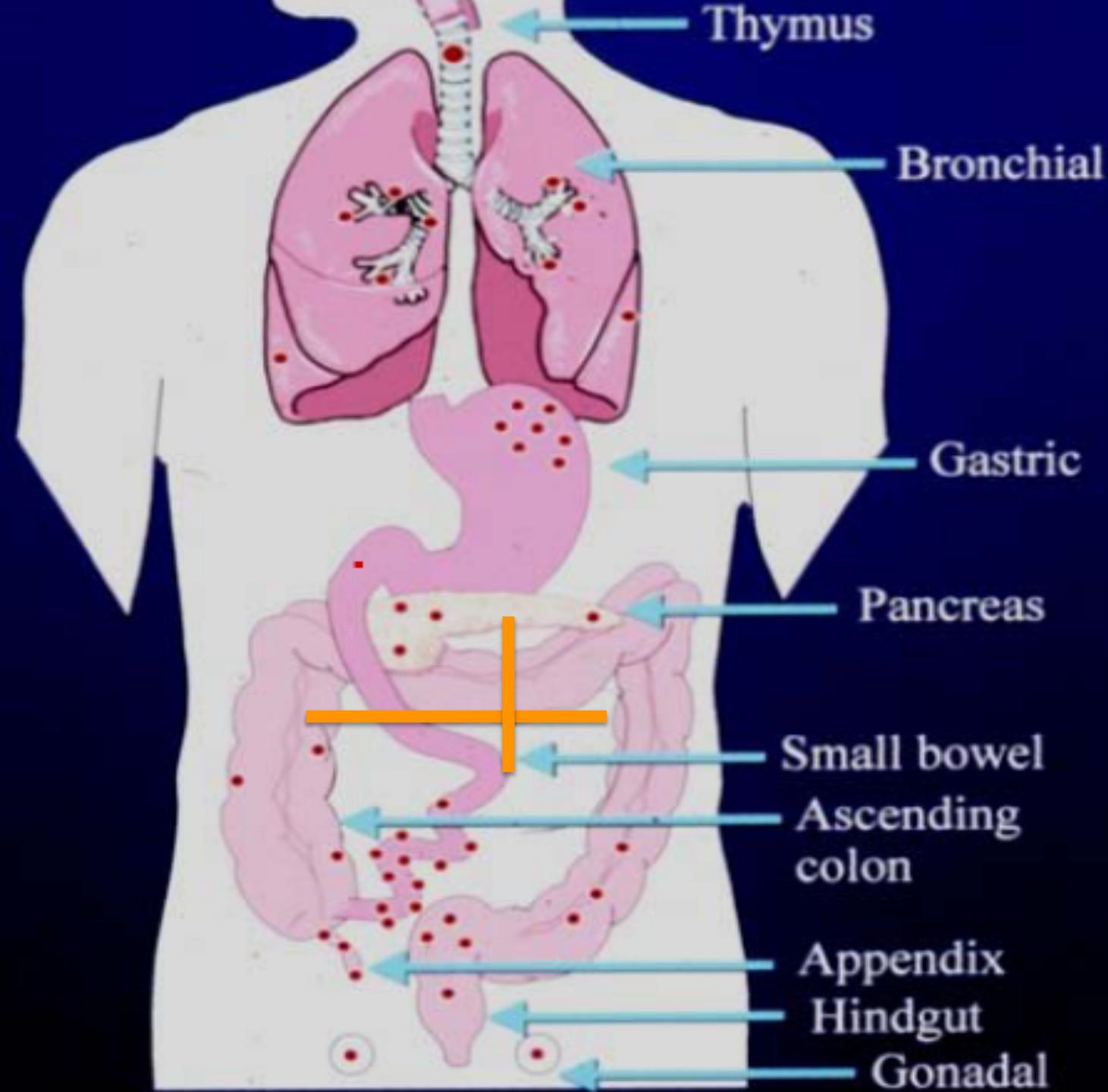


# Biomarker bei neuroendokrinen Tumoren

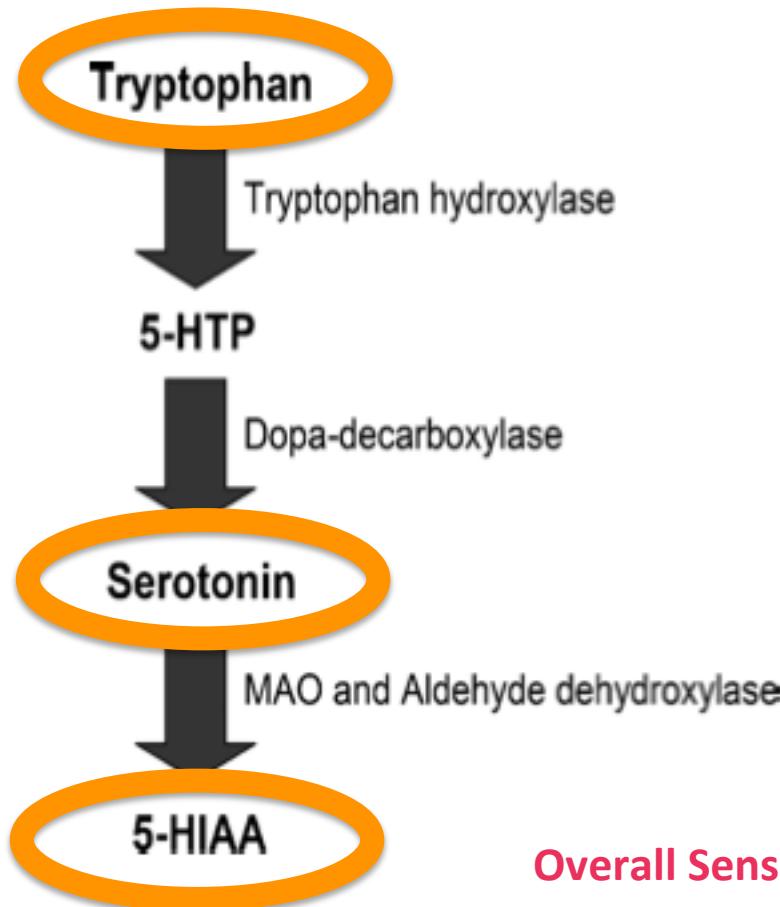
Bettina Winzeler  
NET-Tumorboard 1. Juni 2012



