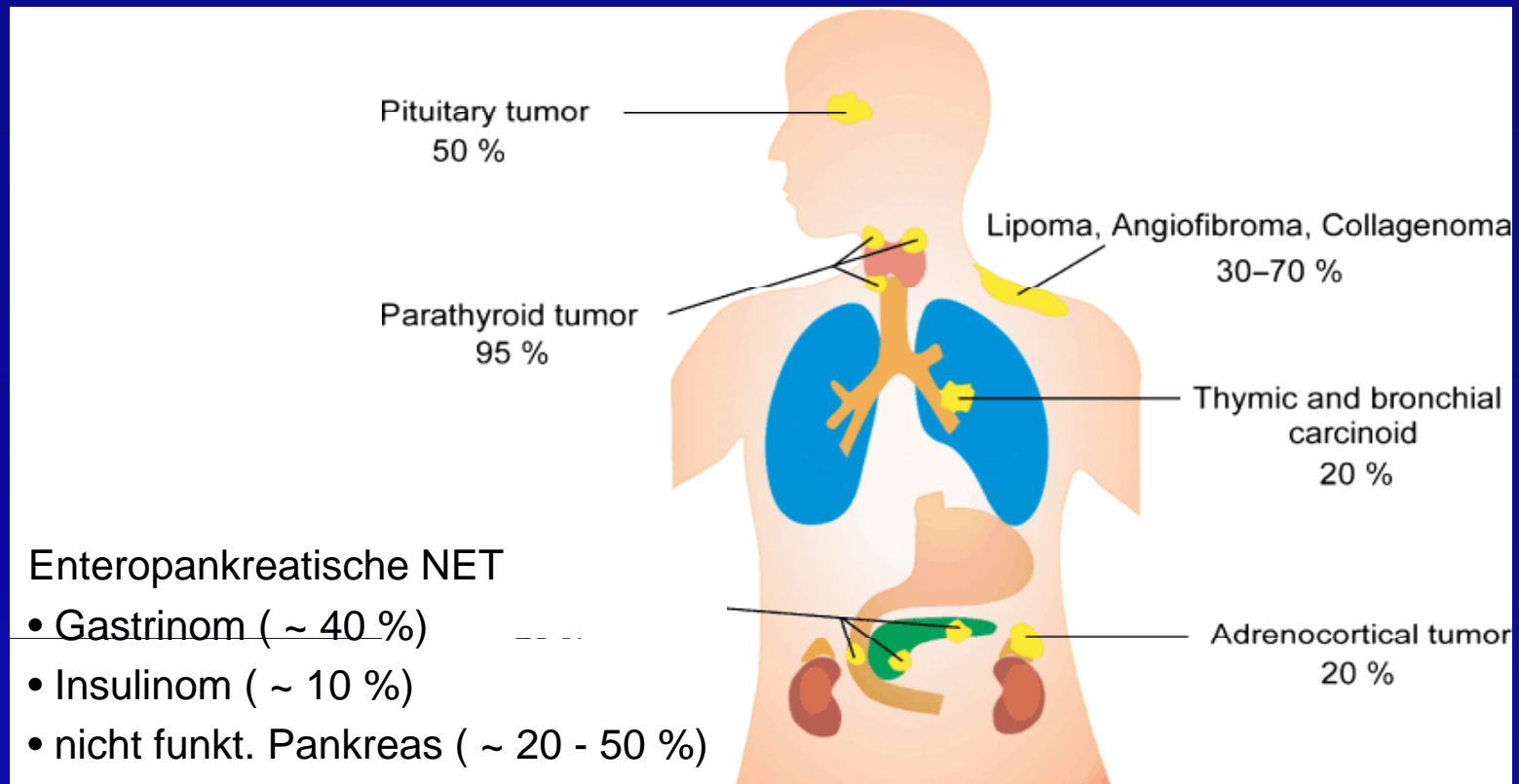
Nuklearmedizinische Klinik, Großhadern, LMU München

