

NET dag 2018

11.10 – 12.10 **Neuroendokrine Tumorer (NET)**

Hvad er NET-sygdom, udredning, og nye og allerede kendte behandlinger.

12.10– 12.20 *Kort strække-ben pause*

12.20 –12.45

Blodprøver. Hvad kan Chromogranin A sige om NET-sygdom? Nye markører? Hvad måler man, når man tager Chromogranin A? Hvordan skal blodprøven tages? Hvad kan man bruge svaret til? Er der nye tumormarkører på vej som er endnu bedre?

Nye kirurgiske teknikker? Robotkirurgi?

Spørgsmål til formiddagens oplægsholdere



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



NEUROENDOKRINE TUMORER

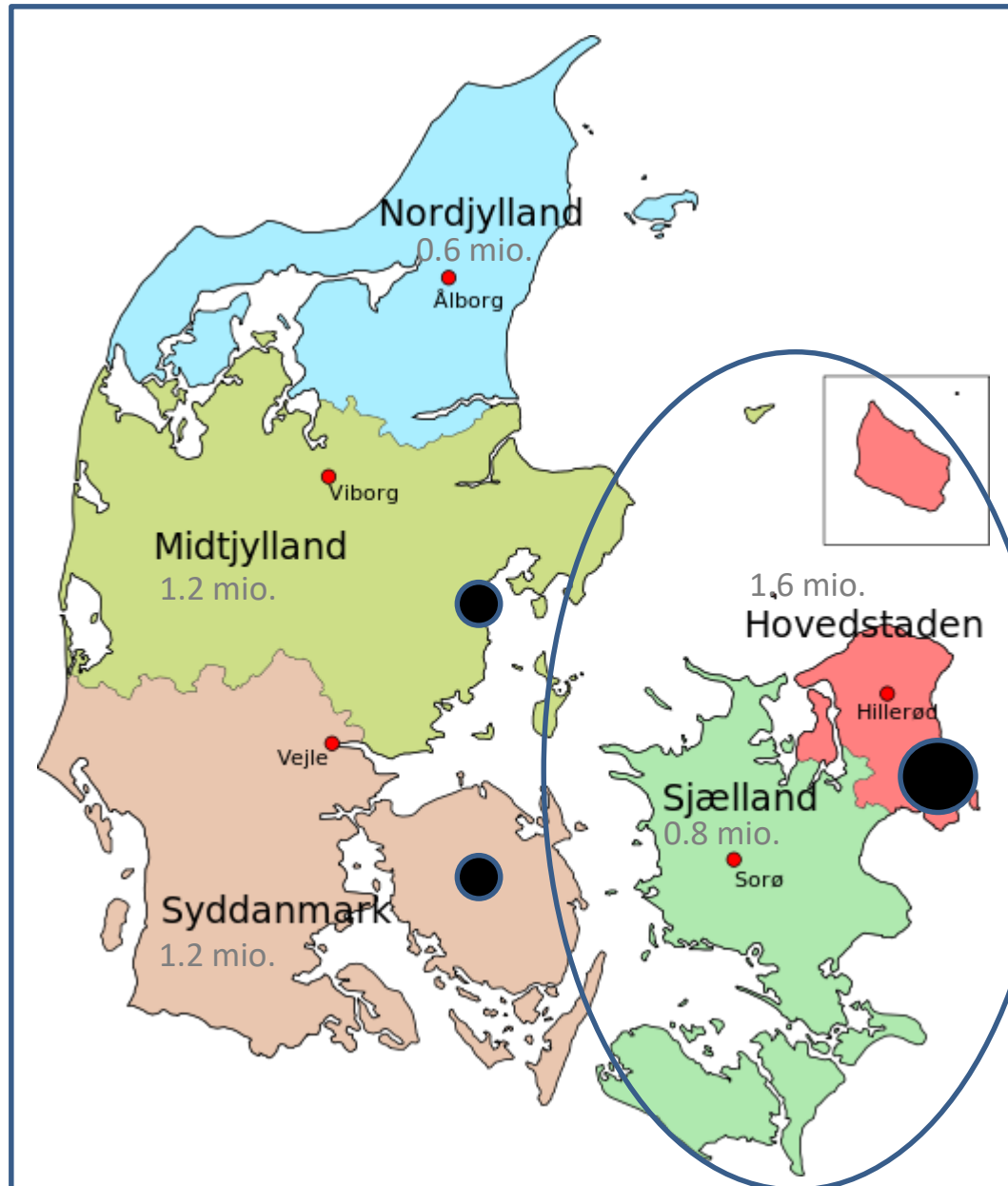
hvad er det og
hvordan stilles diagnosen

Henning Grønbæk, professor, M.D., Ph.D.
Lever, mave og tarm sygdomme
Aarhus Universitetshospital
Aarhus
ENETS Center of Excellence



De 5 Danske Regioner

NET-centre
Rigshospitalet
Århus UH
Odense UH



Region H
Grønland
Færøerne

Hvad er neuroendokrine tumorer

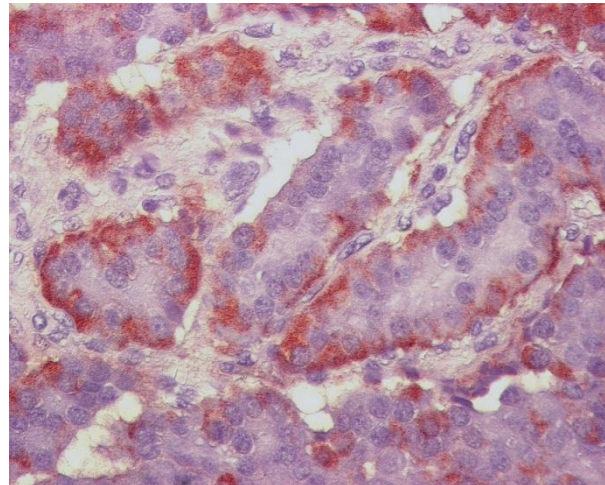
Neuroendokrine celler findes i mave-tarmkanalen, bugspytkirtlen og lungerne
Enkeltvis eller i små hobe

Kan udvikle sig til ondartede svulster

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

Neuroendokrine tumorer adskiller sig fra andre svulster

Chromogranin og Synaptofysin



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

Hvad er neuroendokrine tumorer

NET kan være **godartede**

- dvs. at de ikke spreder sig eller vokser ind i andre organer (blindtarm, endetarm og mavesæk)

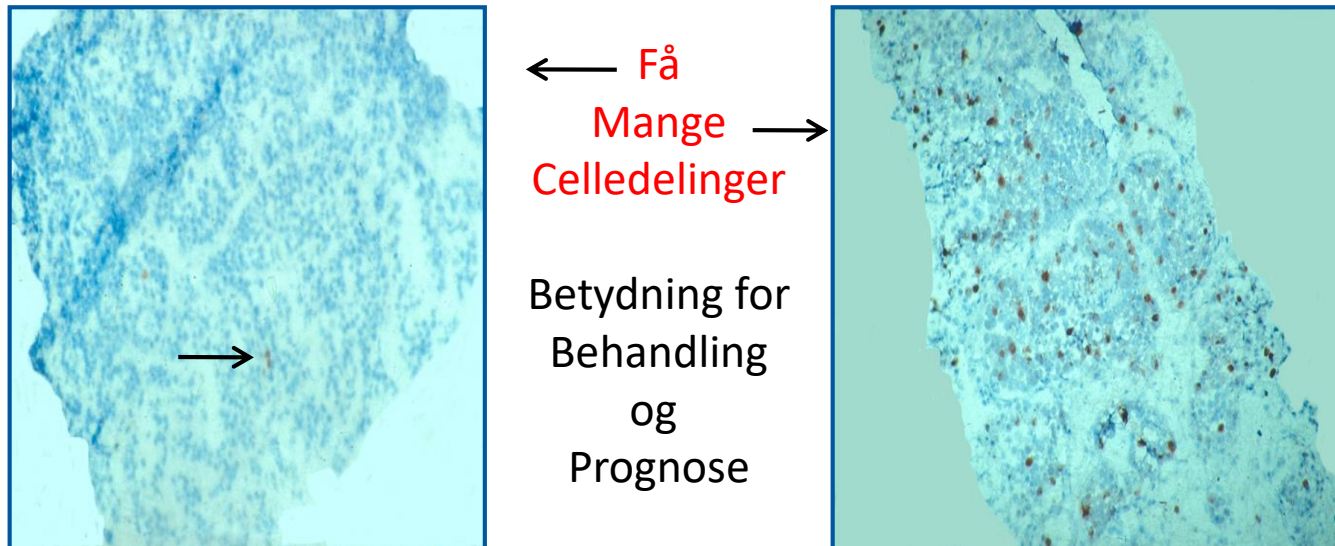
De fleste NET er dog **ondartede**

- 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**)



WHO 2010 klassifikationen

Neuroendokrine neoplasmer

Grade	G1 NET	G2 NET	G3 NEC
Mitose antal	<2	2 – 20	>20
Ki-67 index	≤ 2	3 – 20	>20
			stor- og små-cellede
Fordeling	40% → 30%	40%	20% → 30%
	højt differentierede		højt/lavt differentierede

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

G3 NEC → Onkologisk afd.

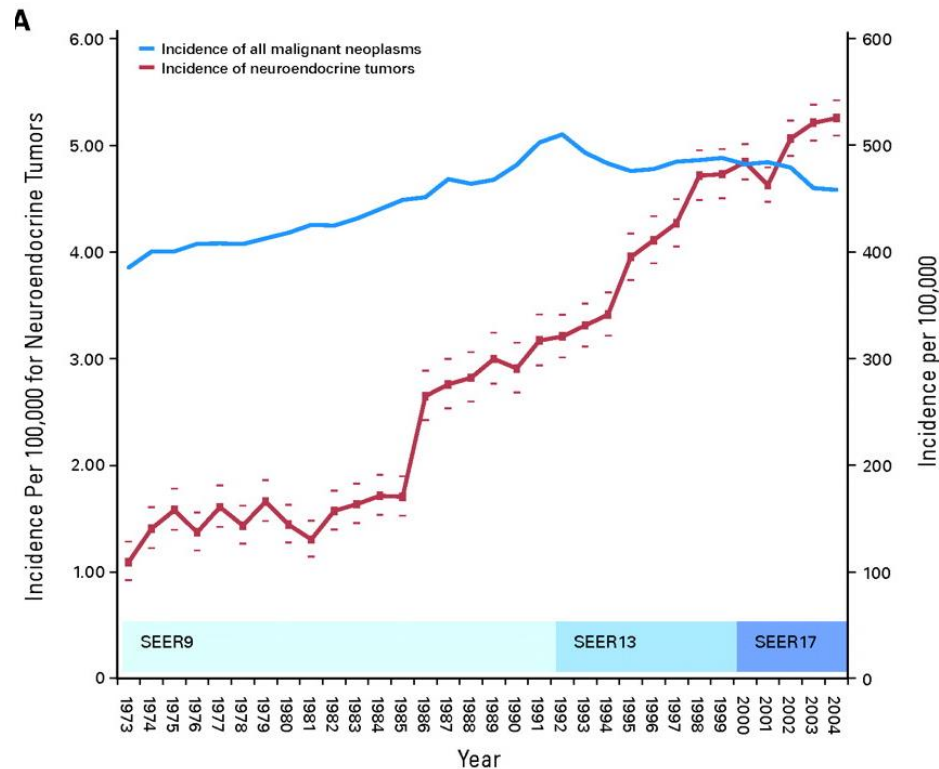
Differentiering: hvor meget tumorcellerne ligner normale celler (højt) eller ej (lavt)

WHO 2017 klassifikationen

Pancreas: NET G3 (højt differentierede) vs. NEC (lavt differentierede)

Hvor hyppige er neuroendokrine tumorer

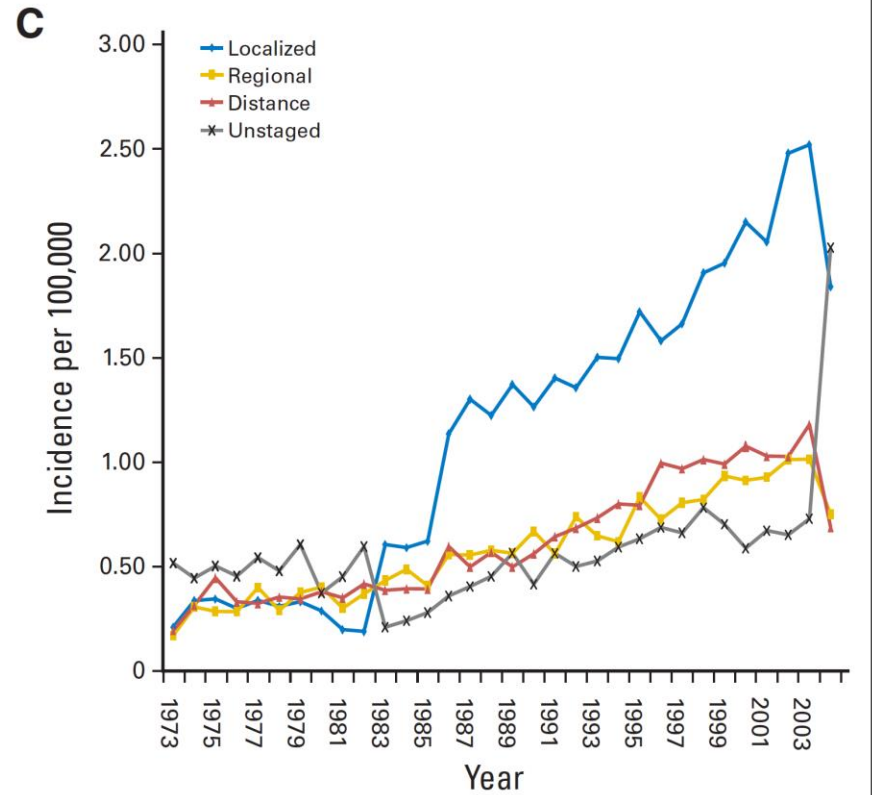
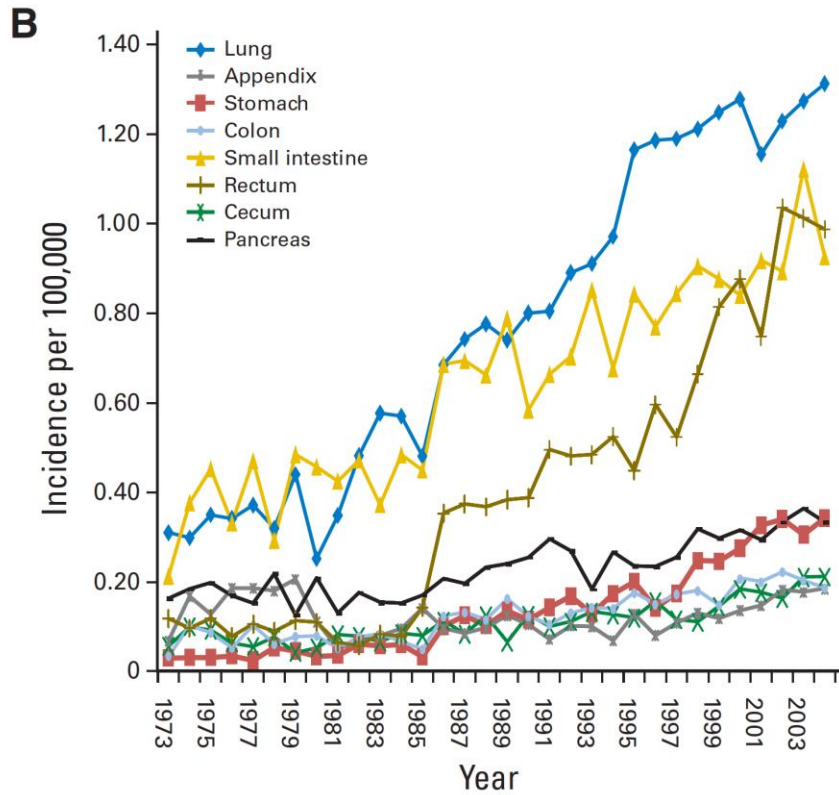
Incidens: antallet af ny tilfælde pr. 100.000 personer pr. år



