

# 9<sup>e</sup> Post-O.N.S. Meeting



## NOTHING BUT NET

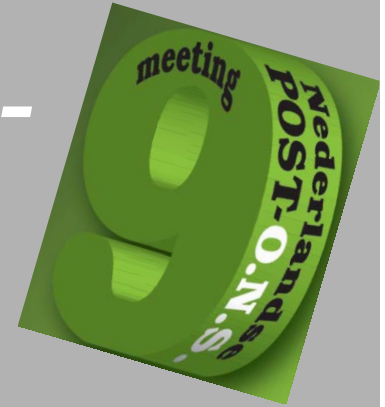
Neuro-endocriene tumoren,  
begrip en nieuwe therapieën.

Sandra Bossmann  
Verpleegkundig specialist  
UMC St Radboud



*‘Niet elk hoefgetrappel is een paard’*

# *Symptomen van neuro-endocriene tumoren?*



1. kenmerkend voor dat type kanker
2. vaak algemeen en ze worden vaak verward met andere ziekten
3. ernstig vanaf het begin van de ziekte

*De symptomen zijn weinig specifiek:  
diarree, episoden van roodheid van het gezicht,  
buikpijn.*

*Daarom worden die tumoren vaak  
verward met andere aandoeningen van het  
spijsverteringsstelsel (prikkelbaredarmsyndroom).*

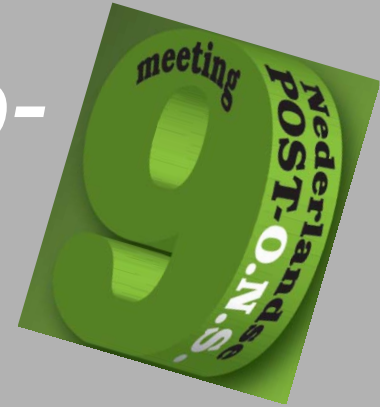
# *Diagnose van neuro-endocriene tumoren?*



1. wordt doorgaans zeer snel gesteld
2. wordt vaak pas na meerdere jaren gesteld
3. is onmogelijk te stellen

*Doordat het zo een zeldzame tumor is, en doordat de symptomen vaak ten onrechte als goedaardig worden beschouwd, wordt de diagnose vaak pas na meerdere jaren gesteld*

# *Behandeling van neuro-endocriene tumoren?*



1. is altijd chirurgisch
2. er bestaat geen behandeling
3. heeft tot doel de proliferatie van de tumorcellen

*Als de tumor chirurgisch kan worden verwijderd, moet dat gebeuren. Maar vaak wordt de diagnose pas enkele jaren na het begin van de ziekte gesteld. Chirurgie is dan niet meer mogelijk. Geneesmiddelen zoals somatostatineanalogen hebben tot doel de evolutie van de tumor onder controle te brengen.*