## Arterielle Kontrastmittelphase ist wichtig bei NET



**Hypervaskularisierte NET in der früh arterielle KM-Phase am besten zu sehen !**

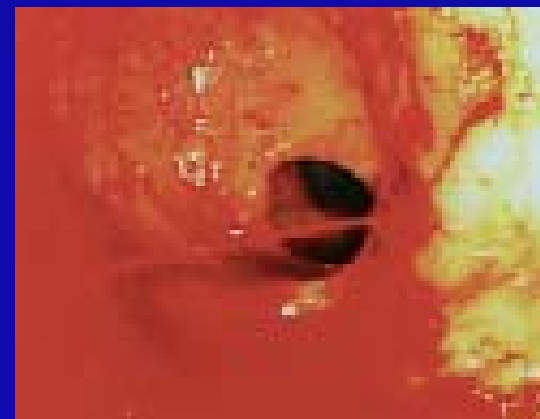
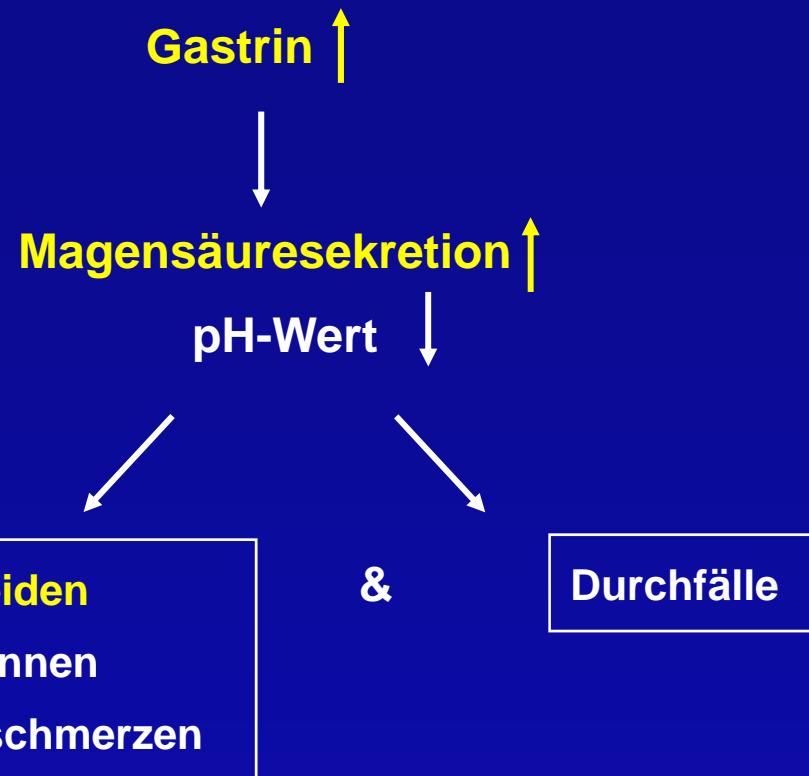
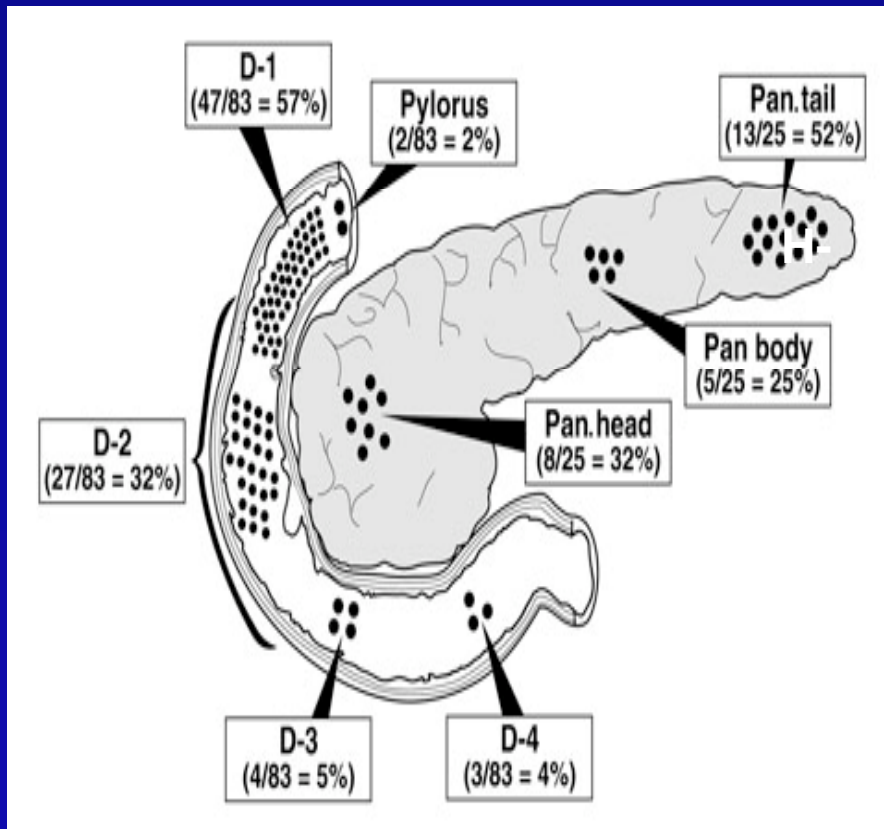
# Enteropankreatische Neuroendokrine Tumoren bei MEN1



