



Neuroendokrine Neoplasien

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

NEN – Leitlinien 2023



National Comprehensive Cancer Network®

2020

SPECIAL ARTICLE

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

M. Pavel¹, K. Öberg², M. Falconi³, E. P. Krenning⁴, A. Sundin⁵, A. Perren⁶ & A. Berruti⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Neuroendocrine and Adrenal Tumors

Version 2.2022 — December 21, 2022

NCCN.org

Leitlinie

publiziert bei:

S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore

AWMF-Reg. 021-27

Practice guideline neuroend

AWMF-Reg. 021-27

Nicht mehr gültig

CLINICAL GUIDELINE

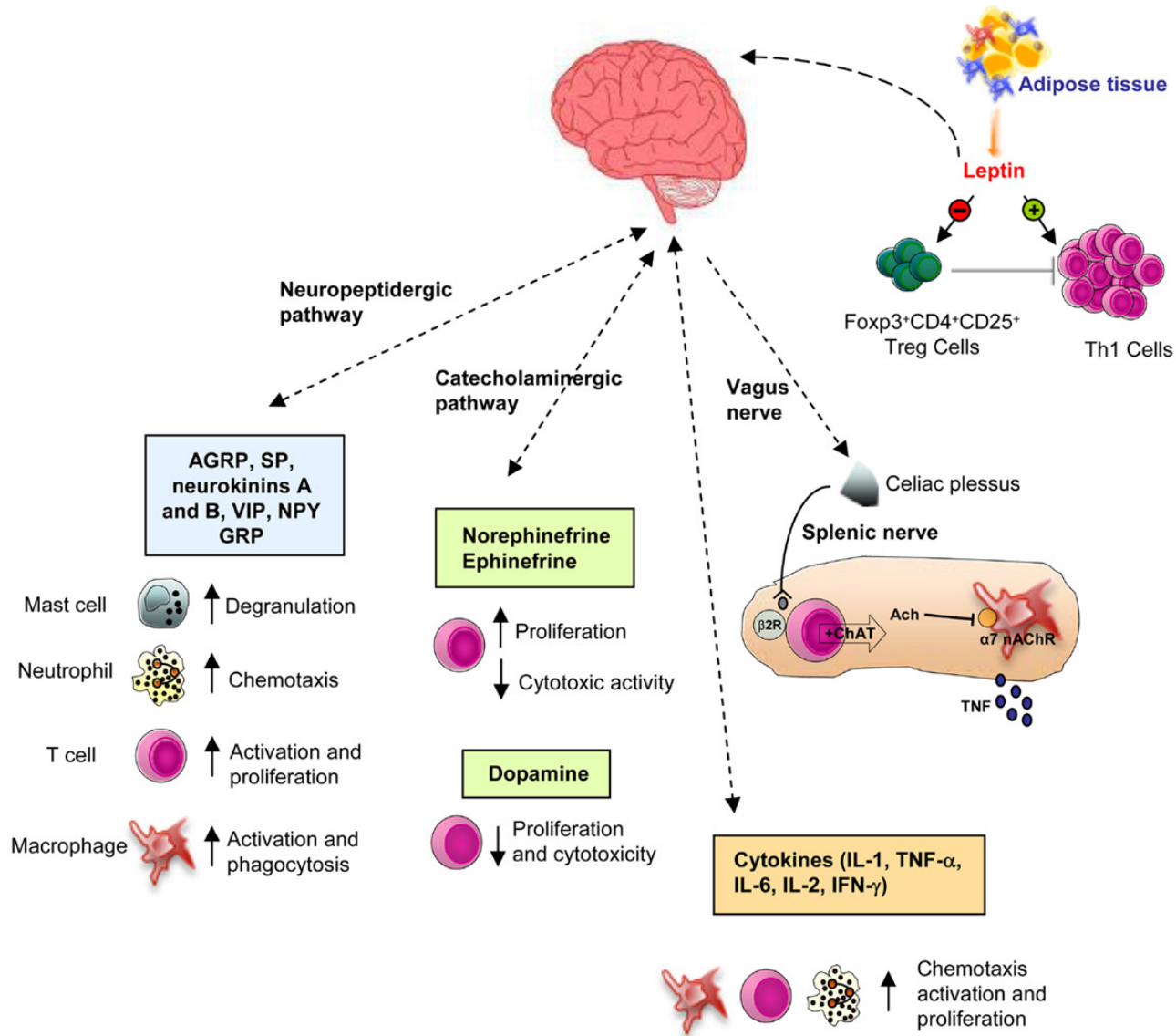
Journal of Neuroendocrinology

WILEY

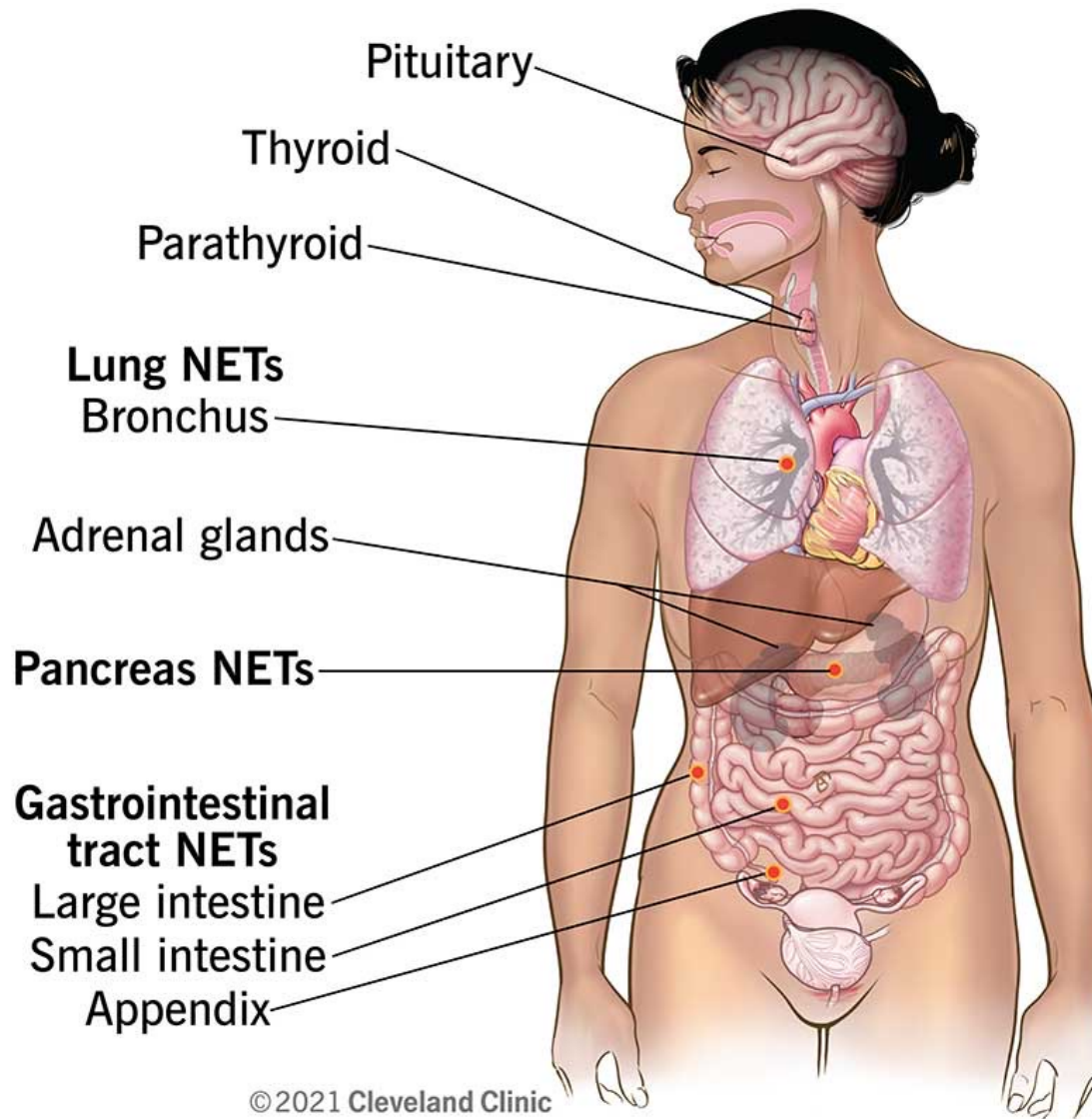
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma

Halfdan Sorbye¹ | Enrique Grande² | Marianne Pavel³ | Margot Tesselaar⁴ | Nicola Fazio⁵ | Nicholas Simon Reed⁶ | Ulrich Knigge⁷ | Emanuel Christ⁸ | Valentina Ambrosini^{9,10} | Anne Couvelard¹¹ | Eva Tiensuu Janson¹²

Neuroendokrines System



NEN – Häufigste Lokalisationen



NEN – Baseline

- Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind selten und heterogen
 - auch inhomogene Nomenklatur
- Abstammung von Zellen des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems
- Besondere Eigenschaft: **Synthese von Hormonen oder biogenen Aminen**
- Klinische Unterscheidung zwischen hormonell bzw. funktionell aktiven und inaktiven Tumoren
 - Funktionell **inaktive** NET repräsentieren etwa **70%** aller NEN
- 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 auch der Begriff „Karzinoid“ verwendet
- Prinzipiell können NEN in allen Organsystemen vorkommen, die häufigsten Primärtumorlokalisationen befinden sich im Bereich des Gastrointestinaltrakts (~65%) und der Lunge (~25% => nicht SCLC)

NEN – Epidemiologie

SEER

- Incidence of GEP-NENs has increased > 6-fold (1997-2012)
 - Incidence of localised and regional NENs has increased more than that of NENs with distant metastasis
- Incidence of GEP-NETs in the USA is estimated to be 3.56 per 100 000/year

Europe (**national registries**)

- Incidence of GEP-NETs has increased and ranges **between 1.33 and 2.33/100 000/year**

NEN – Biologie

- Bildung bestimmter **Mediatoren** (biogene Amine, Peptidhormone) und typische neuronale Eigenschaften wie neurosekretorische **Vesikelproteine**
- Entscheidend für die Diagnosestellung: Nachweis der neuroendokrinen Marker **Chromogranin A** und **Synaptophysin**
- Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren (**SSTR 1-5**) in bis zu 90% aller NEN
 - Diagnostisch (Nuklearmedizin) und therapeutisch (inhibitorisch wirksame Somatostatinanaloga und Peptid-Rezeptor-Radiotherapie nutzbar)
- Zunehmend besseres molekularbiologisches Verständnis, z.B. für **pankreatischen** NEN-Mutationen von MEN-1 (in 44%), DAXX/ATRX (43%) und Gene des mTOR Signalwegs, für **Dünndarm**-NEN CDKN1B (ca. 10%)
- Bei der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (**MEN-1**) treten Tumoren in mindestens 2 endokrinen Drüsen auf, hierbei ist das Auftreten von Nebenschilddrüsenadenomen bzw. Nebenschilddrüsenhyperplasien (in bis zu 95%) , NET des Pankreas (40-70%) sowie Hypophysenadenomen (30-40%, am häufigsten Prolaktinome oder non-funktionelle NET) charakteristisch.

NEN – hereditäres Risiko

5-20% der NEN treten im Rahmen von hereditären Syndromen auf:

- MEN 1: multiple endokrine Neoplasie Typ 1 mit Tumoren im Bereich der Nebenschilddrüse, des Pankreas und der Hypophyse
- Von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL)
- Neurofibromatose 1 (NF-1)
- Tuberöse Sklerose Komplex (TSC)

NEN – Histopathologie

WHO-Klassifikation 2019

Morphology	Grade	Mitotic count (2 mm ²) ^a	Ki-67 Index (%) ^b
Well-differentiated NETs	G1	<2	<3
Well-differentiated NETs	G2	2–20	3–20
Well-differentiated NETs	G3	>20	>20
Poorly-differentiated NECs	G3	>20	>20
<ul style="list-style-type: none"> ● Small-cell ● Large-cell 			
MiNEN			
Tumour-like lesions			

^a 10 HPF = 2 mm², at least 40 fields (at x 40 magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

^b MIB1 antibody; percentage of 500-2000 tumour cells in areas of highest nuclear labelling

Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours 5th ed. IARC Press 2019

NEN – Histopathologie

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

GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; LoE, level of evidence; MGMT, O6-methylguanine-DNA methyltransferase; NEC, neuroendocrine carcinoma; NEN, neuroendocrine neoplasm; NET, neuroendocrine tumour; Pan-NET, pancreatic neuroendocrine tumour; P53, tumour protein; pRb, retinoblastoma protein; SSTR, somatostatin receptor; WHO, World Health Organization.

NEN – Molekularpathologie

- Whole genomic sequencing revealed 17% of apparently sporadic Pan-NETs carried germline mutations also including DNA repair genes (e.g. MUTYH, CHEK2, BRCA2).

Pavel M et al (ESMO-Leitlinie), Ann Oncol 2020;31:844-860

ARTICLE

doi:10.1038/nature21063

Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours

Scarpa A et al, Nature 2017;543:65-71

NEN – klinische Symptomatik

- Symptome variieren stark in Anhängigkeit von Primärtumorlokalisation und funktioneller Aktivität
- Unspezifische Symptome: abdominale Beschwerden, Dünn- oder Dickdarmileus, GI Blutung, Ikterus oder Anämie
- 10-30% der NEN sind funktionell aktiv und durch das Auftreten typischer klinischer Symptome mit der Erhöhung eines spezifischen Hormons bzw. biogenen Amins (**Serotonin**) charakterisiert
- Etwa 20% der NEN mit Ursprung im Dünndarm verursachen ein Karzinoid-Syndrom mit den Symptomen Diarrhoe und Flush
 - Seltener: asthmaähnliche Beschwerden infolge bronchialer Konstriktion auf oder Symptome, die infolge einer Herzinsuffizienz bei Karzinoid-Herzerkrankung (sog. Hedinger-Syndrom: Endokardfibrose mit konsekutiven Herzklappenfehlern, wie Trikuspidalklappeninsuffizienz oder Pulmonalklappenstenose) entstehen
- Andere Mediatoren außer Serotonin: **Bradykinin, Histamin, Substanz P**, u.a.

NEN – klinische Symptomatik

Tumor	Klinik	Lokalisation	Hormon/aktive Substanz
Serotonin-produzierender Tumor	Karzinoid-Syndrom: Diarrhoe, <u>Flush</u> , Bronchialobstruktion	<u>Ileum</u> , Jejunum Lunge	Serotonin
Gastrinom	Zollinger-Ellison-Syndrom: GI-Ulcera und Blutung Diarrhoe, Refluxösophagitis	Duodenum Pankreas	Gastrin
<u>Insulinom</u>	Hypoglykämie	Pankreas	Insulin, C-Peptid
<u>Glukagonom</u>	<u>Nekrolytisches migratorisches Erythem</u> Hyperglykämie/Diabetes mellitus	Pankreas	Glukagon
<u>VIPom</u>	Verner-Morrison (WDHA)-Syndrom: Wässrige profuse Diarrhoe, Achlorhydrie, Hypokaliämie	Pankreas	VIP = Vasoaktives intestinales Peptid
<u>Somatostatinom</u>	<u>Steatorrhoe</u> , Cholelithiasis, Diabetes mellitus	Pankreas Dünndarm	Somatostatin
PTH <u>related-peptide</u> produzierender Tumor	<u>Hyperkalziämie</u> mit Polyurie Nephrolithiasis: Niereninsuffizienz	Pankreas	PTH- <u>related peptide</u>

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

Klinische Einteilung von GEP-NETs

	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

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CgA, chromogranin A; CRH, corticotropin-releasing hormone; CS, carcinoid syndrome; GEP-NET, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour; GH, growth hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GI-NET, gastrointestinal neuroendocrine tumour; NET, neuroendocrine tumour; NF, non-functioning; Pan-NET, pancreatic neuroendocrine tumour; PP, pancreatic polypeptide; PTHrP, parathyroid hormone-related peptide; VIP, vasoactive intestinal peptide; WDHA syndrome, watery diarrhoea, hypokalaemia, achlorhydria.