# *Groei van neuro-endocriene tumoren?*



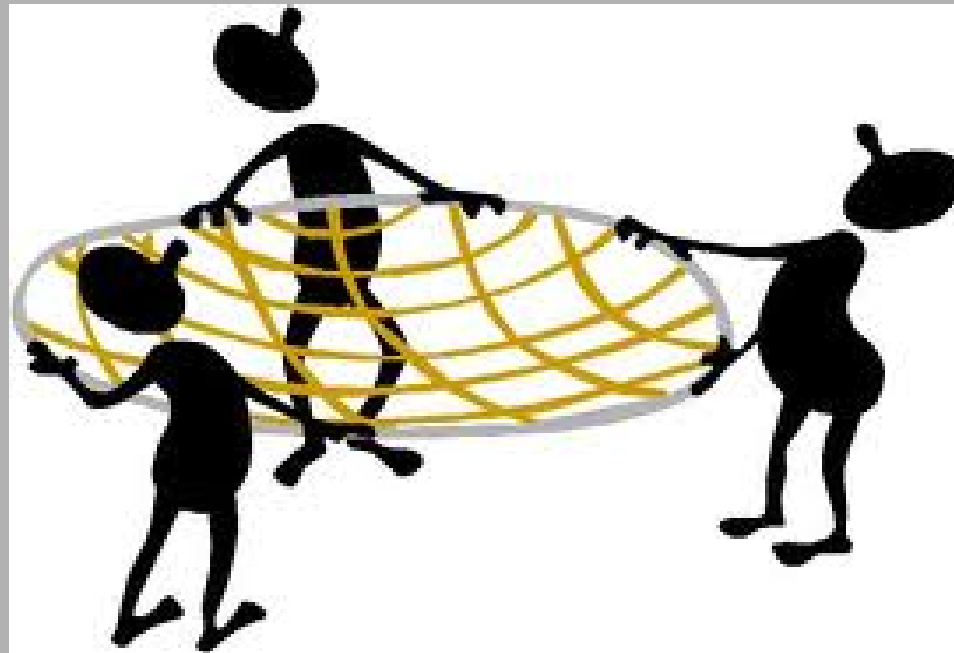
1. Uiterst snel
2. Snel
3. Langzaam

*Neuro-endocriene tumoren evolueren meestal over meerdere jaren*

# Wat is een NET?



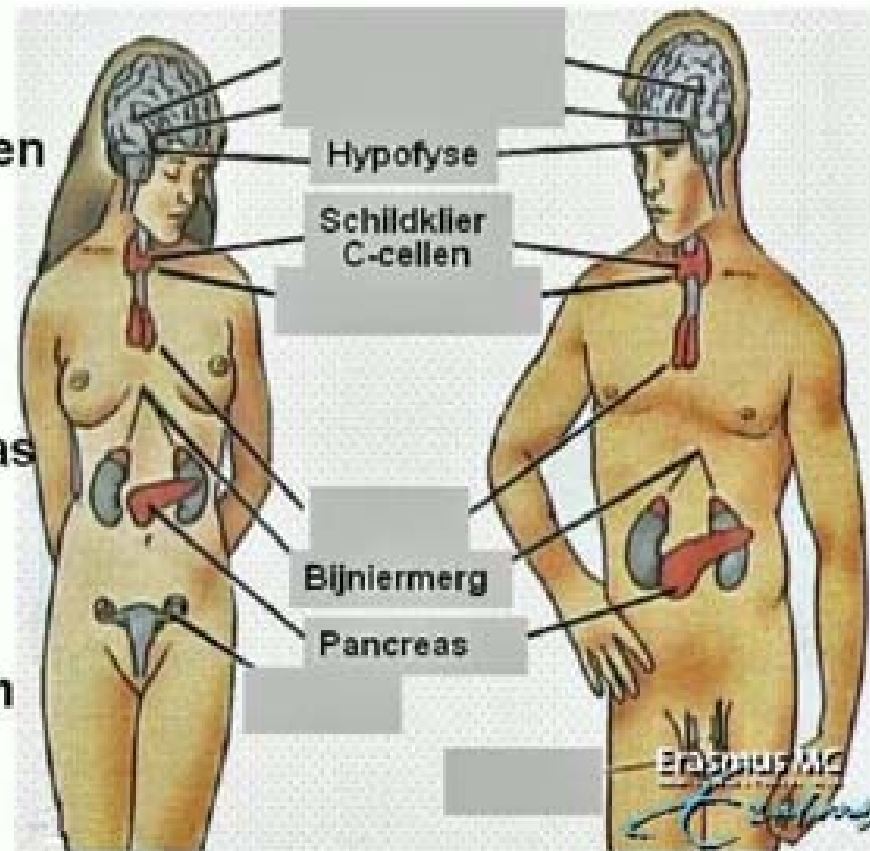
Een tumor die ontstaat uit hormoon producerende cellen; neuro-endocriene cellen



# Neuro-endocrien systeem



- Hypofyse
- Parafolliculaire cellen van de schildklier
- Bijniemerg
- Endocriene pancreas (alvleesklier)
- Diffuus neuro-endocrien systeem (maag-darm, long, huid)





# Eigenschappen NET



- Maligne (kunnen metastaseren)
- Groeien langzaam
- Diagnostiek; bij toeval of nav klachten
- Functionerende tumor (produceert hormonen)
- Niet functionerende tumor
- Zeldzame ziekte
- Wisselend beloop en ziekte verschijnselen.

# Symptomen



Afhankelijk van:

- Plaats en grootte van de NET
- Groeisnelheid
- Evt. productie van hormonen/hormoonachtige stoffen
- Evt. metastasen
- Lokale klachten op plaats van tumor
- Evt. obstructie van de darm

# Incidentie



1973: 1.09 per 100.000

2004: 5.25 per 100.000

–  $\pm$  700 nieuwe patienten per jaar

- 52% vrouw 48 % man
- Mediane leeftijd bij diagnose: 63 jaar.

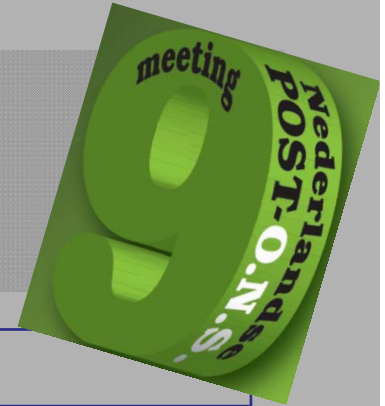
*Borstkanker: 13.000 patienten per jaar*