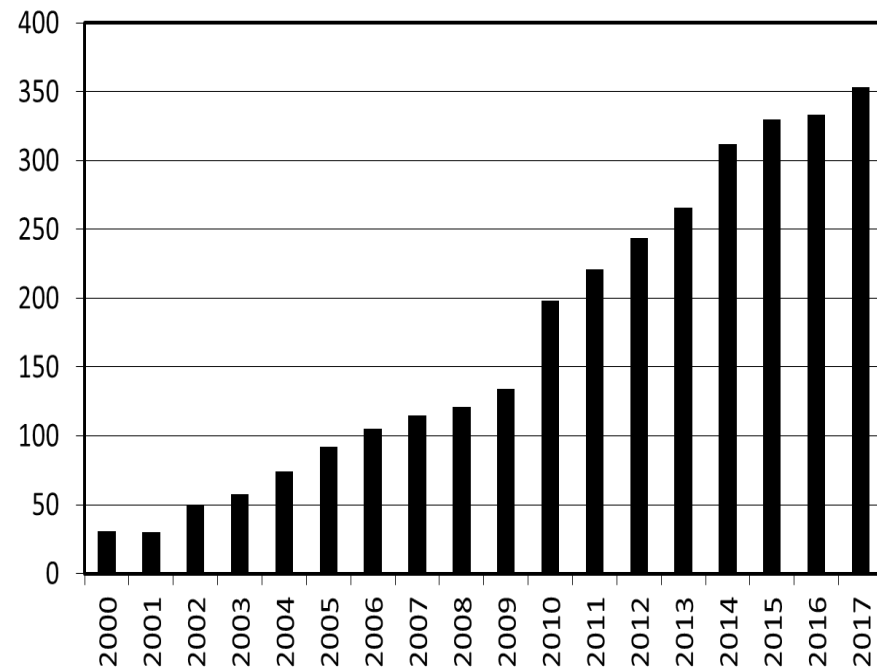
Incidensen fandtes i USA i 2004 til 5.3/100.000 pr år

Dvs. at i Danmark med ca. 5,5 millioner indbyggere i 2004 forekom ca. 300 nye tilfælde

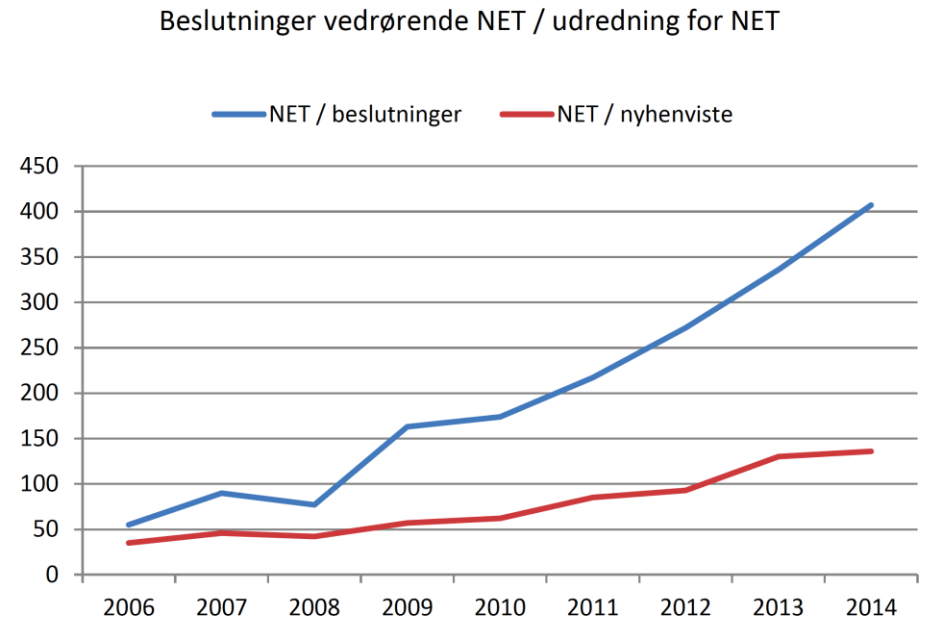
Det gælder alle NET



Nyhenviste NET-Center, Rigshospitalet



Nyhenviste NET-Center, Aarhus



Incidence RH 2017: >10 / 100.000 / year

Hvordan forklares denne kraftige stigning

- Øget opmærksomhed specielt fra **patologer**
- Forbedrede og nye diagnostiske værktøjer (immunhistokemi, tumormarkører i blod, billeddiagnostik)
- Informationsmøder/symposier for læger om NET afholdt sidste 15-20 år
- **Centralisering og specialeplan**
- Information om at henvise til NET-Centre (Sundhedsstyrelsens krav)
- International certificering som **Center of Excellence**

Hvor mange patienter med neuroendokrine tumorer findes

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

I USA 35/100.000

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

Tallet er dog meget højere i dag

NET 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 neuroendokrin tumor, som afklemmer nedre del af tyndtarmen
- operation for anden svulst i bughulen, hvor der samtidig findes neuroendokrin tumor i tyndtarmen
- operation for blindtarmsbetændelse, hvor der findes neuroendokrin tumor 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 neuroendokrin tumor
- patienten diagnosticeres pga. hormon symptomer, forårsaget af det hormon den neuroendokrine tumor danner
- tilfældigt opdaget "plet" på lungen → neuroendokrin tumor

Diagnosen stilles ved den patologiske undersøgelse af vævsprøver

Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Patologi: Specialist med stort kendskab til NET

- Specialfarvninger: **chromogranin-A, synaptofysin, serotonin** tumor specifikke hormoner, **Ki-67 indeks**, andre prognostiske markører.

Biokemiske undersøgelser: Blodprøver og urinprøver

- **Chromogranin-A** i blodet – bedste markør for neuroendokrine tumorer
 - **Chromogranin-A kan være forhøjet af andre årsager end NET !**
- **Tumor specifikke hormoner** i blodet (f.eks. gastrin, insulin)
- Nedbrydningsprodukter fra hormoner i urinen (**u 5-HIAA**) – 5-HIAA i blodprøve

Kryptor
CgA analyse
"ikke på is"

Tests på DNA, RNA, mikro-RNA og protein niveau

Genomiske undersøgelser (NGS): mutations-undersøgelser

- diagnostik, skræddersyet terapi og prognose

Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Billed-diagnostik:

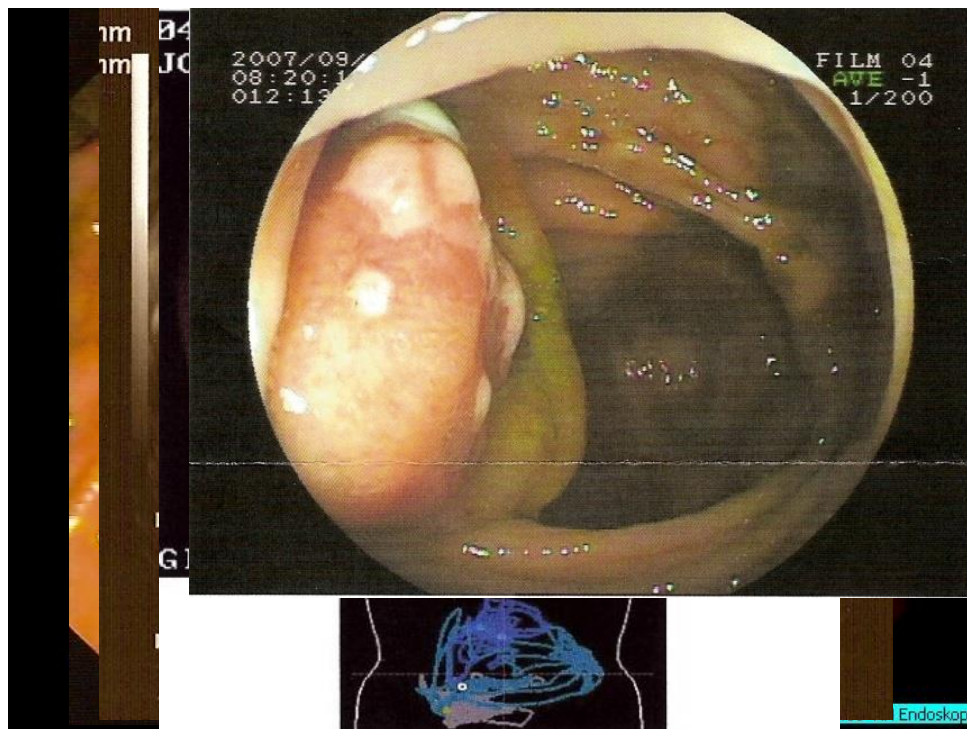
- Hvor er primær svulsten lokaliseret
- Er der spredning (metastaser) til lymfeknuder, lever, lunger, knogler
- Kan svulst og datter svulster fjernes ved operation
- Kan dele af svulst og dattersvulster fjernes ved operation (mindske symptomer)
- Skal vælges en medicinsk behandling

Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Billed-diagnostik:

- **Endoskopi** (kikkertundersøgelse af mave-tarmkanalen) + biopsi
- Ultralyd-scanning + biopsi
- CT-scanning + biopsi
- MR-scanning
- FDG-PET CT-scanning



Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Billed-diagnostik:

- Endoskopi (kikkertundersøgelse af mave-tarmkanalen) + biopsi
- Ultralyd-scanning + biopsi
- **CT-scanning**
- MR-scanning
- FDG-PET CT-scanning

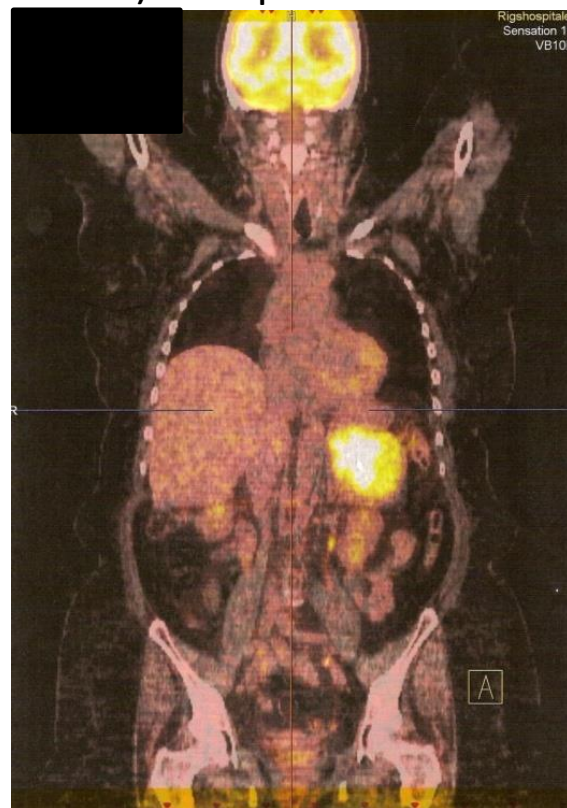


Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Billed-diagnostik:

- Endoskopi (kikkertundersøgelse af mave-tarmkanalen) + biopsi
- Ultralyd-scanning + biopsi
- CT-scanning
- MR-scanning
- **FDG-PET CT-scanning**
 - Prognostisk værdi



Hvordan finder vi patienterne med neuroendokrine tumorer

Hvilke diagnostiske hjælpemidler har vi

Billed-diagnostik:

Specifikke NET billeddiagnostiske metoder

- ^{111}In -octreotide skintigrafi-CT

Tidligere "Arbejds-zebra", anvendes fortsat i udlandet

- **^{68}Ga -DOTATOC PET-CT**

Aktuel "Arbejds-zebra", som anvendes i dag i de fleste NET centre World Wide

- ^{64}Cu -DOTATATE PET-CT (Rigshospitalet's PET-CT)

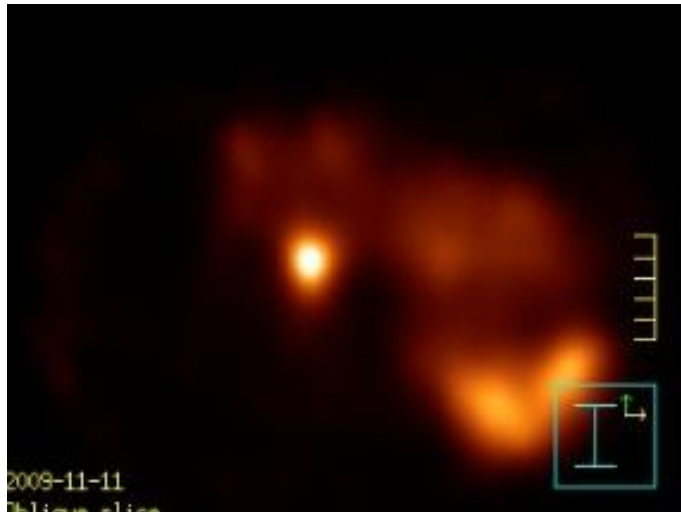
Aktuel "Arbejds-zebra" RH

- Andre PET for NET: F-DOPA-PET, 5-HTP-PET

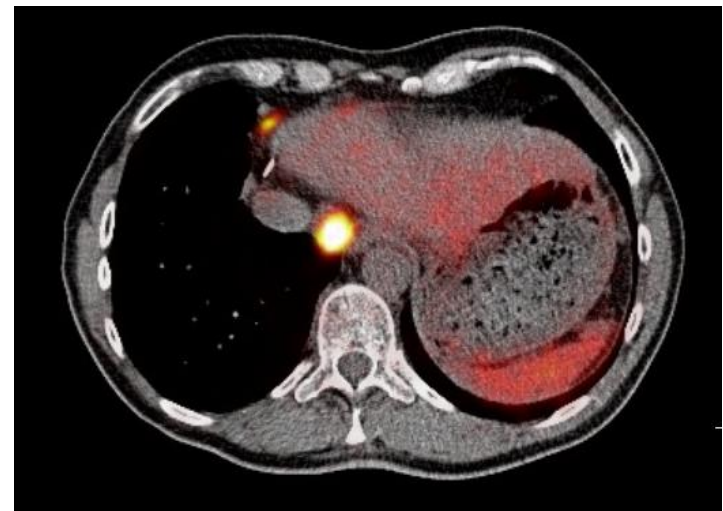
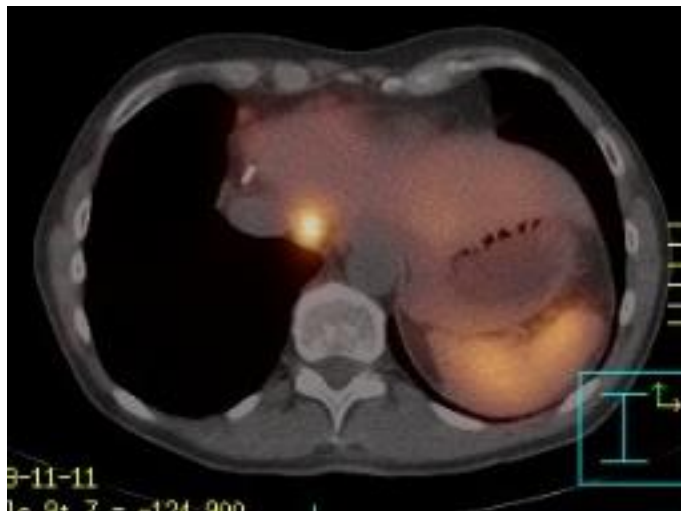
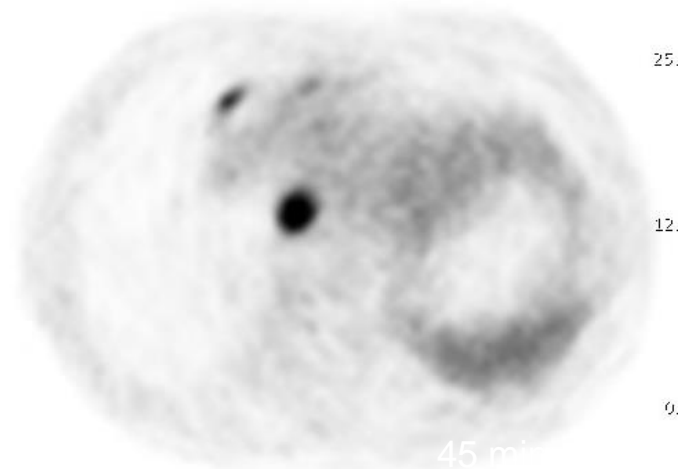
Billed-diagnostik