# Biomarker für...

- 1) Diagnostik                    5-Hydroxyindolessigsäure  
    Chromogranin A  
    Pancreatisches Polypeptid  
    Neuronspezifische Enolase  
    Insulin / Gastrin / Glucagon /  
    VIP ect.
- 2) Follow-Up
- 3) Prognose

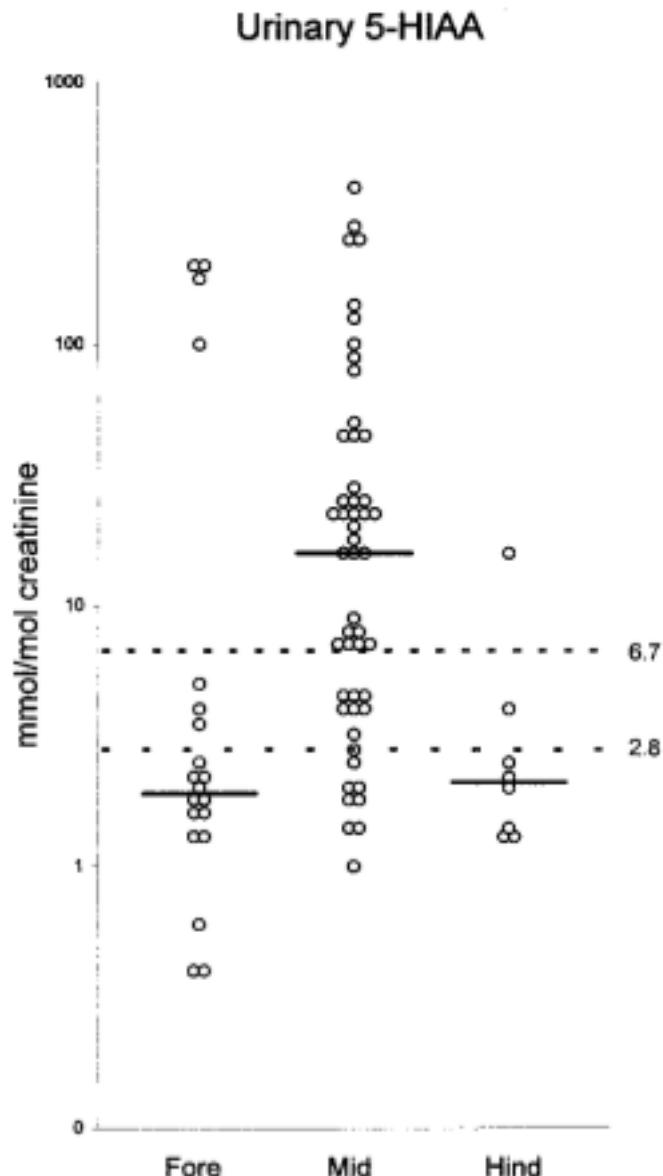
# 5-Hydroxyindolessigsäure



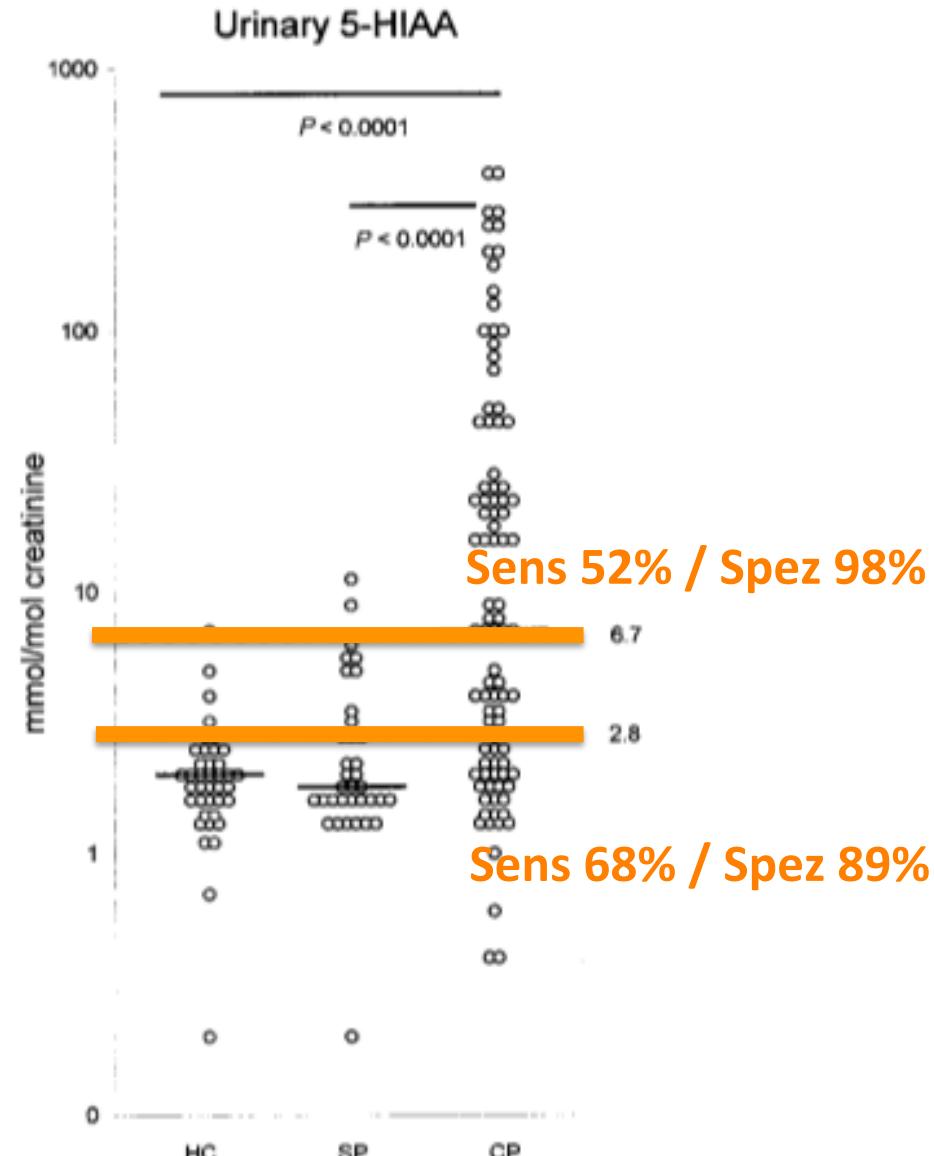
Overall Sensitivität bei Karzinoidsyndrom 70%, Spezifität 90%

Midgut Karzinoide produzieren häufig Serotonin: hohe Spezifität (>90%)

Fore- und Hindgut Karzinoide produzieren seltener Serotonin: Sensitivität ↓ falsch tiefe Werte



5-HIAA in carcinoid patients with primary localization in the foregut (Fore), midgut (Mid), and hindgut (Hind) region



healthy controls (HC), clinically suspected patients (SP), and carcinoid patients (CP).