# Incidentie



**De incidentie en prevalentie van NET is ongeveer 500% toegenomen over de afgelopen 30 jaar!!**

# 5 jaars overleving

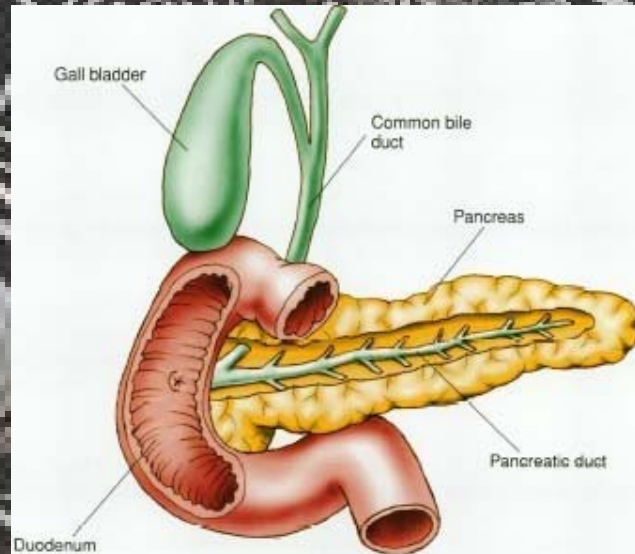
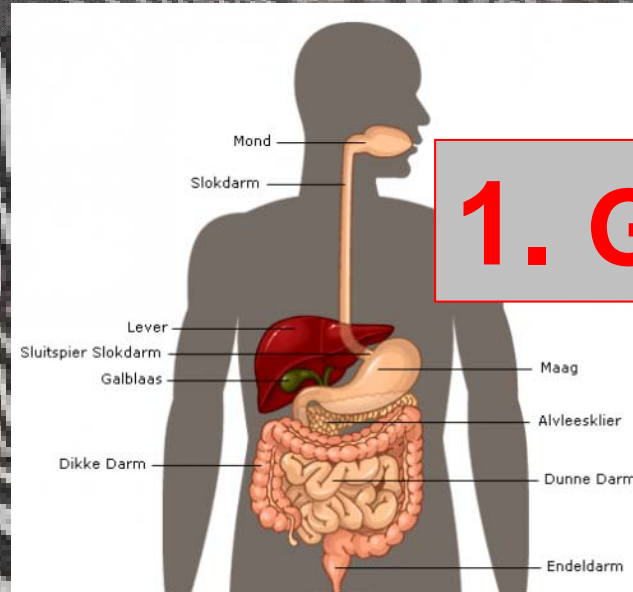


<b>Neuro-endocriene tumor</b>	<b>Gem. 5 jaars overleving</b>
Insulinoom	97%
Gastrinoom	60-70%
VIPOom	50%
Niet functionele PNET	30-50%
Oesophagus	Geen data
Maag	63%
Duodenem, jejunum, ileum	60.5%
Appendix	71%
Colon	61.8%
rectum	88.3%

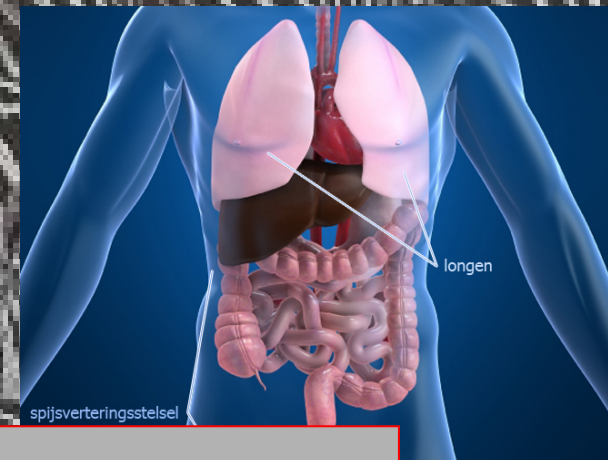
# NET Terminologie



## 1. GEP-NET



## 2. PNET

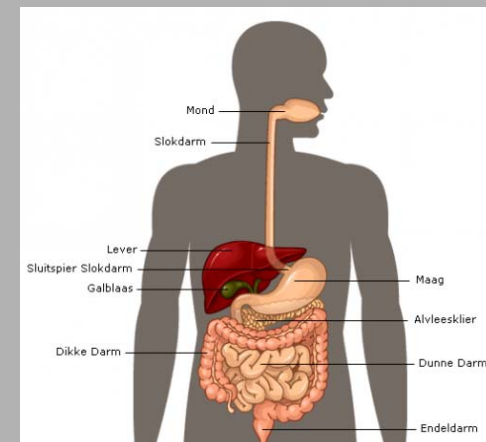


## 3. CARCINOID

# 1. GEP-NET

- Neuro-endocriene tumor van

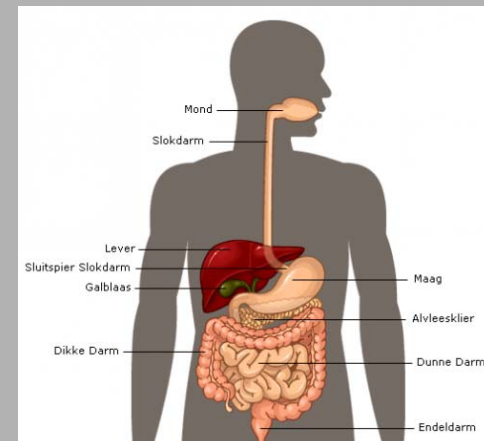
Gasto- enteropancreatisch systeem;  
maagdarmstelsel en pancreas



