



NEUROENDOKRINE TUMORER

hvad er det og hvordan stilles diagnosen



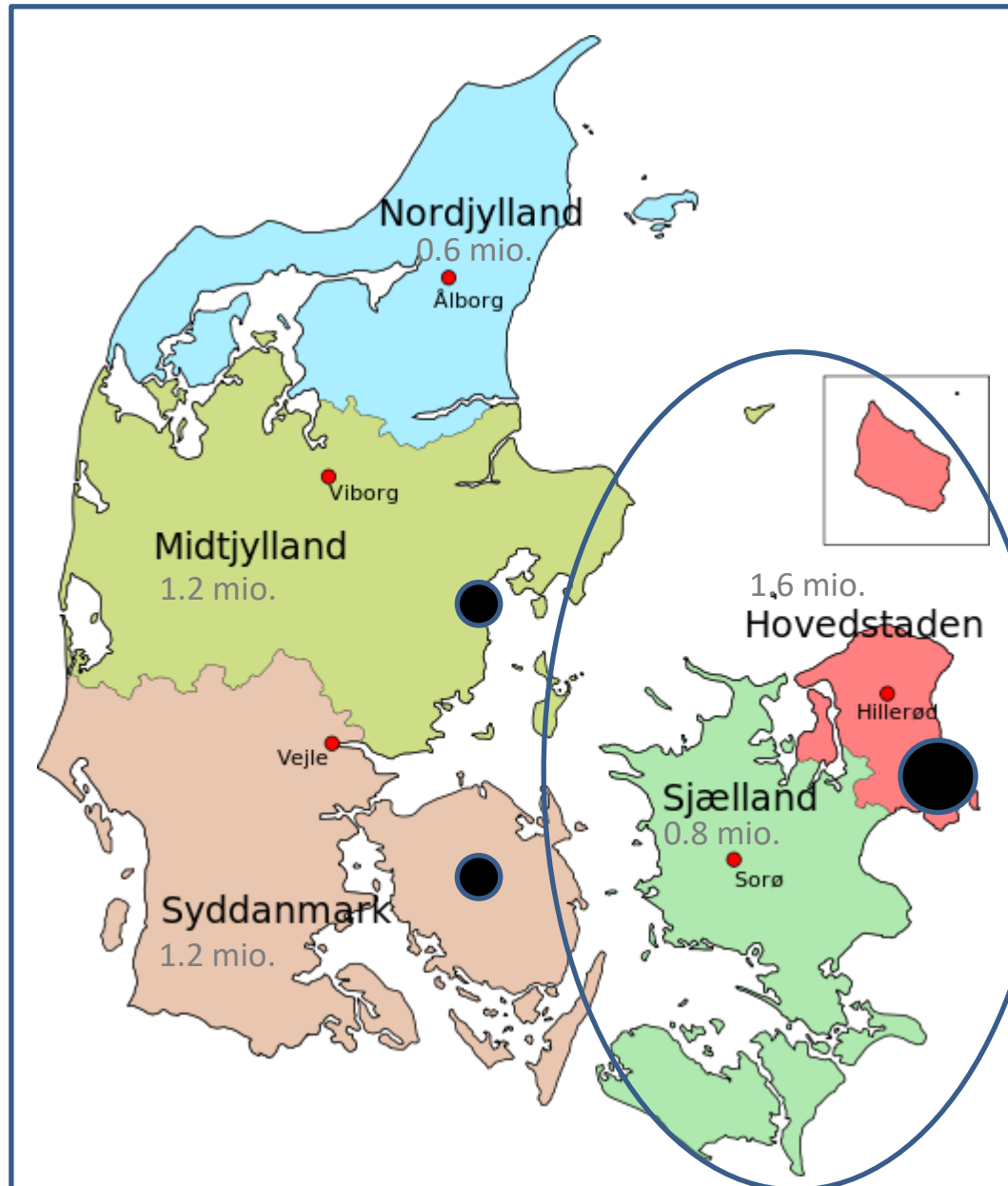
Ulrich Knigge

Endokrinologisk, Kirurgisk & Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
ENETS Neuroendocrine Tumor Center of Excellence
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet



De 5 Danske Regioner

NET-centre
Rigshospitalet
Århus UH
Odense UH



Region H
Grønland
Færøerne

PRRT
R Syd
Norge
USA
Canada

Hvad er neuroendokrine tumorer

Neuroendokrine celler findes overvejende i mave-tarmkanalen, bugspytkirtlen og lungerne
De forekommer enkeltvis eller i små hobe

Som alle andre celler i organismen kan de udvikle sig til ondartede svulster
- og derved danne

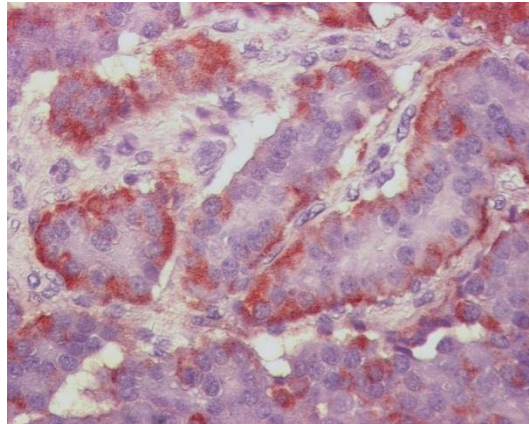
Neuroendokrine neoplasmer

-neuroendokrine tumorer (NET) eller neuroendokrine carcinomer (NEC)

Neuroendokrine neoplasmer adskiller sig fra andre svulster

- indeholder nogle specielle æggehvistedoffer (proteiner)

- Chromogranin A og Synaptophysin



Det er blandt andet på den måde, at patologen kan diagnosticere disse tumorer

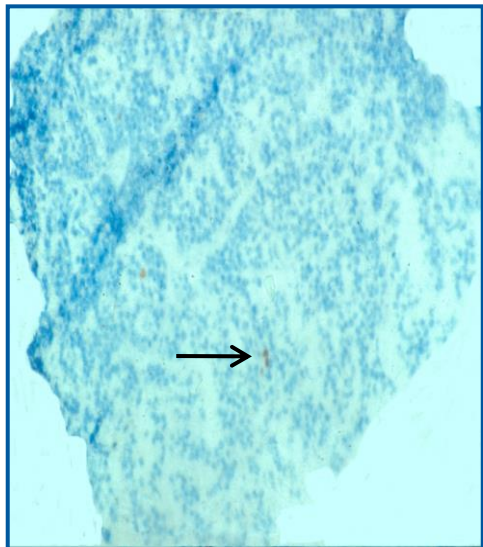
Hvad er neuroendokrine tumorer

- Neuroendokrine tumorer kan være godartede
- dvs. at de ikke spreder sig eller vokser ind i andre organer
(de fleste NET i blindtarm, endetarm og mavesæk)

