

NEURO ENDOCRINE TUMOR

1. **ZOEKTERMEN**
NET tumor, neuro- endocriene tumor
2. **DOEL**
Stadiërings – en behandelingsbeleid NET tumor
3. **TOEPASSINGSGBIED**
NET tumor
4. **WERKWIJZE**

4.1. Classificatie en lokalisatie

Deze tumoren zijn relatief zeldzaam en vragen een meer agressieve aanpak. Hoewel er een zekere onderlinge correlatie is, is er toch veel variatie tussen de verschillende tumoren qua biologische karakteristieken en klinisch gedrag.

Daarom zijn er verschillende classificatiesystemen ontwikkeld die proberen rekening te houden met morfologisch-histologische, functionele en biologische kenmerken van de tumoren. Het classificatiesysteem van de World Health Organisation (WHO 2010) is gebaseerd op grading (G1-G3) obv mitotische index en Ki67 index en TNM staging. Deze classificatie wordt gesteund door de American Joint Cancer Committee (AJCC) en de International Union Against Cancer (IUC).
WHO Classificatie 2010 :

- NET G1
- NET G2
- NEC : Neuro Endocrien Carcinoma
- MANEC : Mixed Adeno-Neuroendocrien Carcinoma
- Hyperplastisch of preneoplastisch letsel

Nomenclature and classification for neuroendocrine tumors

Differentiation	Grade	Mitotic count*	Ki-67 index*	Traditional	ENETS, WHO
Well differentiated	Low grade (G1)	<2 per 10 HPF	≤2 percent	Carcinoid, islet cell, pancreatic (neuro)endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, Grade 1
	Intermediate grade (G2)	2-20 per 10 HPF	3-20 percent	Carcinoid, atypical carcinoid ^Δ , islet cell, pancreatic (neuro)endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, Grade 2
Poorly differentiated	High grade (G3)	>20 per 10 HPF	>20 percent	Small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, small cell
				Large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, large cell

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society; WHO: World Health Organization.
 * Counted in 10 HPFs. High power field = 2 mm², at least 40 fields (at 40x magnification) evaluated in areas of highest mitotic density. Cut-offs per American Joint Commission on Cancer Staging Manual, 7th edition.
 • Ki-67 index as assessed by MIB1 antibody staining: percent positive after count of 2000 cells in area of highest nuclear labeling. Cut-offs per American Joint Commission on Cancer Staging Manual, 7th edition.
 Δ The term "atypical carcinoid" only applies to intermediate grade NETs of the lung.

Copyright

Nieuwe WHO classificatie 2017 voor pNET

Table 1. The World Health Organization 2017 classification of the **neuroendocrine neoplasm** of the pancreas

Neoplasm				Proliferation	
Type	Differentiation Status	Definition	Grade	Ki67 (% of ≥ 500 cells)	Mitotic Count (2 mm ²)
NEN	Well differentiated	NET	G1	<3	<2
			G2	3–20	2–20
			G3	>20	>20
MiNEN ^a	Well/poorly differentiated	NEC	(default G3)	>20	>20
		Small cell type Large cell type			
MiNEN ^a	Well/poorly differentiated	NET or NEC	G1-G3	See above	See above
		ADC ^b or SCC	G1-G3	See Ref. ¹¹	See Ref. ¹¹

Abbreviations: ADC, **adenocarcinoma**; MiNEN, mixed non-neuroendocrine-neuroendocrine neoplasm (ie, a neoplasm made by neuroendocrine and non-neuroendocrine [adeno or squamous] tumor cells, either of which accounting for at least 30% of tumor cell population); NEC, neuroendocrine **carcinoma**; NEN, neuroendocrine neoplasm (ie, a neoplasm uniformly composed by neuroendocrine tumor cells); NET, neuroendocrine tumor; SCC, **squamous cell carcinoma**.



Endocrinology and Metabolism Clinics of North America

Volume 47, Issue 3, September 2018, Pages 463–470



The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia

Frediano Inzani MD, PhD ^{a, b, c}, Gianluigi Petrone MD, PhD ^{a, b, d}, Guido Rindi MD, PhD ^{a, b, d, e}

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.008>

[Get rights and content](#)

4.2. Diagnostiek

-kliniek

* si NET (enets 2016):

abdominale pijn

carcinoid syndroom bij 20-30% van de patienten met metastasen

flushing en diarree zijn de cardinale symptomen van functionele tumoren: 95% hebben levermetastasen, uitzonderlijk bij ovariële of retroperitoneale metastasen met bypass van de lever

dundarmischemie met ook diarree

-Biochemische testen

- A-specifieke merker: chromogranine A (sensitieve marker maar specificiteit onvoldoende bekend), recente studies tonen ook prognostische waarde aan

vals positief zo atrofische gastritis, PPI, nierinsufficiëntie, chronisch hartfalen, andere CgA producerende tumoren (medullair schildklierca, HCC)