# Gastrinom und Zollinger-Ellison-Syndrom

## Tumorlokalisation:

- Duodenum (meist bei MEN1)
- Pankreas



## Labordiagnose bei V.a. Gastrinom

V.a. Gastrinom ( Zollinger-Ellison-Syndrom )  
(rezidivierende Ulcera des oberen GI-Trakts, chronisch wässrige Diarrhoen)

**Nüchternspiegel Serumgastrin** ( vorher PPI-Pause 7 Tage )  
**ÖGD inkl. Biopsien** (atroph. Gastritis, H.p. Status) **und pH-Bestimmung**

Gastrin > 1000 pg/ml  
Magensaft pH < 2

Gastrin 100 - 1000 pg/ml  
Magensaft pH < 2

**Sekretintest** ( Secrelux® 2 KE/kg i.v.  
Gastrinbestimmung 0, 2, 5, 10, 15 min)

Gastrinanstieg Delta > 120 pg/ml

**Gastrinom**

MEN Typ 1 on 25 - 30 % ( Gendiagnostik präoperativ ! )

# Therapie bei Gastrinom

Diagnose Gastrinom gesichert

## Lokalisationsdiagnostik & Staging

- Endosonographie des Pankreas / Duodenum (Lokalisation)
- <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE-PET/CT (Somatostatinrezeptor positiver Tumor)
- MRT Leber ( Gastrinom in 50 - 80 % maligne )

Immer präoperative MEN Typ 1 Gendiagnostik !!

## Operation mit intraoperativer Exploration

- Inspektion und digitale Palpation der Leber
- Palpation und intraoperativer Ultraschall des Pankreas
- intraoperative Duodenoskopie & Diaphanie

## Bei MEN Typ 1 Procedere individuell

- konservatives Procedere
- pyloruserhaltende Whipple-OP

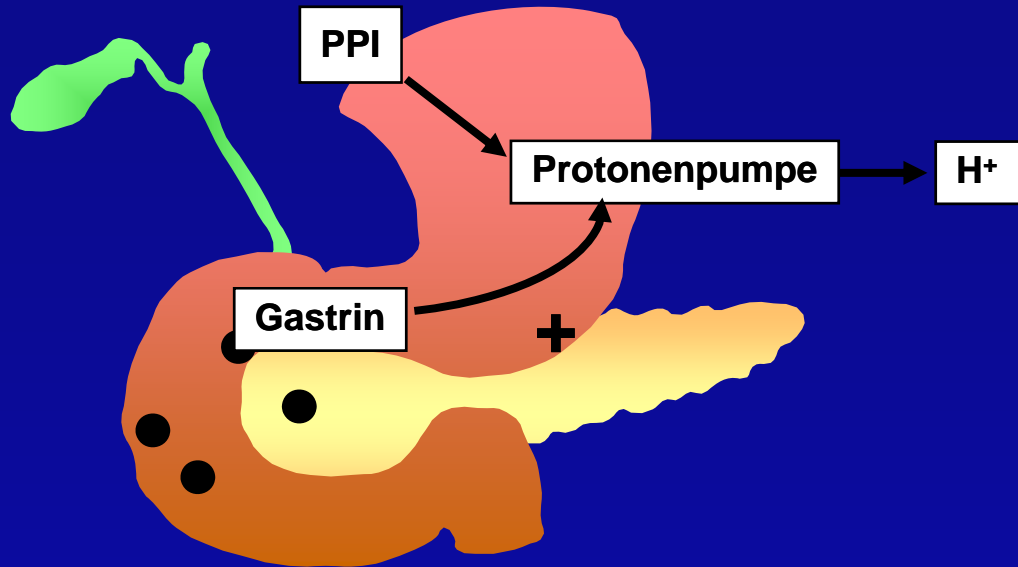
R0-Resektion  
Tumorkontrolle

Keine R0-Resektion  
keine Tumorkontrolle

Nachsorge

PPIs in 2- bis 6-facher Standarddosierung

# Protonenpumpeninhibitoren beim Gastrinom



Gastroenterologische Funktionsdiagnostik  
 Medizinische Klinik und Poliklinik II – Großhadern  
 Clinical Research Unit