- De fleste neuroendokrine tumorer er dog ondartede
- og spreder sig (metastaser) til lymfeknuder, lever og evt. til lunger og knogler

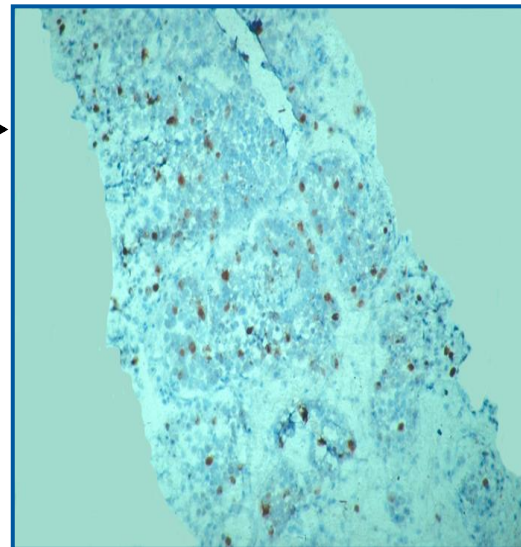
Selvom tumorerne er ondartede er ca. 80% langsomt voksende

Ca. 20% er hurtigt voksende og derved meget ondartede
Hvor godartede eller ondartede svulsterne er kan delvist undersøges
ved at bestemme antallet af celledelinger i svulsterne (Ki-67 indeks)



← Få
Mange →
Celledelinger

Betydning for
Behandling
og
Prognose



WHO 2019 klassifikationen

Neuroendokrine neoplasmer (NEN)

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate	Ki-67 index
NET, G1	Well	Low	<2	<3%
NET, G2	Well	Intermediate	2-20	3-20%
NET, G3	Well	High	>20	>20%
NEC small cell	Poorly	High	>20	>20%
NEC large cell	Poorly	High	>20	>20%
MiNEN	Well or Poorly	Variable	Variable	Variable

Differentiering: hvor meget tumorcellerne ligner normale celler (well=højt) eller ej (poorly=lavt)

MiNEN: mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm

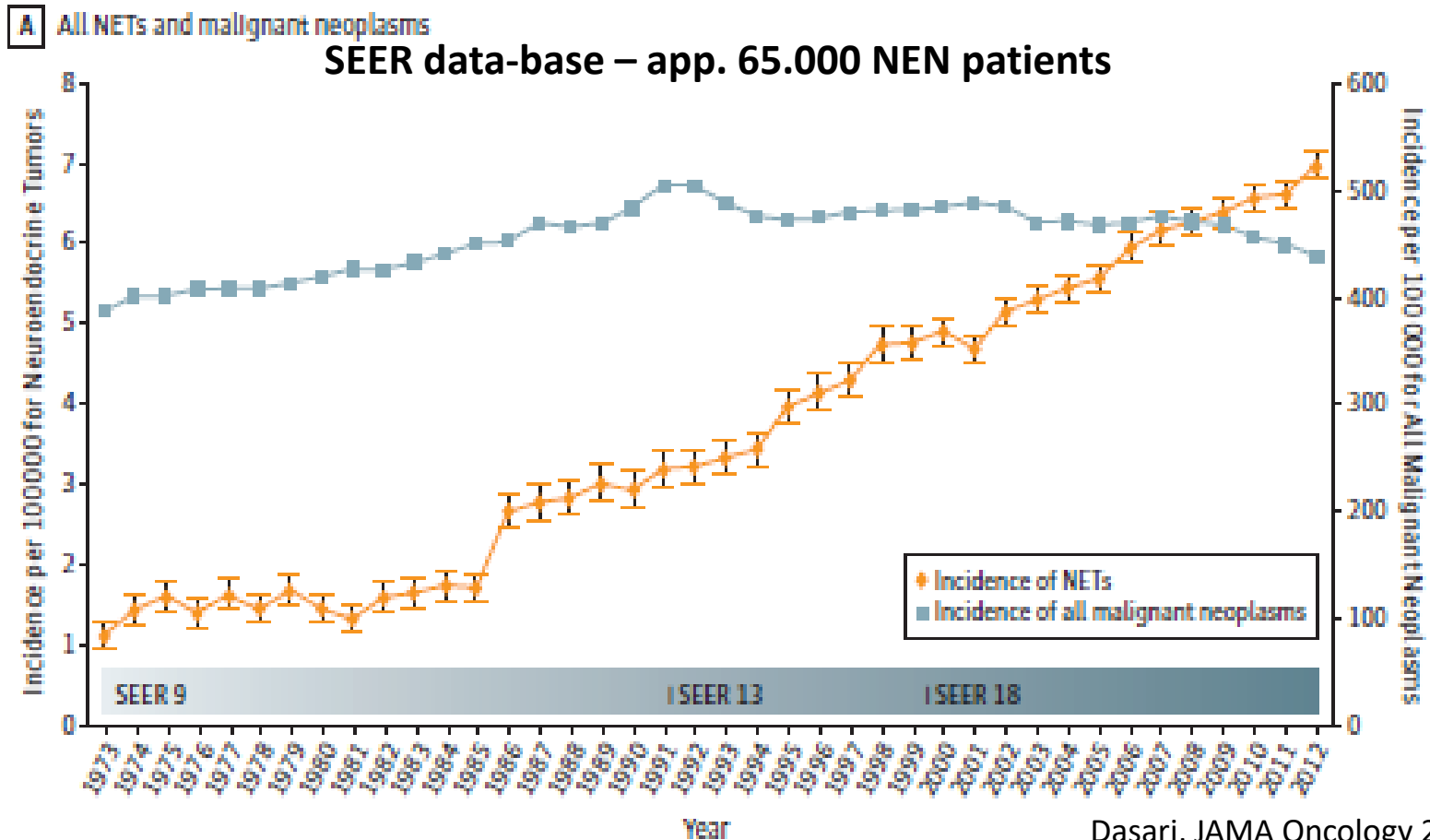
NET G1/G2, (NET G3) → Endokrinologisk (RH) eller gastroenterologisk (AUH og OUH) afd.