Meijer et al, Clin Chem 2000

# 5-HIAA Interpretation

Foods and drugs affecting 24-hour urinary 5-hydroxyin-doleacetic acid

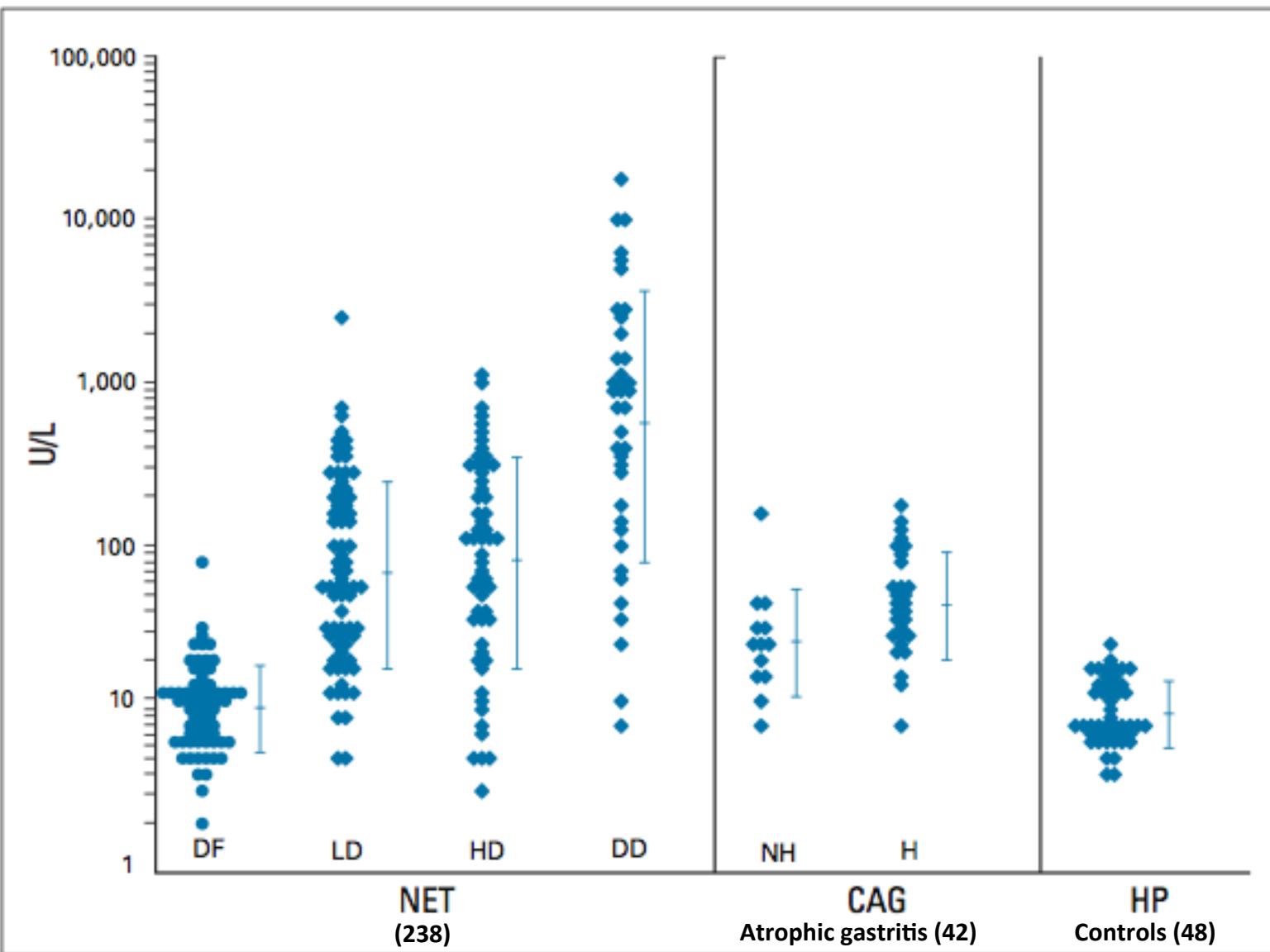
Potentially causes		
	False-positive results	False-negative results
Drugs	Acetaminophen	Acetylsalicylic acid
	Caffeine	Adrenocorticotropic hormone
	Fluorouracil	
	Methysergide	Levodopa
	Naproxen	Methyldopa
	Non-prescription serotonin	Phenothiazines
	Diazepam	Ethyl alcohol
	Ephedrine	Imipramine
	Glycerol guaiacolate	Isoniazid
	Nicotine	Monoamine oxidase inhibitors
Foods	Phenobarbital	Tricyclic antidepressants
	Avocado	....und Somatostatin Analoga
	Bananas	
	Eggplant	
	Pineapple	
	Plums	
	Walnuts	
	Plantain	
	Tomato	

Falsch ↓: Niereninsuffizienz / Hämodialyse  
Falsch ↑: Malabsorption (Sprue, M. Whipple, CF)

Intraindividuele Variation → 2 Messungen zur Dg

# Chromogranin A

- bestuntersuchter und meist verwendeter **allgemeiner** Tumormarker bei Patienten mit NET
- **unabhängig** von hormoneller Aktivität der Tumoren
- Höhe der Werte abhängig von Tumor Art, histol. Differenzierung und Tumorvolumen
- **Sensitivität** je nach Assay unterschiedlich **67-93%, Spezifität 85%**



## Factors causing false elevations in chromogranin A

PPIs

Atrophe Gastritis

Niereninsuffizienz

Unbehandelte art. Hypertonie