- Provocatie test (epinefrine, pentagastrine, zie Uptodate): bij carcinoid syndroom suggestieve klachten maar normale biochemische markers

- Calcium, fosfor, glycemie, pth zo verhoogd calcium

- Zo endocriene tumor van de pancreas: pancreatic polypeptide

- 24 uurs urine 5-HIAA (carcinoid syndroom: sensitiviteit 100 %, specificiteit tot 85-90% als collectie in ideale omstandigheden); eventueel serum serotonine bepaling bij dubieuze 5-HIAA. Te doen bij een eerste benadering en in de followup na resectie of bij progressie (enets 2016)

- zo weinig gedifferentieerde tumoren : NSE

- hormonen bij pNET zo symptomatisch

-Tumor lokalisatie

- CT abdomen/CT thorax : uitbreiding van de ziekte en opsporen van de primaire tumor.

- MRI lever/abdomen : in geval van resecebele levermetastasen.

- somatostatine receptor imaging: (enets 2016)

bij zoektocht naar primaire tumor: CT of NMR moet gevolgd worden door Ga-DOTATOC PET in combinatie met 3 fasen CT. Zo niet beschikbaar Indium-111 octreotidescan

- 18FDG pet is niet aangewezen bij laaggradige tumoren, wel bij NEN G3

- Andere: endoscopie, contrast onderzoek ...(te bespreken gastroenteroloog): o.a. indien primaire lokalisatie niet bekend is na hogere investigaties: bvb. gastroscopie, CTenteroclyse, transit, capsule endoscopie, coloscopie, clysmas, echo endoscopie pancreas, rectum, duodenum, maag. Deze laatste techniek kan ook zinvol zijn vóór lokale endoscopische resectie (zie verder).

Opmerkingen

Carcinoid patiënten

Hogere frekwentie synchrone en metachrone non-carcinoid tumoren

(tot 22 %): vooral in gastro intestinale tractus (adenoCA), verder ook long, cervix, ovaria, prostaat. Geen gegevens over zin van screening en surveillance naar deze andere tumoren.

Van belang bij patiënt met carcinoid tumor en meta's: histologisch bewijs aard van de metastasen noodzakelijk (afkomstig van carcinoid of toch syn/metachrone tumor?).

Carcinoid metastasen/syndroom

Uitsluiten carcinoid hart door echo doppler cor: zo carcinoid syndroom of verhoogd 5HIAA

Maag carcinoid

ZES en vervolgens MEN 1 uitsluiten (primaire hyperpara, hypofysaire tumoren, islet cell tumors), cfr. type 2 maag carcinoid

Maag of duodeno-pancreatische tumoren:

- denken aan MEN 1

- Familiale anamnese

- anatomopathologisch onderzoek (enets 2016)

histologie is essentieel om tot een diagnose te komen

cytologie kan helpen in een gemetastaseerde setting

kleuringen voor chromogranine, synapthofysine en eventueel serotonine essentieel

mitotisch index + Ki 67 essentieel

4.3. Stagering

Nieuwe classificatie: naar Rindi et al. Virchows Arch 2006.

Proposal for a TNM classification and disease staging for gastric endocrine tumors

TNM

T—primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis In situ tumor/dysplasia (<0.5 mm)

T1 Tumor invades lamina propria or submucosa and ≤ 1 cm

T2 Tumor invades muscularis propria or >1 cm

T3 Tumor penetrates subserosa

T4 Tumor invades visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures

For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M—distant metastasis

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastases

M1a Distant metastasis

Stage

Disease stages

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
Stage IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
Stage IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Proposal for a TNM classification and disease staging for endocrine tumors of the duodenum/ampulla/jejunum/ileum

TNM

T—primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1 Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤ 1 cm

T2 Tumor invades muscularis propria or size >1 cm

T3 Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa or invades pancreas or retroperitoneum or into non-peritonealised tissues

T4 Tumor invades peritoneum or other organs

For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M—distant metastases

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastases

M1b Distant metastasis

Stage

Disease stages

Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
Stage IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
Stage IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T Any N	M1	

Proposal for a TNM classification and disease staging for endocrine tumors of the Colon/rectum

TNM

T—primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1 Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤2 cm

T1a Tumor size <1cm in greatest dimension

T1b Tumor size 1-2cm in greatest dimension

T2 Tumor invades muscularis propria or size >2 cm

T3 Tumor invades through the muscularis propria into subserosa or into non-peritonealised peri-colic or peri-rectal tissues