NET G3, NEC → Onkologisk afd. (RH, AUH og OUH)

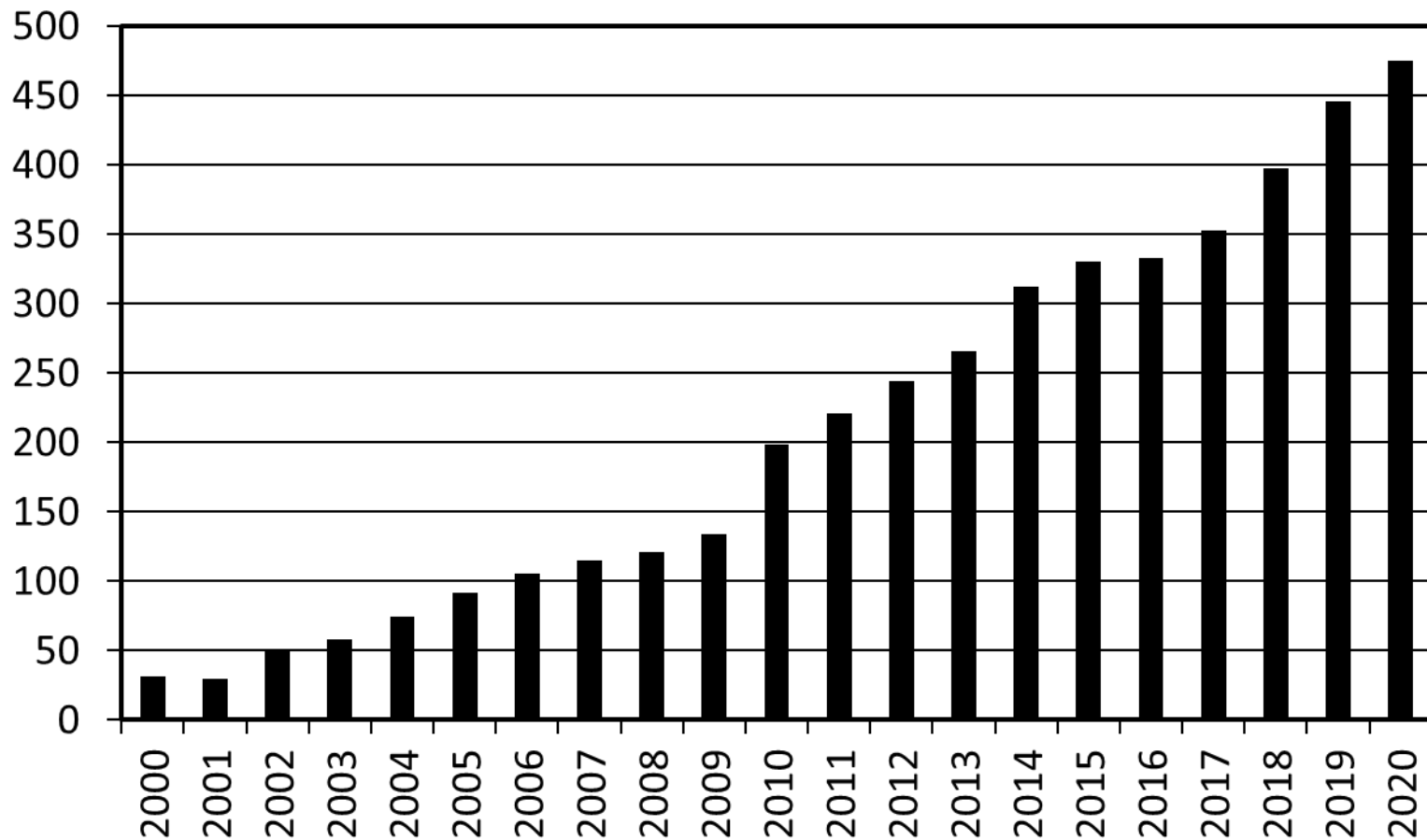
Hvor hyppige er neuroendokrine neoplasmer

Antallet af nyopdagede svulster har gennem de sidste 40 år været stærkt stigende
Incicens: antallet af ny tilfælde pr. 100.000 personer pr. år