Schwangerschaft

M. Parkinson

Glukokortikoid Exzess

# Pancreatisches Polypeptid

- Sekretion durch **50-80% aller pancreatischer NETs** und >30% aller Gut-NETs
- Sensitivität 53% bei **hormon-aktiven** Tumoren, 57% bei **inaktiven** Tumoren
- **Spezifität 81%** verglichen mit disease-free Patienten, 67% verglichen mit nicht endokrinol. Tumoren
- In Kombination **mit CgA: Sensitivität ↑**, ca. 95% für gastroenteropancreatische Tumoren und hormoninaktive Tumoren



**Messung nüchtern**

# **Neuron-spezifische Enolase (NSE)**

- **Enzym** in Zellen **neuronalen** und **neuroektodermalen** Ursprungs
- Relativ hohe Spezifität, jedoch **nicht sensitiv**
- Stellenwert allenfalls bei **schlecht-differenzierten NETs**

# Tumorspezifische Biomarker

- **Insulinom** → Insulin/C-Peptid/Glucose während 72h-Fastentest
- **Gastrinom** → Gastrin nüchtern, ggf. Sekretin-Stimulationstest

# Tumorspezifische Biomarker

## Gastrinom

- Gastrin alleine meist ungenügend
- Interpretation Sekretin-Stimulationstest:

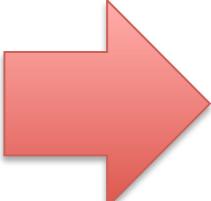
### Hohe Werte:

Atrophe Gastritis  
HP-Infektion

### Interpretation Sekretin-Stimulationstest:

$\Delta$  Gastrin  $\geq 120$  (Sensitivität 94% /Spezifität 100%)  
 $\Delta$  Gastrin  $> 200$  pg/ml -> sicher positiv