**Magensäuresekretion**

Gastroenterologie - LMU München

| Aktion          | Zeit (min) | Fraktion | sez. Volumen (ml/15 min) | Magensäure H+ (mmol/15 min) | Recovery |
|-----------------|------------|----------|--------------------------|-----------------------------|----------|
| basal           | 15         | 1        | 7,7                      | 0,044                       | 1,09     |
|                 | 30         | 2        | 7,5                      | 0,031                       | 0,73     |
|                 | 45         | 3        | 6,8                      | 0,086                       | 0,67     |
|                 | 60         | 4        | 23,4                     | 0,101                       | 0,55     |
| Pentagastrin IV | 75         | 5        | -                        | -                           | -        |
|                 | 90         | 6        | -                        | -                           | -        |
|                 | 105        | 7        | -                        | -                           | -        |
|                 | 120        | 8        | -                        | -                           | -        |

|                 | ml/Stunde | mmol H+/Stunde |      |
|-----------------|-----------|----------------|------|
| 1. Stunde (BAO) | 45,4      | 0,3            | 0,76 |
| 2. Stunde (MAO) | -         | -              | -    |

## Tagesdosis p.o. ZES (Gastrinom)

2 x 20 bis 3 x 40 mg

2 x 30 bis 3 x 60 mg

2 x 40 bis 3 x 80 mg

→ Individuelle Ermittlung einer ausreichend hohen PPI-Dosis !!!

→ Dauertherapie !!!

# Labordiagnose bei V.a. Insulinom

Testmahlzeit 5h BZ-Messung und anschliessend 72h-Hungerversuch

Testabbruch  
Glucose < 40 mg/dl  
Symptome



Blutentnahme alle 6 h und bei Testende/-abbruch !

- Glucose, Insulin, .....
- Asservierung von Serum und Urin bei Testabbruch

Glucose < 40 mg/dl ( < 2,2 mmol/l)

Insulin > 6  $\mu$ U/ml ( > 36 pmol/L )  
C-Peptid > 0,6 ng/ml ( > 200 pmol/L )  
Proinsulin > 5 pmol/L  
Insulinogener Index ( Insulin  $\mu$ U/ml / Glucose mg/dl)

ja

Insulinom

nein

andere Ursache

# Therapie bei Insulinom

Diagnose Insulinom gesichert



## Lokalisationsdiagnostik & Staging

- Endosonographie des Pankreas
- DOPA-PET/CT des Pankreas
- ggfs. MRT-Leber (Insulinom in ca. 10 % maligne)
- MEN-I in 5 - 10 % ( Gendiagnostik präoperativ ! )




## Operation mit intraoperativer Exploration des Pankreas

- bimanuelle Palpation
- Diaphanie
- intraoperativer Ultraschall



Intraoperative Suche in 90 - 95 % positiv  
Enukleation des Tumors

## Was ist wichtig im Pathologiebefund ?



| WHO-Klassifikation     | hoch differenzierter Neuroendokriner Tumor | hoch differenzierter Neuroendokrines Karzinom | niedrig differenziertes Neuroendokrines Karzinom |
|------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Biologisches Verhalten | Benigne o. niedrig maligne                 | niedrig maligne                               | hoch maligne                                     |
| Metastasen             | -                                          | -/+                                           | +                                                |
| Ki-67-Index (%)        | < 2                                        | > 2                                           | > 30                                             |

**Proliferationsindex Ki-67 hilft bei der Prognoseabschätzung und Planung der weiteren Diagnostik & Therapie**

## Therapiemöglichkeiten beim metastasierten neuroendokrinen Carcinom



# Therapiestrategien bei NEC

niedrig maligne, hoch differenziert (G1 oder G2)  
langsameres Tumorstadium

hoch maligne, gering differenziert (G3)  
rasches Tumorstadium

Operation möglich ?