T4 Tumor invades peritoneum or other organs

For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M—distant metastases

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastases

M1b Distant metastasis

Stage

Disease stages

Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
Stage IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0

Stage IIIb Any T N1 M0
 Stage IV Any T Any N M1

Proposal for a TNM classification and disease staging for endocrine tumors of the pancreas

TNM

T—primary tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1 Tumor limited to the pancreas and size <2 cm

T2 Tumor limited to the pancreas and size >4 cm

T3 Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery

T4 Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumour)

For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX Regional lymph node cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

M—distant metastases

MX Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastases

M1a Distant metastasis

Stage

Disease stages

Stage Ia	T1	N0	M0	
Stage Ib	T2	N0	M0	
Stage IIa	T3	N0	M0	
Stage IIb	Any T	N1	M0	
Stage III	T4	any N	M0	
Stage IV	Any T	Any N	M1	

Grading proposal for foregut (neuro)endocrine tumors

Grade Mitotic count (10 HPF)^a Ki-67 index (%)^b

G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

^a10 HPF: high power field=2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

^bMB1 antibody; % of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling
 Virchows Arch. 2006 October; 449(4): 395–401.

4.4. Prognose

Incidentie (ENETS 2016): +- 1/100.000 <-> autopsieseries 1/100

Meestal traaggroeiend (overleving eerder jaren dan maanden, ook bij meta's) !

Prognose (kans op meta's) vooral i.f.v. primaire tumorgrootte (< 1 cm zelden meta's, > 2 cm vaak meta's, enkel bij dundarm lokalisatie is metastasering onafhankelijk van grootte),

Invasiediepte?

Lokalisatie?

Histologie?

Chromogranine A >5000 microg/l bij midgut tumor = prognostisch ongunstig

Positieve CEA kleuring tumor = prognostisch ongunstig

ENETS guideline si NET 2016

Globale 5 jaars overleving 50-60%

Lokaal geavanceerd 80-100%

Lymfeklieraantasting 70-80%

Metastasen 35-80%

Ki 67 prognostisch belangrijk

4.5. Therapie gelokaliseerde tumor

Chirurgische resectie is de hoeksteen van de behandeling. Bij regionale lymfekliermetastasen of lokale uitbreiding dient agressieve chirurgische resectie te worden verricht. Er is op heden geen efficiënte adjuvante therapie.

4.5.1. Appendix

- < 1 cm: 'eenvoudige' appendectomie

- 1-2 cm: cf infra

- > 2 cm of incomplete resectie (positief sectievlak): rechter hemicolectomie (+ lymfadenectomie) na staging met CT thorax + CT of NMR abdomen, zonodig Ga Dotatate PET/CT + biochemie (NCCN 3.2018)

- bij invasie caecum: sowieso rechter hemicolectomie

- invasie van de mesoappendix: door sommigen als negatieve prognostische factor gezien en bijgevolg als indicatie voor rechter hemicolectomie, zelfs bij tumoren < 2 cm; nochtans is na 'eenvoudige' appendectomie bij kleine tumoren met mesoappendix invasie het optreden van een recidief onwaarschijnlijk, hogere recidief percentages t.o.v. rechter hemicolectomie werden nooit aangetoond.

- bij vasculaire invasie

- bij positieve lymfeklieren locoregionaal tevens rechter hemicolectomie.

- bij gobblet cell carcinoma (adenocarcinoid): rechter hemicolectomie (veelal serosal en meso-appendical involvement)

samenvatting ENETS guideline 2016

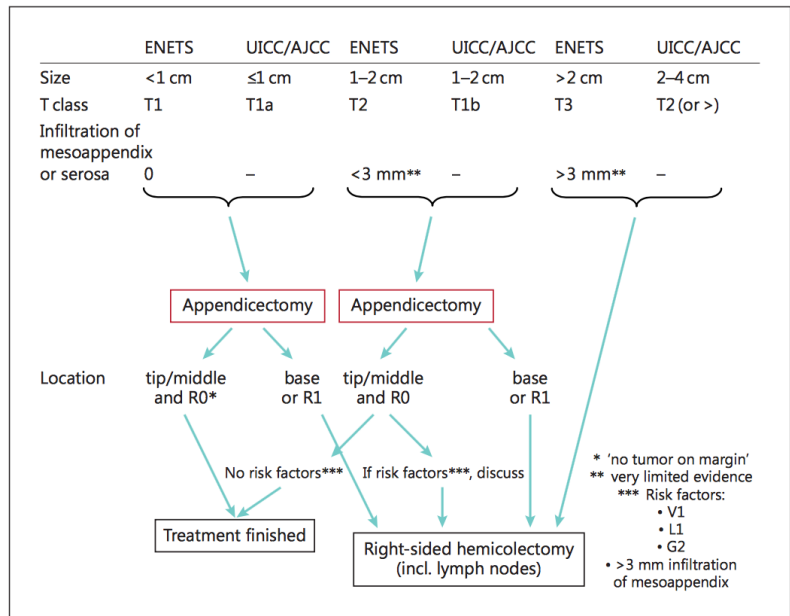


Fig. 1. Therapeutic algorithm for small appendiceal NET. V1 = Vascular invasion; L1 = lymphatic invasion; G2 = grade 2 tumor (Ki-67: 3–20%).