Lymfeknude metastaser

^{111}In -Octreotide scintigrafi



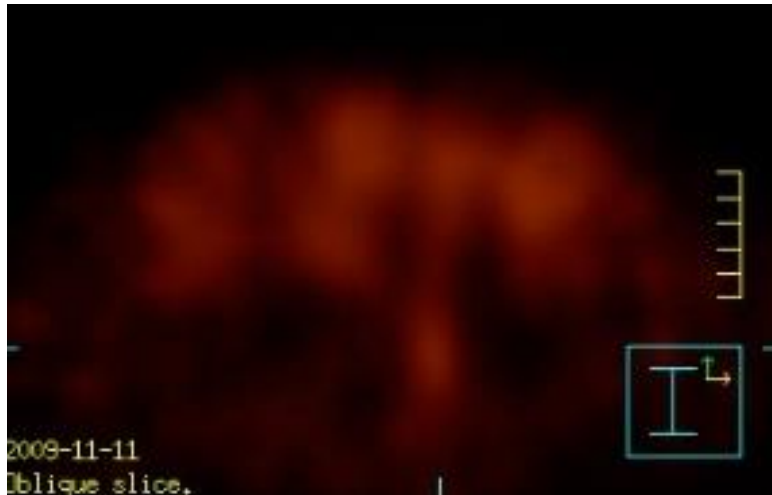
^{64}Cu -DOTATATE PET-CT



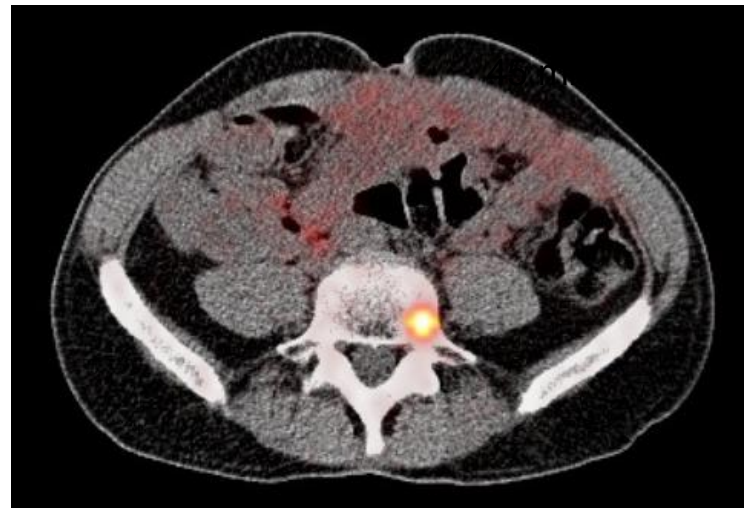
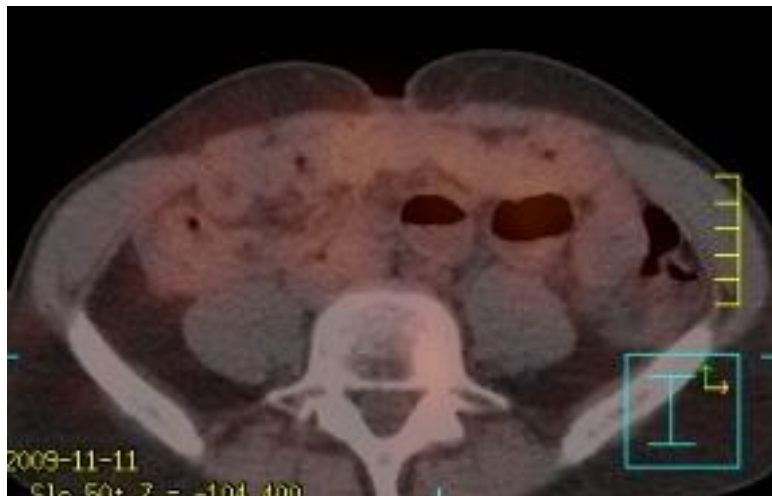
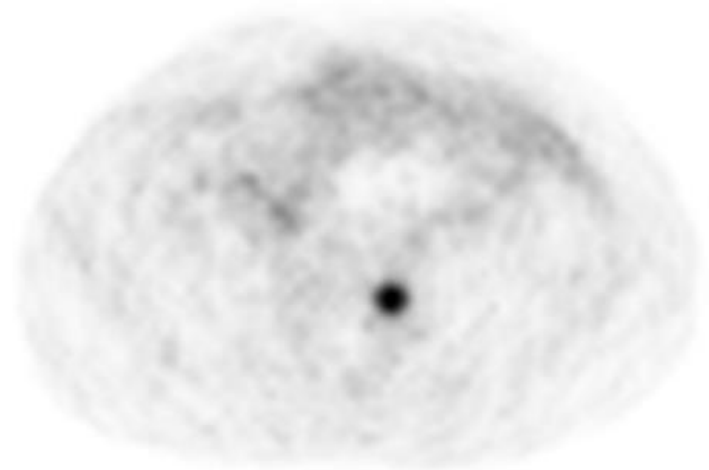
Billed-diagnostik

Knogle metastaser

^{111}In -Octreotide scintigrafi



^{64}Cu -DOTATATE PET-CT



Forbedret billed-diagnostik

^{68}Ga -DOTATOC PET-CT

^{64}Cu -DOTATATE PET-CT

afslører flere tumorer og metastaser end

^{111}In -Octreotide scintigrafi

og

^{64}Cu -DOTATATE PET-CT

afslører flere tumorer og metastaser end

^{68}Ga -DOTATOC PET-CT

Skal ikke tages som udtryk for, at der er kommet flere tumorer eller metastaser

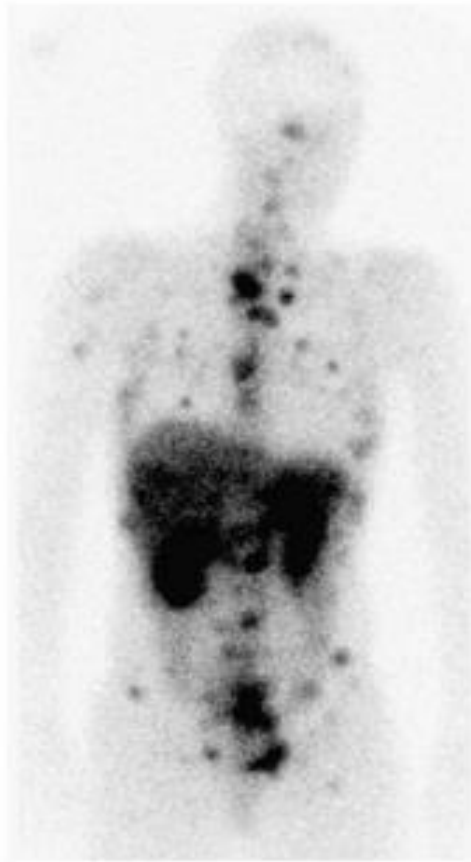
men

vi er blevet bedre til at påvise de allerede tilstedeværende tumorer og metastaser
med bedre diagnostiske metoder

Forbedret billed-diagnostik

Samme patient

Undersøgelser foretaget med få dages mellemrum



^{111}In -DTPA-octreotide



^{64}Cu -DOTATATE

Behandling

Afhænger af

- **Neuroendokrin tumor type**
- **Lokalisation af primær tumor**
- **Spredning af tumor (metastaser)**
- **Celledelingsantal (grad af malignitet – Ki67 index)**
- **Performance status**
- **Livskvalitet**

Alle disse muligheder undersøges før valg af behandling

- Første behandling
- Senere/næste behandling ved tumor recidiv eller progression

Patient-individuelt valg af behandling ("Skræddersyet behandling")

Behandling

Nogle NET typer

skal observeres

de fleste skal behandles

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Telotristate

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgi

NET
Patient

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgisk behandling

- Er første valgs behandling – hvis mulig (metastaser)
- Eneste mulighed for at kurere NET patienten til dato
- Eneste mulighed for at nedbringe tumormængden ved spredt (metastatisk) sygdom – og derved reducere symptomer og tumorvækst
 - Resektion af primær tumor og lymfeknudemetastaser
 - Resektion af levermetastaser

Kirurgisk behandling bør altid overvejes, hvis der ved medicinsk behandling forekommer tumor-reduktion, som gør patienten resektabel.

NET-funktionen på Rigshospitalet

STORT TAK til vores NET patienter for jeres altid gode samarbejde



Forskning

Behandling

Medicinsk behandling

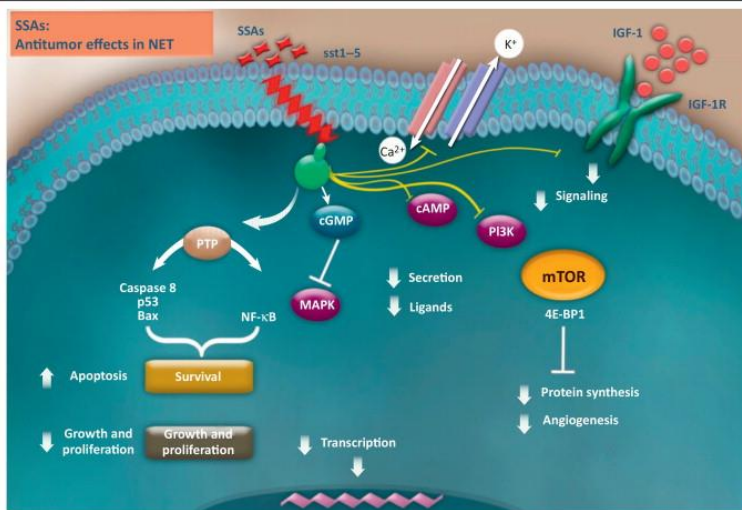
Jeg overgiver ordet til Henning Grønbæk

Kendte og nye behandlinger

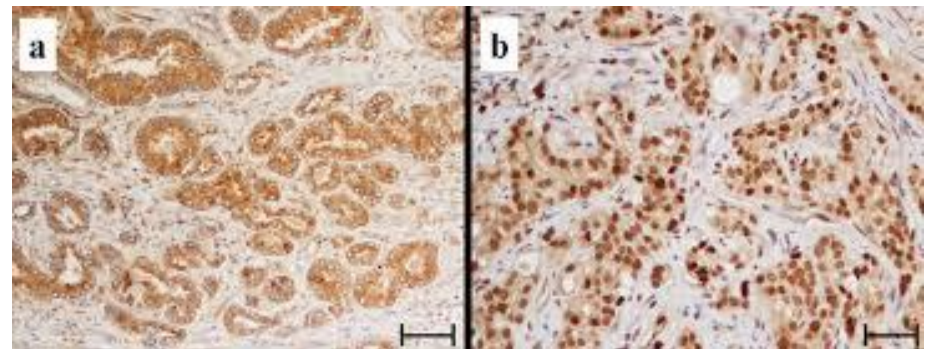
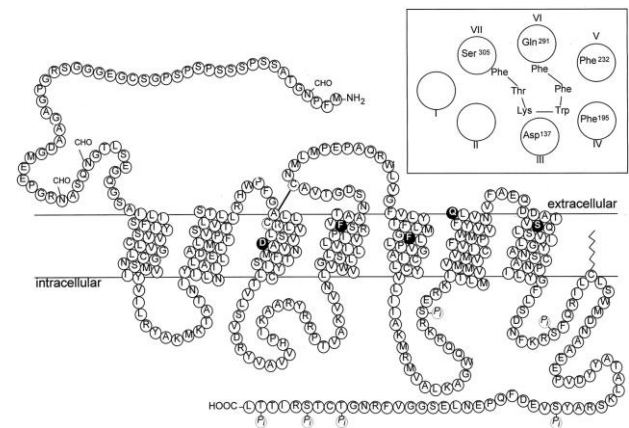
- Somatostatin analoger
 - Ipstyl (Lanreotid) og Sandostatin (Octreotid)
 - (Pasireotid)
- Interferon?
- **Telotristat**
- **Temodal – xeloda**
- **Everolimus** og sunitinib
- Radionuklidbehandling (PRRT), **SIRT**
- Kemoterapi
 - Streptozotocin 5FU
 - Carboplatin, etoposid

NET celler og somatostatin receptorer

Celle vækst
Hormon sekretion



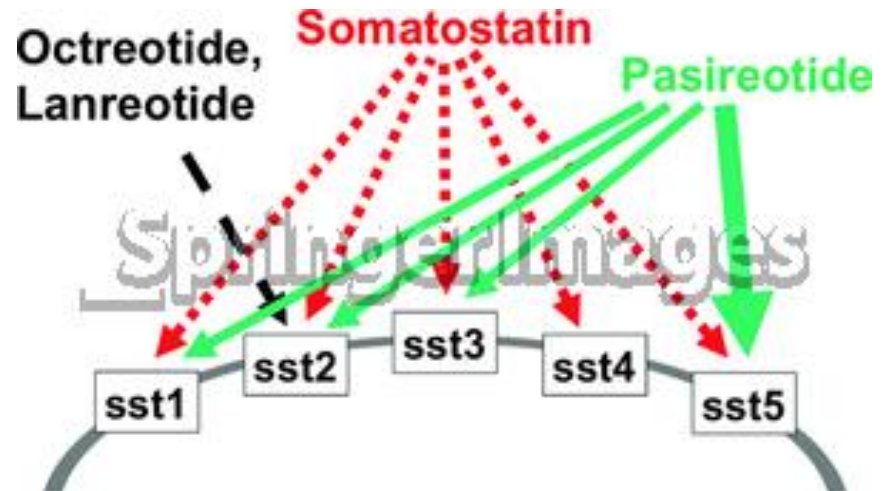
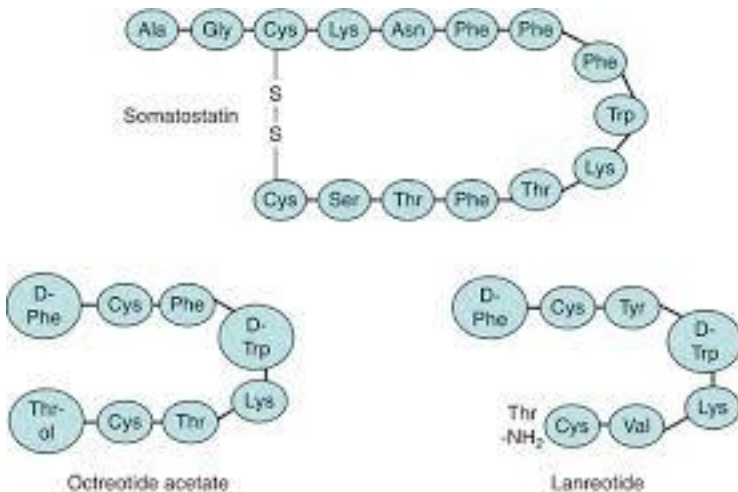
TRENDS in Endocrinology & Metabolism



Somatostatin og analoger:



Kort halveringstid – 2-3 minutter



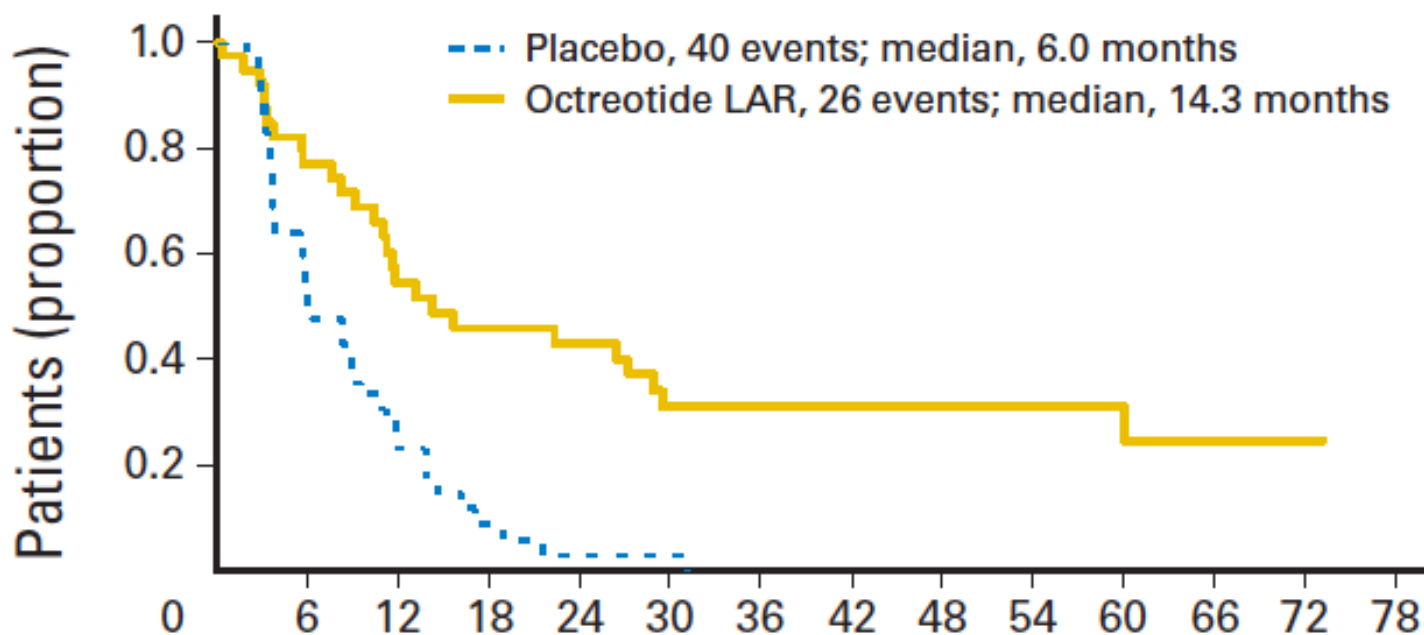
- Octreotid (Novartis), Lanreotid (Ipsen)
- Hæmmer frigivelse af hormoner og peptider
- Hæmmer celledeling

Medicinsk behandling

- ***Somatostatin analoger:***
 - *Sandostatin 100 µg (testdosis) – BRUGER VI IKKE MERE*
 - **Sandostatin LAR 30 mg/4. uge.**
 - **Lanreotid autogel 120 mg/4 uge.**
 - *Bivirkninger: Fedtdiare, Kreon*
 - *mavesmerter, galdesten?*

Sandostatin LAR vs. Placebo

Tyndtarms NET



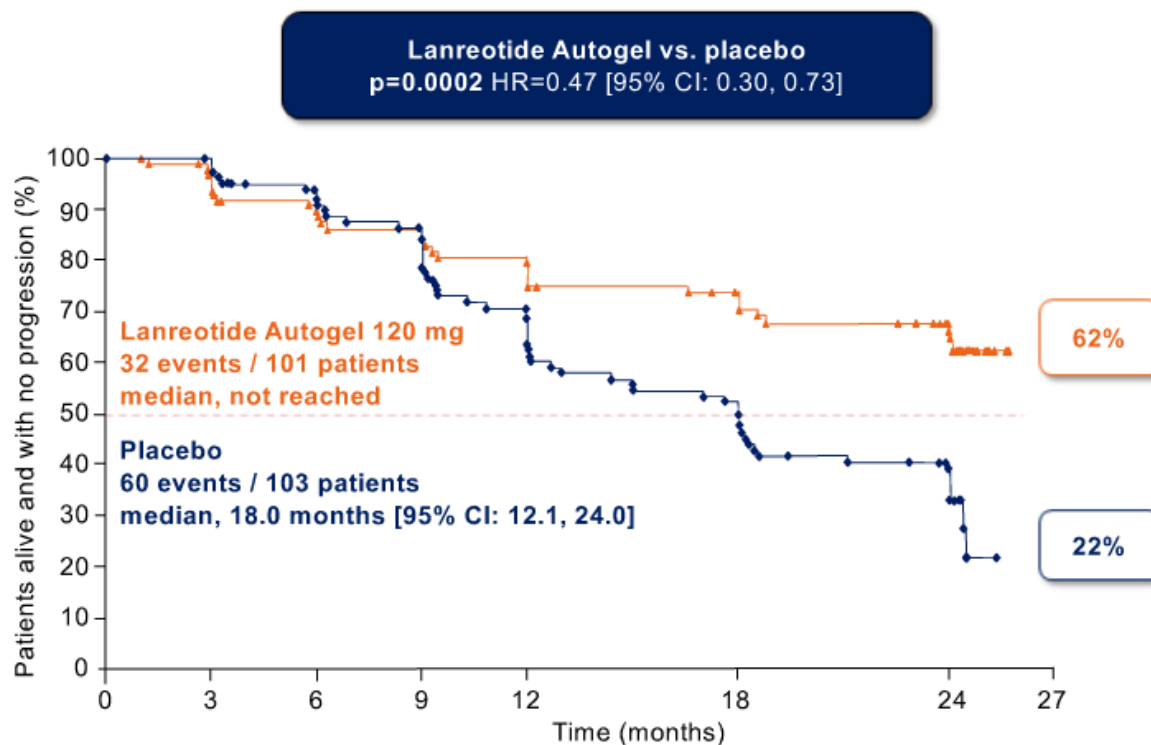
- Stabil sygdom 67% vs. 37% efter 6 måneder

**FØRSTE STUDIE DER VISER EFFEKT AF SOMATOSTATIN
ANALOG BEHANDLING**

Lanreotid autogel 120 mg vs. Placebo

Tarm, bugspytkirtel, G1 og G2 tumorer (Ki67<10%)

Primary endpoint: PFS (ITT population, N=204)



P-value derived from stratified log-rank test; HR derived from Cox proportional hazard model.
HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat.

Interferon NET studier

- Varierende doser og varighed af behandling
- Symptomatisk effekt: 62%
- Biokemisk effekt: 50%
- Tumor effekt:
 - Regression: 10%
 - Stabil sygdom: 65%
 - Progression: 23%

Investigator
Öberg 1983
Öberg 1986
Smith 1987
Doberauer 1987
Hanssen 1989 (± embolisation)
Nobin 1989
Öberg 1989
Mortel 1989
Creutzfeldt 1991
Hanssen 1991 (± embolisation)
Öberg 1991
Doberauer 1991
Basser 1991
Valimaki 1991
Biesma 1992
Veenhoff 1992
Schober 1992
Ahren 1992
Janson 1992 (vs. doxyrubicin)
Joensuu 1992
Schöber 1992
Janson 1993 (INF α /INF γ)
Di Bartholomeo 1993
Bajetta 1993
Jacobsen 1995
Dirix 1996
Stuart 2004 (INF γ)

Progression 5/36 (14%)
Progression: 5/14 (35%)
Progression: 1/13 (8%)
Progression: 1/17 (6%)
Progression: 4/17 (23%)
Progression: 7/36 (19%)
Progression: 21/111 (19%)
Progression: 5/14 (36%)
Progression: 4/8 (50%)
Progression: 2/24 (8%)
Progression: 6/14 (43%)
Progression: 3/12 (25%)
Progression: 5/14 (36%)
Progression: 4/25 (16%)
Progression: 4/25 (16%)
Progression: 1/15 (7%)
Progression: 15/25 (31%)

First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas

Temodal
Xeloda

Jonathan R. Strosberg, MD¹; Robert L. Fine, MD²; Junsung Choi, MD¹; Aejaz Nasir, MD³; Domenico Coppola, MD³; Dung-Tsa Chen, PhD⁴; James Helm, MD¹; and Larry Kvols, MD¹

Tablet:

Capecitabine, 750 mg/m² x 2 dgl (dag 1-14)

Temozolomide 200 mg/m² x 1 dgl. (dag 10-14)

Hver 28. dag

Kvalmestillende medicin

30 patienter

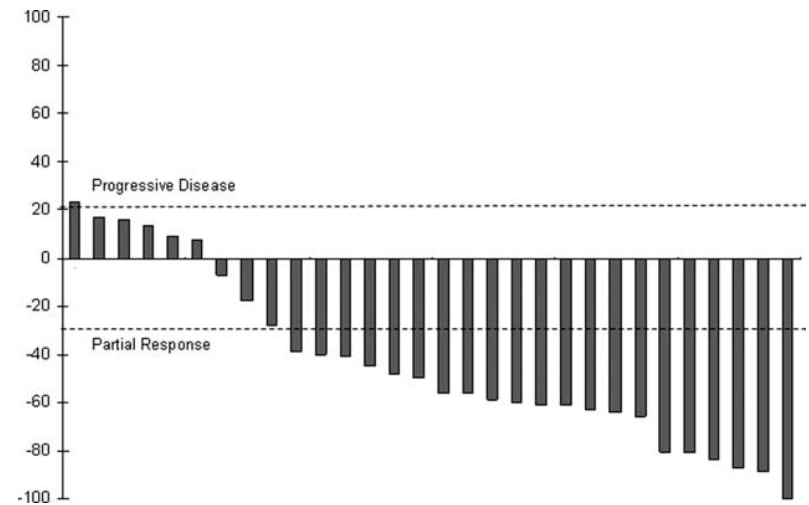
21 (70%) tumor effekt

Progressions-fri overlevelse 18 mdr.

2-års overlevelse: 92%

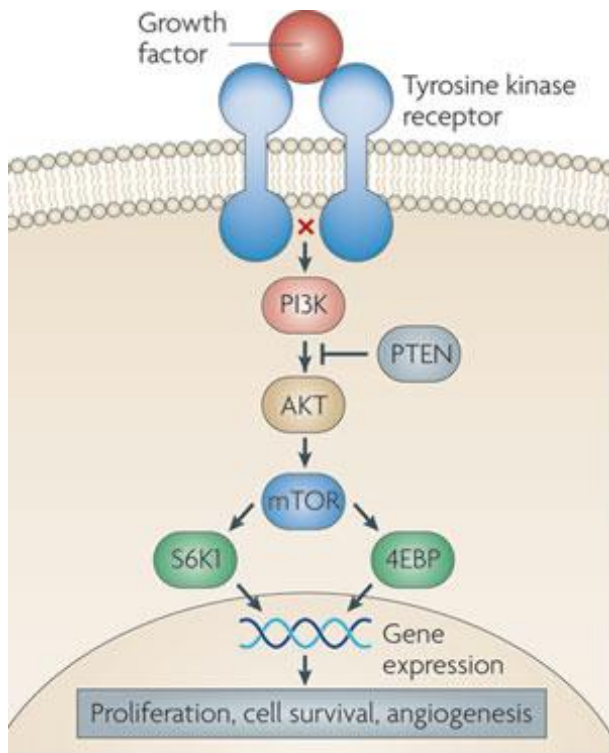
4 patienter (12%) grad 3/4

bivirkninger



"Målrettet" behandling

Everolimus



Sunitinib

Sutent/Sunitinib Inhibits Multiple Targets

Inhibits multiple signals

The diagram shows Sunitinib (SUTENT) inhibiting multiple tyrosine kinase receptors. The receptors are represented by orange and green structures. The list of targets includes:

- VEGFR-1
- VEGFR-2
- VEGFR-3
- PDGFR- α
- PDGFR- β
- RET
- KIT
- FLT-3

The diagram shows Sunitinib (SUTENT) inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis. The top part shows SUTENT binding to PDGFR- α and VEGFR-1, -2, -3. The bottom part shows a tumor cell and its associated blood vessels, with SUTENT inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis.