Chemotherapie  
Cisplatin / Etoposid

operabel

nicht operabel

Symptomkontrolle

Antiproliferative Tumorkontrolle

Biotherapie  
• Somatostatinanaloga  
• Interferon- $\alpha$

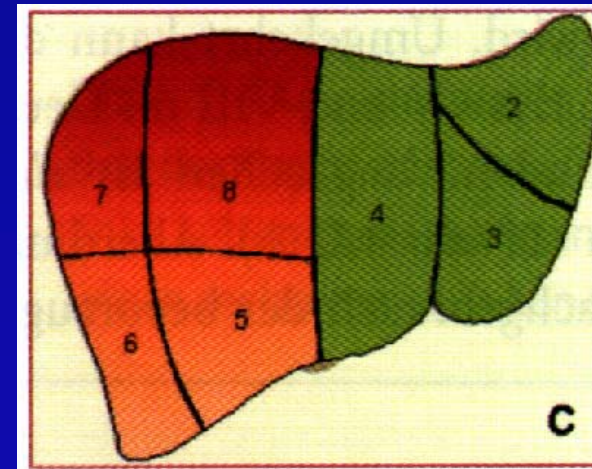
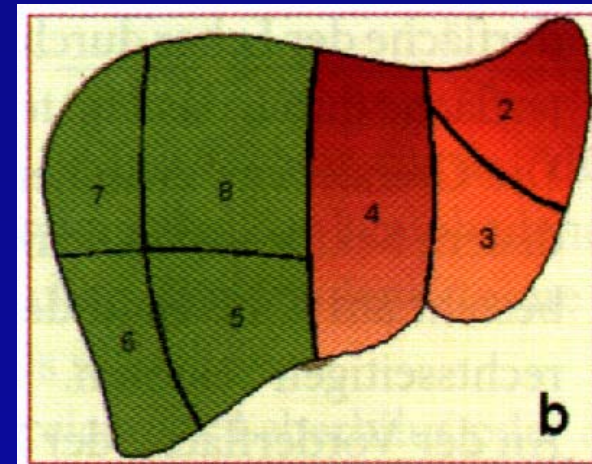
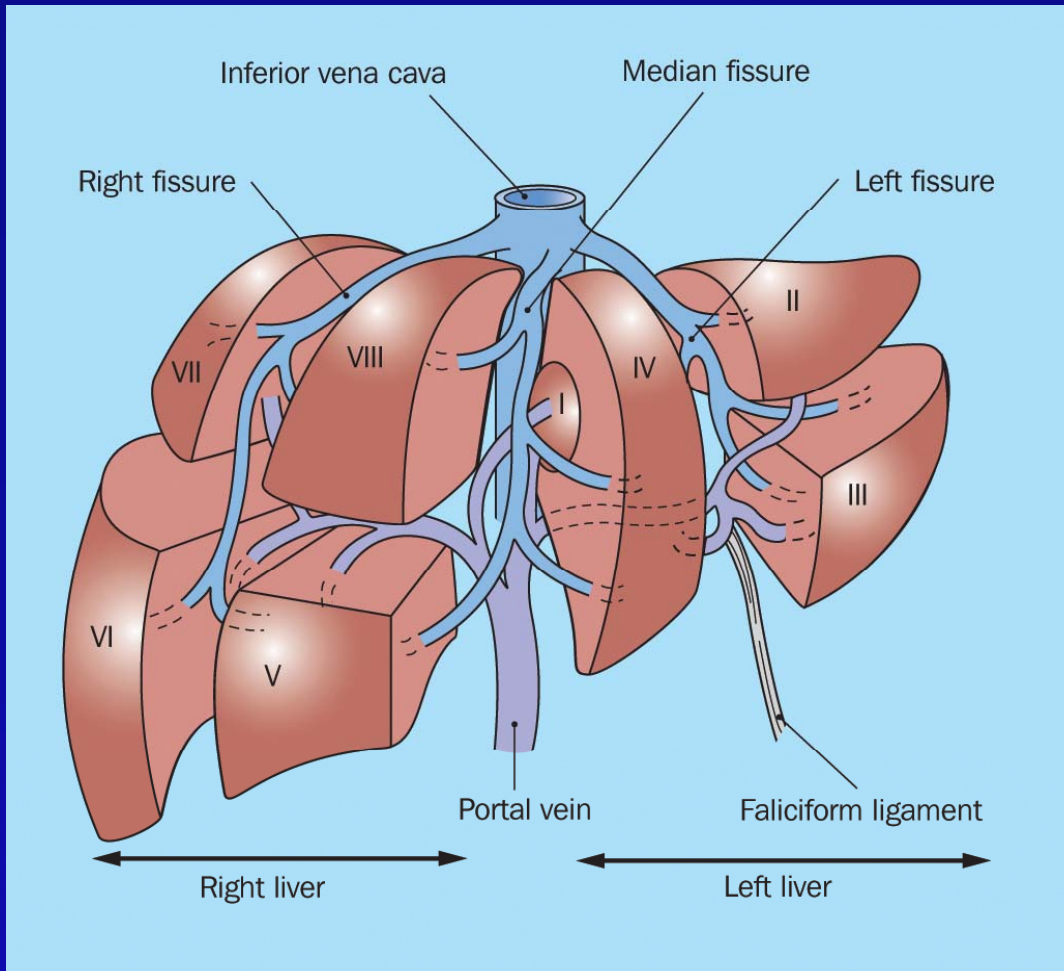
Lokal-ablative Therapien  
• RFA  
• TACE / SIRT