- bij 33% synchrone of metachrone colorectale ca: dus colonoscopie

4.5.2. Dundarm

- < 1 cm (zelden): conservatieve locale resectie
- > 1 cm: segmentaire dundarmresectie + resectie geassocieerde mesenterium (brede mesenterische lymfonodi excisie)
- bij 30 %: multipele synchrone dundarmletsels: peroperatief na te gaan.
- resectie van het primaire dundarmcarcinoid dient ook bij metastatische ziekte te gebeuren (fibrotische mesenteritis - risico obstructie, ischemie)

4.5.3.Rectum

- < 1 cm: locale excisie (chirurgisch/transanaal, endoscopisch) volstaat zo geen invasie van muscularis propria
- > 2 cm: radicale resectie (lage anteriorresectie, APRA ...), hoewel deze agressieve aanpak ter discussie staat (studies tonen geen consistente verbeterde overleving t.o.v. locale excisie)
- 1 - 2 cm: geen duidelijk advies tot locale excisie of radicale resectie; muscularis propria invasie, symptomen bij diagnose en ulceratie zijn slechte prognostische factoren (NEJM, Uptodate) en vergen eerder radicalere aanpak. Beleid eveneens af te wegen t.o.v. grootte, APRA noodzaak of sfinctersparende ingreep, operatief risico .. (NCI)

NCCN 3.2018

- < 1 cm :

zo negatieve snijranden: geen followup

zo snijranden onbepaald: zo G1: endoscopie op 6-12 m: zo negatief volg "surveillance"; zo positief of zo G2: zie hieronder

- > 1 cm : NMR of EUS:

zo T1 endoscopische of transanale resectie

zo < 1 cm: geen followup

zo 1-2 cm: controle endoscopie en NMR op 6 en 12 maand

zo T2-4: coloscopie + abdominale CT of NMR; eventueel Ga dotatate pet ct, Ct thorax, labo

zo < 2 cm: endoscopische resectie of transanale resectie followup (zo < 1 cm: geen followup; zo 1-2 cm controle endoscopie en NMR op 6 en 12 maand

zo > 2 cm: lage anterior resectie of APRA + "surveillance"

zo gemetastaseerd: cf therapie bij metastasen

4.5.4. Maag

ENETS 2016

Gastric carcinoids can be subclassified into the following three distinct groups^[13] :

- Type I – Those associated with chronic atrophic gastritis/pernicious anemia (70-80%)
- Type II – Those associated with Zollinger-Ellison syndrome with multiple endocrine neoplasia type I (MEN I) (5%)
- Type III – Sporadic NETs of the stomach (15-20%)

- Type 1 en 2: - < 2 cm: endoscopische resectie (EMR of ESD) zo letsels > 10 mm; long term endoscopische follow-up om de 3-6-12 maanden

- > 2 cm - recurrenente - multipele tumoren: uitgebreidere chirurgische resectie, endoscopische resectie als mogelijk

- type 1: overweeg antrectomie zo significante toename in groei grootte of aantal

- type 2: behandeling MEN 1 (~ endocrinoloog)

- Type 3 staging met eus/ abdominale CT of NMR/ zonodig Ga dotatate PET CT

radicale chirurgie met partiele of totale gastrectomie

Eventueel wigresectie zo geen positieve klieren op EUS, zo < 1 cm, oppervlakkig en laaggradig

