

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie,
einschließlich des Arbeitsbereiches Stoffwechselerkrankungen
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Characteristics and treatment of patients with G3
gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maximilian Heetfeld

aus Bremen

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Abstract (English version)	4
Eidesstattliche Versicherung	6
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	7
Auszug aus der Journal Summary List	8
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	9
Lebenslauf	17
Publikationsliste	18
Danksagung	19

Abstract

Einführung:

Nach der WHO Klassifikation von 2010 werden gastroenteropankreatische neuroendokrine Karzinome (NEC) G3 als schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien (NENs) mit einer Wachstumsfraktion von über 20% definiert. Die Subgruppe der NEC macht lediglich 10-20% der ohnehin seltenen neuroendokrinen Neoplasien aus und zeigen eine schlechte Prognose. Basierend auf der WHO Klassifikation werden NEC G3 lediglich durch das Grading klassifiziert. Es gibt jedoch Hinweise, dass auch gut differenzierte neuroendokrine Tumore eine Proliferationsrate von über 20% aufweisen können. Die Subgruppe gut differenzierter neuroendokriner Tumore mit einer G3 Wachstumsfraktion (NET G3) ist bisher durch die WHO Klassifikation nicht definiert. Das Ziel dieser retrospektiven, multizentrischen Studie war die Erfassung und Charakterisierung der NEN G3 sowie der Vergleich von NET G3 und NEC bezüglich des biologischen Verhaltens, der Prognose und des Therapieansprechens.

Methodik:

In acht europäischen spezialisierten NET - Zentren erfolgte die Erfassung klinischer und pathologischer Charakteristika von NET G3 und NEC. Es wurden 204 Patienten untersucht (37 NET G3 und 167 NEC).

Ergebnisse:

Das mediane Alter betrug 64 (21-89) Jahre. Der Primarius war überwiegend im Pankreas (32%) und Kolon bzw. Rektum (27%) lokalisiert. Der mediane Ki-67 Index betrug 70% und war bei NET G3 signifikant niedriger als bei NEC (30% vs. 80%, $P < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben betrug 23 Monate (95% CI: 18-28) und war bei Patienten mit NET G3 signifikant verlängert (99 vs. 17 Monate; $HR=8,3$; $P < 0,001$) im Vergleich zu NEC. Achtundsechzig Prozent ($N=113$) der Patienten mit NEC und 32% ($N=12$) der Patienten mit NET G3 erhielten eine Erstlinien-Chemotherapie mit Platin/Etoposid. Bei Patienten mit NEC war das progressionsfreie Überleben und die Rate von Tumorstabilisierung bzw. Remission nach Erstlinientherapie im Vergleich zu NET G3 deutlich erhöht ($P < 0,05$). Währenddessen war das Gesamtüberleben bei NET G3 signifikant verlängert ($P=0,003$).

Schlussfolgerung:

Innerhalb der NEN G3 gibt es eine Subgruppe gut differenzierter neuroendokriner Tumore, die in der aktuellen WHO Klassifikation nicht berücksichtigt werden. Diese Studie zeigt signifikante Unterschiede zwischen NET G3 und NEC bezüglich der Wachstumsfraktion und der Prognose. Es gibt zudem Hinweise, dass NET G3 ein schlechteres Ansprechen auf die standardisierte Erstlinientherapie mit Cisplatin/Etoposid zeigen. An den hier beteiligten zertifizierten NET-Zentren erhielten Patienten mit NET G3 überwiegend alternative Therapiemodalitäten, welche zur Behandlung von NET G2 eingesetzt werden. Die Subgruppe der NET G3 sollte aufgrund des unterschiedlichen biologischen Verhaltens in der WHO Klassifikation berücksichtigt werden. Die Standardtherapie der NET G3 ist unklar und muss in weiteren prospektiven komparativen Studien untersucht werden.

Abstract (English version)

Introduction:

The WHO classification of 2010 defines neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 as poorly differentiated neuroendocrine neoplasm (NEN) with a proliferation rate exceeding 20%. The subgroup of NEC account for 10-20% of the rare disease of neuroendocrine neoplasms and usually show a poor prognosis. Based on WHO classification NEC G3 are only classified by its grading. However, there is evidence of well differentiated neuroendocrine tumors with a proliferation rate exceeding twenty percent. This subgroup of well differentiated neuroendocrine tumors with a G3 grading (NET G3) is not defined by the WHO classification so far. The aim of this retrospective, multicentric study was the assessment and characterization of NEN G3 and the differentiation of NET G3 and NEC with regard to biological behavior, prognosis and response to treatment.