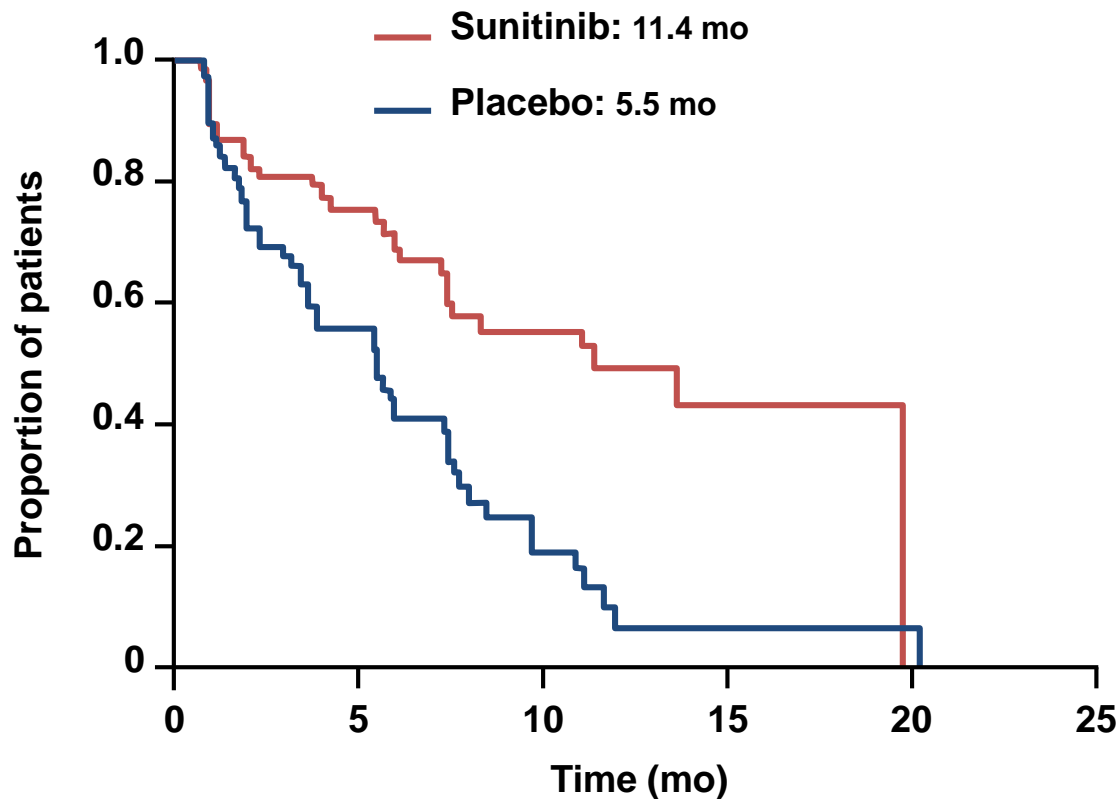
INHIBITS TUMOR CELL PROLIFERATION

INHIBITS ANGIOGENESIS

Sunitinib til pancreas NET - 2011

Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D.,



Number at risk

Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0

Everolimus til pancreas NET - 2011

Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

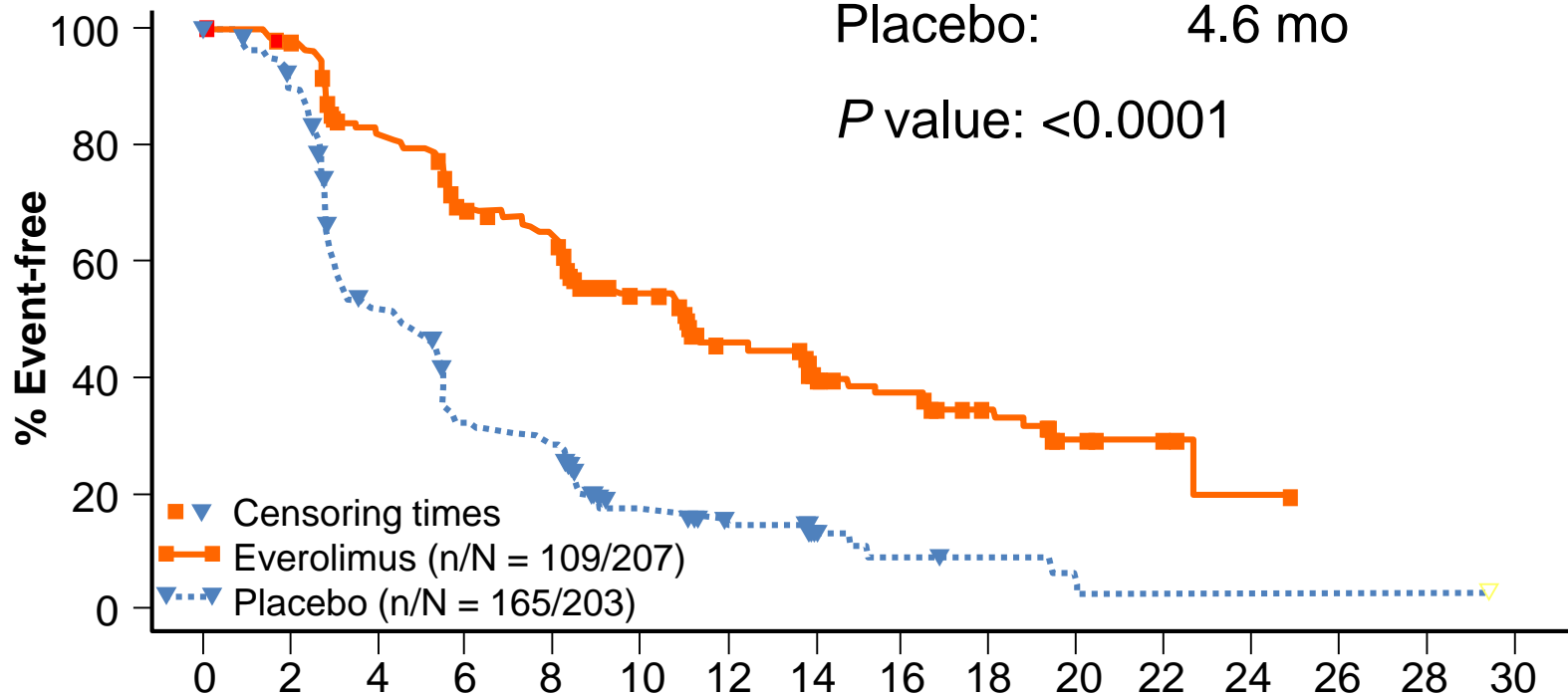
James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D.,
Catherine Lombard Bohas, M.D., Edward M. Wolin, M.D.,

Progressionsfri overlevelse

Everolimus: 11.0 mo

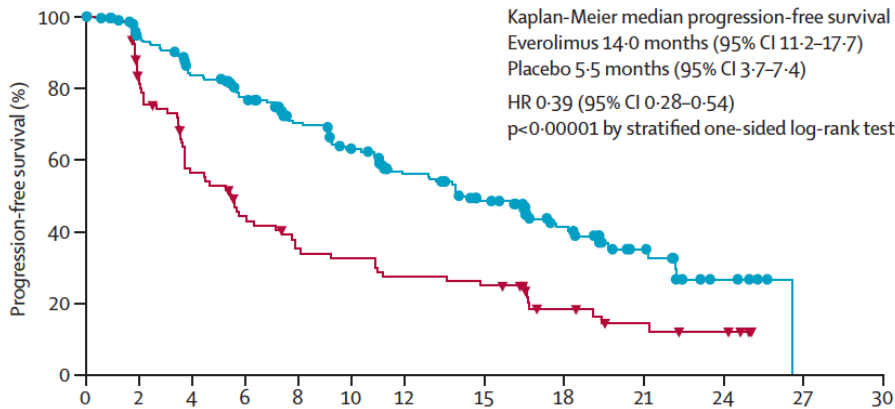
Placebo: 4.6 mo

P value: <0.0001

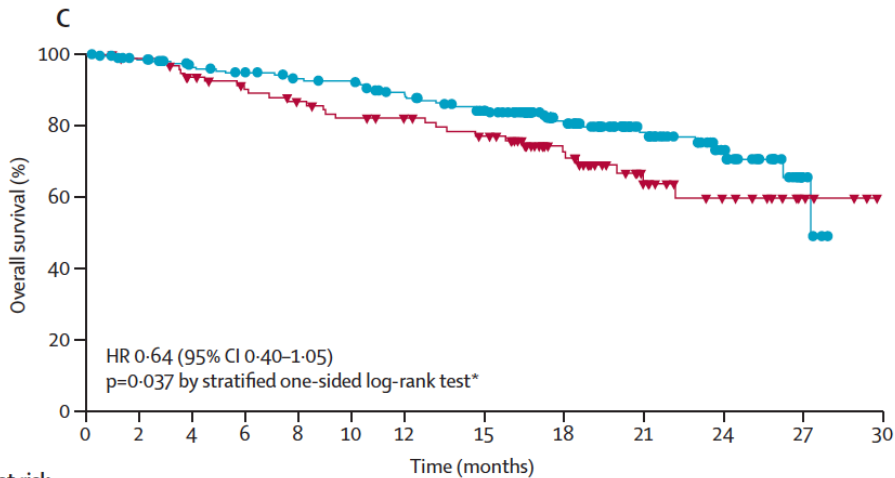


Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

James C Yao, Nicola Fazio, Simron Singh, Roberto Buzzoni, Carlo Carnaghi, Edward Wolin, Jiri Tomasek, Markus Raderer, Harald Lahner, Maurizio Voi, Lida Bubuteishvili Pacaud, Nicolas Rouyrre, Carolin Sachs, Juan W Valle, Gianfranco Delle Fave, Eric Van Cutsem, Margot Tesselar, Yasuhiro Shimada, Do-Youn Oh, Jonathan Strosberg, Matthew H Kulke, Marianne E Pavel, for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group*



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	171	148	132	108	93	75	59	33	15	5	0	0	
Placebo	97	70	47	35	27	25	21	19	10	6	4	0	0	



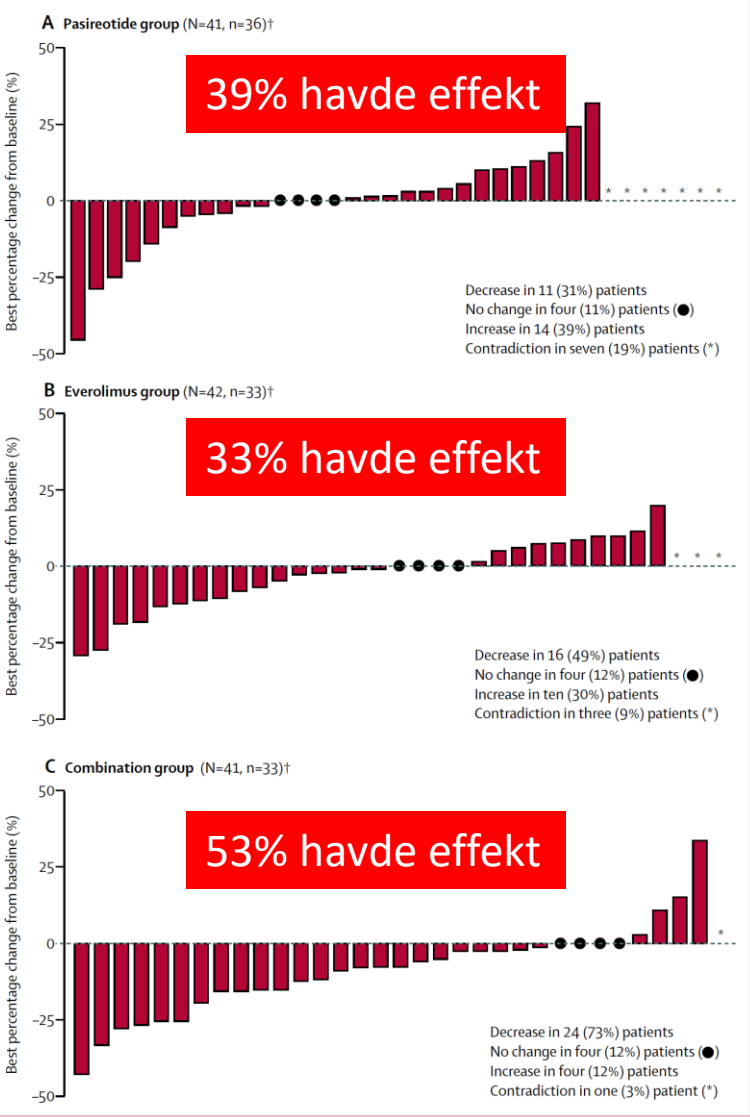
Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	195	184	179	172	170	158	143	100	59	31	5	0	
Placebo	97	94	86	80	75	70	67	61	42	21	13	5	0	

Ingen eller sparsom effekt ved tyndtarms NET

Men god til lunge NET

Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial

tine Do Cao, Hervé Léna, Alfredo Berruti, Vincenzo Damiano, Rohé, Vincenzo Minotti, Marcello Tiseo, Javier De Castro, Eric Baudin



Bivirkninger kombinationsbehandling

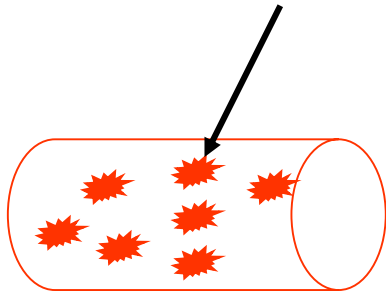
- Sukkersyge 66%
- Diare 46%
- Træthed 20%

Radionuklid behandling

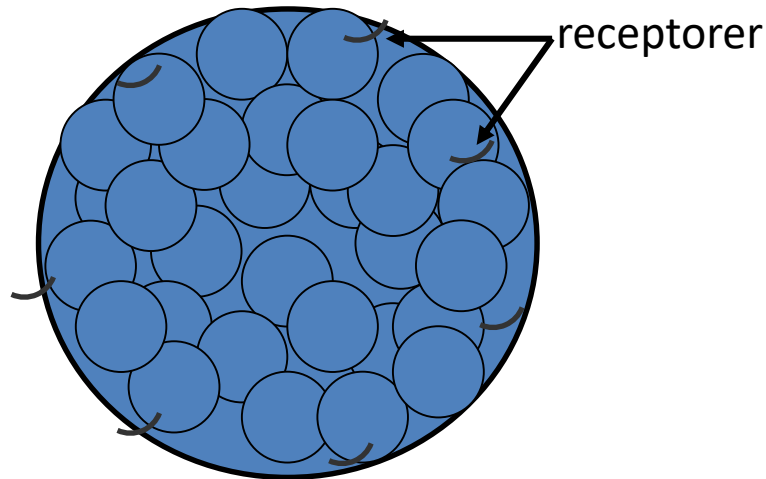
Yttrium-Dotatoc, Lutetium-Dotanoc

”Crossfire-effect”

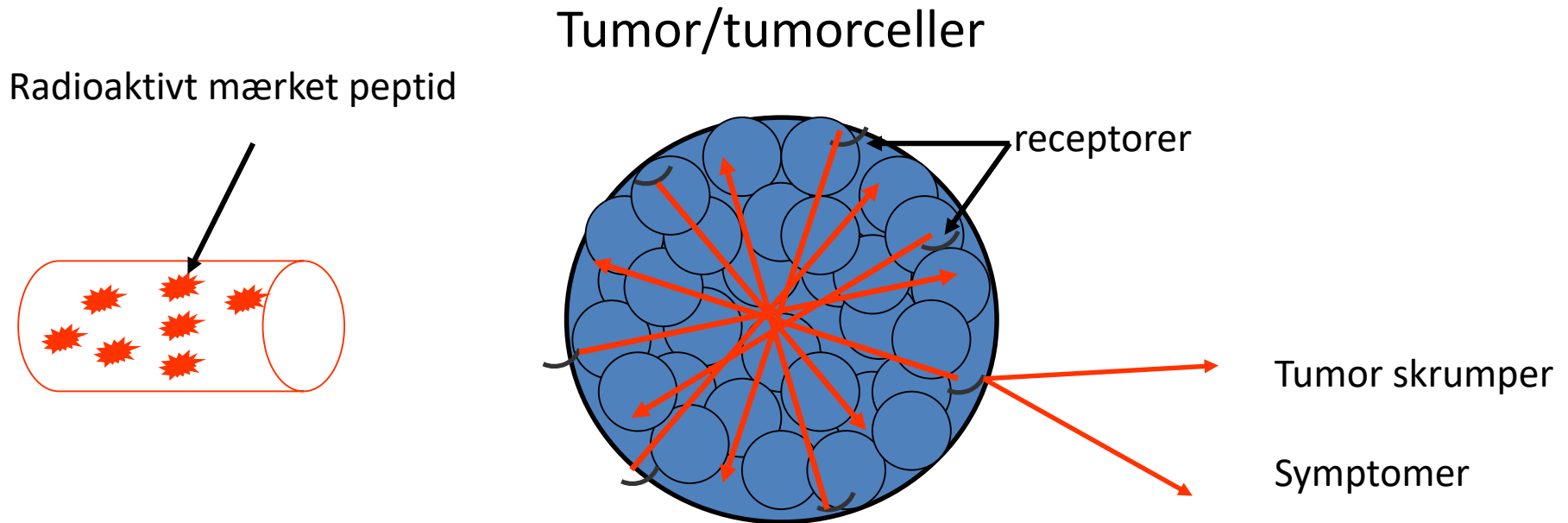
Radioaktivt mærket peptid



Tumor/tumorceller



”Crossfire-effect”



Progressiv sygdom før radionucleid behandling: 35-100%

- Komplet respons: <3%
- Partiel respons: 15%
- Stabil sygdom: 65%
- Progressiv sygdom: 20%

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

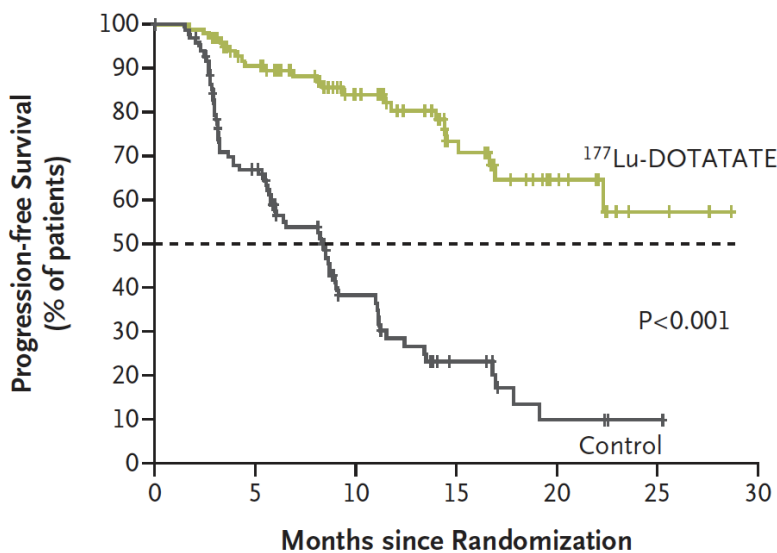
J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra,