Figure 1. Incidence Trends of Neuroendocrine Tumors (NETs) From 1973 to 2012



Nyhenviste NEN patienter til NET-Center, Rigshospitalet



Incidence RH 2017: >10 / 100.000 / year

NET-funktionen på RH

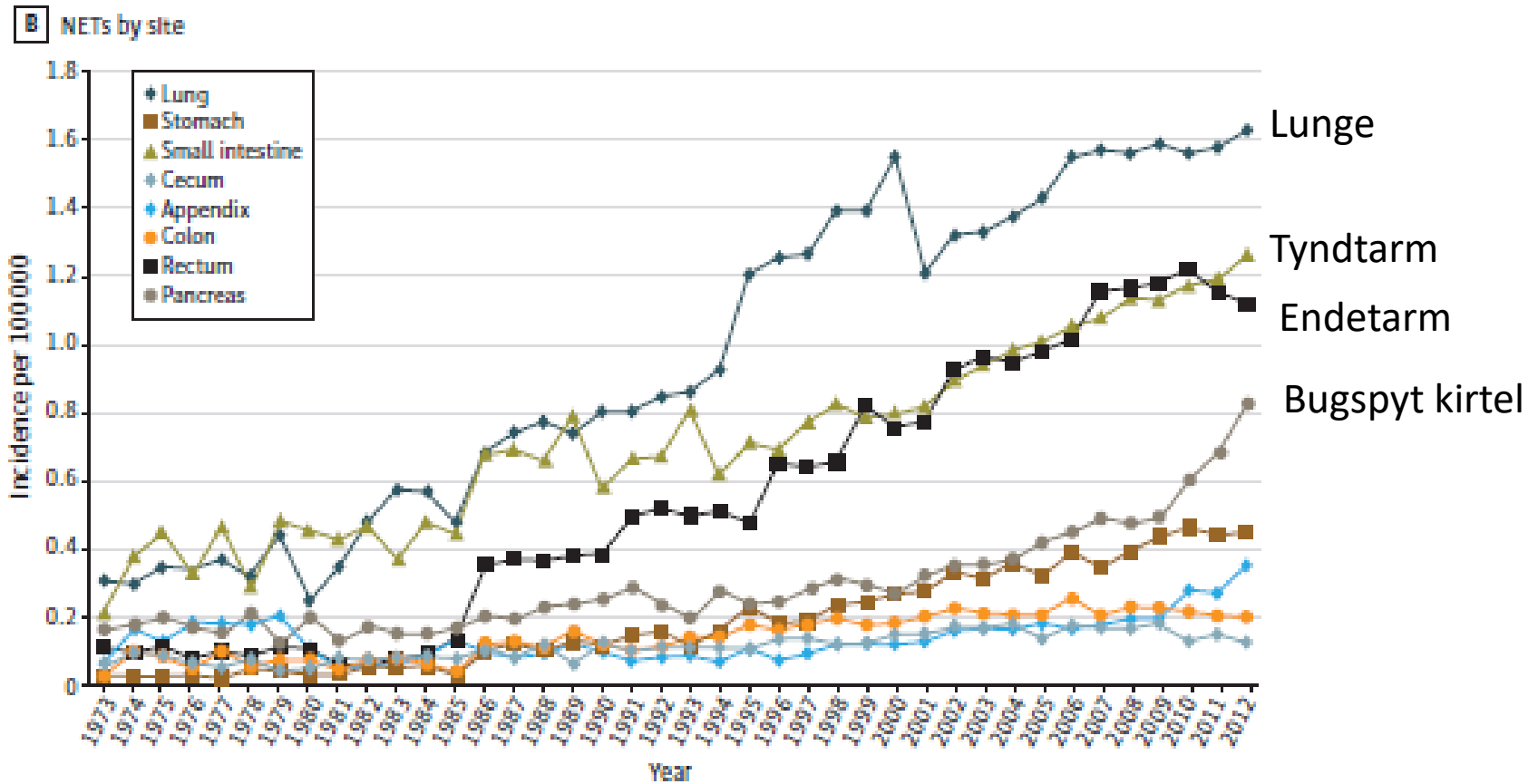
RH 2018: Incidens $>10/100.000$

Hvordan forklares denne kraftige stigning i incidens

- Øget opmærksomhed om patientgruppen, specielt fra patologer
- Forbedrede og nye diagnostiske værktøjer
(immunhistokemi, tumormarkører i blod, billeddiagnostik)
- Informationsmøder/symposier for læger om NET afholdt sidste 15-20 år
- Information om at henvide til RH NET-Center (Sundhedsstyrelsens krav)
- International certificering som CoE i 2009
(kraftig stigning i antallet af nyhenviste patienter fra 2009 til 2010/11)
- International re-certificering som CoE januar 2012, 2015, 2018 og 2021

Epidemiology: Incidence

SEER data-base – app. 65.000 NEN patients



Hvor mange patienter med neuroendokrine tumorer findes

Prævalensen: Antallet af patienter med neuroendokrine tumorer pr 100.000 på et givet tidspunkt

I USA fandtes i 2004 prævalensen til 35/100.000

Dvs. i Danmark med ca. 5,5 millioner indbyggere skulle derfor i 2004 findes omkring 2000 patienter med neuroendokrine tumorer

Tallet er dog meget højere i dag (RH 2020: ca. 1.800 pt.)

Gruppen af neuroendokrine tumorer er den næsthyppigste svulsttype i bughulen – kun overgået af kræft i tyktarm og endetarm

Den høje prævalens skyldes at patienter med neuroendokrine tumorer oftest lever meget længere end patienter med andre kræfttyper

Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Patienterne findes ofte tilfældigt

- Operation for tarmslyng, hvor årsagen er en **NET**, som afklemmer nedre del af tyndtarmen
- Operation for anden svulst i bughulen, hvor der samtidig findes **NET** i tyndtarmen
- Operation for blindtarmsbetændelse, hvor der findes **NET** i blindtarmen
- Patienten har "mavesymptomer" i flere år før **NET** diagnose stilles
- Patienten undersøges for mavesmerter med ultralydscanning, hvor der påvises lever- eller lymfeknude metastaser. Vævsprøve viser **NET**
- I forbindelse med screening for tyktarmskræft findes **NET** i nedre tyndtarm
- Patienten diagnosticeres pga. hormon symptomer, forårsaget af det hormon som **NET** danner (insulinomer, gastrinomer, glucagonomer mv.)
- Bugspytkirtel incidentalomer. Pos på PET og EUL biopsi viser → **NET**
- Tilfældigt opdaget "plet" på lungen. Biopsi viser → **NET**

Diagnosen stilles ved den patologiske undersøgelse af vævsprøver

Videnskabelige NET Selskaber

- ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)
- NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society)
- NNTG (Nordic Neuroendocrine Tumor Group)
 - Nordiske Guidelines (senest 2021)
 - Fælles projekter (publiseret eller i gang)
- DANETS (Danish Neuroendocrine Tumor Society)

Videnskabelige NET Selskaber

Dansk Neuroendokrin Tumor Selskab stiftet: Tværfaglig involvering og kommunikation er i fokus



DCCC

Danish
Comprehensive
Cancer
Center

34 deltagere var med til det stiftende møde i DANETS, som blev afholdt i forbindelse med Danske Kræftforskningsdage 2019.

I august måned afholdt Dansk Neuroendokrin Tumor Selskab – DANETS deres stiftende møde. Netværket vil styrke forskning og vidensdeling på området, blandt andet med fokus på aktivt tværfagligt samarbejde og nye kommunikationstiltag.

NET-funktionen på Rigshospitalet

Rigshospitalets NET-Center blev i december 2009
Internationalt akkrediteret og certificeret som Centre of Excellence
af the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) og GSG
blandt de første 6 NET-centre i Europa

Royal Free Hospital, London,
Erasmus Univ. MC., Rotterdam
Hospital Beaujon, Paris