Methods:

Eight European centers specialized in NET assessed clinical and pathological features of NET G3 and NEC. Finally, 204 patients were analyzed (37 NET G3 and 167 NEC).

Results:

Median age was 64 (21-89) years. Tumor origin included pancreas (32%) and colon-rectum (27%). Median Ki-67 index was 70% and was significantly lower in NET G3 compared to NEC (30% vs. 80%, $P < 0.001$). Median overall survival (OS) for all patients was 23 (95% CI: 18–28) months and proved to be significantly higher in NET G3 (99 vs 17 months; $HR = 8.3$; $P < 0.001$) compared to NEC. Platinum-etoposide first line chemotherapy was administered in 68% ($n = 113$) of NEC and 32% ($n = 12$) NET G3 patients. In NEC disease control rate and progression free survival (PFS) after first line therapy was significantly higher compared to NET G3 ($P < 0.05$). In contrast overall survival was significantly prolonged in NET G3 ($P = 0.003$).

Conclusions:

Within G3 neuroendocrine neoplasms a subgroup of well differentiated neuroendocrine tumors exists, that is not taken into account by the actual WHO classification. This study observed significant differences between NET G3 and NEC regarding proliferation rate

and prognosis. NET G3 seem to show limited response to first line treatment with Platinum-etoposide. At the participating NET centers NET G3 were mainly treated with alternative treatment modalities that are routinely used in NET G2. The subgroup of NET G3 should be considered by the WHO classification due to its divergent clinical behavior. Standard treatment of NET G3 remains unclear and needs to be elucidated in prospective comparative trials.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Heetfeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Heetfeld M, Chougnat C N, Olsen I H, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O'Toole D, Walter T and other Knowledge Network members; Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms; Endocrine-Related Cancer, 2015.

Beitrag im Einzelnen:

Herr Heetfeld entwickelte in Zusammenarbeit mit den Koautoren das Studiendesign der retrospektiven multizentrischen Studie. Er erarbeitete die theoretischen Grundlagen sowie Ziele der Studie und legte die zu erhebenden klinischen und pathologischen Parameter fest. Weiterhin definierte er die Ein- und Ausschlusskriterien und erstellte eine elektronische Datenbank. Zu seinem Aufgabenbereich gehörte die Erfassung der Primärdaten am Zentrum der Charité, Universitätsmedizin Berlin. Insgesamt wurden an den acht Zentren die Daten von 233 Patienten erhoben, davon 80 Patienten von der Charité, Universitätsmedizin Berlin. Anschließend war es seine Aufgabe die Datenbanken aller Zentren zu fusionieren, entsprechend aufzubereiten und zu pflegen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 204 Fälle in die statistische Analyse eingeschlossen. Die statistische Analyse führte Herr Heetfeld nahezu selbstständig durch. Das Manuskript hat Herr Heetfeld unter geringer Hilfestellung und in Absprache mit den Koautoren erstellt. Die Korrespondenz mit dem Journal sowie die Überarbeitung der Kommentare der Reviewer hat Herr Heetfeld überwiegend selbstständig durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP

2014 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories ENDOCRINOLOGY & METABOLISM [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

Journals 21 - 40 (of 128)