^a CgA is secreted by functioning and NF tumours.

^b Calcitonin-secreting tumours may present as NF tumours.

^c PP can also be elevated in GI-NETs.

*Pavel M et al (ESMO-Leitlinie),
Ann Oncol 2020;31:844-860*

Funktionell aktive GEP-NETs

- Serotonin-produzierender Tumor (Karzinoid-Syndrom)
- Gastrinom
- Insulinom
- Glukagonom
- VIPom
- Somatostatinom
- CRHom
- Calcitoninom
- GHRHom,GRFom
- Neurotensinom
- ACTHom
- Parathormone-related peptide sezernierender Tumor
- PPom: exzessive Produktion von Pankreatischem Polypeptid, allgemein als non-funktionelle NET angesehen

GEP-NEN: Relevant zur Therapieentscheidung

Lokalisation Primärtumor	Pankreatisch vs nicht-pankreatisch
Ausbreitung der Erkrankung	Lokalisiert: resektabel vs nicht resektabel Metastasiert: leberdominant vs multipel/diffus Tumorlast: gering vs ausgeprägt
Wachstumsverhalten	Stabil vs langsam oder rasch progredient
Grading	Gut (G1) vs mäßig (G2) vs gering (G3) differenziert
Hormonelle Sekretion	Funktionell aktiv vs inaktiv

Ausbreitungsdiagnostik (1)

	Untersuchung	Anmerkung
Konventionelle Diagnostik	Sonographie CT/MRT Abdomen/Thorax KM-CT/MRT	
Funktionelle Bildgebung	68-Gallium DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC- PET/CT bzw. SRS 18F-FDG-PET	Bei Erstdiagnose jedes NET G1-2 Ausnahme: Magen NET Typ 1, Rektum- NET G1 (<1cm ohne RF), Zufallsbefund Appendix-NET (<1cm ohne RF) Hohe Sensitivität bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (optional präoperativ oder zum Nachweis von Knochenfiliae)
Histologie	Grading Immunhistochemie Färbungen Somatostatinrezeptor SSTR-2 (optional)	G1, G2, G3 NET, G3 NEC Antikörper gegen Chromogranin A, Synaptophysin; optional gegen Serotonin, Gastrin, Insulin, Ki-67 (anti- Mib1), Mitosen pro 10 HPF

Ausbreitungsdiagnostik (2)

	Untersuchung	Anmerkung
Endoskopie	Gastroskopie, Koloskopie	Bei V.a. endoluminalen NEN
	Bronchoskopie	Bei V.a. endoluminale Manifestation nach Bildgebung
	Endosonographie	Magen, Duodenum, Rektum NEN
Labor	Tumormarker: Chromogranin A, NSE	Bei Erstdiagnose, ggf. im Verlauf Chromogranin A: Cave PPI, wenn möglich Absetzen für 10-14 Tage
	CEA	Tumormarker bei MINEN/MANEC, Leber-, Nierenwerte, Blutbild, Gerinnung
	Organfunktionen	
	Bei funktionell aktiven Tumoren erweiterte Diagnostik	Bei Karzinoid Syndrom und NET des Dünndarms
5-HIES im 24h Sammelurin		
Echokardiographie	Bei Karzinoid-Syndrom	Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom); Klappenvitien

Erweiterte Diagnostik bei funktionellen NEN

Gastrinom	Erhöhter Nüchtern gastrin Spiegel, bei unklaren Befunden: Magensekretionsanalyse (pH-Metrie): pH-Wert im Magen <2, Sekretintest: Anstieg von Gastrin
Karzinoid-Syndrom	Messung 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure im 24h Sammelurin (Abbauprodukt Serotonin)
Insulinom	Fastentest 72h, Insulinspiegel, C-Peptid, Proinsulin
Glukagonom	Glukagon

Diagnostisches Programm

- Disease stage by TNM classification and tumour grade are the two major independent prognostic parameters and should always be assessed [III, A].
- Whole-body SSTR imaging should be part of the tumour staging, preoperative imaging and restaging [IV, A].
 - ⁶⁸Ga/⁶⁴Cu-SSTR-PET-CT is recommended but, if not available, SRS can be used, although it is considerably less sensitive [IV, B].
 - SRS should include cross-sectional imaging by SPECT.
- MRI should be preferred compared with CT for the detection of liver, pancreas, brain and bone lesions, while CT is preferred for imaging of the lungs [III, A].
- The use of FDG-PET is optional in NENs and should be adopted on an individual basis, balancing the potential advantages with the costs [IV, C].

GE-NEN G1 / G2: Staging (1)

Klassifikation	Magen	Duodenum/Ampulle	Jejunum/Ileum	Kolon/Rektum
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0	kein Anhalt für Primärtumor			
T1	Tumor auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt und ≤ 1 cm	Duodenum: Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und ≤ 1 cm Ampulle: Tumor 1 cm oder weniger in größter Ausdehnung und auf den Oddi-Sphincter begrenzt	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und ≤ 1 cm	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa ≤ 2 cm T1a ≤ 1 cm T1b 1- 2 cm
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder >1 cm	Duodenum: Tumor infiltriert Muscularis propria oder >1 cm Ampulle: Tumor infiltriert durch den Sphincter in die Submucosa oder die Muscularis propria des Duodenums oder >1 cm	Tumor infiltriert Muscularis propria oder >1 cm	Tumor infiltriert Muscularis propria oder >2 cm
T3	Tumor infiltriert Subserosa	Tumor infiltriert Pankreas oder peripankreatisches Fettgewebe	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa ohne Perforation der darüber liegenden Serosa (von Jejunum und Ileum)	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Bindegewebe

GE-NEN G1 / G2: Staging (2)

Klassifikation	Magen	Duodenum/Ampulle	Jejunum/Ileum	Kolon/Rektum
T4	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/Strukturen	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe/Nachbarstrukturen	Tumor perforiert viszerales Peritoneum (Serosa) oder infiltriert andere Organe
NX*	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden			
N0*	keine regionären Lymphknotenmetastasen			
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen			
Für Jejunum/Ileum:	N1 ≤ 12 regionäre LK-Metastasen N2 > 12 regionäre LK-Metastasen oder LK-Konglomerate > 2 cm im Mesenterium			
M0	keine Fernmetastasen			
M1	a Metastase(n) auf Leber beschränkt b nur extrahepatische Metastase(n) c hepatische und extrahepatische Metastasen			

Pankreatische NEN: TNM bei G1-G3

Klassifikation	TNM	ENETS
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Auf Pankreas beschränkt ≤2 cm	Auf Pankreas beschränkt <2 cm
T2	Auf Pankreas beschränkt 2–4 cm	Auf Pankreas beschränkt 2–4 cm
T3	Auf Pankreas beschränkt >4 cm oder Infiltration Duodenum bzw. Gallengang	Auf das Pankreas begrenzt, >4cm oder Invasion von Duodenum/DHC
T4	Infiltration viszerales Peritoneum oder andere Organe	Infiltration Nachbarorgane oder Makrogefäßinvasion
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen	Keine Fernmetastasen
M1	a Metastase(n) auf Leber beschränkt b nur extrahepatische Metastase(n) c hepatische und extrahepatische Metastasen	Fernmetastasen

G1/G2-NEN der Appendix: TNM

Klassifikation	TNM	ENETS
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	≤ 2 cm	≤1 cm; Infiltration muscularis propria
T2	2-4 cm	<1-2 cm und <3 mm Infiltration Subserosa/Mesoappendix
T3	> 4 cm oder mit Ausbreitung Subserosa oder mit Ausbreitung Mesoappendix	>2 cm und >3 mm Infiltration Subserosa/Mesoappendix
T4	Tumor perforiert Peritoneum (Serosa) oder infiltriert Nachbarorgane/Strukturen (z.B. Bauchwand/Skelettmuskulatur)	Infiltration Peritoneum oder andere Organe
NX*	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0*	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	a Metastase(n) auf Leber beschränkt b nur extrahepatische Metastase(n) c hepatische und extrahepatische Metastasen	