Chemotherapie  
• STZ / DOX  
• STZ / 5-FU  
• Dacarbazin  
• Temozolomid / Capecitabine

Klinische Studien  
„targeted therapy“

PRRT  
•  $^{90}\text{Y}$   
•  $^{177}\text{Lu}$

# Operation von Lebermetastasen



**Immer Beurteilung durch in der Leberchirurgie erfahrenen Chirurgen !**

# Medikamentöse Therapie bei hoch differenzierten NEC des Pankreas

## Biotherapie (Octreotid oder Lanreotid)

- Standard: Hemmung der Hormonsekretion BRR 75 %
- Heilversuch / Studien: Hemmung des Tumorwachstums ? SD 30 %

## Chemotherapie

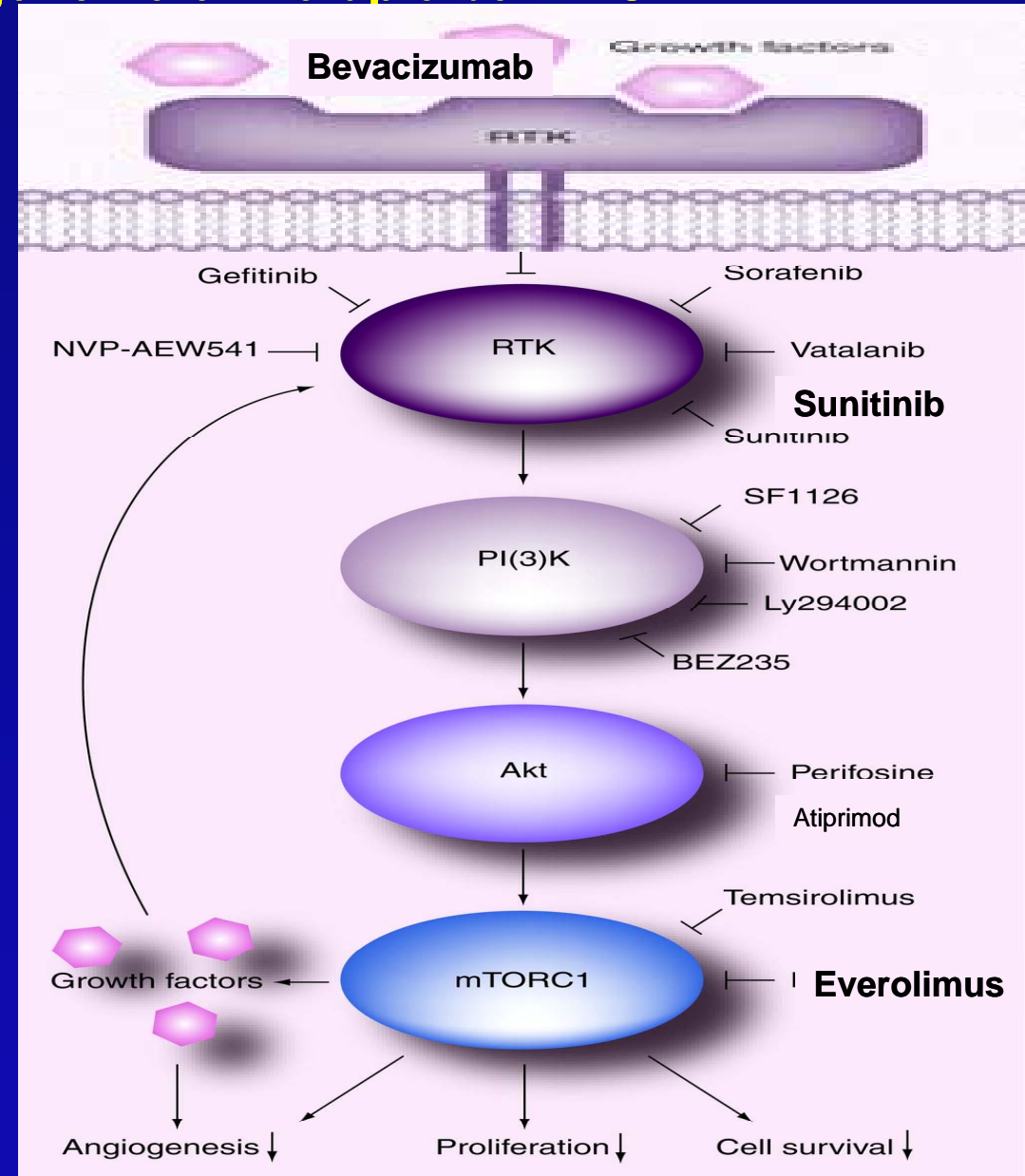
- Standard: Streptozotocin / 5-FU  
Dacarbazin  
Oxaliplatin / Capecitabine (XELOX) ORR 40 %
- Heilversuch / Studien: Temozolomid / Capecitabine ORR 50 - 70 %