# Incidentie GEP-NET



- 2.89 per 100.000per/jaar
- Ileum, 31 %
- Rectum 21%
- Appendix 17%
- Colon, 12%
- Maag 6%
- Duodeneum 4 %
- Jejunum 3%



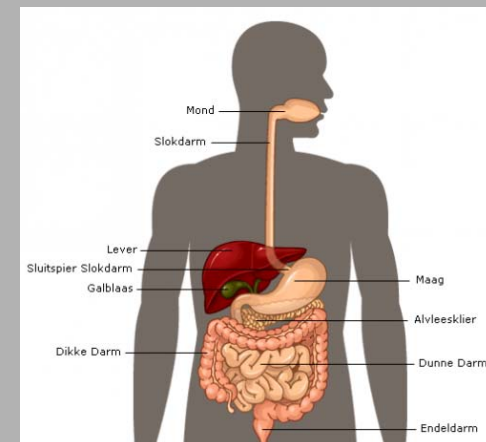


# Symptomen GEP-NET



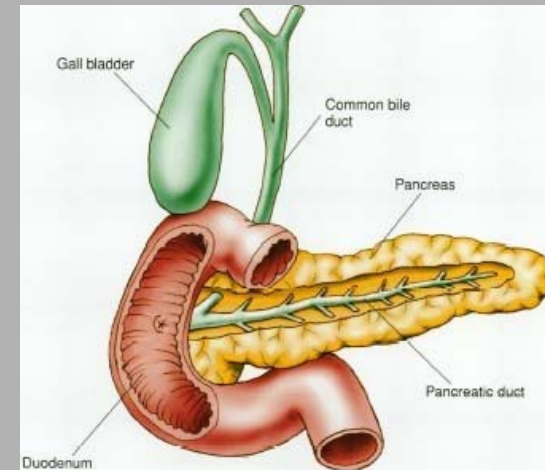
- Meeste GEP-NET zijn inactief, produceren geen hormonen.
- diagnose na jaren
- 60 % van GEP-NET gemetastaseerd bij diagnose
- Klachten:
  - vol gevoel, pijn linker flank

Actieve GEP-NET= (PNET)



## 2. PNET

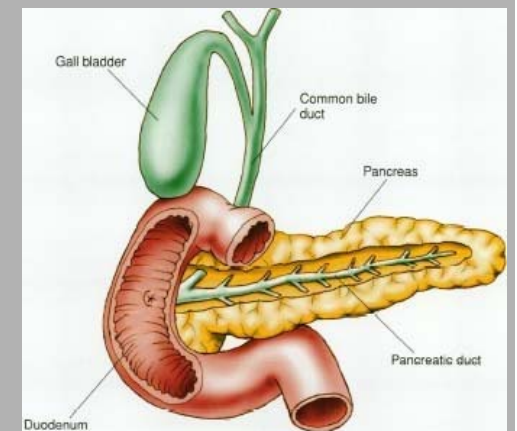
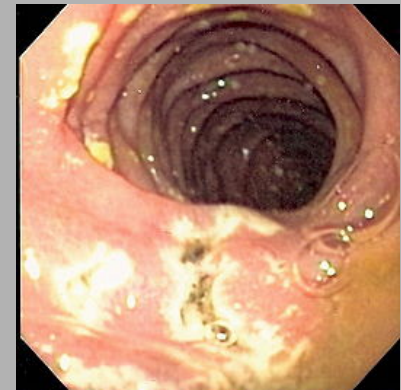
- Actieve NET van de pancreas of duodeneum
- Produceren hormonen
- Naamgeving PNET's gerelateerd aan hormoon



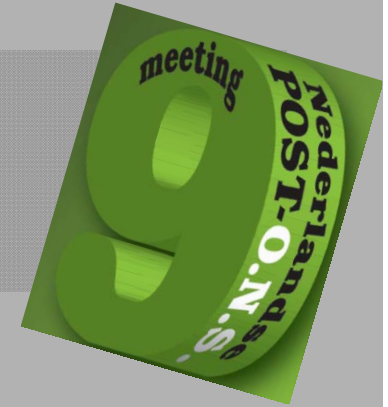
# Diverse PNET (1)



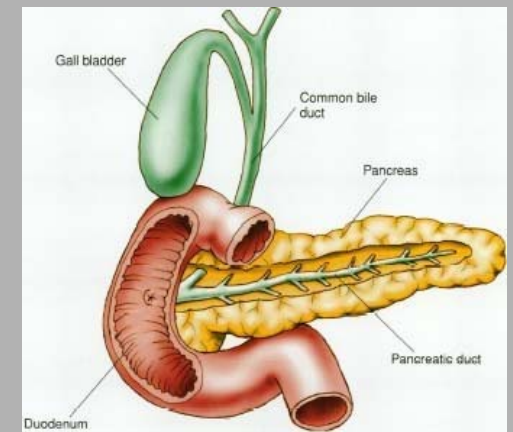
- Gastrinoom
  - Gastrine stimuleert maagzuurproductie
  - zuurbranden, buikpijn, diarree
  - Zollinger-Ellison syndroom
- Glucagonoom
  - Produceert glucagon
  - Vaak uitzaaiingen bij diagnose
  - Rode huiduitslag, gewichtsverlies, anemie, diabetes