NEN: Stadien nach UICC

Stadium	T	N	M
IA	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1 Jejunum/Ileum: N1/N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1, M1a-c

Lokaltherapie von Pankreas-NENs

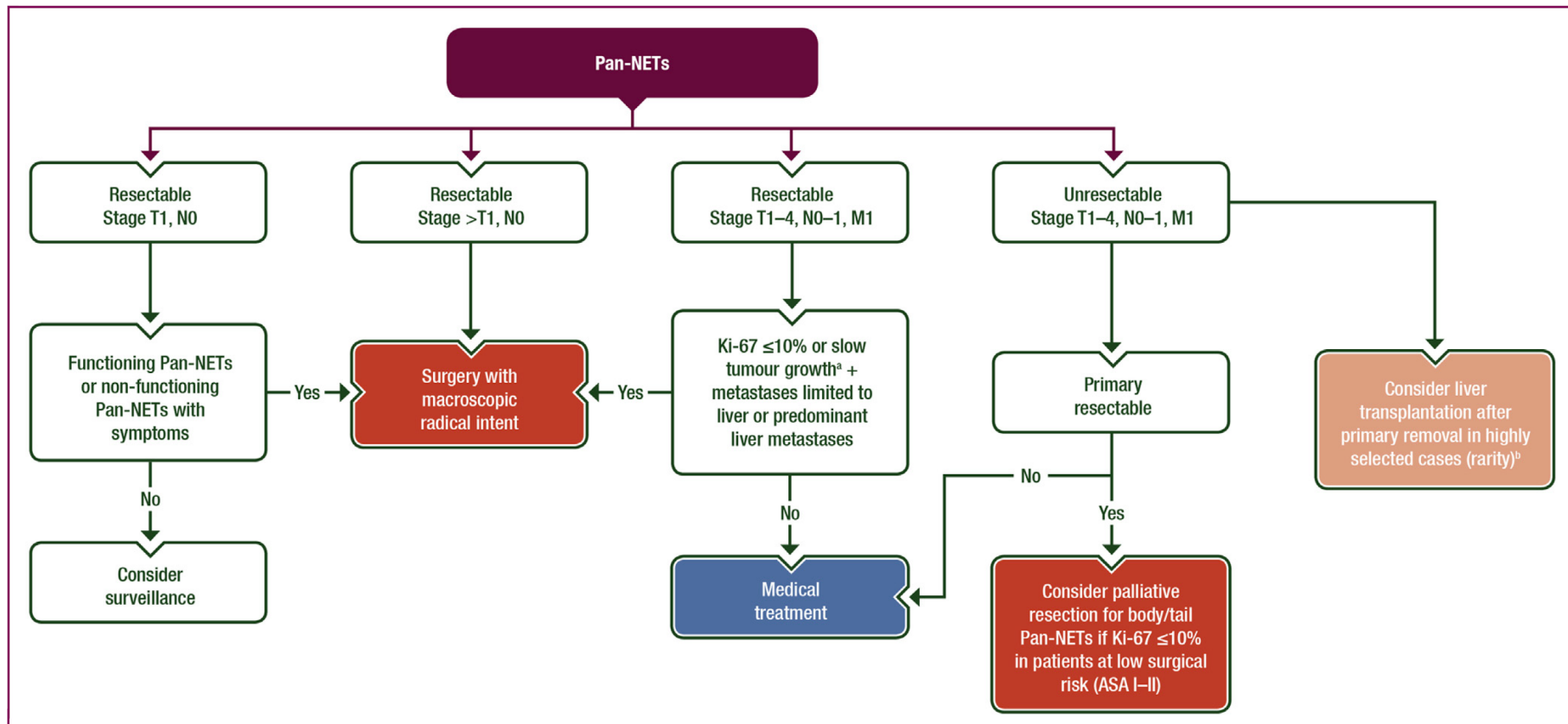


Figure 1. Surgical approach in sporadic Pan-NETs.

ASA, American Society of Anesthesiologists; NET, neuroendocrine tumour; Pan-NET, pancreatic neuroendocrine tumour; RECIST, response evaluation criteria in solid tumours.

^a Slow tumour growth is defined as stable disease by RECIST criteria for >1 year. Surgery and/or liver-directed locoregional options may be combined and/or alternative options in patients with liver metastases, where applicable.

^b To be considered only in exceptional cases (particularly in functioning tumours) in the absence of extrahepatic disease, histological confirmation of a well-differentiated (G1–G2, Ki-67 <10%) NET, previous removal of primary tumour, metastatic diffusion <50% of the total liver volume, stable disease to therapies for at least 6 months before transplant consideration and age <60 years.

Lokaltherapie bei Dünndarm-NENs

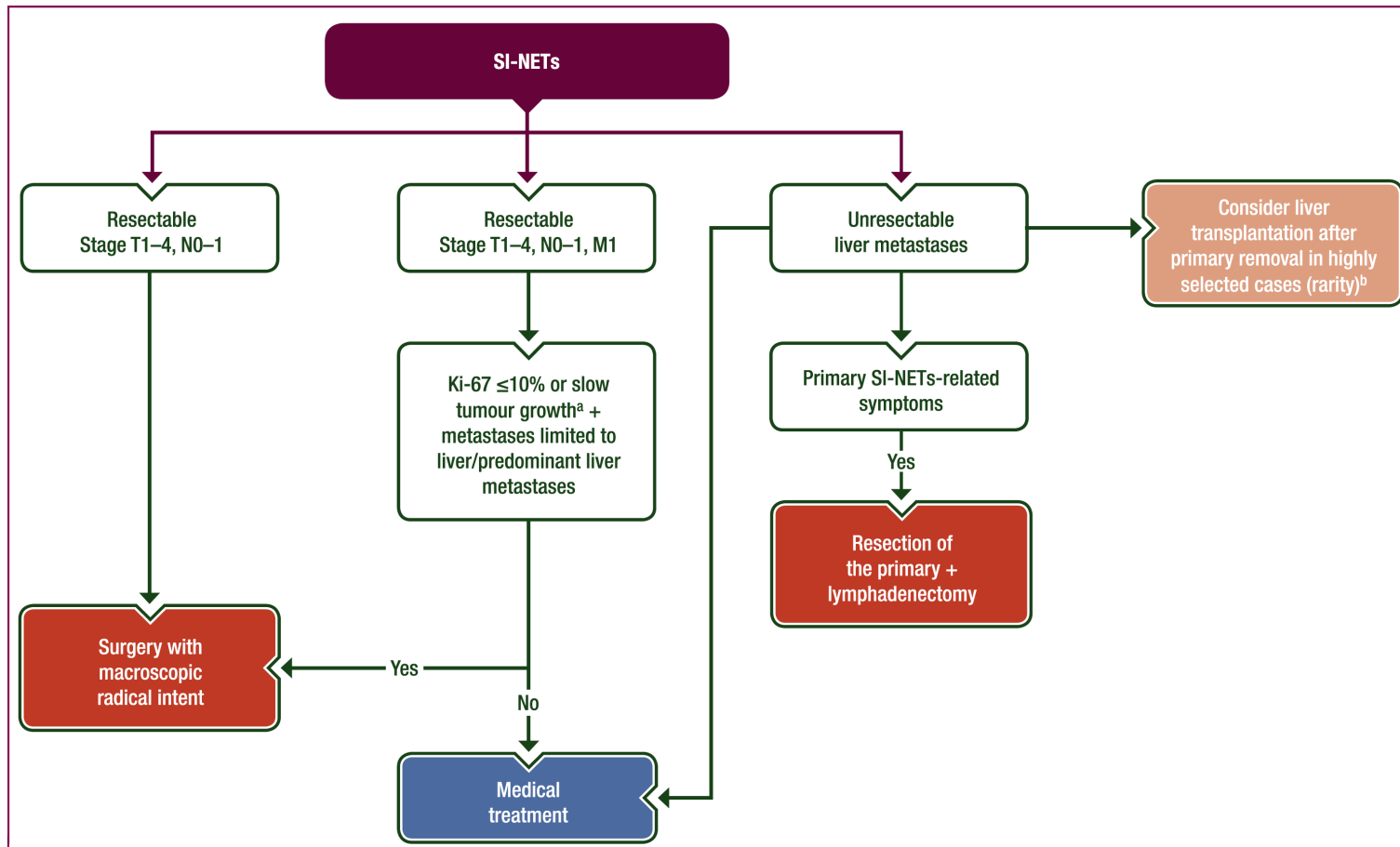


Figure 2. Surgical approach in SI-NETs.