# Tumorspezifische Biomarker

- **Insulinom**  Insulin/C-Peptid/Glc während 72h-  
Fastentest
- **Gastrinom**  Gastrin nüchtern, ggf.  
Sekretin-Stimulationstest
- **Glucagonom** 
- **Somatostatinom** 
- **VIPom** 
- **Colorectale NETs**  Pancreatisches Peptid, b-HCG,  
saure Phosphatase,

# Biomarker für...

- 1) Diagnostik
- 2) Follow-Up      Chromogranin A  
                        Neuronspezifische Enolase
- 3) Prognose

# Biomarker - Follow-up

„Tumor markers should **only** be estimated **in case of positive imaging**; otherwise, unnecessary diagnostic procedures might be initiated without any useful impact on the patient's prognosis.“

	Follow-up	yes/no	endoscopy	US/CT/MRI	Octreoscan	CgA
Benign insulinoma	no					
Type 1 gastric carcinoid	yes		yearly			
Rectal carcinoid	no (if completely resected)					
Appendiceal carcinoid T1	no					
Appendiceal carcinoid T2	? (see text)					
Resectable tumor (uncertain behavior) G1	every 6–12 months	yes (gastric carc.)	yes	every 2 years <sup>2</sup>	yes <sup>1</sup>	
Resectable malignant tumor with/without nodal involvement G1	every 6–12 months		yes	every 2 years <sup>2</sup>	yes <sup>1</sup>	
G2	every 6 months		yes	yearly <sup>2</sup>	yes <sup>1</sup>	
G3	every 3 months		yes	yearly <sup>2</sup>	yes <sup>3</sup>	
Non-resectable malignant tumor with/without nodal involvement and/or liver and other metastases						
G1	every 6–12 months		yes	every 2 years <sup>2</sup>	yes	
G2	every 6 months		yes	yearly <sup>2</sup>	yes	
G3	every 3 months		yes	yearly <sup>2</sup>	yes <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Only in the presence of a visible tumor.

<sup>2</sup> Recommendations regarding the time frames of Octreoscan should be adjusted to the individual situation.

<sup>3</sup> In poorly differentiated tumors and negative CgA NSE may act as a suitable marker.

# Biomarker für...

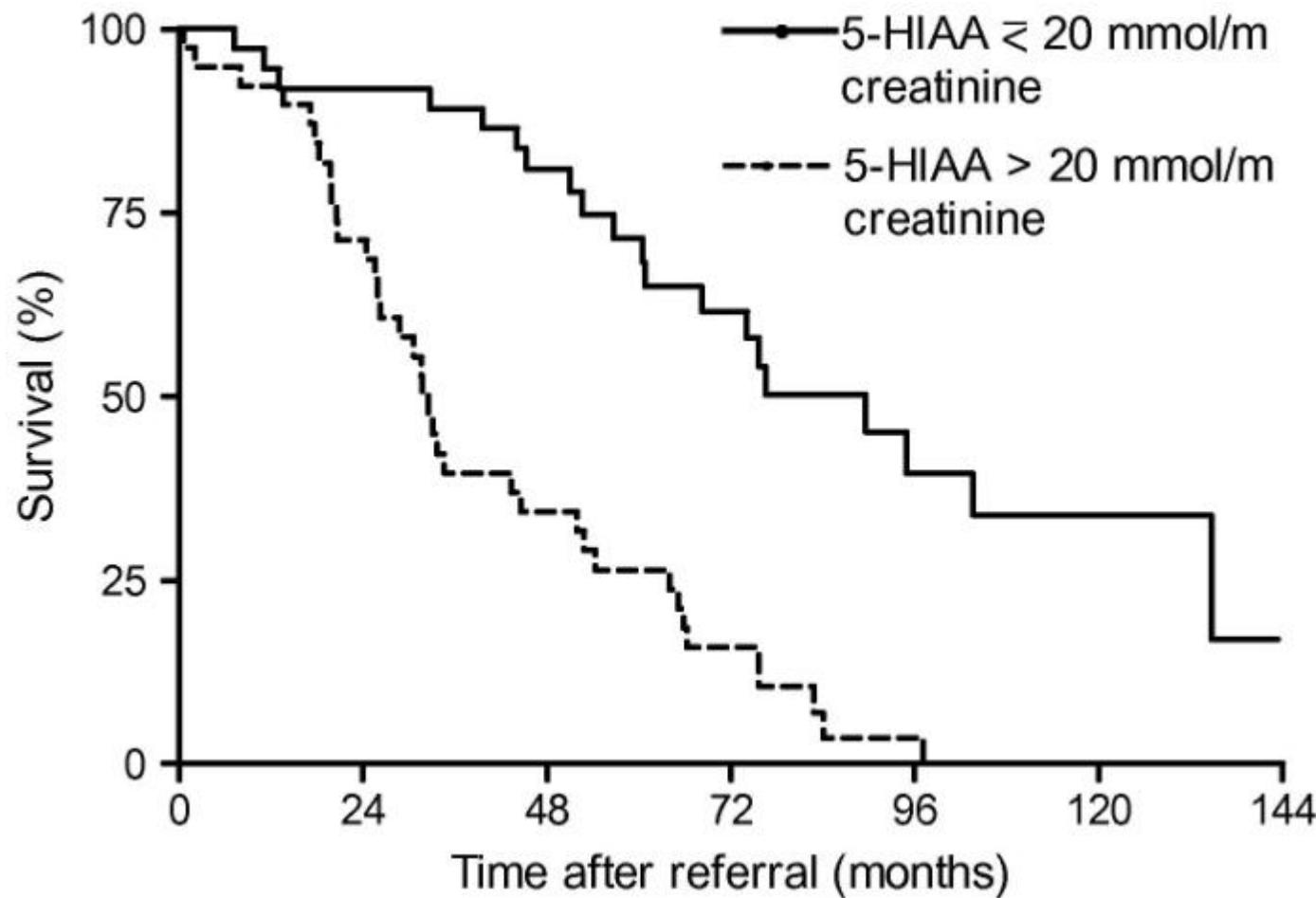
- 1) Diagnostik
- 2) Follow-Up
- 3) Prognose
  - Chromogranin A
  - 5-Hydroxyindolessigsäure
  - Neurokinin A