# Diverse PNET (2)



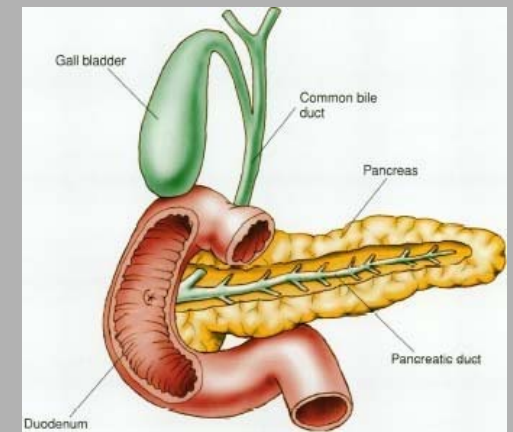
- Insulinoom
  - Produceert insuline
  - Meest voorkomende NET in pancreas
  - Vaak goedaardig
  - Verlaagde bloedsuikerspiegel  
vermoeidheid, dorst, mictie, epileptische insulten,  
flauwvallen, overgewicht



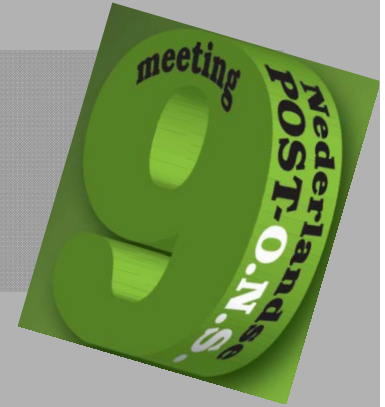
# Diverse PNET (3)



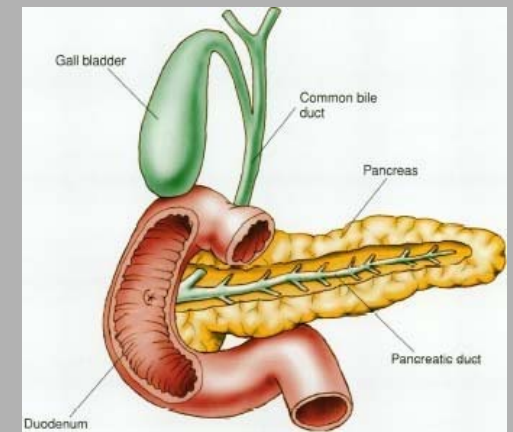
- GRFoom
  - Produceert GRF (growth hormone releasing factor)
  - GRF stimuleert de hypofyse tot aanmaak groeihormonen
  - Acromegalie
  - (1% van acromegalie patienten heeft een GRFoom)



# Diverse PNET (4)



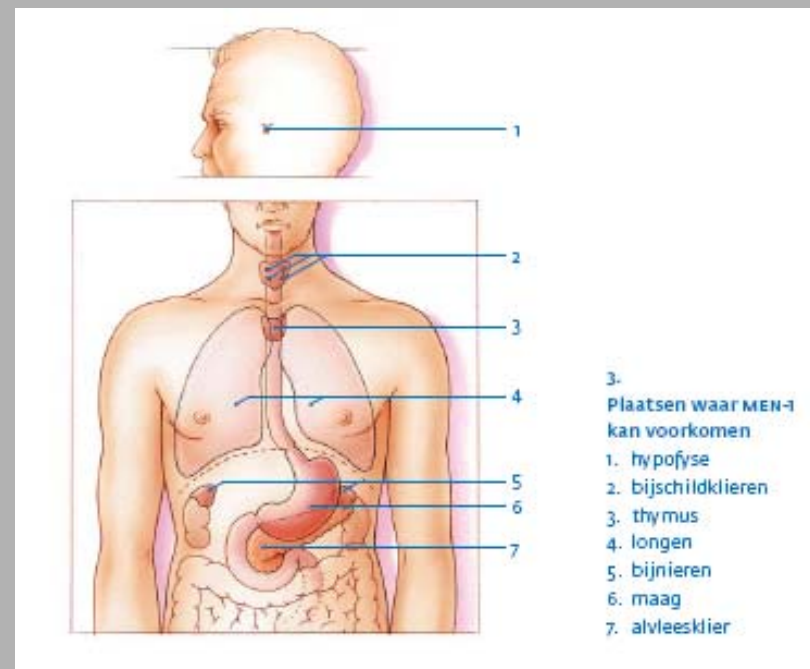
- VIPoom
  - Produceert VIP; Vasoactive Intestinal Peptide
  - Stimuleert hart actie, invloed op bloeddruk, relaxatie van spieren in trachea, maag en galblaas
  - Kan benigne maar ook metastaseren.
  - Waterige diarree, laag kaliumgehalte, dehydratie



# Diverse PNET (5)



- Pancreas NET bij zeldzame erfelijke syndromen:
  - MEN1; Multiple Endocriene Neoplasie



# 3. Carcinoid



Algemene benaming voor de neuro-endocriene tumoren van de darm.