# Zukunft - molekular zielgerichtete Therapie bei NEC

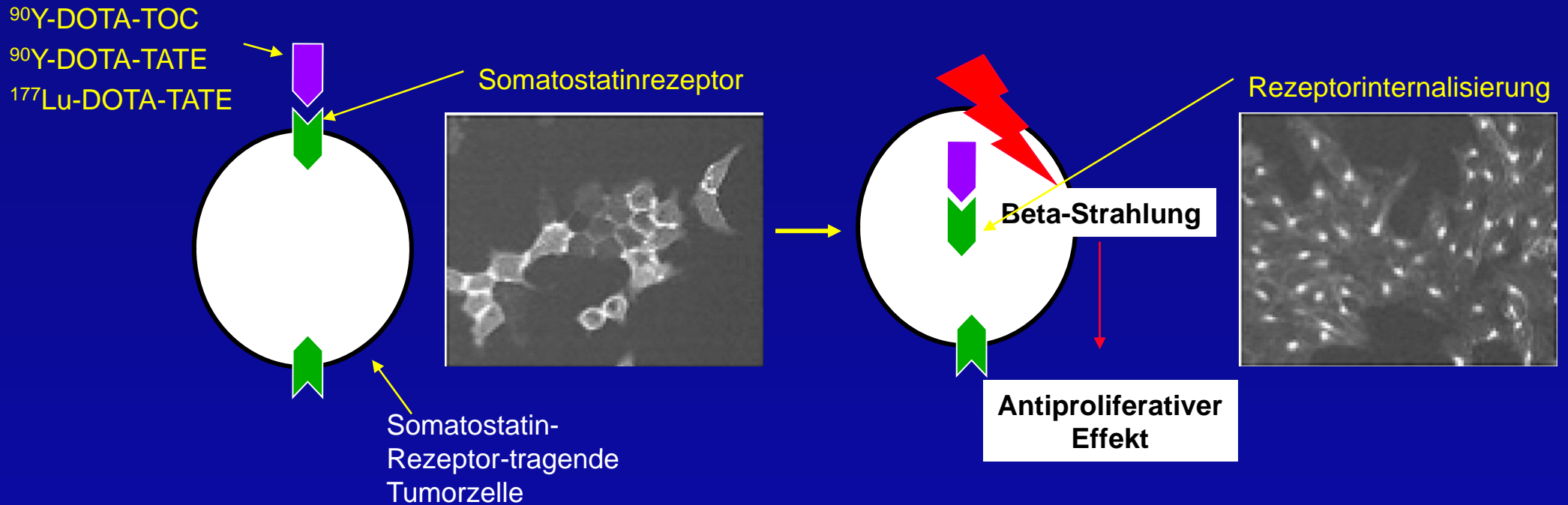
Bevacizumab (Avastin®) Phase II (n = 44)  
PR 18 %, SD 95 %