Der er begrænsning på antal behandlinger

Stråledosis til

- Nyrer
- Knoglemarv

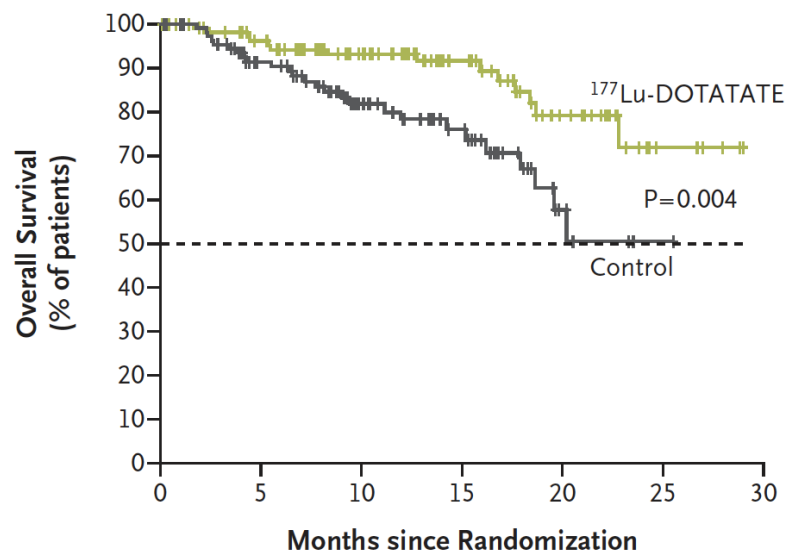
A Progression-free Survival



No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

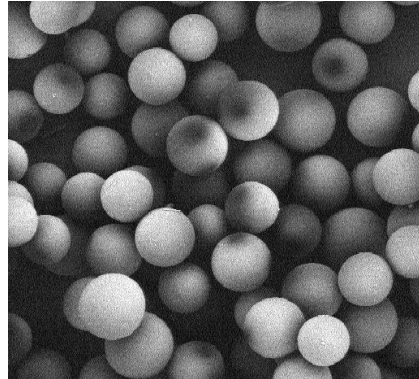
B Overall Survival (Interim Analysis)



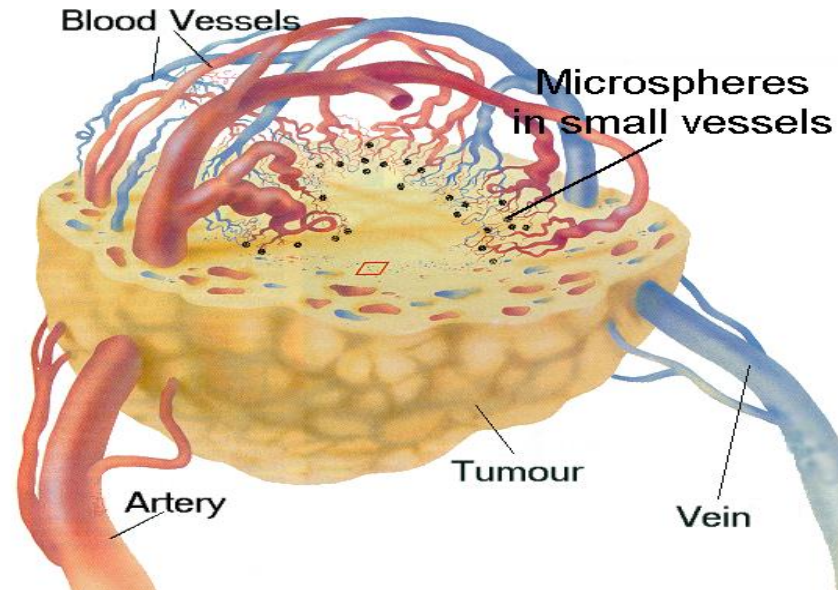
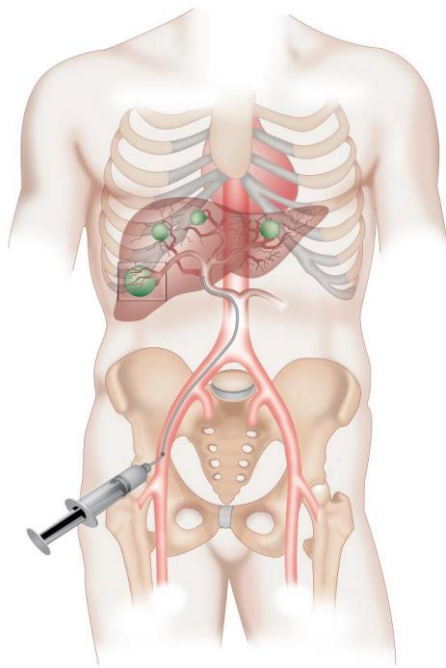
No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Selektiv Intern Radio-Terapi (SIRT) Aarhus Universitetshospital



Yttrium – beta stråler
Bundet til resin eller microglasperler



Kemoterapi

Streptozotocin 5FU

- Neuroendokrine karcinomer
- G2 tumorer
- Ki67 indeks 10-20%

Carboplatin, etoposid

- Neuroendokrine karcinomer
- G3 tumorer
- Ki67 > 20%

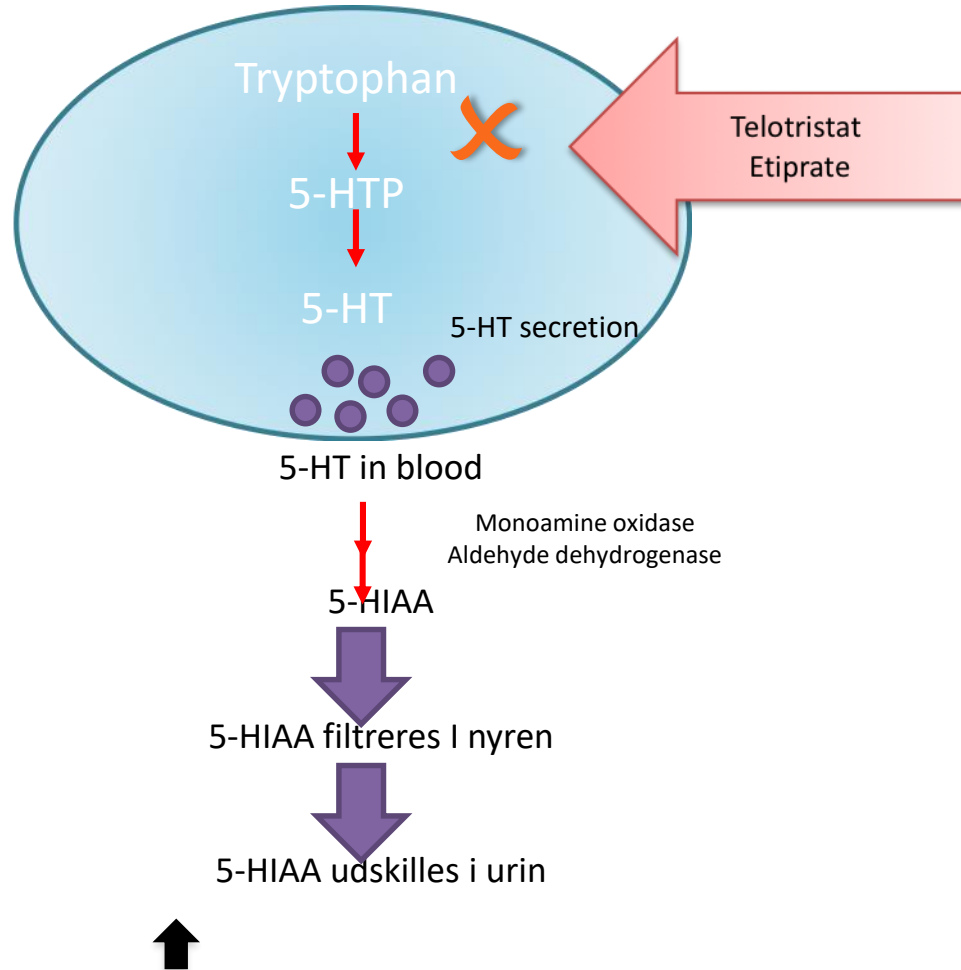
Behandling af carcinoid syndrom flushing og diare

- Somatostatin analoger – super god effekt >85%
- Interferon – god effekt, bivirkninger, 65%
- PRRT og SIRT – god effekt, tumorbyrde
- Embolisering – god effekt, tumorbyrde
- Kirurgi – god effekt, tumorbyrde
- **TELOTRISTAT**

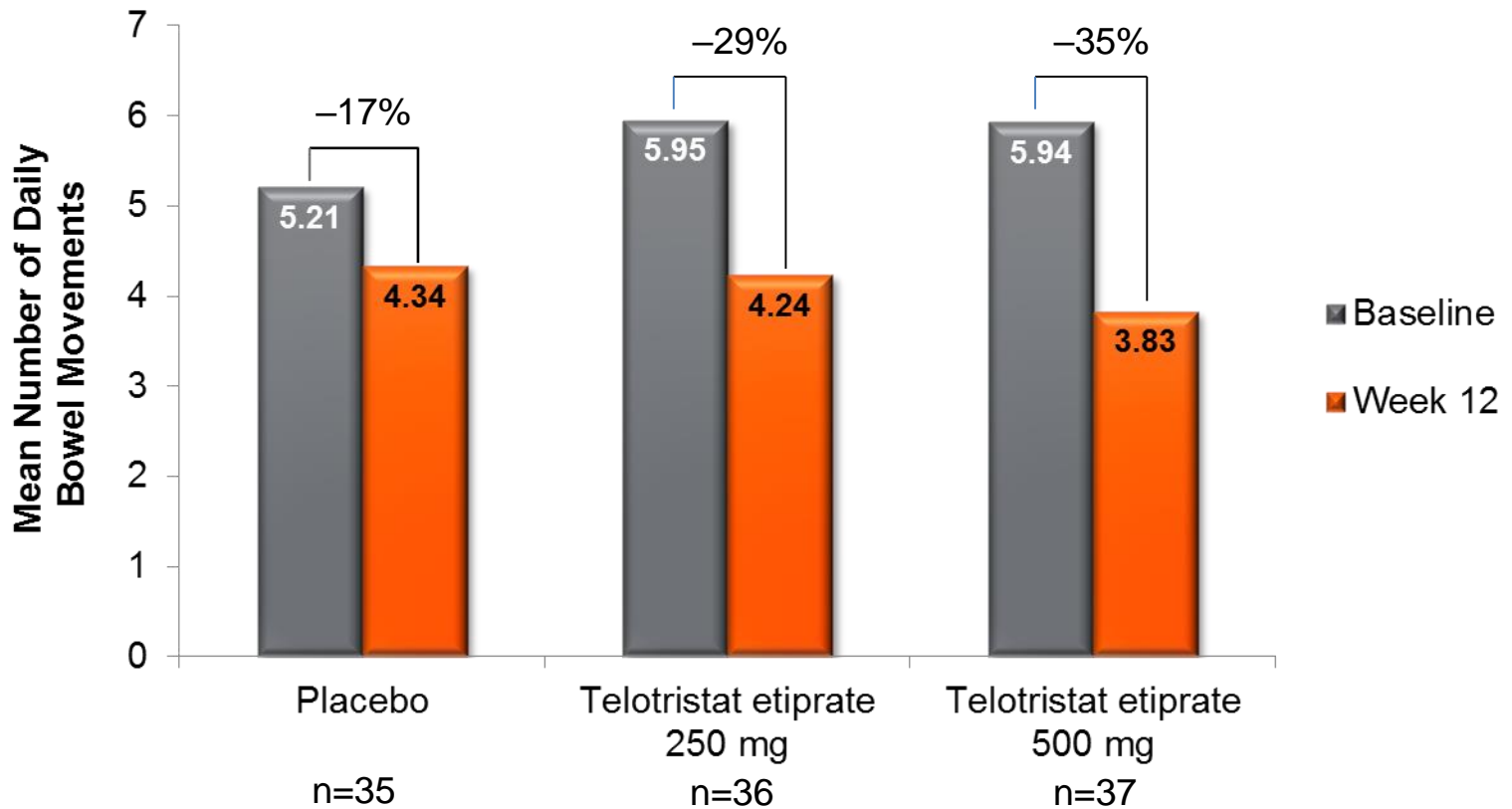
Telotristat Etiprate

Hæmmer serotonin produktionen

Serotonin produktion in NET celler



Reduktion i antal afføringer fra start til uge 12



Telotristat

- Effekt?
 - Bivirkninger?
 - Pris?
- Fra 6 til 4 afføringer/dag
 - Ingen effekt på flushing
 - Depression pga serotonin?
 - 6500/måned
 - Anvendes – vurderer effekt efter 4uger

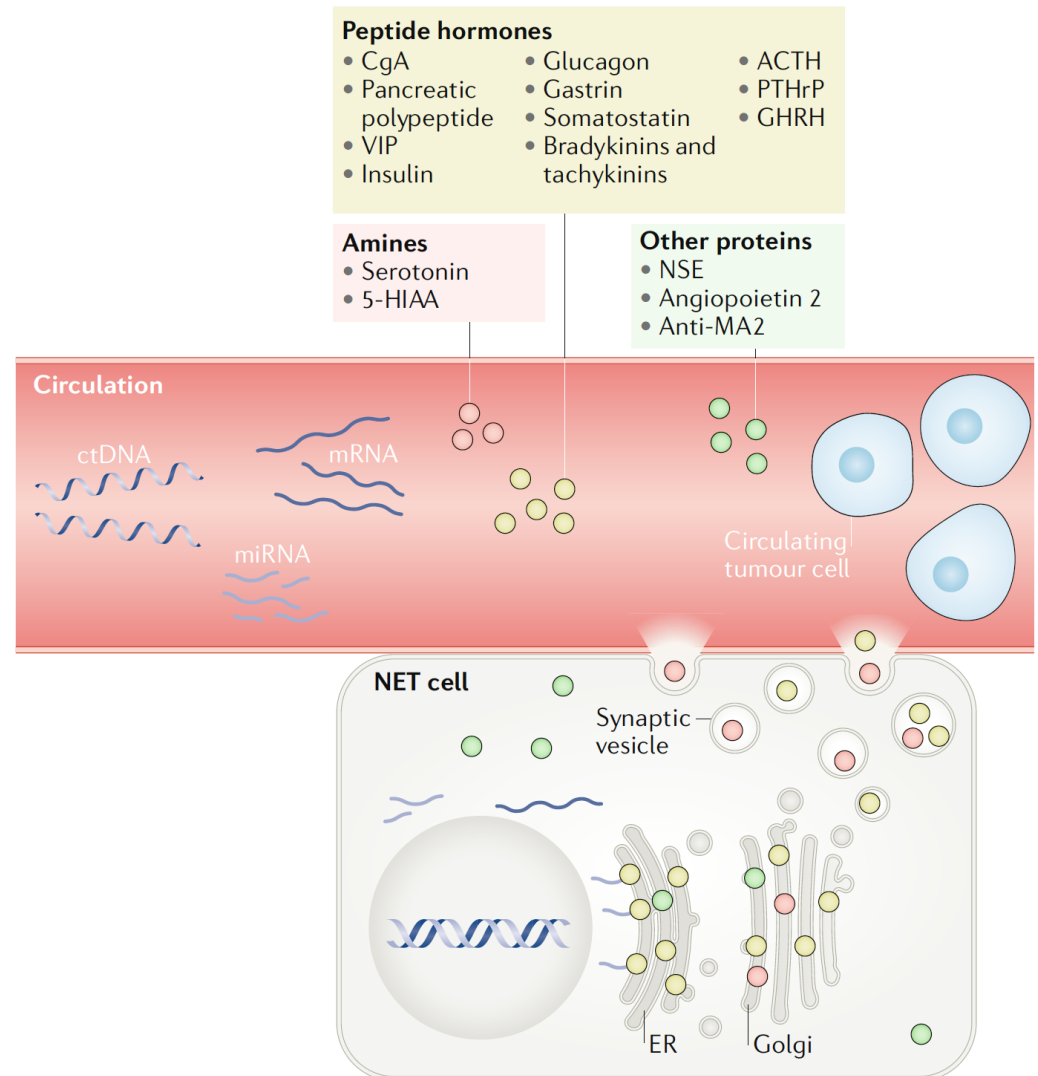
PAUSE

Nye markører for NET

Nye kirurgiske teknikker

Nye markører for NET

- Kromogranin A
- Explain studiet
- NET test



Kromogranin A

- **Chromogranin-A** i blodet – bedste markør for NET
 - Forhøjet i neuroendokrine tumorer
 - Niveauet har relation til tumor mængden og prognose
 - Ændringer har relation til tumorvækst og behandlingseffekt
 - En pludselig forhøjelse over normal niveau kan være tegn på recidiv
 - **Mindst 2 målinger er nødvendige**
-
- **Chromogranin-A kan være forhøjet af andre årsager end NET !**
 - Svær lever og nyresygdom
 - Syrehæmmende medicin (PPI)

Hvordan måles kromogranin A

- Rigshospital har eget assay – det bedste
 - Alle Riget patienter
 - Alle Region Midt og Nord
 - Kryptor – region Sjælland også godt

Rigshospital analyse
Isvand, fryses inden 30 min.