- Produceert serotonine
- Symptomen:  
Buikklachten, diarree, obstipatie

- Meest voorkomende NET

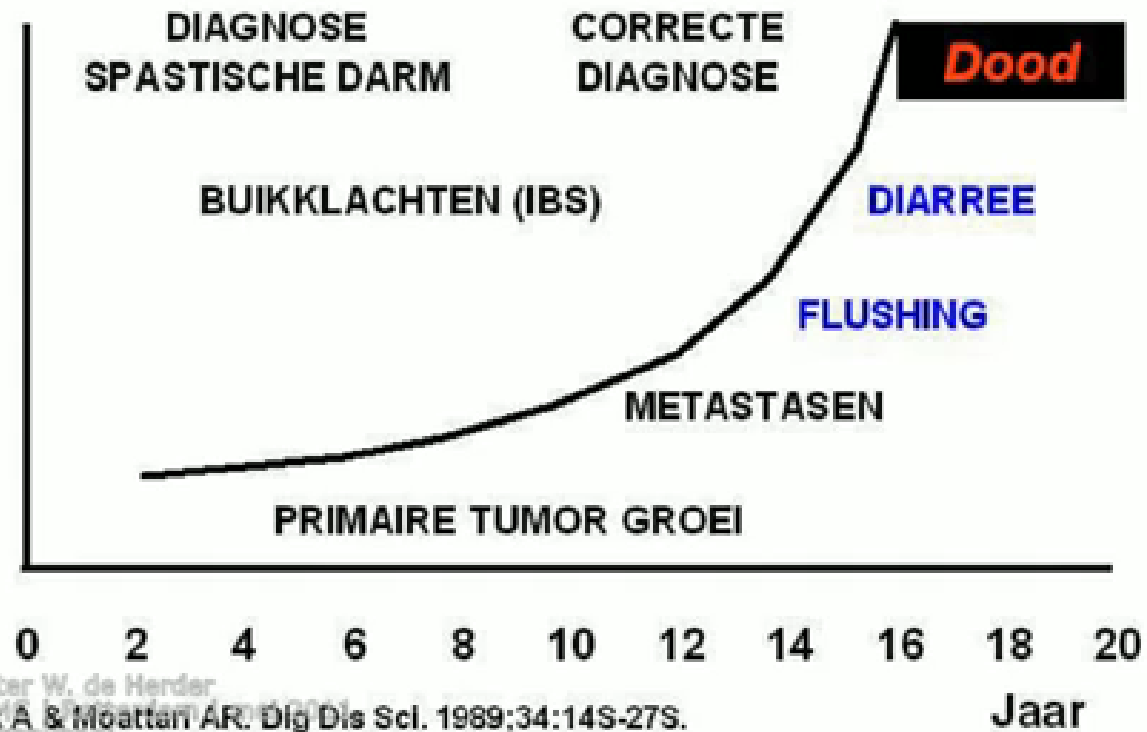




# Carcinoid



## Carcinoïden Natuurlijk Beloop



Prof. Wouter W. de Herder  
Eresma Ziekenhuis, Middelburg  
Vinik A & Moattar AR. Dig Dis Sci. 1989;34:14S-27S.  
www.nco-kanker.nl

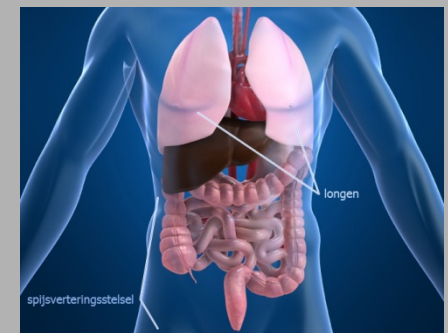
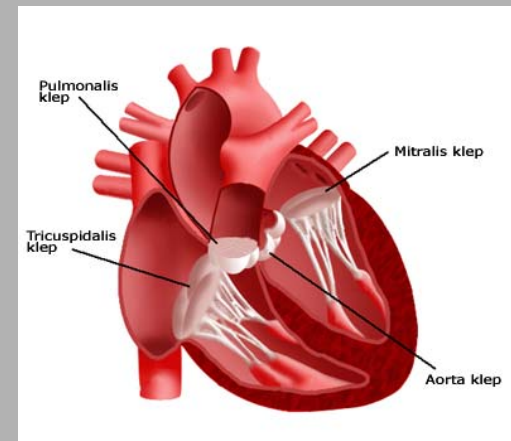