4.5.5. Colon

locale resectie bij early stage (zeldzaam), anders bredere resectie

4.5.6. Pancreas

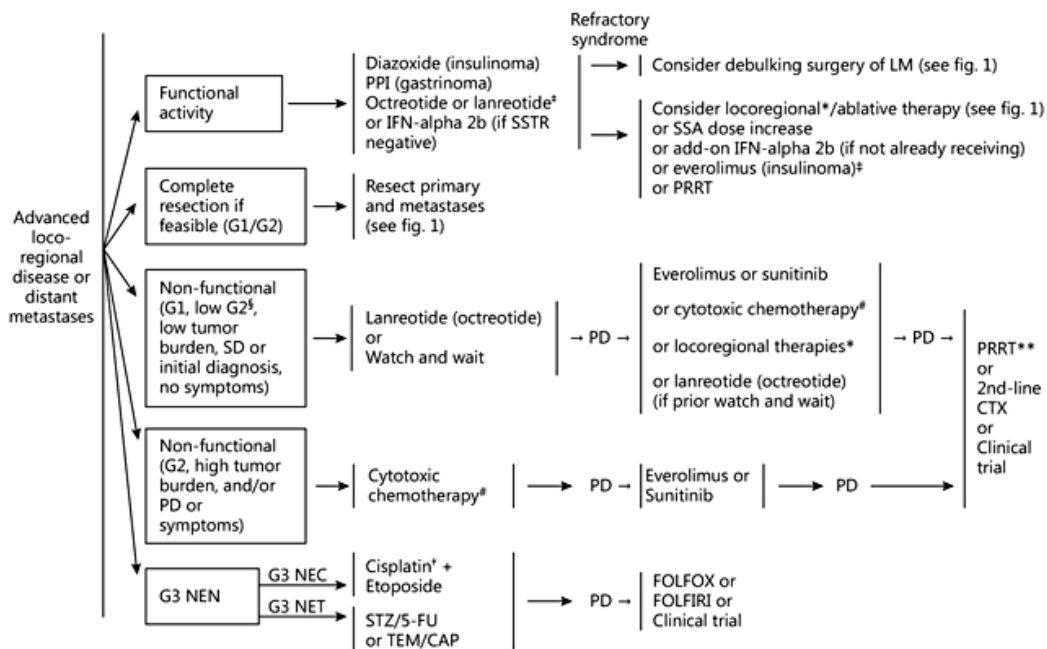
Volgens locatie Whipple of staartresectie

4.6. Therapie gemetastaseerde tumor (predominante lokalisatie: lever)

Op heden bestaan geen vaststaande therapeutische richtlijnen hieromtrent. Inclusie in een eventuele studie dient te worden overwogen.

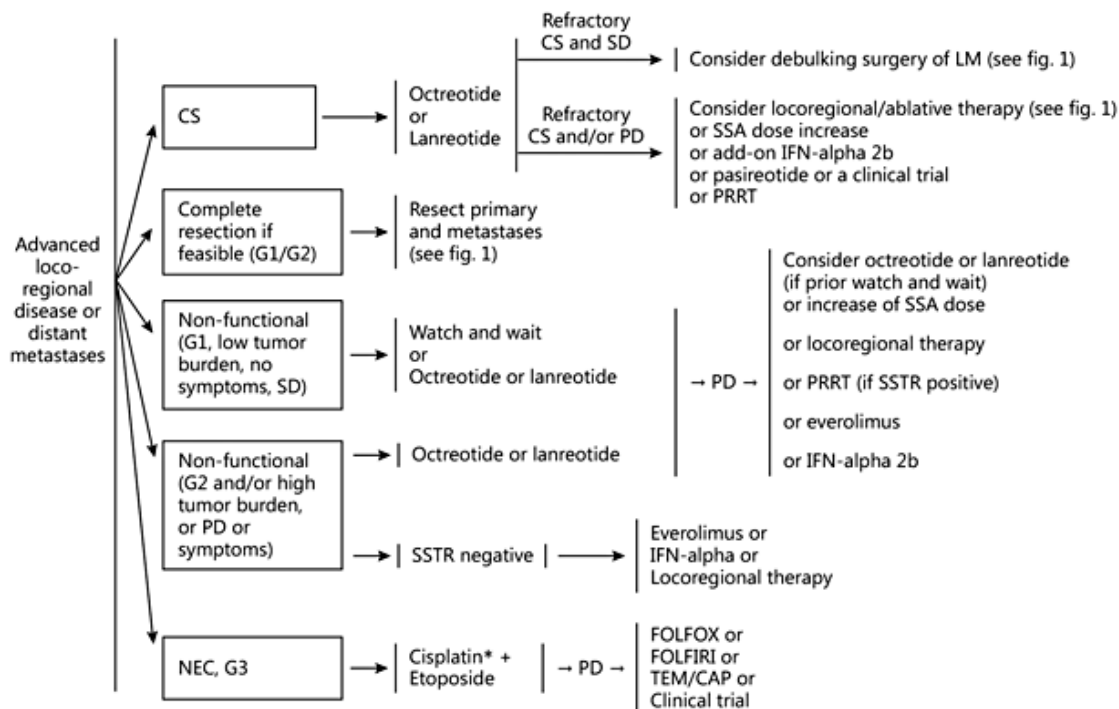
ENETS richtlijnen 2016

Pancreas



Cf NCCN: bij niet functionele matiggradige tumoren in eerste instantie everolimus of sunitinib ipv chemo

Dundarm



4.6.1 Heelkunde

Bij elke patiënt moet worden nagegaan of **chirurgie** zinvol kan zijn (al dan niet met ablatietechnieken): in eerste instantie om toch nog definitieve curatie te bekomen (verwijderen primaire carcinoid, locale lymfodi en alle levermetastasen: radicale chirurgie), hoewel de meeste patiënten vroeg of laat recidiveren. In tweede instantie om tot betere 'palliatie' te komen, met betere overleving en minimale symptomen en minimale nood aan somatostatine analogen (debulking principe, cyto reductie).