Forsendelse: Afpippeteret og
frosset, må ikke være optøet
ved ankomsten

Kryptor
CgA analyse
“ikke på is”

A Comparison of Three Chromogranin A Assays in Patients with Neuroendocrine Tumours

Lise Brehm Hoej¹, Tina Parkner², Cindy Soendersoe Knudsen², Henning Gronbaek¹

		Present tumour	No present tumour
RH RIA assay (cut-off <130 pmol/L)	Elevated CgA	32	7
	Normal CgA	1	2
NEOLISA/EURIA (cut-off <3 and <6 nmol/L, respectively)	Elevated CgA	26	3
	Normal CgA	7	6

RH RIA test havde sensitivitet 97% - evne til finde sandt syge

NEOLISA og EURIA test sensitivitet 79%

Patienter med lever metastaser havde markant højere CgA ved alle tests

Kun RH RIA testen kunne skelne mellem patienter med lever metastaser og lymfeknude metastaser

Kromogranin A

- Meta-analyse 13 studier der sammenligner NET patienter med raske kontroller
- Sensitivity 73%
- Specificity 95%
- Receiver- operating characteristic (ROC) area under the curve (AUROC) 0.90

- Det er altså en god test

Explain studiet

- Nordisk multicenter studie
 - Tyndtarms NET
 - Bugspytkirtel
- Tester 92 forskellige blod markører + kromogranin A
 - Svag sammenhæng mellem CgA, U5-HIAA, Ki67 index og tumor byrde
 - Vi fandt ingen gode nye markører for tumor byrde

Explain studiet

- Multi-biomarkør analyse for NET metastaser
- 136 patienter og 136 kontrol personer
 - Sensitivitet 0.88
 - Specificitet 0.97
 - AUROC 0.97
- Hos 31 patienter med normal CgA havde testen diagnostisk
 - specificitet 0.92
 - sensitivity 1.00
 - AUROC 0.95

NET Test

- 51 forskellige NET RNA i en blodprøve
- Hemmelig algoritme
 - 206 patienter
- NETest har en AUROC 0.95–0.98 i første studie med 206 patienter med NET i tyndtarm og bugspytkirtel
- 2 grupper
 - sensitivity and specificity >90%
 - AUROC 0.96
- **Kun i USA, pris ukendt, gerne undersøgt i DK**

Cirkulerende tumor celler

- Circulating tumour celler fandtes kun hos 43% af patienter med tyndtarms NET og 21% hos patienter med NET i bugspytkirtlen
- Hos 175 patienter med lunge NET eller NET i tyndtarm og bugspytkirtel fandtes det hos 49%
- Aarhus undersøger cirkulerende tumor DNA og tumor celler aktuelt

Kirurgisk behandling

Behandling

Kirurgisk behandling

Resektion af primær tumor og lymfeknudemetastaser

- Åben kirurgi vs. kikkert kirurgi

Kikkert kirurgi anvendes i stigende omfang ved

- NET I tynd- og tyktarm
- NET I bugspytskirtlens hale

Hvad er bedst – radikalitet; perioperativt forløb ? – for og imod

- ikke fastlagt i “lodtræknings-studier

Behandling

Kirurgisk behandling

Resektion af levermetastaser

- Kurativ hensigt
- Nedbringelse af tumor byrde (debulking) ved symptomer

Parenkym sparende resektioner for at bevare levervæv

- Hemihepatektomi (fjerner den ene lever lap)
- Segment resektion(er) – leveren har 8 segmenter
- Kile resektion (Cherry picking) – fjernelse af de enkelte metastaser
- 2. Stadie resektioner (en leverlap af gangen)
- Kombineres med intraoperativ radio-frequens ablation

Percutan UL-vejledt ablation

Kan anvendes ved behandling (microbølge eller radio-frequens ablation) af levermetastaser , hvor kirurgi ikke findes indiceret

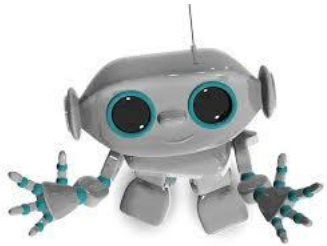
Skal man fjerne primær tumor?

- **Fjernelse af primær tyndtarms tumor ved spredt sygdom (metastaser)**
- Ved tegn på tarmslyng sfa. primær tumor (intermitterende turvise mavesmerter)
- Forbedret overlevelse ved resektion af primær tumor
 - retrospektive studier – BIAS – de “bedste” patienter opereres

Første gode studie 2017

- 2 grupper
 - Tidlig profylaktisk operation
 - Senere opereration
 - propensity score matching
- Median overlevelse 7.9 vs. 7.6 år
- 30 dages mortalitet ens (0%) og morbiditet (2.2 vs. 1.1%)
- Hospitals længe ens
- Flere reoperationer v tidlig kirurgi (14% vs. 3%)

Robot kirurgi - da Vinci robotten



Kan den hackes og styres af andre?



Robot kirurgi - da Vinci robotten



- Aarhus Universitetshospital opererer hvert år >60 patienter med endetarmskræft med robotkirurgi.
- Center of Excellence inden for tarmkræft robotkirurgi

Er robot kirurgi bedre til NET?

- Ingen randomiserede studier
- Mindre blødning
- Kortere indlæggelse
- Længere operations tid
- Dyrt aparatur - læger skal uddannes
- Men formentlig større udbredning i fremtiden



TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN!

Tid til spørgsmål

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

NET
Patient

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

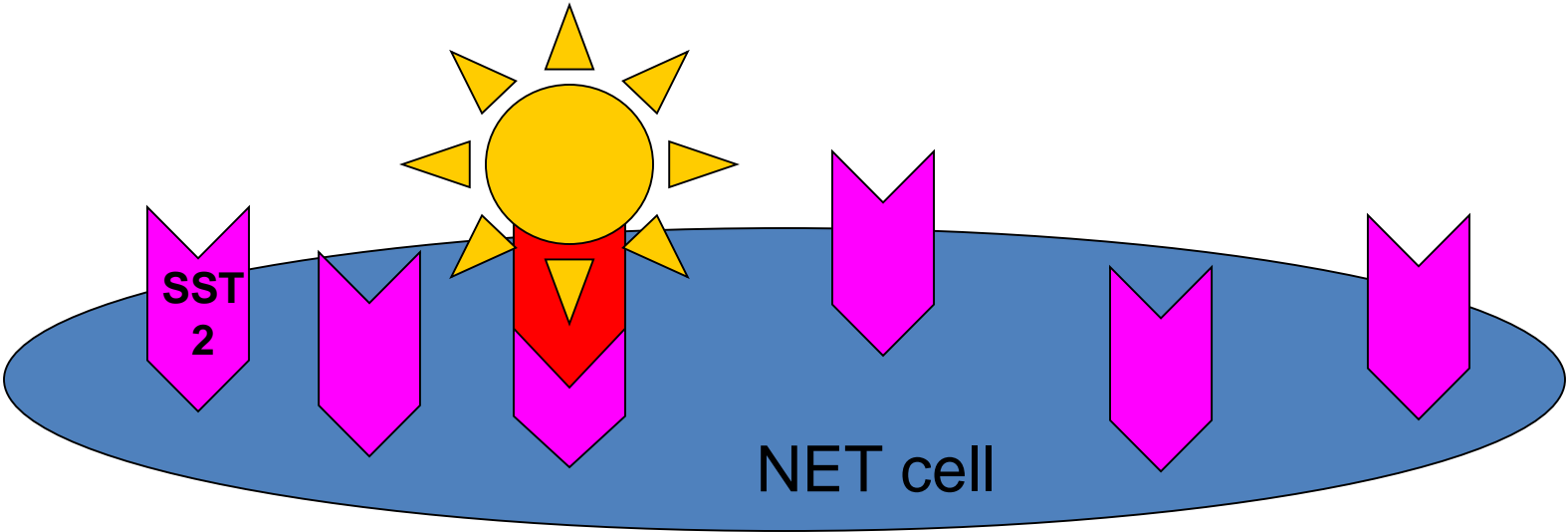
Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Radionuclid handling - PRRT



Behandling

Radionuclid behandling - PRRT

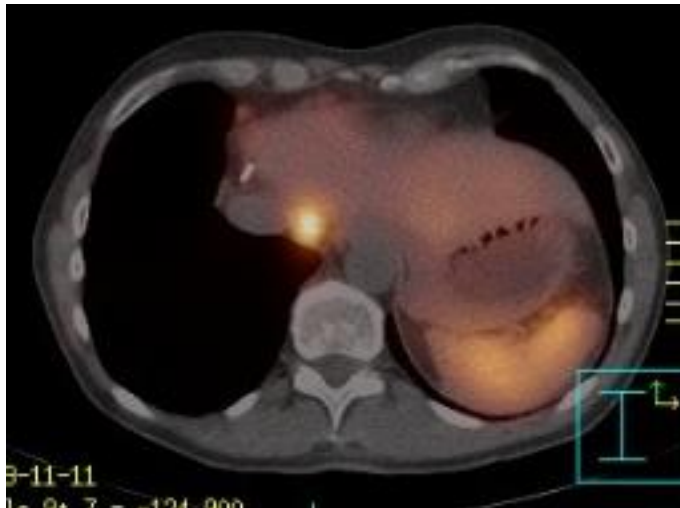
Anti-tumoral effekt

Lu-dotatate; Yt-dotatoc

2./3.-linie behandling

Kræves: positiv Ga-PET (højere end fysiologisk optag i lever [grad 3-4])

- Alle NET og alle NEC med Ki 67 <50 %



Bivirkninger

- Kvalme
- Nyre toxicitet
 - forhøjet blodtryk
 - diabetes
 - tidl. kemoterapi
- Knoglemarvs toxicitet
 - tidl. kemoterapi

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Lever targeteret behandling: Embolisering og Ablation

Anti-tumoral effekt

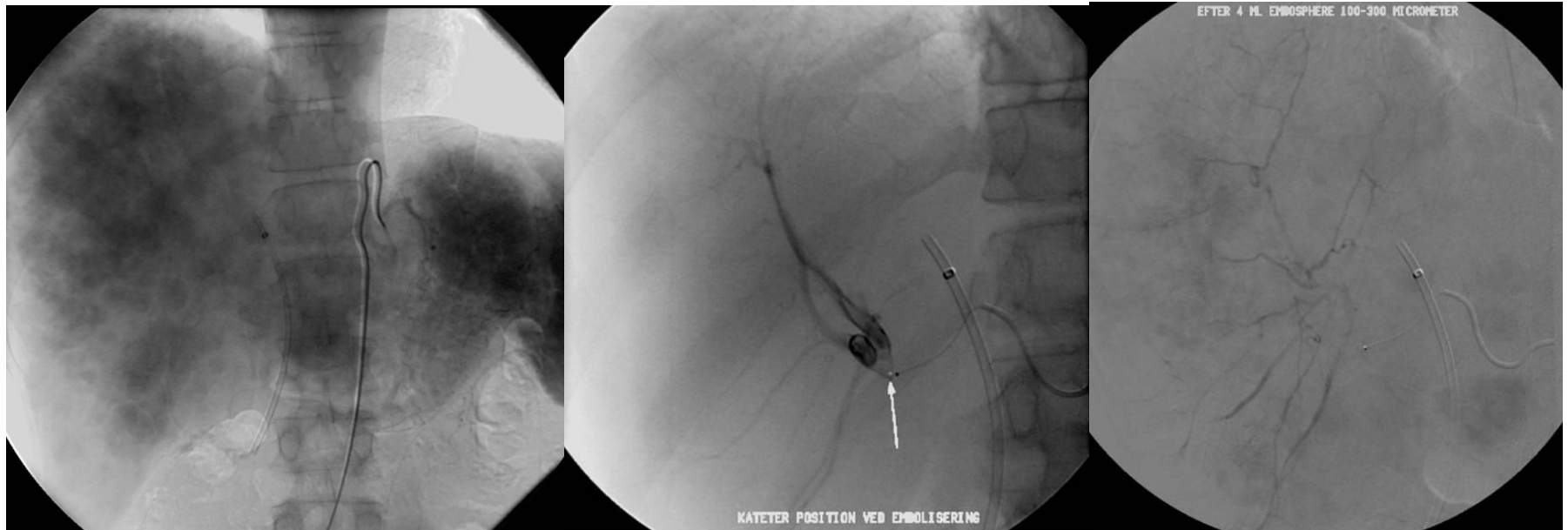
Lever Embolisering

Aflukning af arterier der forsyner levermetastaser fra NET

- a) Embolisering
- b) Kemo-embolisering
- c) Radioaktiv (Ytrium) embolisering

Bivirkninger

- Post embolisation syndrome
- Absces (sjældent)



Behandling

Lever targeteret behandling: Embolisering og Ablation

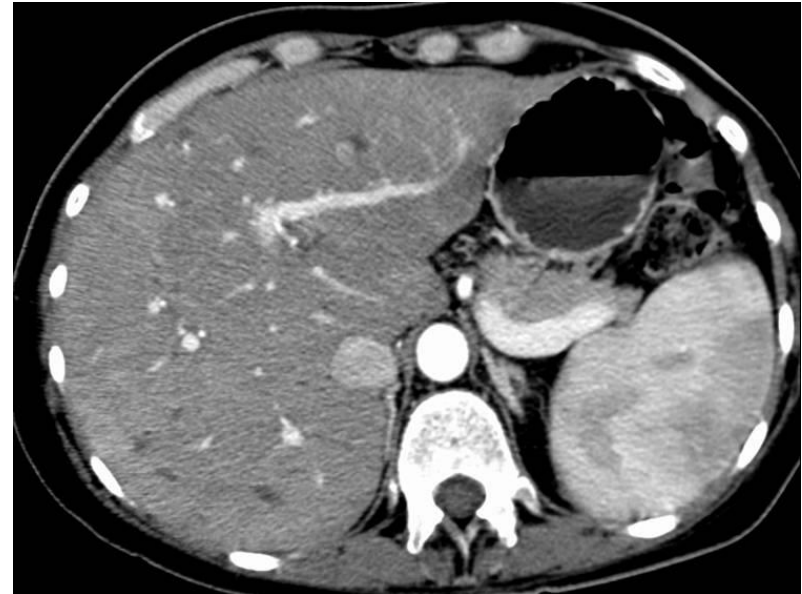
Anti-tumoral effekt

Lever Embolisering

Aflukning af arterier der forsyner levermetastaser fra NET

- a) Embolisering
- b) Kemo-embolisering
- c) Radioaktiv (Ytrium) embolisering

Effect hos ca. 50%



Bivirkninger: Post embolisation syndrome

Behandling

Lever targeteret behandling: Embolisering og Ablation

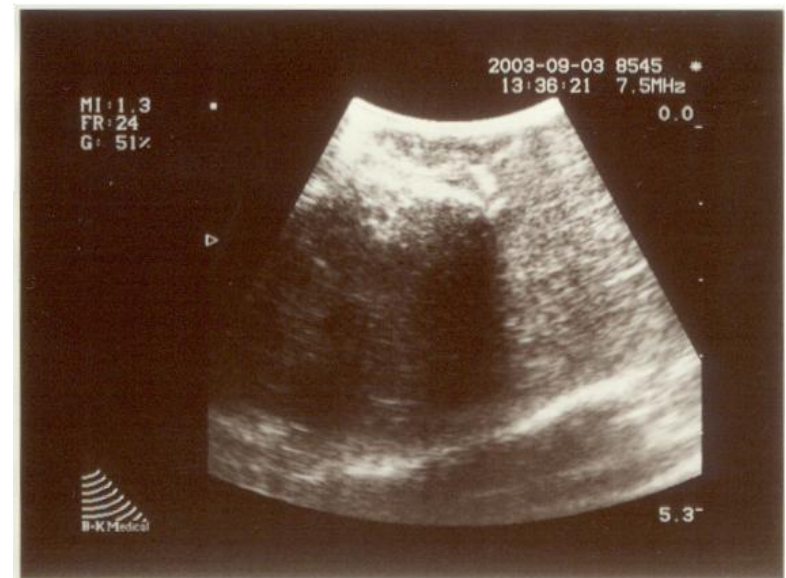
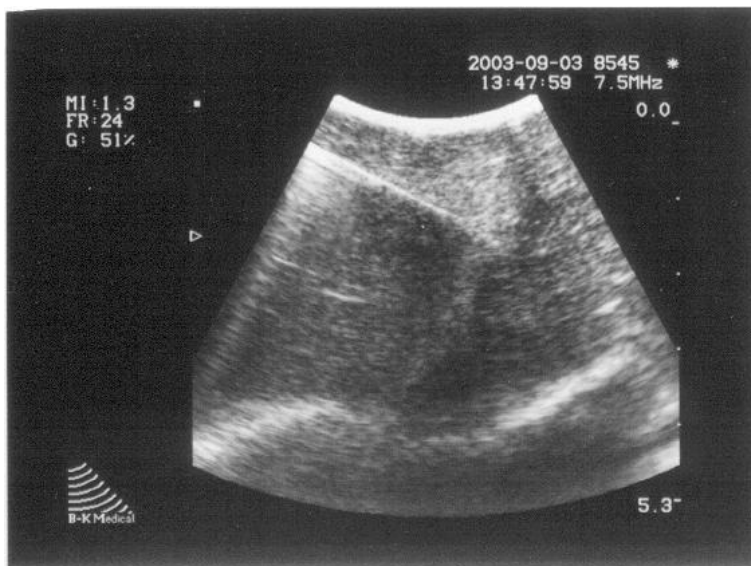
Anti-tumoral effekt