# Chromogranin A

- Viele unterschiedliche Studien → viele unterschiedliche Resultate
- gemäß ENETS ist CgA als unabhängiger prognostischer Faktor **nicht** bestätigt

# 5HIAA

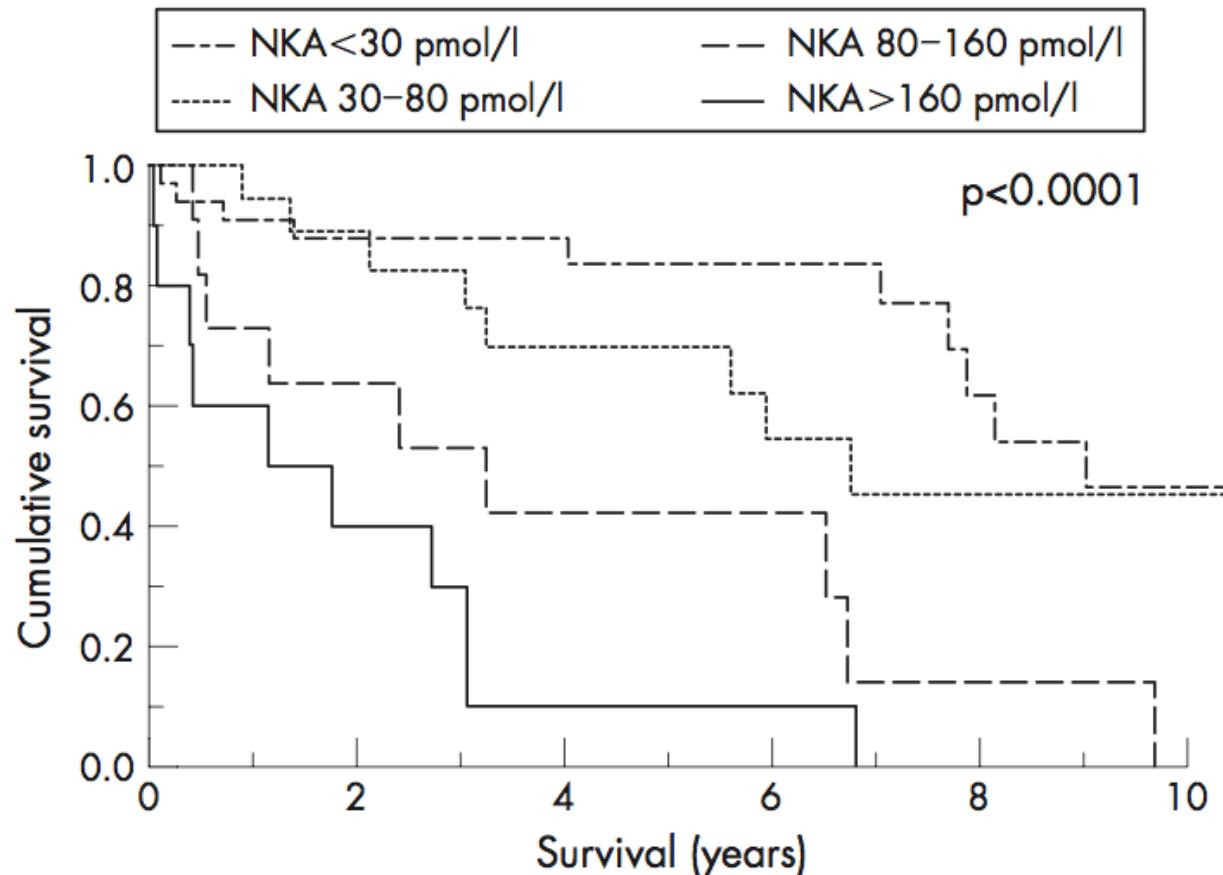
76 patients with disseminated midgut carcinoid tumours