NET, neuroendocrine tumour; RECIST, response evaluation criteria in solid tumours; SI-NET, small intestinal neuroendocrine tumour.

^a Slow tumour growth is defined as stable disease by RECIST criteria (for >1 year). Surgery and/or liver-directed locoregional options may be combined and/or alternative options in patients with liver metastases, where applicable.

^b To be considered only in exceptional cases (particularly in functioning tumours) in the absence of extrahepatic disease, histological confirmation of a well-differentiated (G1–G2, Ki-67 <10%) NET, previous removal of primary tumour, metastatic diffusion <50% of the total liver volume, stable disease on medical therapies for at least 6 months before transplant consideration and age <60 years.

Chirurgische Therapie bei NENs

- Surgery is the treatment of choice for local or locoregional disease in NET G1 and G2
- Before any intervention, medical treatment is required in functionally active tumours [IV, A]
- For NF-Pan-NETs ≤ 2 cm, a conservative approach with surveillance consisting of yearly, high-quality imaging is suggested [IV, B]
- For Pan-NETs > 2 cm, the risk of nodal metastases is increased, therefore, a standard pancreatectomy (pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy) with regional lymphadenectomy is recommended [IV, A]
- The presence of high-risk features (e.g. large borderline tumour size and/or high-grade Pan-NEC G3) should discourage an upfront surgical approach [IV, A]

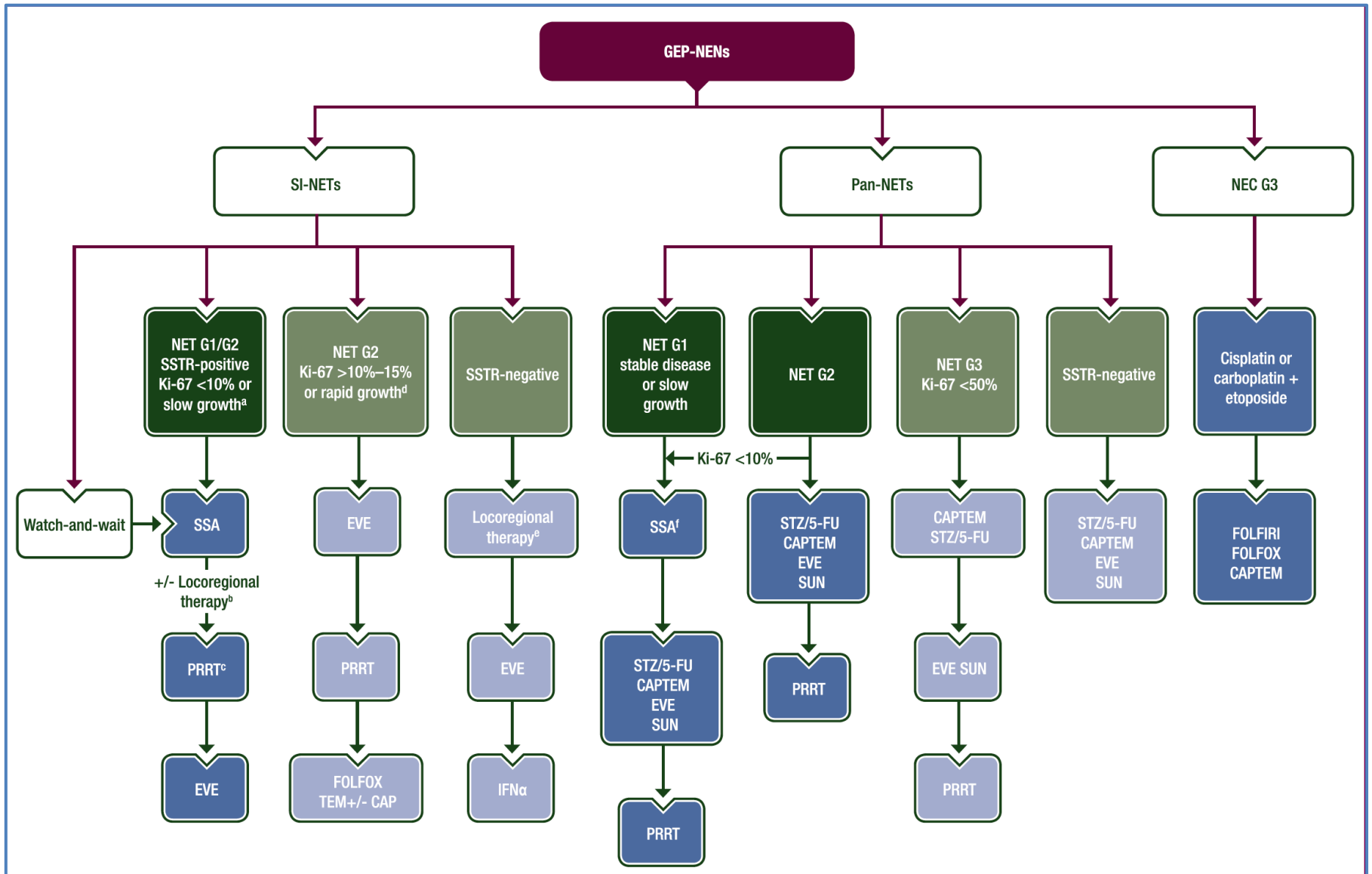
Chirurgische Therapie bei NENs

- NF-Pan-NETs in the setting of MEN1 syndrome are often stable or slow growing; therefore, a watch-and-wait management of these tumours can be safely adopted when ≤ 2 cm in size [IV, A]
- When surgery is indicated, a minimally invasive approach is recommended whenever feasible [IV, B]
- Macroscopic radical resection of localised SI-NETs is recommended along with systematic mesenteric lymphadenectomy [IV, A]
- Surgery is also recommended in the presence of locally advanced SI-NETs, as the presence of large mesenteric mass can cause acute or chronic intestinal obstruction and/or localised/diffuse intestinal ischaemia [V, B]

Adjuvante Therapie bei NENs

- There are no data to support adjuvant therapy in NET G1/G2, as data from prospective randomised clinical trials are lacking [IV, A]
- However, in aggressive NENs (NEC G3), adjuvant therapy with platinum-based chemotherapy can be considered [V, C]
 - Prospective clinical trials are warranted