University Hospital, Uppsala,
Charité Hospital, Berlin
Rigshospitalet, København

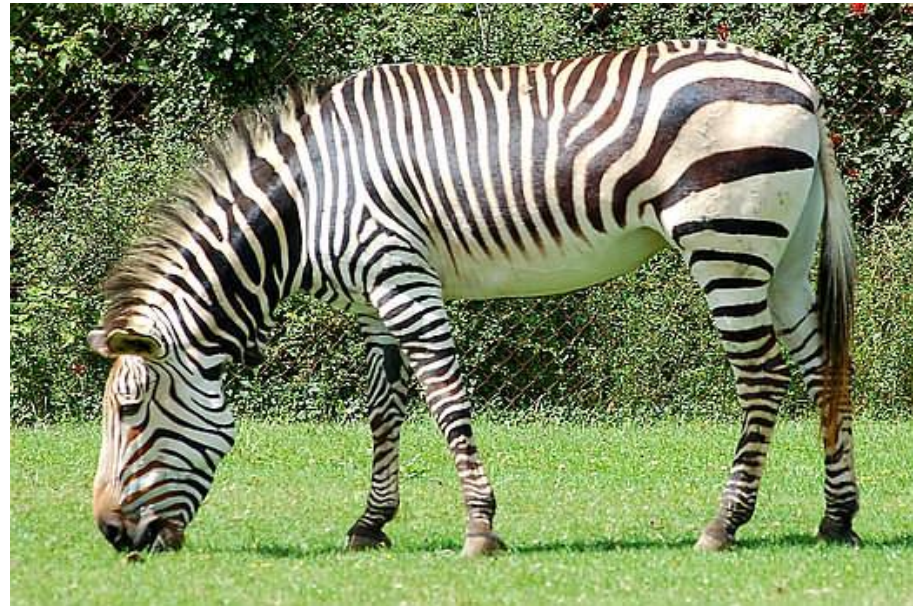


International re-certificering og audit som CoE 2012, 2015, 2018 og 2021

NET-funktionen på Rigshospitalet

NET-ambulatoriet, Endokrinologisk klinik
NET-ambulatoriet, Onkologisk klinik

Dedikerede læge NET-specialister: 7-8
Dedikerede NET sygeplejersker: 6 +
Dedikerede NET sekretærer: 2-3



NET Forskning på Rigshospitalet



Basal forskning

- Dyremodeller
- Tumor cellelinier
- Vævsundersøgelser (prognostiske markører)

Klinisk forskning

- Nye diagnostiske metoder
- Nye terapeutika
- Observationsstudier
- Livskvalitet
- NET Database
- Genomiske undersøgelser (mutationer)

Translational forskning

- Overførende basal forskning til klinisk forskning
- Skræddersyet behandling til den enkelte patient

3 Post Doc, 3 Phd studerende, 4 medicinske studenter, 1 projektsygeplejerske

Deltagelse af NET patienter i kliniske undersøgelser >90%

Jeg takker for jeres medvirken

Registrerede kliniske undersøgelser

NIH: U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

På søgning "Neuroendocrine Tumors" fås 2.874 hits

Real World Studies ("Big data") vil fremover i et vist omfang supplere Clinical Trials

Diagnostiske og Prognostiske metoder

Ny WHO klassifikation af neuroendokrine lungetumorer

Genomiske mutationsundersøgelser – Next generation sequencing

Protein markører i væv og blod

Liquid biopsies (tumor celler eller tumor DNA i blod)

NETest (assessing targeted gene expression profile of RNA isolated from blood)

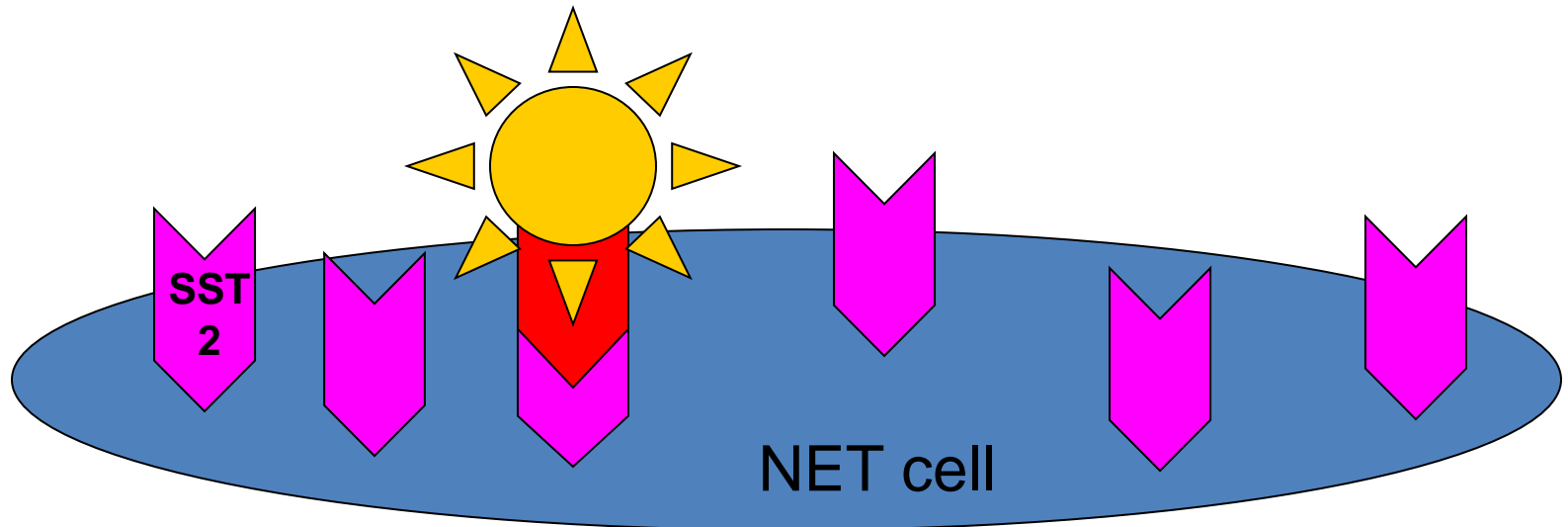
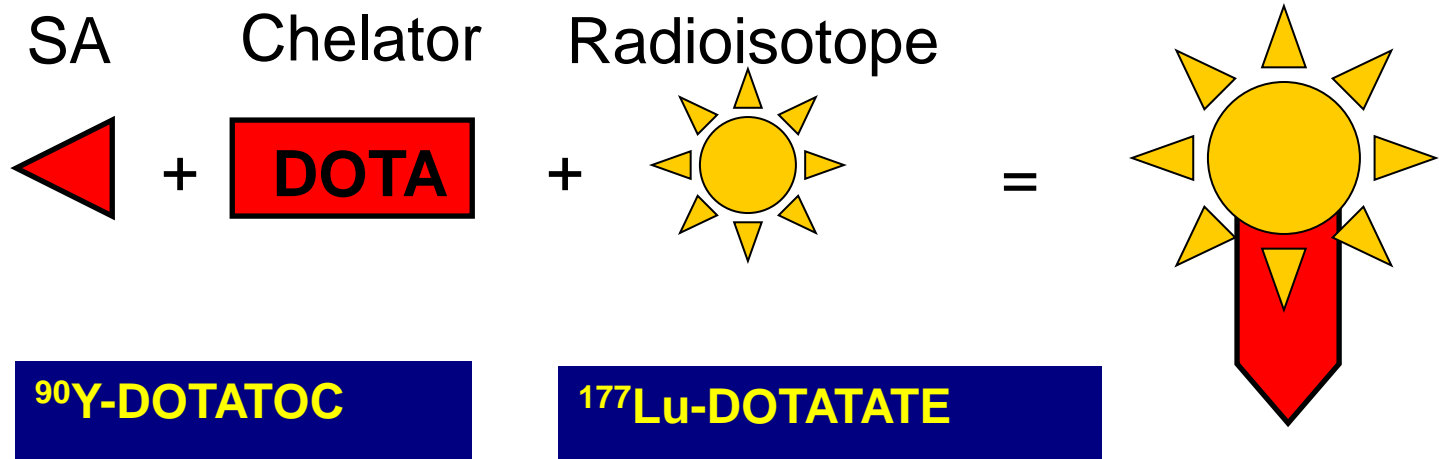
Døgnurin 5-HIAA → plasma 5-HIAA