# Carcinoid syndroom



Bij metastasering naar de lever: carcinoid syndroom

- darmklachten
- beschadiging van hartkleppen
- flushing

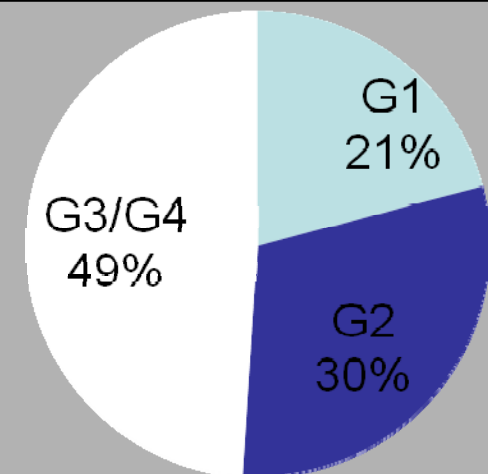


# Classificatie NET



TABLE 4. Grading Systems for Neuroendocrine Tumors

Grade		Lung and Thymus (WHO) <sup>34</sup>	GEP-NETs (ENETS, WHO) <sup>3,28,29</sup>	Lung and Thymus (Moran et al) <sup>23</sup>	Pancreas (Hochwald et al) <sup>14</sup>
Low grade	<b>G1</b>	<2 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 10 hpf AND <3% Ki67 index	≤3 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 50 hpf AND no necrosis
Intermediate grade	<b>G2</b>	2–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–20 mitoses / 10 hpf OR 3%–20% Ki67 index	4–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–50 mitoses / 50 hpf OR foci of necrosis
High grade		>10 mitoses / 10 hpf	>20 mitoses / 10 hpf OR >20% Ki67 index	>10 mitoses / 10 hpf, Necrosis present	>50 mitoses / 50 hpf
	<b>G3</b>	In the pathology report, the actual proliferative rate (mitotic count and/or Ki67 index) should be specified, and a grade should be provided, with the specific grading system used to be specified in the report.			



# Diagnostiek GEP-NET



- Bloed

- Hormonen

- tumormarkers

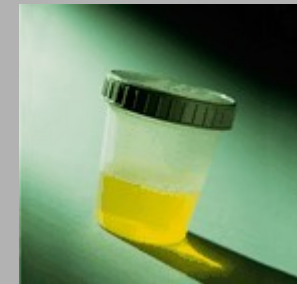
- chromogranine A (CgA)

- (neuron-specific enolase (NSE),



- Urine

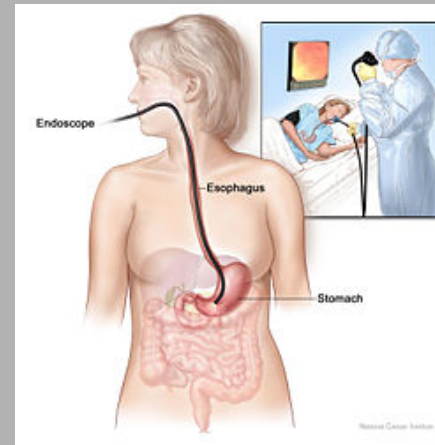
- 5-HIAA= afbraak van serotonine



# Diagnostiek GEP-NET



- Endoscopie (bioptie)
  - Maag, darmen



- Beeldvorming
  - CT scan
  - MRI



# Diagnostiek GEP-NET



- Somatostatine receptor scintigrafie (SRS)
  - Radioactief gelabeld somatostatine
  
- Somatostatine is een hormoon dat zowel door de hypothalamus als door de alvleesklier (in de deltacellen van de eilandjes van Langerhans) als door de maag wordt geproduceerd.

# Behandeling



- Chirurgie
  - bij gehele verwijdering curatie
  - Cytoreductief debulking tumor
  - Palliatieve chirurgie (bij obstructie)
- Chemotherapie
  - Beperkt effectief

# Behandeling



- Interventie radiologie
  - Radiofrequente ablatie of embolisatie bij levermetastasen.
- Somatostatine-analogen
  - Remmen de aanmaak van hormonen die door GEP NET's worden aangemaakt.
  - Verminderen klachten agv hormoonproductie (opvliegers ed)
    - Lanreatide (Somatuline®) Ocreotide(Sandostatine®)



# Behandeling

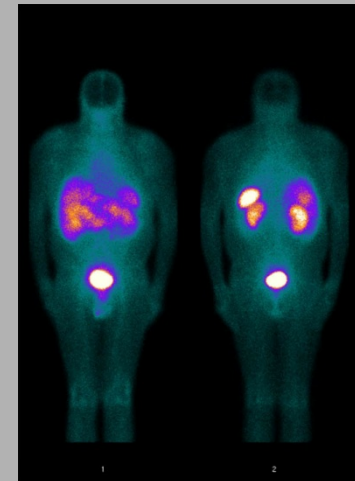


- Interferon-a icm somatostatine-analogen
- Cytotoxisch: gelimiteerde waarde voor goed gedif tumoren: streptozotocine, 5 FU TMZ capetiabine.
- Cisplatinum/oxaliplatine met etoposide