Welke selectie van patiënten voor één van beide situaties in aanmerking komt, is op heden onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Komen conform review artikels en guidelines van experts in aanmerking:

- patiënten met beperkt aantal metastasen (radicale aanpak);
- patiënten met grote, dominante letsels (> 10 cm)
- patiënten met redelijke performance status én
- laire carcinoid tumor onder controle én
- beperkte metastasen extrahepatisch én
- inschatting dat minstens 90 % levertumor reductie mogelijk is én
- geen carcinoid hart

Meereseceren van de primaire tumor is aangewezen (vermijden acute complicaties) en trouwens 'obligaat' bij primaire dundarmtumoren in een potentieel curatieve setting.

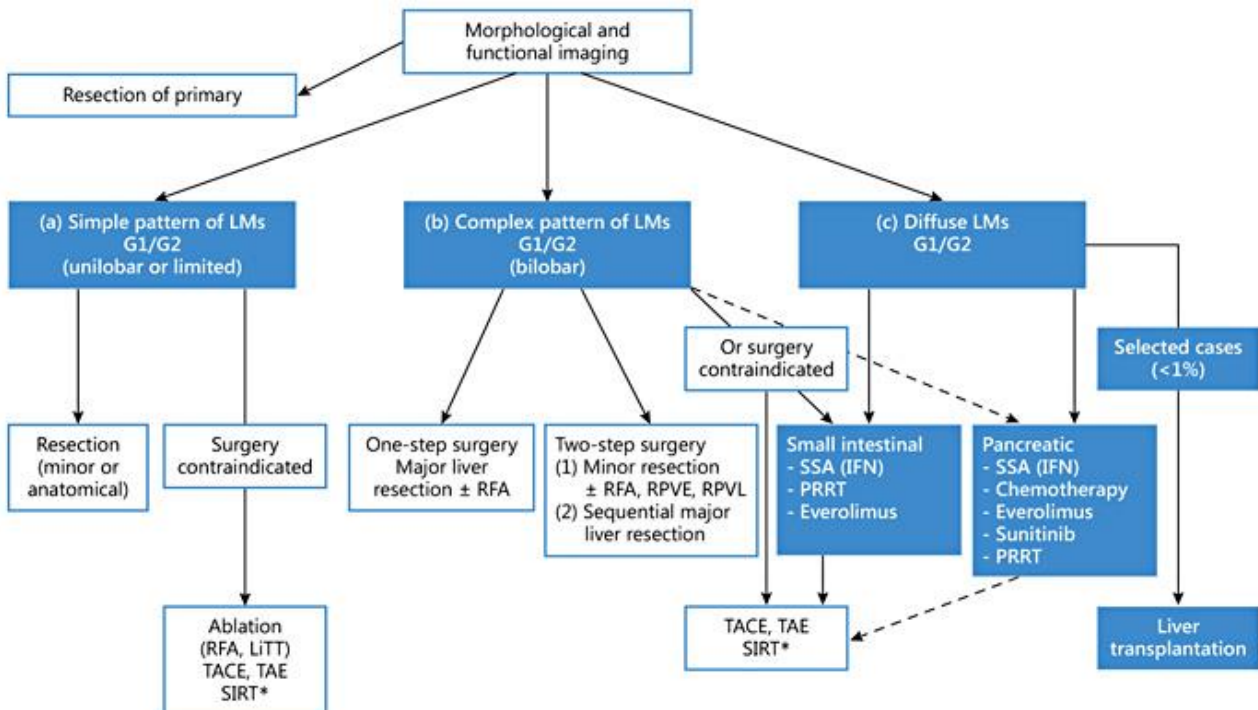
Therapeutische mogelijkheden (overleg met de chirurg)

- Bij voorkeur chirurgische resectie (s) +/- additionele ablatieve therapie
- Louter ablatieve therapie (RFA, cryoablatie, alcoholisatie)
- Levertransplantatie ?? (rol ervan is onduidelijk, te beperkte gegevens)

Ook over de behandeling van de 'niet geselecteerden' (= meerderheid, waarvan een niet onaanzienlijk deel vaak a- of paucisymptomatisch is) bestaan geen uniforme adviezen. Individueel moet worden bekeken of iemand al dan niet direct moet worden behandeld en zo ja, hoe en wanneer. In deze discussie moet rekening worden gehouden met de al dan niet aanwezigheid van symptomen en met groei / gedrag van de tumor (grootte, plaats, type, secretorisch vermogen).