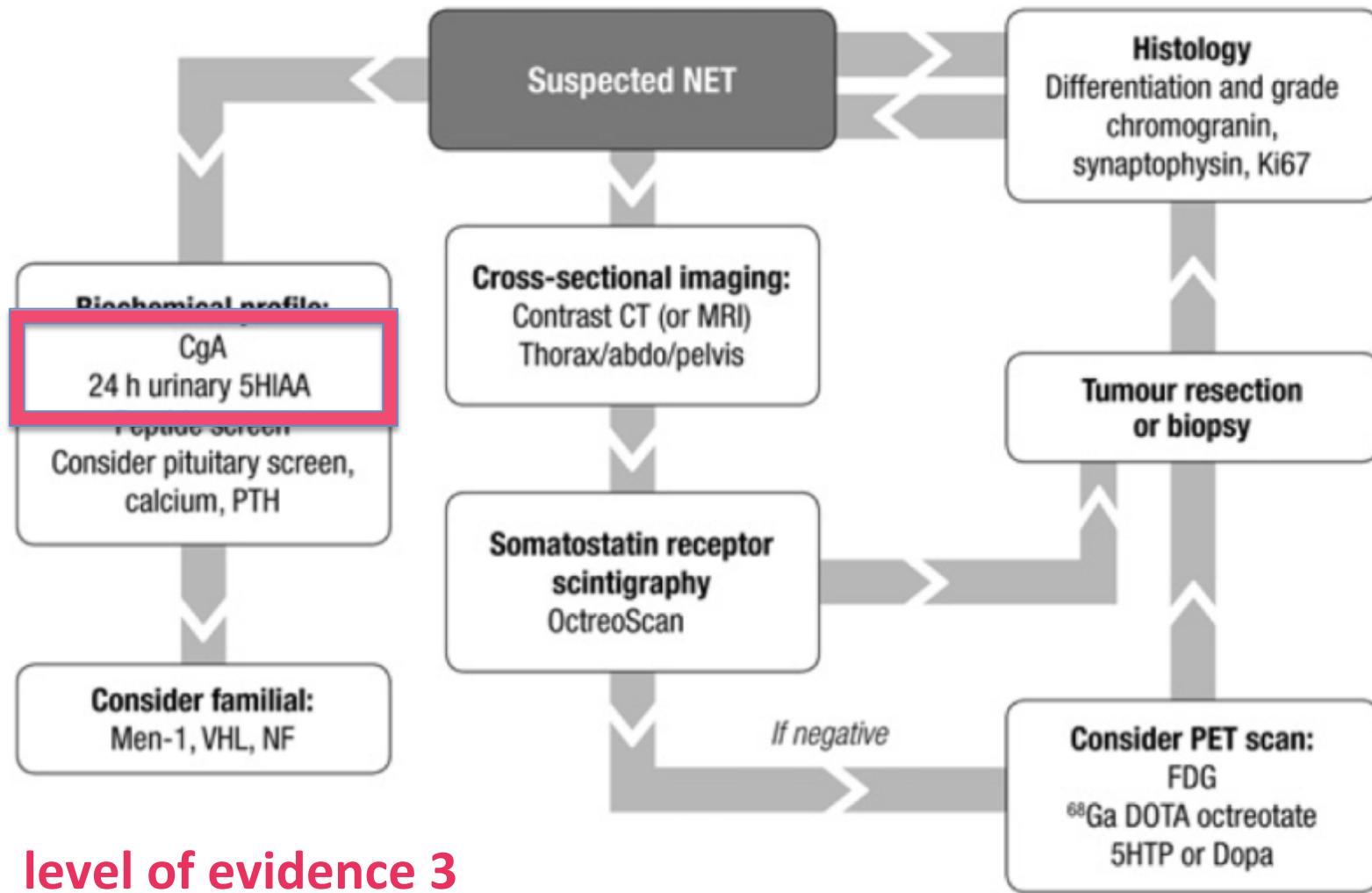
→ als unabhängiger prognostischer Faktor inkonsistent