# Behandeling



- Radiotherapie: via het infuus radio-actief gelabeld somatostatine analogen (octreotide)
- Radioactieve therapie. PRRT (peptide receptor radionuclide therapie) en MIBG therapie

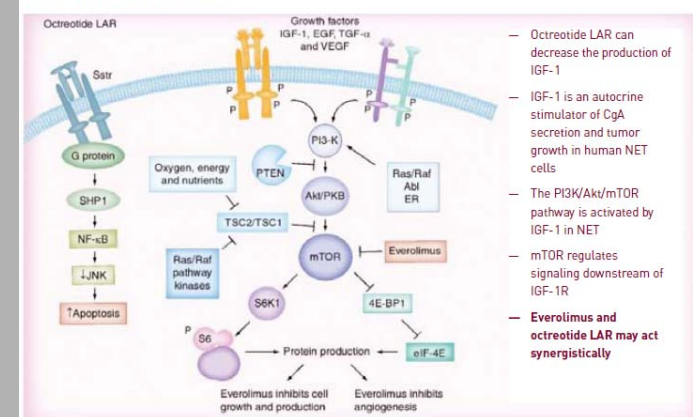


# Nieuwe ontwikkelingen Therapie

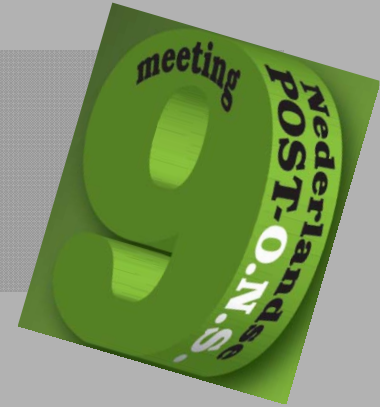


- Angiogeneseremmers
  - mammalian target,
  - rapamycin (mTOR) Everolimus mTOR remmer remt groei en proliferatie.
- Bijwerkingen: anemie, hyperglycemie, stomatitis, misselijkheid, smaakafwijkingen, rash en pneumonitis

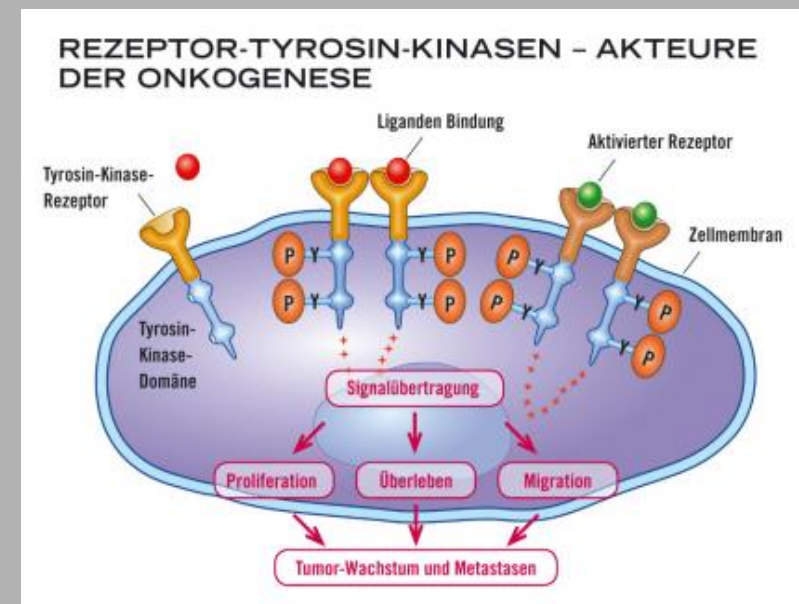
Figuur 2 De werking van everolimus.



# Nieuwe ontwikkelingen Therapie



- Sunitinib= multi-target kinase remmer:
- Bijwerkingen: hand-voet syndroom



# Verpleegkundige zorg



- Symptoom management
- Attent op dehydratie (medicatie, vocht)
- Glucose controle
- Gewichtscontrole
- Uitleg onderzoeken, ingrepen en medicatie
- Bijwerkingen en klachten rapportage



# Verpleegkundige zorg



- Psychosociale zorg
- Begeleiding bij Trials
- Verpleegkundig specialist in multi-disciplinair behandelteam



# Tot slot

- NET's:  
Zeer zeldzame en complexe tumoren
- Weliswaar een lange overleving maar vaak gepaard met veel klachten
- Diagnostiek moeizaam;
  - ‘alle zebra’s lijken sterk op elkaar en in een kudde zijn ze moeilijk te onderscheiden



# Tot slot

- Behandeling in een centrum met specifieke expertise!
  - NKI-AVL, Amsterdam
  - Erasmus MC, Rotterdam
  - UMC, Groningen
- [www.net-kanker.nl](http://www.net-kanker.nl)