4.6.2 Locoregionale therapieën zo geen heelkunde

- Indicatie: zo evolutief, zo symptomatisch ondanks somatostatine-analogen, zo leveraantasting > 50%
- Trans-arteriële chemo-embolisatie (embolisatie gelfoam, lipiodol... +/- chemotherapeutikum 5FU, cisplatin, doxorubicine, mitomycine, streptozocine in A. Hepatica): als geen kandidaat voor resectie/ablatie; substantiële morbiditeit-mortaliteit (tot 2%); hoogste respons 50-70 % te verwachten bij levermeta's van midgut NET; contra-indicatie : v porta thrombose en cirrose
- SIRT/radioembolisatie
- embolisatie zonder chemo of radiatietherapie



ENETS richtlijn voor behandeling van levermetastasen 2016

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+/-	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+/-	G1/G2 (-10%)	midgut, pancreas	+	low and high (>25%) liver tumor burden
IFN-alpha 2b	+/-	G1/G2	midgut		if SSTR negative
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic
TEM/CAP	+/-	G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic; if STZ is contraindicated or not available
Everolimus	+/-	G1/G2	lung		atypical carcinoid and/or SSTR negative
			pancreas		insulinoma or contraindication for CTX
			midgut		if SSTR negative
Sunitinib	+/-	G1/G2	pancreas		contraindication for CTX
PRRT	+/-	G1/G2	midgut	+ (required)	extended disease; extrahepatic disease, e.g. bone metastasis
Cisplatin [§] /etoposide	+/-	G3	any		all poorly differentiated NEC

CAP = Capecitabine; TEM = temozolomide. * ≤6-12 months. [§] Cisplatin can be replaced by carboplatin.

4.6.3. Medicamenteus:

4.6.3.1. Niet-pancreatische neuro-endocriene tumor graad 1 en graad 2 (WHO, = "Carcinoïd tumor" (traditioneel))

- carcinoïd syndroom: cfr infra
- uitgebreide niet-resecabele metastasen en positief op somatostatine receptor beeldvorming: somatostatine-analogen.
- Lanreotide (Somatuline, 120 mg, diep SC, 1x/4 weken): verlenging van progressievrije ziekte (65% vs 33% bij placebo op 2 jaar, dundarm en pancreas) (Caplin, NEJM 2014)
- Octreotide (Sandostatine, 30 mg, diep SC, 1x/4 weken): verlenging van tijd tot progressie (14,3 maanden vs 6 maanden bij placebo, dundarm). (Rinke, JCO 2009)
- bij progressie na somatostatine:
 - everolimus (Afinitor, 10 mg, PO): verlenging van progressievrije overleving tov placebo 11 vs 3,9m (Yao, Lancet 2016). Belangrijkste nevenwerkingen: stomatitis 9%, diarree 7%, infecties 7%, anemie 4%, vermoeidheid 3%, hyperglycemie 1%.
 - Interferon: is een optie. Veralgemeende toepassing is gelimiteerd door de efficiëntie die in vraag wordt gesteld en de toxiciteit. Stabilisatie 20-40%, respons laag (in 1 studie 15%, andere lager). Diverse schema's: 3 tot 9 MIE sc 3 tot 7x/week. Dosis titreren ifv tolerantie en leucocyten (3000).
 - peptide receptor radiatie therapie, cf infra

4.6.2. Neuro-endocriene tumor (WHO 1 en 2) van de pancreas

- targeted therapie: voor de meesten: bij progressie en/of symptomatisch door tumorbulk. Gezien afwezigheid van vergelijkende studies kan de keuze mede bepaald worden door het toxiciteitsprofiel.
 - Sunitinib (Sutent^o): multi-targeted TKI (tyrosine kinase inhibitor): 37.5mg po/dag, continu. In Faze III (goed gedifferentieerd): med PFS: 11.4m vs 5.5m met placebo. FDA approved bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde, niet-resecabele goed gedifferentieerde tumor.
 - Everolimus (Afinitor^o): mTOR inhibitor: 10 mg PO/dag. In faze III (laaggradig of intermediaire graad): med PFS 11m vs 4.6m met placebo FDA approved bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde, niet-resecabele tumor.
- chemotherapie: voorkeur op targeted als symptomatische patiënten met uitgebreide metastasering of snelle progressie. Deze tumor is duidelijk chemosensitief.
- streptozocin combinaties: + adriamycine. RR 39-69%, med OS: 26-37m. Het gebruik is afgetemperd door de toxiciteit (nausea, alopecia en nierinsufficiëntie) en moeilijk toedieningsschema.
- DTIC. RR: 33%. Of temodal (als beschikbaar)
- temozolide + capecitabine, presentatie op ASCO 2018 (Kunz, gerandomiseerd, fase 2 studie). Patiënten met G1/G2; temozolide 200 mg/m² PO d1-14; capecitabine 750 mg/m² 2/d d10-14 vs temozolide alleen. Progressievrije overleving 14 vs 9 maanden