GEP-NEN: Systemtherapie



GEP-NEN: Systemtherapie

- Symptomkontrolle
- Proliferationshemmung

Therapie bei Karzinoid-Syndrom

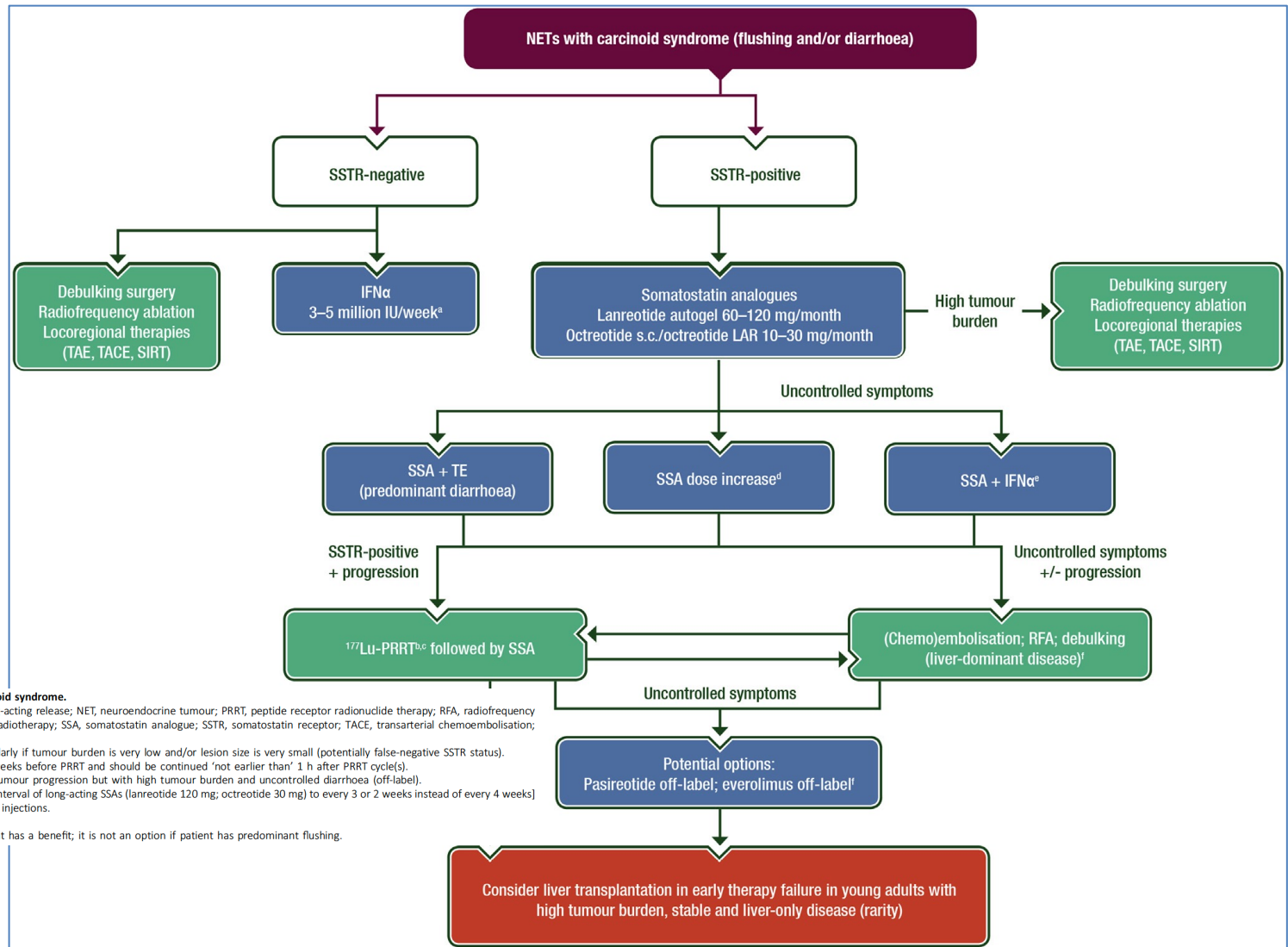


Figure 3. Therapeutic approach in NETs with carcinoid syndrome.

¹⁷⁷Lu, lutetium-177; IFN- α , interferon alpha; LAR, long-acting release; NET, neuroendocrine tumour; PRRT, peptide receptor radionuclide therapy; RFA, radiofrequency ablation; s.c., subcutaneous; SIRT, selective internal radiotherapy; SSA, somatostatin analogue; SSTR, somatostatin receptor; TACE, transarterial chemoembolisation; TAE, transarterial embolisation; TE, telotristat ethyl.
^a SSAs can be tried in SSTR-negative patients, particularly if tumour burden is very low and/or lesion size is very small (potentially false-negative SSTR status).
^b Long-acting SSAs should be interrupted at least 4 weeks before PRRT and should be continued 'not earlier than' 1 h after PRRT cycle(s).
^c PRRT may be considered in patients without prior tumour progression but with high tumour burden and uncontrolled diarrhoea (off-label).
^d Above labelled dosages [shortening of the injection interval of long-acting SSAs (lanreotide 120 mg; octreotide 30 mg)] to every 3 or 2 weeks instead of every 4 weeks (off-label) or short-acting octreotide s.c. as additional injections.
^e IFN- α should be interrupted if PRRT is considered.
^f TE can be continued with other treatments if patient has a benefit; it is not an option if patient has predominant flushing.

GEP-NEN: Systemtherapie zur Symptomkontrolle

- SSAs (octreotide, lanreotide) are standard first-line therapy in functioning NETs
 - Improvement of flushing and diarrhoea in 70-80% of patients by using slow-release formulations
- In case of radiological stable disease or slow growth and worsening CS: increase the SSA dose to greater than the standard dose by shortening the injection interval to 3 or 2 weeks of long-acting SSAs
- Alternative: Rescue s.c. octreotide, particularly in cases of intermittently increased symptoms
- Pasireotide LAR (off-label) in patients with CS when established options failed
- IFN- α approved for symptom control (3-5 million IU s.c. three times weekly) with similar efficacy compared with SSA
 - usually used in second-line as an add-on treatment to SSA in patients with refractory syndrome

GEP-NEN: Antiproliferative Systemtherapie

- Predictive factors for therapy selection are lacking
- Choice is based on pathological and clinical features, tumour extent, growth behaviour and SSTR imaging
 - Evidence level of drug activity, patient comorbidities and accessibility to drugs in different countries
- Antiproliferative treatment options include **targeted drugs and systemic ChT**
- **SSAs, IFN- α** and novel targeted drugs, e.g., **everolimus and sunitinib**
 - No cure, but disease stabilisation, depending on different prognostic factors including grade, tumour extent and slope of progression

G2/G3-NET / G3-NEC (1)

- **Advanced NEC G3 is considered an absolute contraindication for an upfront surgery**
- Both sunitinib and everolimus **cannot** be recommended in NEC G3
- The use of **systemic ChT** is recommended in advanced Pan-NETs and in NEN **G3 of any site**
- In patients with non-resectable LMs and/or other distant metastases from G1/G2 Pan-NETs, **STZ/5-FU** is recommended in progressive disease
- **TEM alone or in combination with CAP** is recommended as alternative ChT in Pan-NETs
- **Cisplatin or carboplatin with etoposide is recommended standard 1st-line ChT in NEC G3 FOLFIRI, FOLFOX, CAPTEM ± bevacizumab may be considered for 2nd-line**
- In aggressive NENs (NEC G3), adjuvant therapy with platinum-based ChT may be considered