Nye PET tracers (eks. uPAR-PET; angiogenese PET)

Kombination Cu-PET/CT og FDG-PET/CT

Radionuclid handling – PRRT (DOTATATE)

Nye tiltag indenfor radionuclid behandling



NET-funktionen på Rigshospitalet

Vi tager initiativ



ENETS Neuroendocrine Tumor Center of Excellence
Rigshospitalet
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet

Telotristat (Xermelo)

Hæmmer syntese af serotonin

Ved levermetastaser kan øget frigørelse af serotonin fra kræftcellerne medføre

Diare

Flushing

På sigt carcinoid hjertesygdom

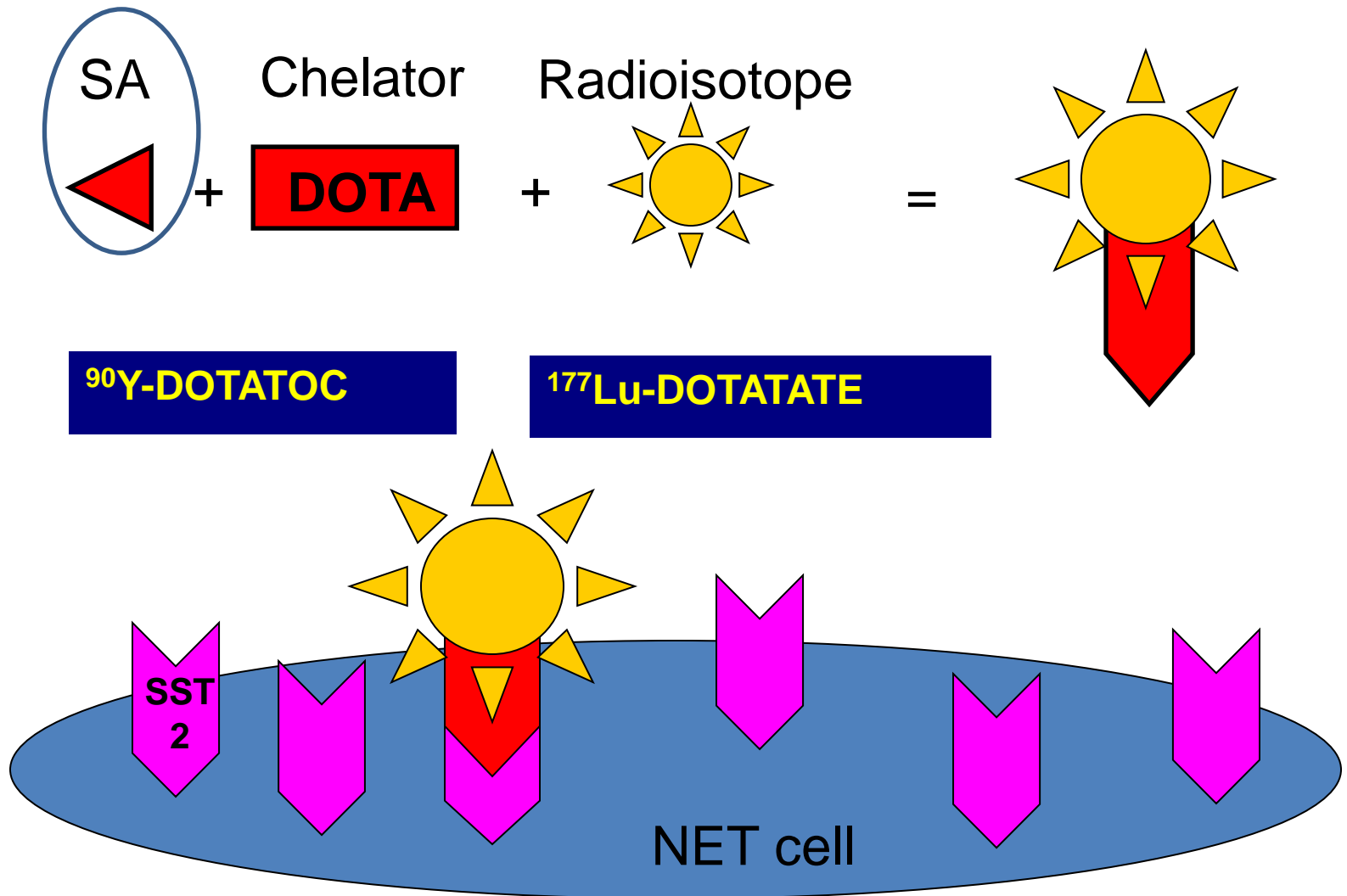
Telotristat reducerer antallet af diareer, ingen sikker effekt på flushing