# Neurokinin A

139 patients with midgut carcinoid tumours

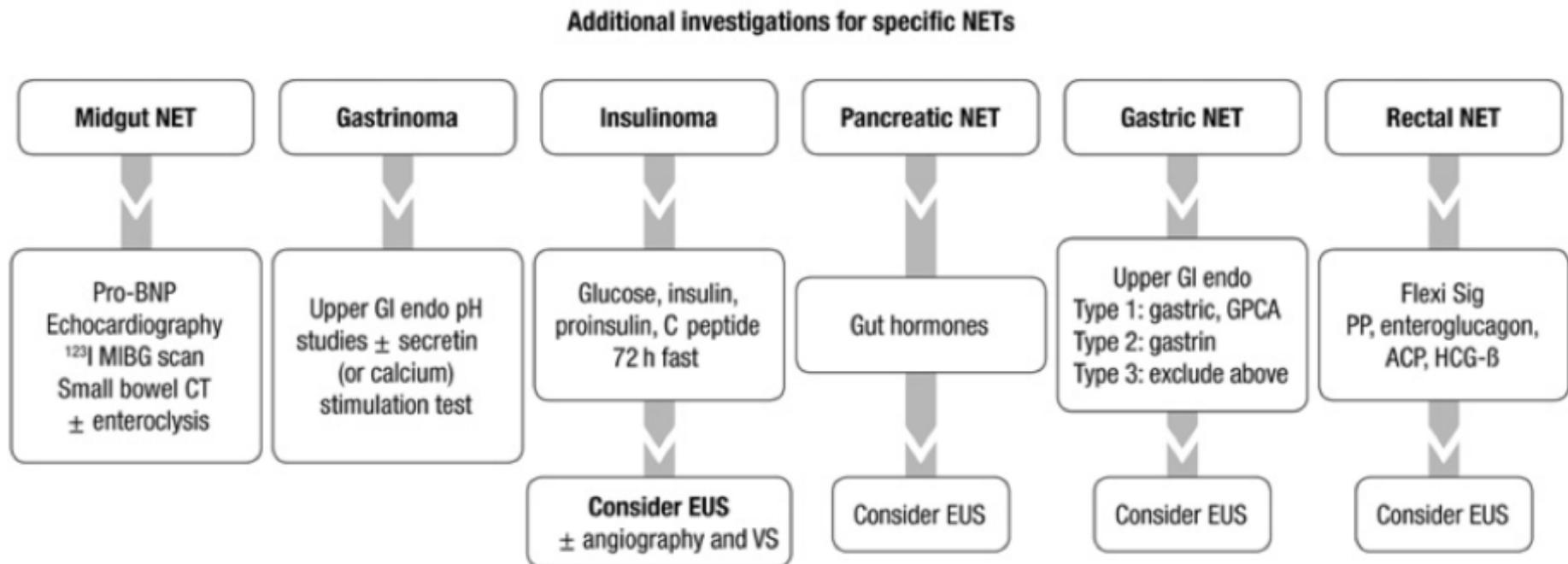


# algorithm for overall care (1)



level of evidence 3

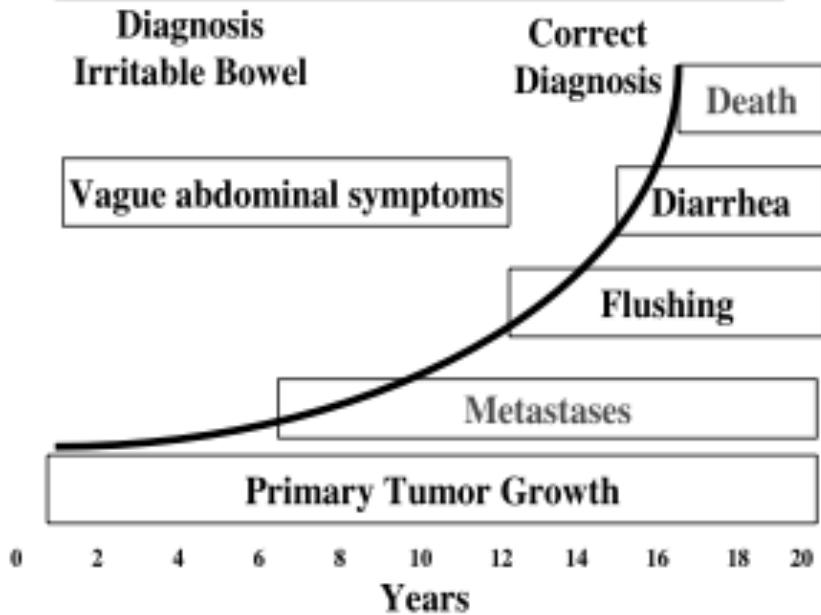
# algorithm for overall care (2)



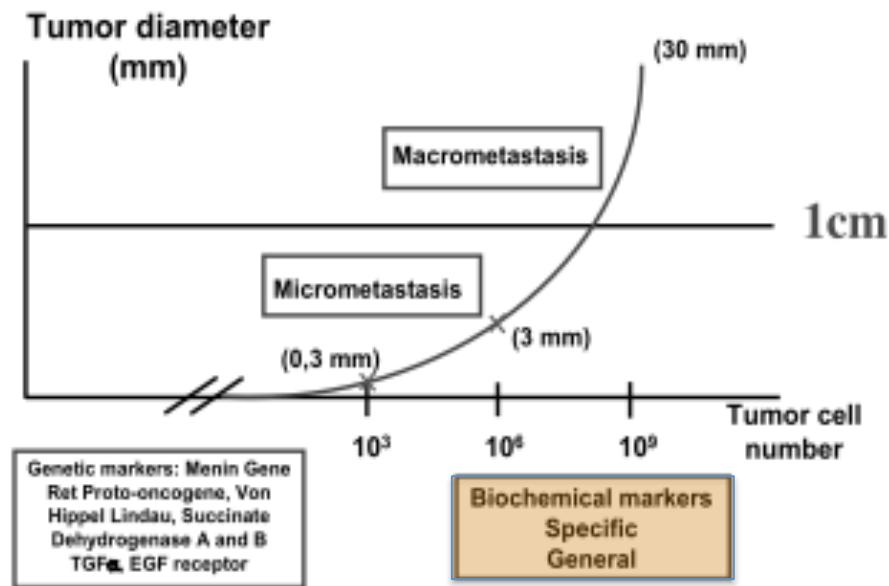
# Zusammenfassung

- **CgA**: bestuntersuchter **allgemeiner** Tumormarker bei NET
- **5HIAA**: selten erhöht bei **For- und Hindgut** Tumoren
- **Pancreatisches Polypeptid**: Alternative bei **non-functional** Pancreastumoren
- **Neuronspez. Enolase**: Stellenwert bei **schlecht differenzierten** Tumoren
- **Neurokinin A**: Wert als **prognostischer** Marker?

## Natural History of Neuroendocrine Tumors



## Detection of Tumor Lesions in Relation to Size and Cellular Number and Potential Markers



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!