Sunitinib (Sutent®) Phase II (n = 107)  
PR 2 - 17 %, SD 68 - 83 %

RAD001 (Afinitor®) Phase II (n = 60 / 160)  
PR 4 - 17 %, SD 69 - 79 %



# Peptid-vermittelte-Radio-Rezeptor-Therapie ( PRRT ) bei NEC



## PRRT

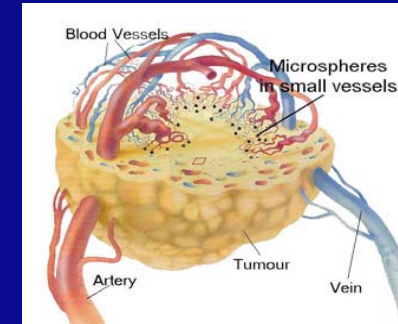
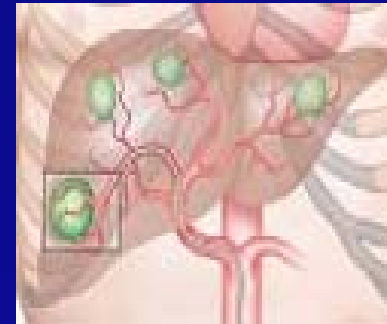
• Heilversuch / Studie:

|    |      |
|----|------|
| PR | 30%  |
| SD | 50 % |

Kwekkeboom DJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2124 - 2130  
Hörsch D et al. J Clin Oncol; ASCO 2008; Abstract 4517  
Ginj M et al. Clin Cancer Res 2008; 14: 2019 - 2027  
Teunissen JJM et al. Best Practice & Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 595 - 616

## Transarterielle Chemo-Embolisation (TACE)

- Tumorregression (meist PR) 50 %



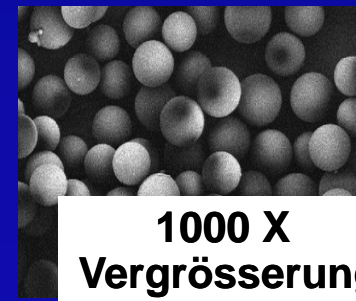
Pitt SC et al. DDW 2008, Abstract W1673

Madoff DC et al. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1235 - 1250

## Selektive Intraarterielle Radiotherapie (SIRT)

- superselektive Embolisation der Tumor versorgenden Gefäße durch <sup>90</sup>Yttrium-markierte Embolisatpartikel von 20 - 40 µm ( Glas - TheraSphere® bzw. Resin - SIR-Spheres®)
- Betastrahlung (hohe lokale Tumordosis 100 - 1000 Gy )

- Tumorregression (meist PR) 50 - 60 %



**1000 X  
Vergrößerung**



Kennedy AS et al. Am J Clin Oncol 2008; 31: 271 - 279

Rhee TK et al. Ann Surg 2008; 247: 1029 - 1035

Granberg D et al. Acta Oncol 2008; 47: 1169 - 1171

King J et al. Cancer. 2008; 113: 921-929

Jakobs TF et al Radiologe 2008; 48: 839 - 849

## Zusammenfassung I

- MEN1 ein seltenes Tumorprädispositionssyndrom  
(Hyperparathyreoidismus, NET des Pankreas, Hypophysenadenomen, Bronchus/ Thymus-Karzinoiden)
- Eine MEN1 Gendiagnostik ist bei einem sporadisch auftretenden endokrinen Tumoren
  - im allgemeinen nicht notwendig (Ausnahme NET des Pankreas),
  - sondern nur bei entsprechender Risikokonstellation
- Bei bekannter MEN1 Genmutation wird ein regelmäßiges Vorsorgeprogramm empfohlen
- Neuroendokrine Tumoren des Pankreas sind seltene Tumoren unklarer Dignität - benigne - maligne
- Für metastasierte inoperable neuroendokrine Karzinome gibt es viele (neue) Therapieoptionen, welche gute Ansprechraten bzgl. einer teilweisen Tumorverkleinerung / Tumorstabilisierung haben
  - Biotherapie / Chemotherapie
  - Molekular zielgerichtete Therapie
  - Radiorezeptorthherapie (PRRT) mit Y-DOTATATE / <sup>177</sup>Lu-DOTATATE
  - TACE / SIRT
- Interdisziplinäre Therapieplanung ist erforderlich

**Vielen Dank !**