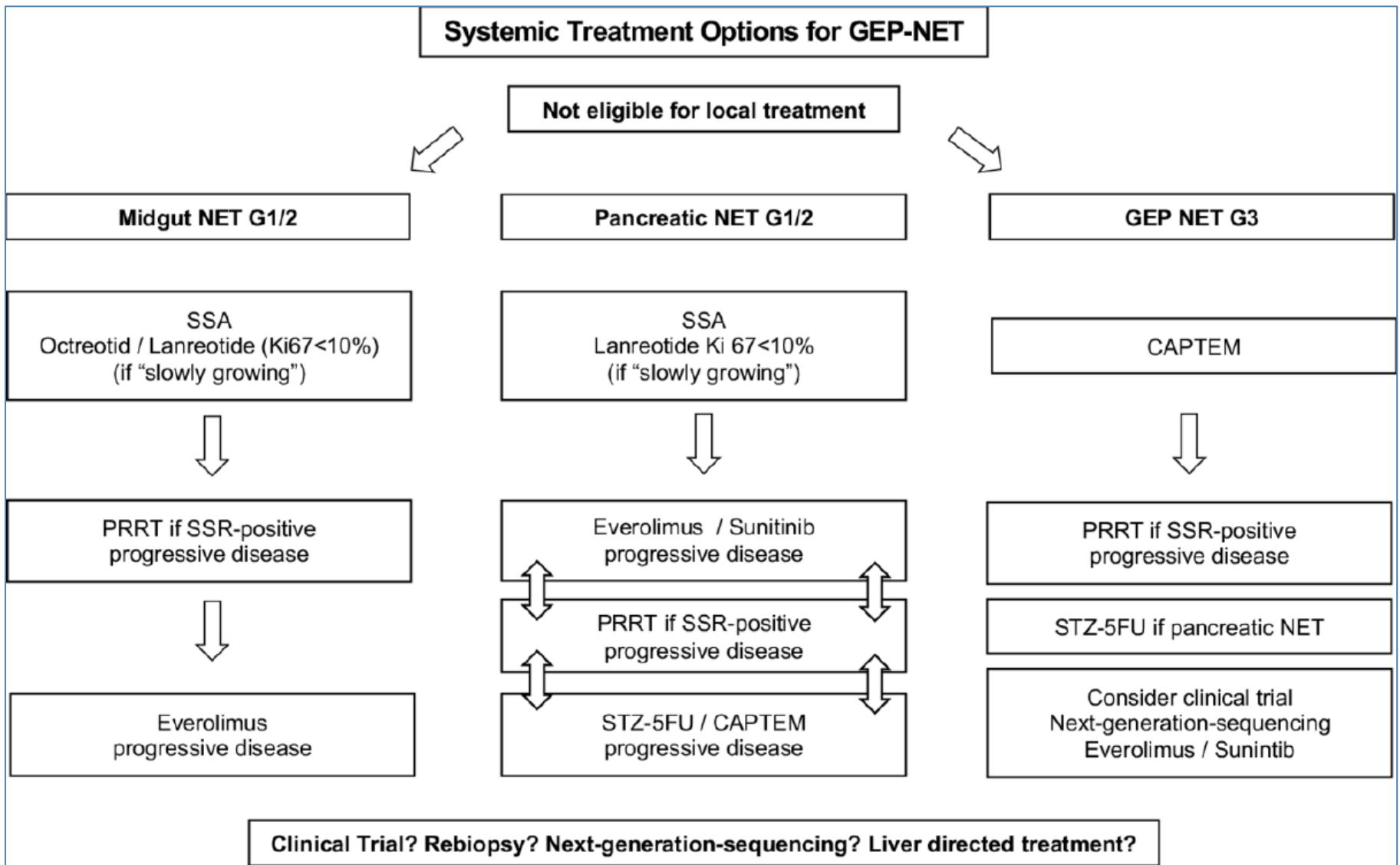
G3-NET / G3-NEC (2)

- In NET G3, response rates to cisplatin/etoposide are low, and the use of this combination is not recommended
- ChT cannot be recommended in well-differentiated slowly growing NETs of the GI tract; exceptions may be rapidly progressive tumours or NET G2 with higher Ki-67 close to NET G3
- In Pan-NETs, **PRRT should be used after failure of approved therapies**
- In carefully selected patients, PRRT may be considered in NET G3

GEP-NET: Zulassungsstudien

Study	Design	Setting	No. of patients	Prim. EP	Outcome prim. EP	Overall survival
Octreotide LAR vs placebo (PROMID) ^{12 14}	Phase III	Midgut or unknown origin* NET (non- functioning)	42 vs 43	TTP	14.3 m vs 6 m (HR 0.34, 95% CI 0.20 to 0.59)	84.7 m vs 83.7 (p-value non-significant, 107.6 m if low tumour load)
Lanreotide LAR vs placebo (CLARINET) ^{13 15}	Phase III	Ki67 <10% enteropancreatic or unknown origin NET (non-functioning)	101 vs 103	PFS	Not reached vs 18 m (HR 0.47, 95% CI 0.30 to 0.73)	OS data immature (open-label extension study median PFS 32.8)
Everolimus vs placebo (RADIANT-3) ^{20 23}	Phase III	Progressive disease pancreatic NET	204 vs 203	PFS	11 m vs 4.6 m (HR 0.35, 95% CI 0.27 to 0.45)	OS 44 m vs 37.7 m (p-value non-significant, 85% crossover)
Everolimus vs placebo (RADIANT-4) ²¹	Phase III	Progressive disease lung or GI NET (non-functioning)	205 vs 97	PFS	11 m vs 3.9 m (HR 0.48, 95% CI 0.35 to 0.67)	OS data immature
Sunitinib vs placebo ^{24 25}	Phase III	Progressive disease pancreatic NET	86 vs 85	PFS	11.4 m vs 5.5 m (HR 0.42, 95% CI 0.26 to 0.66)	OS 38.6 m vs 29.1 m (p-value non-significant, 69% crossover)
PRRT (177LuDotate) vs SSA HD (NETTER-1) ¹⁷	Phase III	Midgut NET progressive to SSA	116 vs 113	PFS	Not reached vs 8.4 m (HR 0.21, 95% CI 0.13 to 0.33)	OS data immature

GEP-NET: Systemische Therapie



GEP-NET G3: Ansprechen auf FOLFOX/XELOX, CAP-TEM, oder STZ/5-FU

	PE	(%)	FOLFOX	(%)	TEM/CAP	(%)	STZ/5-FU	(%)	Other	(%)	<i>p</i>
CR	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6	
PR	12	32.4	22	56.4	6	27.3	9	45.0	2	11.1	
SD	11	29.7	10	25.6	9	40.9	5	25.0	8	44.4	
PD	12	32.4	4	10.3	6	27.3	6	30.0	5	27.8	
NE	1	2.7	3	7.7	1	4.5	0	0.0	2	11.1	
ORR	13	35.1	22	56.4	6	27.3	9	45.0	3	16.7	0.032
<i>p</i> *		0.063		ref		0.028		0.406		0.005	
DCR	24	64.9	32	82.1	15	68.2	14	70.0	11	61.1	0.420

GEP-NEC G3: ENETS-Leitlinie 2023

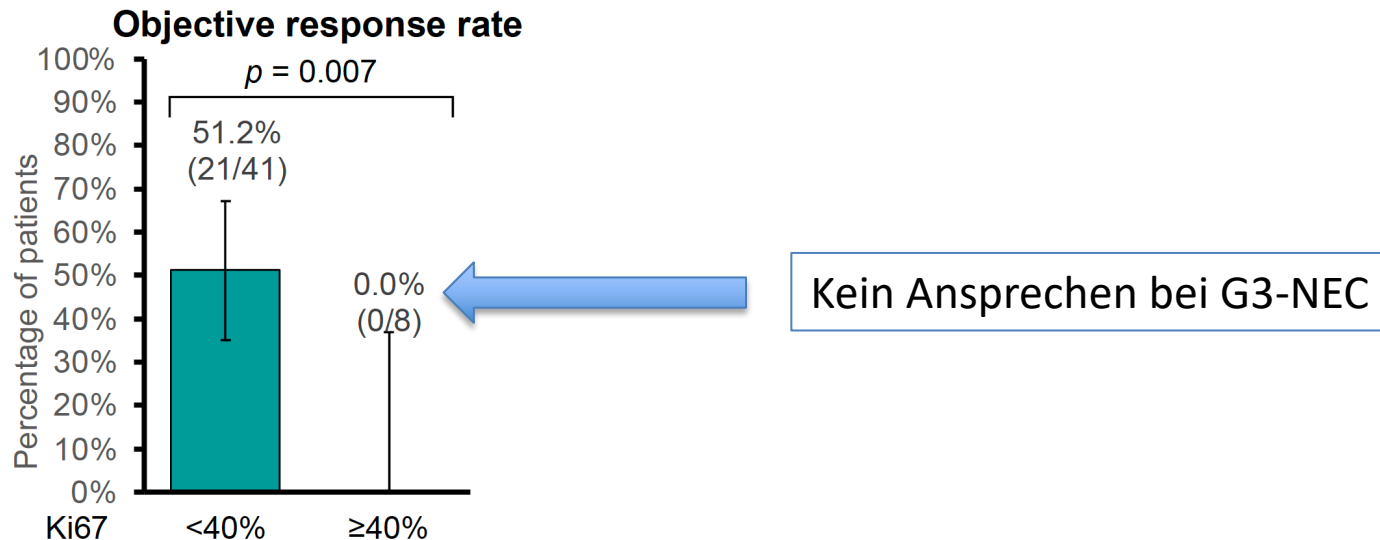
- Prognosis is generally poor for digestive NEC, most are advanced at diagnosis and median survival in metastatic disease is 11–12 months
- Surgery can be of benefit for localized disease after extensive preoperative imaging
- **Carboplatin in combination with etoposide** is recommended as 1st-line treatment for metastatic disease
- **Irinotecan with fluoropyrimidines** has the best evidence as 2nd-line treatment
- **Immunotherapy plays a minor role** in biomarker-unselected patients
- Molecular profiling if available is encouraged to identify new targets