Radio frekvens (RF) ablation; Mikrobølge ablation

Ultralyd vejledt indføres RF nål i levermetastase som afbrændes med RF strøm. Kan foregå "åbent" og "lukket". Evt. i forbindelse med kirurgisk fjernelse af andre levermetastaser

Bivirkninger

- Smerter
- Absces



Behandling

Livskvalitet – Quality of Life (QoL)

Patientens livskvalitet skal altid vægtes nøje.
Selv patienter med udbredt sygdom har ofte en høj livskvalitet

Vi skal ikke påbegynde en anti-tumoral behandling der måske nok vil have effekt,
men ødelægger/ned sætter patientens livskvalitet.



Finde den rette balance

Behandling

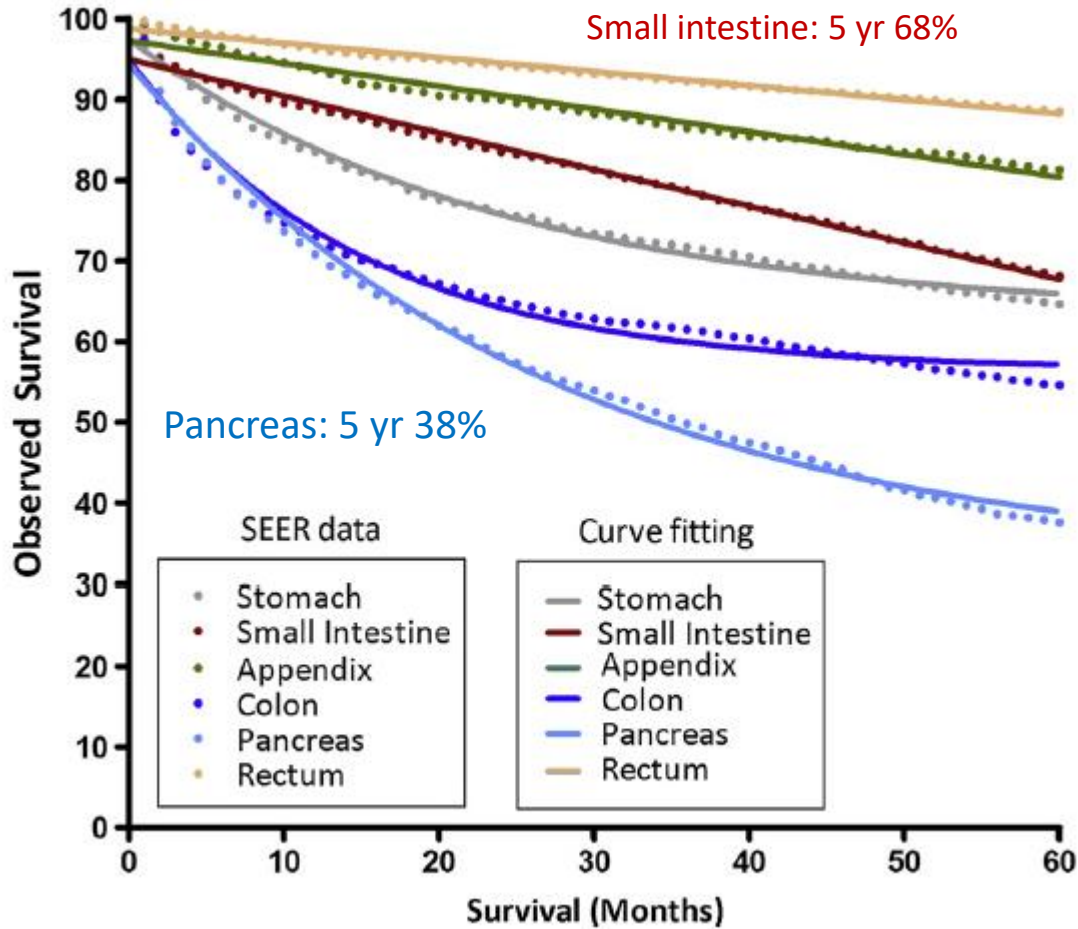
Performance status

Vigtigt at vurdere performance status
Hvor aggressiv kan behandlingen være



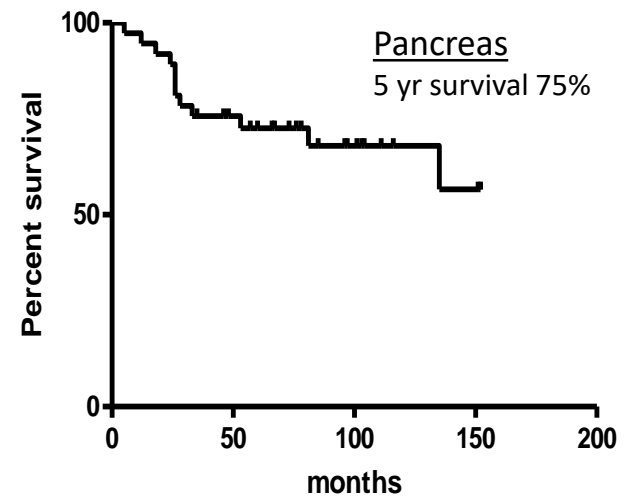
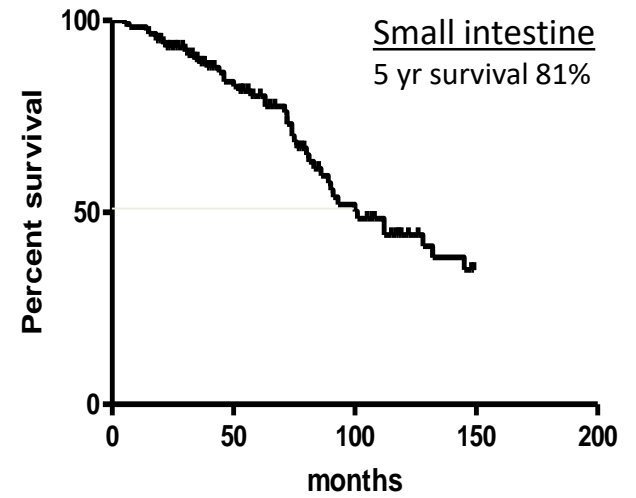
Overlevelse

SEER database



Lawrence et al., 2011

NET Centre, RH



NET Forskning på Rigshospitalet



Basal forskning

- Dyremodeller
- Tumor cellelinier
- Vævsundersøgelser

Klinisk forskning

- Nye diagnostiske metoder
- Nye farmaka
- Observationsstudier
- Livskvalitet
- NET Database

Translational forskning

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

1 Post Doc, 5 Phd studerende, 3 klinisk ansatte læger, 4 medicinske studenter
3 projektsygeplejersker – udover de specialiserede NET-læger

Deltagelse af NET patienter i kliniske undersøgelser >90%

Jeg takker for jeres medvirken

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

Samt læger og sygeplejersker på

Samarbejdende klinikker



NET-funktionen på Rigshospitalet

Takker vores NET patienter for jeres altid gode samarbejde



NET-funktionen på Rigshospitalet

Vi tager initiativ



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

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Somatostatin analoger: Sandostatin-LAR og IPSTYL

Symptomatisk effekt

Mindsker symptomer forårsaget af øget hormonproduktion, f.eks. Carcinoid syndrom (diare, flushing, carcinoid hjertesygdom)

Anti-tumoral effekt

Oftest Ki 67 < 5-10%

1. linie behandling ved

- Tyndtarms NET
 - Tumor skrumpning: ca. 10%
 - Tumor stabilisering: ca. 50-60%
- NET fra bugspytkirtlen med Ki 67 < 5%
- Andre NET (bughule og lunger) med Ki 67 < 5-10%

Kan suppleres med Interferon

Bivirkninger – få

- Diare
- Mavesmerter/kramper
- *Testes med octreotid før depotpræparat*
- Andre sjældne

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Interferon-alpha: Introna, PEG-Intron

Anti-tumoral effekt

Oftest Ki 67 < 10%

1. og 2. linie behandling sammen med somatostatin-analoger ved

- Tyndtarms NET
 - Tumor skrumpning: ca. 10%
 - Tumor stabilisering: ca. 50-60%
- Ikke klarlagt ved andre NET (bughule og lunger), men kan anvendes

Symptomatisk effekt

Kan mindske symptomer forårsaget af øget hormonproduktion, f.eks. Carcinoid syndrom (diare, flushing, carcinoid hjertesygdom)

Bivirkninger

- Træthed (fatigue)
- Influenza lignende symptomer
- Mange andre – men sjældne

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kemoterapi

Anti-tumoral effekt

Streptozotocin + 5-FU

1. linie behandling (evt. kombineret med eller [afløst af] somatostatin-analoger)

- NET i bugspytkirtel med Ki 67 <20%
 - Tumor skrumpning/stabilisering: ca. 50%
- Andre NET (bughule og lunger) med Ki 67 mellem 10-20%

Etopozide + Cis/Carboplatin

1. linie behandling ved G3 NEC – Ki 67 >20%

- Alle NEC uanset lokalisation
 - Højt respons men ofte kortere varighed af respons

Temozolomide +/- capecitabine

1.- eller 2./3.- linie behandling af

- Alle NET med Ki 67 10 – 20 % (primært bugspytkirtel og lunger)
- Alle NEC med Ki 67 mellem 20 – 50 %

Anden kemoterapi

Bivirkninger

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling

Behandling

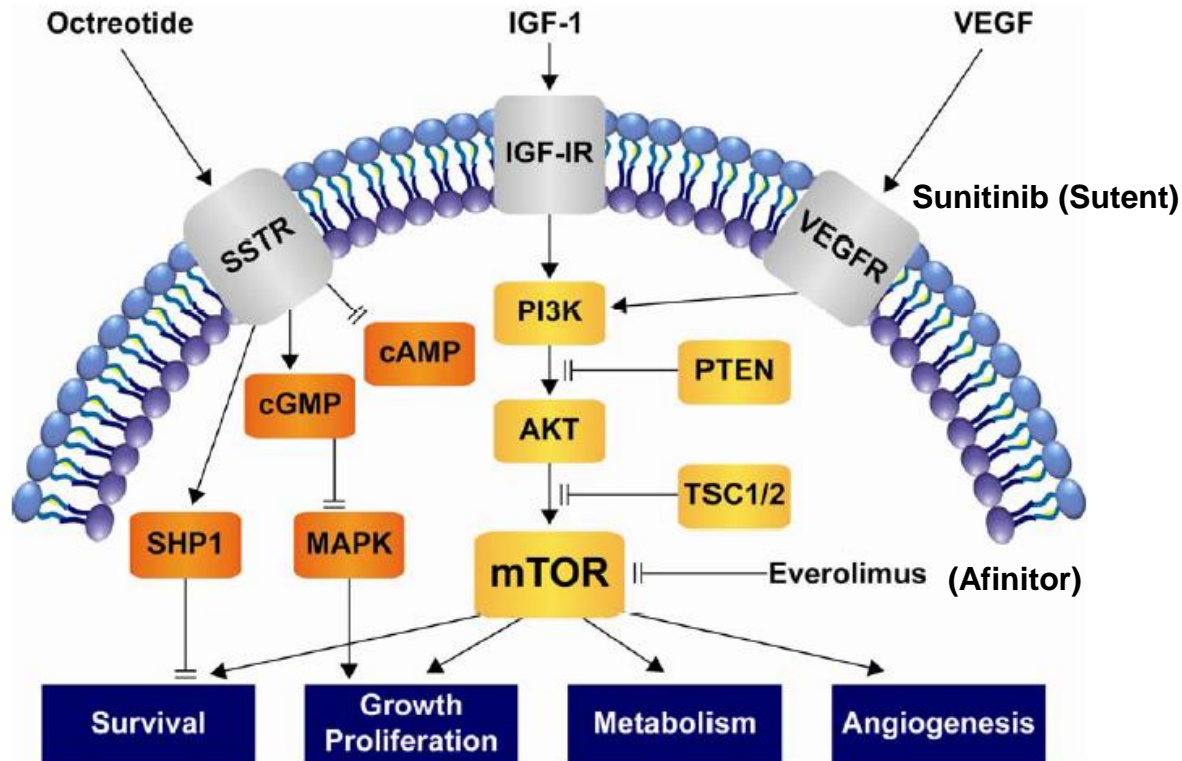
Targeteret behandling: Everolimus og Sunitinib

Anti-tumoral effekt

Everolimus (Afinitor) – m-TOR pathway hæmmer

Sunitinib (Sutent) – tyrosin-kinase hæmmer

Intracellulære signalveje



Behandling

Targeteret behandling: Everolimus og Sunitinib

Anti-tumoral effekt

Everolimus (Afinitor) – m-TOR pathway hæmmer

Sunitinib (Sutent) – tyrosin-kinase hæmmer

2./3.-linie behandling

- NET i bugspytkirtel med Ki 67 <20-(30) %
 - Tumor skrumpning: <10 %
 - Tumor stabilisering: ca. 60 – 70 %
 - Forlænger tid til yderligere tumorvækst med 6 måneder i forhold til placebo
- Andre NET (tyndtarm, lunger) anvendes som 3./4. - linie behandling. *Resultater*

Afprøvet i flere "randomiserede" (lodtrækning) studier med mange NET patienter

Bivirkninger

- Mange
- "not for kids"

Behandling

Kirurgi

Liver
Embolisation

Mikrobølge-
Radiofrekvens-
Ablation

Streptozin
+ 5-FU

SS-analog:
Sandostatin-LAR
IPSTYL-Autogel
Pasireotid-LAR

NET
Patient

Temozolomide
+/-
Capecitabine

Interferon:
Introna
PEG-Intron

Etopozide +
Cis/Carboplatin

Radionuclid
behandling

Targeteret
behandling:
Everolimus
Sunitinib

Strålebehandling