Randomiseret EORTC studie planlagt

Ipstyl +/- telotristat som 1. linie behandling af diareer ved carcinoid syndrom

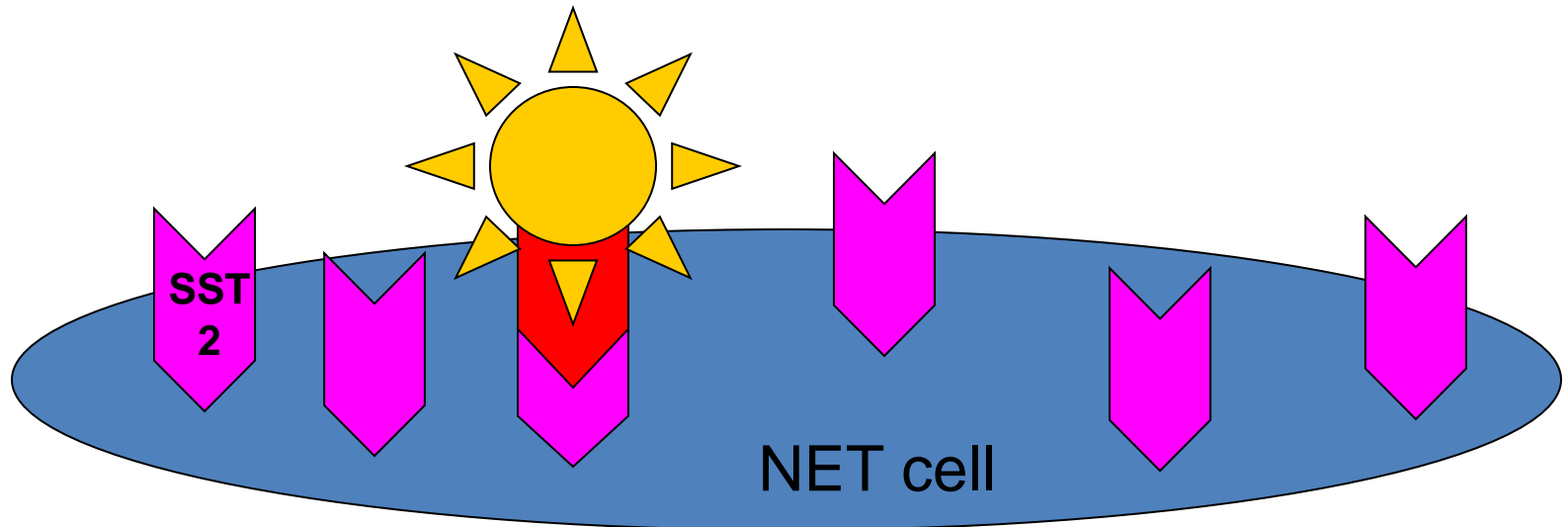
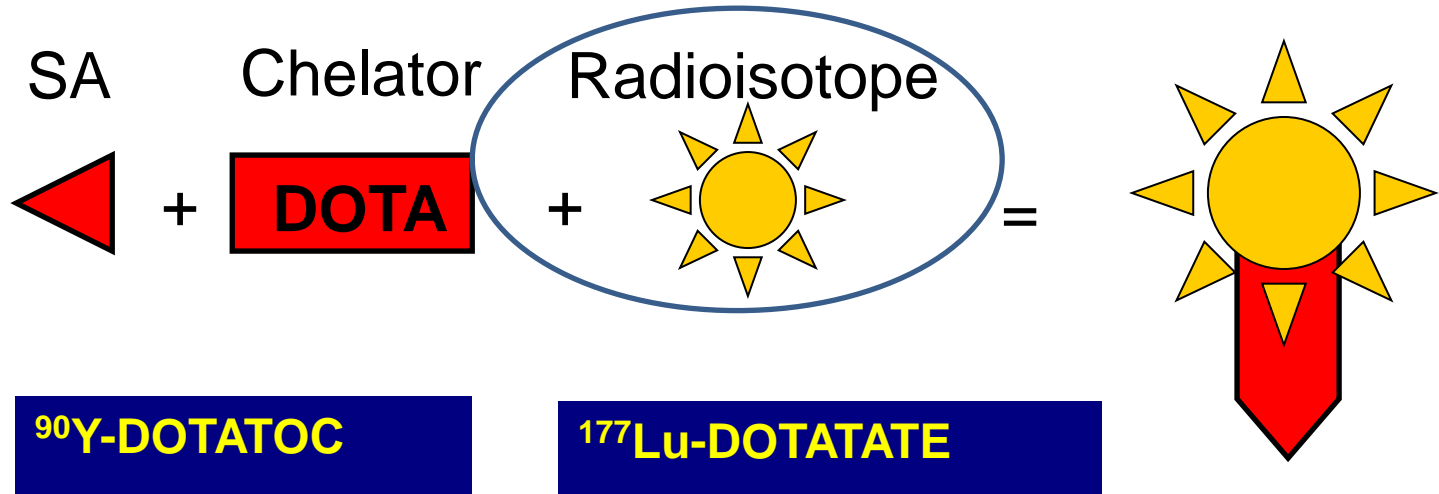
Radionuclid behandling – PRRT (DOTATATE)

Analog = agonist → antagonist (højere binding til receptor og dermed mere stråling)