GEP-NEC G3: Systemische Therapie

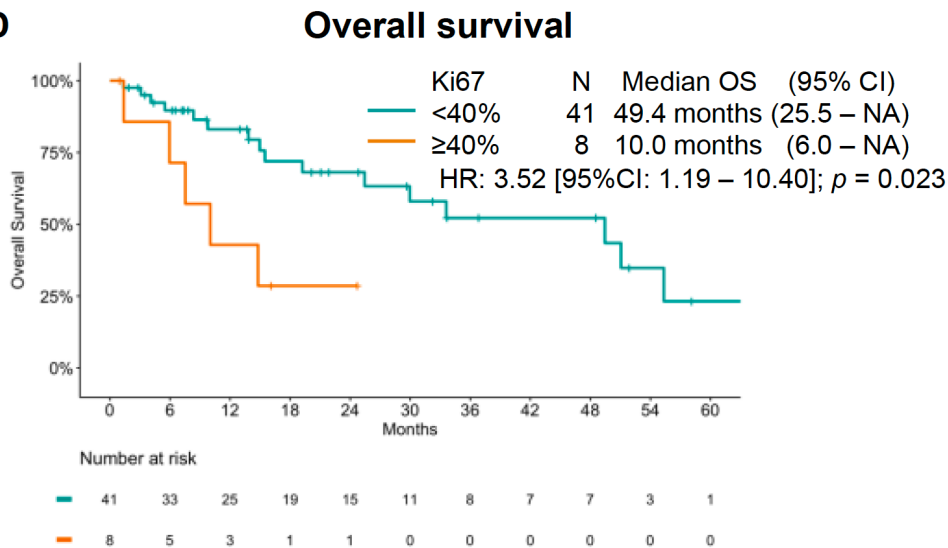
Reference	Design	Treatment	No	Diff	RR %	PD %	PFS	OS
Sorbye et al. (2013) ¹²	Retrospective	Etoposide + cisplatin or carboplatin	252	G3	31	36	4 m	11 m
Yamaguchi et al. (2014) ¹³	Retrospective	Cisplatin + etoposide or irinotecan	258	Poor	28 vs. 50		4 vs. 5.2 m	7.3 vs. 13 m
Heetfeld et al. (2015) ¹⁴	Retrospective	Platinum + etoposide	113	Poor	35	27	5 m	16.4 m ^a
Walter et al. (2017) ¹⁵	Retrospective	Platinum + etoposide	152	Poor	50	27	6.2 m	11.6 m
Morizane et al. (2022) ³²	Phase III	Cisplatin + etoposide or irinotecan	170 ^c	Poor ^b	55 vs. 53	13 vs. 15	5.6 vs. 5.1 m	12.5 vs. 10.9 m
Zhang et al. (2020) ⁶⁵	Phase II	Cisplatin + etoposide or irinotecan	66	Poor	42 vs. 42	36 vs. 13	6.4 vs. 5.8 m	11.3 vs. 10.2 m

GEP-NEN G3: Ansprechen auf FOLFOX/XELOX

B

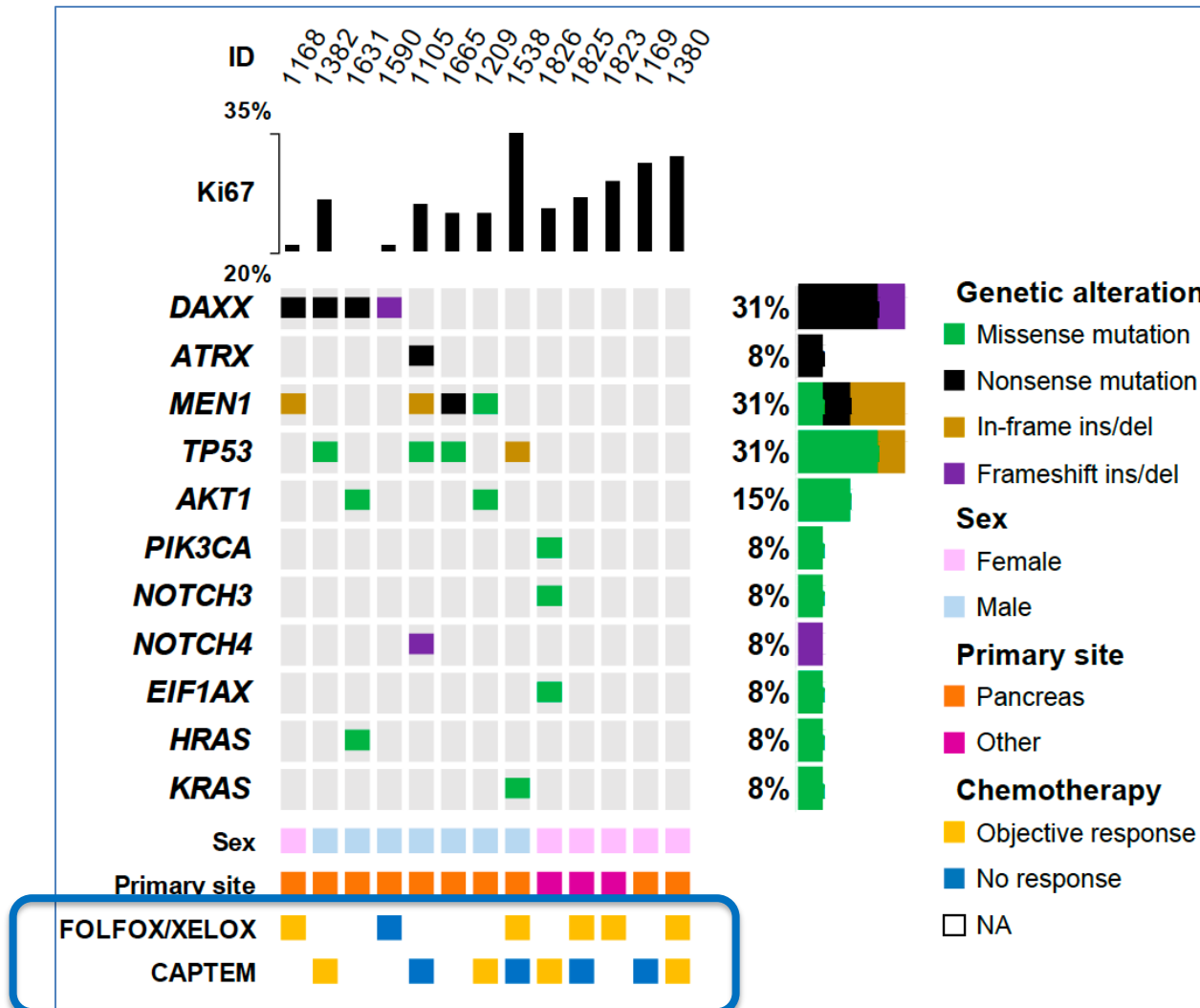


D



„PEP-NET mit Ki67 < 40% sind molekularpathologisch ähnlich wie gut differenzierte GEP-NETs“

GEP-NET G3: Ansprechen auf FOLFOX/XELOX oder CAP-TEM je nach MolPath (NGS)



GEP-NEN: Follow-Up

- Follow-up investigations should include clinical symptom monitoring, biochemical parameters and conventional and SSTR imaging
- In patients with R0/R1-resected NET G1-G2: imaging every 3-6 months (CT or MRI)
 - in NEC G3 every 2-3 months
- Similar staging intervals also in advanced disease
- Lifelong, intervals may be extended to 1-2 years
- Small localised NET G1 (<1 cm) with origin in the appendix or rectum do not need any follow-up after R0-resection in absence of adverse histological features