Navigation icons: back, forward, page numbers [1|2|3|4|5|6|7], search, refresh

Page 2 of 7

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	21	REV ENDOCR METAB DIS	1389-9155	1433	4.892	4.435	1.033	30	6.0	0.00318	1.299
<input type="checkbox"/>	22	BIOL SEX DIFFER	2042-6410	321	4.837		0.389	18	2.4	0.00161	
<input type="checkbox"/>	23	ENDOCR-RELAT CANCER	1351-0088	5382	4.805	5.217	1.078	128	5.9	0.01267	1.602
<input type="checkbox"/>	24	HORM BEHAV	0018-506X	9250	4.632	4.441	0.610	146	7.1	0.01935	1.419
<input type="checkbox"/>	25	BEST PRACT RES CL EN	1521-690X	2984	4.602	5.026	1.000	66	5.1	0.00875	1.611
<input type="checkbox"/>	26	BIOFACTORS	0951-6433	2788	4.592	4.226	0.678	59	6.6	0.00505	1.074
<input type="checkbox"/>	27	J MAMMARY GLAND BIOL	1083-3021	2267	4.526	6.077	0.684	19	7.7	0.00433	1.905
<input type="checkbox"/>	28	ENDOCRINOLOGY	0013-7227	45093	4.503	4.622	0.927	437	9.9	0.06062	1.447
<input type="checkbox"/>	29	THYROID	1050-7256	8834	4.493	5.282	1.010	196	5.8	0.02011	1.478
<input type="checkbox"/>	30	MOL CELL ENDOCRINOL	0303-7207	12922	4.405	4.105	1.153	287	5.7	0.03148	1.251
<input type="checkbox"/>	31	NEUROENDOCRINOLOGY	0028-3835	4204	4.373	3.615	0.260	50	>10.0	0.00582	1.068
<input type="checkbox"/>	32	EXP DIABETES RES	1687-5214	1258	4.325	3.908		0	2.9	0.00465	1.078
<input type="checkbox"/>	33	OSTEOPOROSIS INT	0937-941X	13679	4.169	4.242	0.840	306	6.6	0.02904	1.284
<input type="checkbox"/>	34	EUR J ENDOCRINOL	0804-4643	11140	4.069	3.936	0.732	231	6.6	0.02369	1.194
<input type="checkbox"/>	35	MOL ENDOCRINOL	0888-8809	13685	4.022	4.453	0.719	153	9.1	0.02063	1.514
<input type="checkbox"/>	36	CARDIOVASC DIABETOL	1475-2840	2813	4.015	3.659	0.830	159	2.9	0.00806	0.841
<input type="checkbox"/>	37	CURR OPIN CLIN NUTR	1363-1950	3923	3.989	4.385	1.105	76	5.7	0.00919	1.266
<input type="checkbox"/>	38	BONE	8756-3282	18954	3.973	4.312	0.774	310	7.5	0.03560	1.333
<input type="checkbox"/>	39	METABOLISM	0026-0495	11256	3.894	3.069	1.174	172	9.3	0.01540	0.831
<input type="checkbox"/>	40	ENDOCRINE	1355-008X	3687	3.878	2.842	0.749	251	4.4	0.00767	0.676

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 21 - 40 (of 128)

Navigation icons: back, forward, page numbers [1|2|3|4|5|6|7], search, refresh

Page 2 of 7

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms.

Heetfeld M, Chougnet C N, Olsen I H, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O'Toole D, Walter T and other Knowledge Network members. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug; 22 (4): 657-664.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0119>

[8 Seiten]

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Erst-/Letztautor

IF

1. **Heetfeld M**, Chougnet C N, Olsen I H, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O'Toole D, Walter T and other Knowledge Network members. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug; 22 (4): 657-664.

(IF 4.805)

Koautor

IF

1. Bergmann I, **Heetfeld M**, Crozier T A, Schafdecker H G, Pöschl R, Wiese C H, Popov A F, Bauer M, Hinz J M. Peripheral nerve blocks give greater hemodynamic stability than general anesthesia for ASA III patients undergoing outpatient knee arthroscopy. *Central European Journal of Medicine*. 2013 Aug; 8 (4): 436-442.

(IF 0.15)

Abstracts

1. **Heetfeld M**, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Olsen I H, Chougnet C N, Pavel M, O'Toole D, Walter T: Characteristics and Treatments of Patients with G3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (G3-NET) and Neuroendocrine Carcinoma (NEC): A European Multicenter Retrospective Study. 11th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, March 5-7, 2014, Barcelona, Spain.

Oral presentation by M. Heetfeld awarded for Clinical Research prize at the ENETS-NANETS Young Investigator Symposium.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann, der es mir ermöglichte diese Arbeit in seiner Abteilung anzufertigen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Marianne Pavel für die hervorragende persönliche und fachliche Betreuung während der Ausarbeitung der Arbeit. Ihre motivierende Unterstützung und professionelle Förderung ging weit über das Promotionsthema hinaus.

Weiterhin möchte ich den Koautoren und Kollegen des Knowledge Network Programmes für die vielen konstruktiven Diskussionen, wertvollen Anregungen und die außerordentliche gute Zusammenarbeit für das Projekt danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und Alexandra Preuß, die mich mit viel Geduld und Ausdauer unterstützt haben, für alles danken.