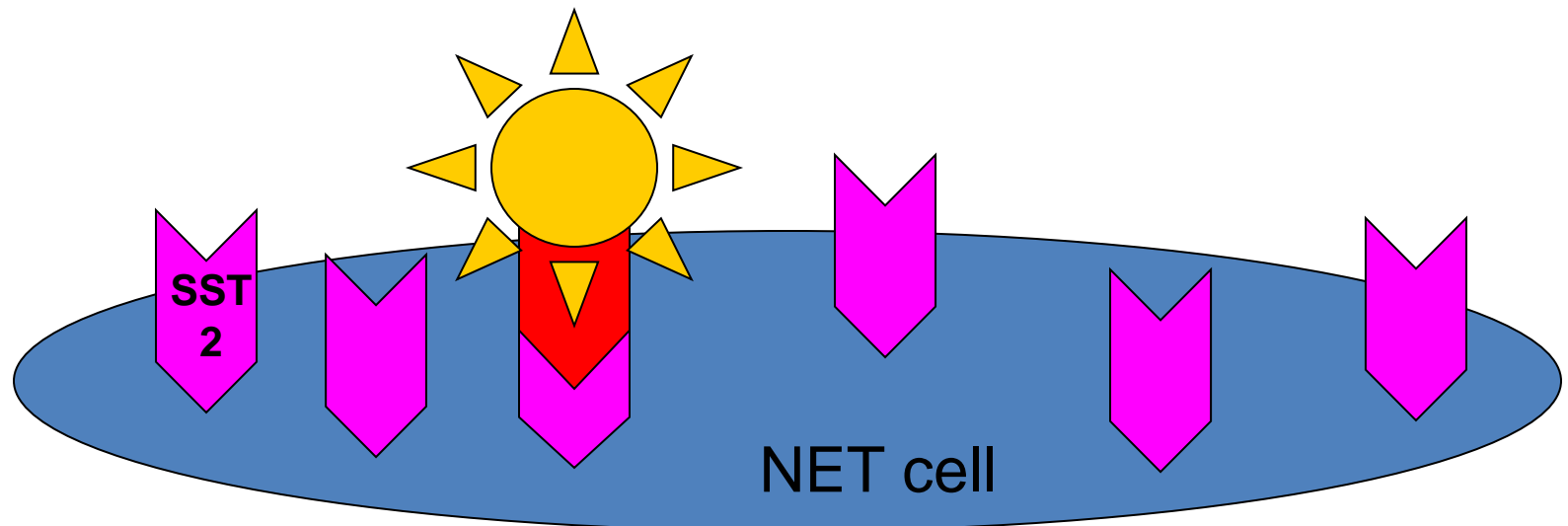
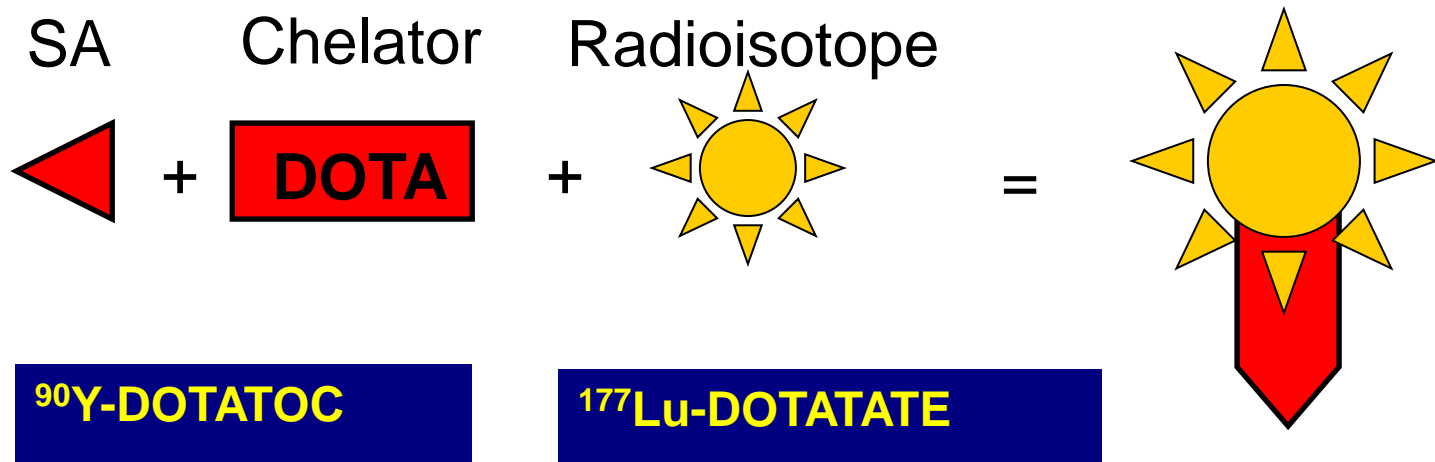
Radionuclid handling – PRRT (DOTATATE)

Beta stråling → Alpha stråling (meget mere effektivt)



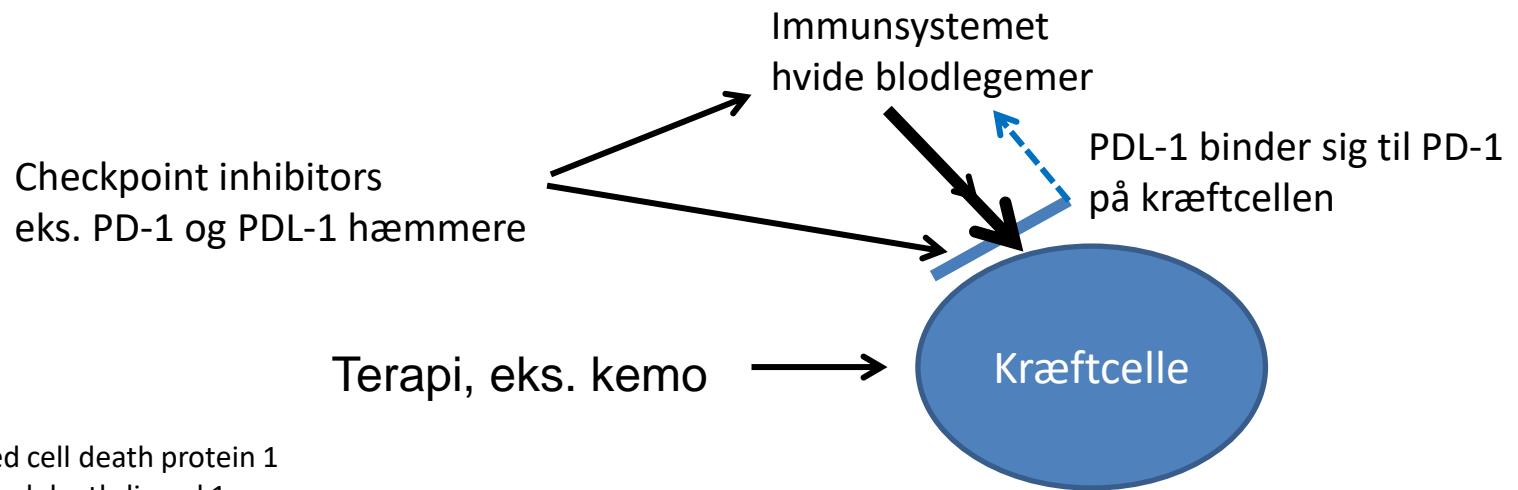
Radionuclid behandling – PRRT (DOTATATE)

Kombineret med kemoterapi eller Targeteret behandling (eks. Everolimus)



Immunterapi

Kræftceller kan udskille stoffer, der forhindrer immunsystemet i at angribe dem. En PD1-hæmmer kan forhindre disse stoffer i at virke, så immunsystemet atter kan bekæmpe kræften. Det fjerner så at sige stopklodsen for immunsystemets virken.



PD-1: programmed cell death protein 1

PDL-1: programmed death-ligand 1

Øget aktivering af immunsystemet kan fremkalde auto-immune sygdomme, hvor immunsystemet også bekæmper kroppens normale celler. Dermed andre bivirkninger end vi ser ved f.eks. kemoterapi.

Immunterapi

Approved PD-1/PD-L1 inhibitors

Name	Target
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1
Atezolizumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1
Cemiplimab	PD-1

Merkel cell carcinoma: Effekt af immunoterapi
Højmalig neuroendokrin hud cancer

Ingen overbevisende effekt af immunoterapi på NET G1 og G2, måske på NEC
Små studier med få patienter

- Monoterapi
- Kombinationsterapi
med anden checkpoint hæmmer (Nivolumab + Ipilimumab, Johns Hopkins)
med kemoterapi