4.6.3. Weinig gedifferentieerde gastroentero-pancreatische neuro-endocriene tumoren

- duidelijk meer gevoelig aan chemotherapie dan goed gedifferentieerde.
Cisplatin-etoposide: RR 36-42-67%

4.6.4. Radionuclide therapie:

- Radiolabeled somatostatine analogen:
 - NETTER-1 studie, 177-Lu Dotatate 1x per 8 weken, intraveneus, 4x versus verdubbelen sandostatine bij patiënten met midgut tumor, fase 3. Progressievrije overleving op 20 maanden 65% vs 10%. Respons 18 vs 3%. (Strosberg, NEJM, 2017)
 - praktisch: preferentiële samenwerking met UZ Leuven, Prof. Dr. Chris Verslype en Prof. Dr. Christophe Deroose. Ook mogelijk in Bordet.
- Radiatietherapie symptomatische palliatie i.g.v. bot- of hersenmeta's

4.7. Carcinoid syndroom

Organ	Symptom	Frequency, percent	Putative mediator
Skin	Flushing	85	Bradykinin Excess tryptophan metabolism
	Telangiectasia	25	
	Cyanosis	18	
	Pellagra	7	
GI tract	Diarrhea and cramping	75-85	Serotonin
Heart	Valvular lesions		Unknown
	Right heart	40	
	Left heart	13	
Respiratory tract	Bronchoconstriction	19	Unknown

Is relatief zeldzaam. In 75-80% is de primaire tumor een midgutcarcinoid. Treedt in principe

enkel op in aanwezigheid van levermetastasen (uitzondering: extra-intestinale primair carcinoid of bekken- of retroperitoneale inname). Twee op drie patiënten met carcinoid syndroom hebben een carcinoid hart.

Algemene therapie

- Uitlokkende factoren vermijden (details, zie Uptodate)
- Vermijden MAOI en adrenerge agonisten
- Symptomatische aanpak diarree, asthma, ...

Specifieke therapie

- Eerste keus: symptoombestrijding:

Somatostatine analoog, bij voorkeur langwerkend: octreotide (Sandostatine LAR) of lanreotide (Somatuline PR; Somatuline Autogel): blokkage hormonale release; anti-proliferatief
80-90 % symptoom reductie; tot 70 % biochemische respons; radiologische tumor stabilisatie tot 50 %, regressie in < 10%; acceptabele bijwerkingen (o.a. 25 %: cholesterolstenen of sludge -- echo galblaas/6 maand, ev. profylactisch ursodeoxycholzuur)

Als geen respons of intolerantie octreotide/lanreotide: zie tabel (cfr. infra) + eventueel combinatietherapie (cfr. supra)

- Overwegen behandeling levermetastasen ter reductie of eliminatie nood aan somatostatine analoog: cfr. supra voor opties. Chirurgie speelt hier wel een beperktere rol (meestal te uitgebreide metastasen bij carcinoid syndroom; risico inductie carcinoid crisis peroperatief: hiervoor profylactisch somatostatine)

Medical Therapy of Carcinoid Symptoms [†]	
Drug	Flush reduced
Octreotide	Yes
Prednisone	Yes (foregut)
Diphenhydramine hydrochloride plus H2 blocker	Yes (gastric)
Phenoxybenzamine	Yes
Chlorpromazine	Yes (foregut)
Methyldopa	Occasionally
Cyproheptadine	No

[†]Adapted from Maton, PN, JAMA 1988; 260:1602.

- **Telotrista (Xermelo): in geval van refractaire diarree onder somatostatine analogen**

4.8. Carcinoid hart (fibreuze endocardiale verdikking; klassiek: rechter hart)

Cardio-chirurgie wordt meer en meer overwogen: enerzijds gezien progressief betere therapie en controle van carcinoid tumoren/carcinoid syndroom, anderzijds gezien gevorderd carcinoid hart een slechte prognose kent (NYHA klasse 3-4: mediane overleving 11 maand). Komen in aanmerking: patiënten met symptomatisch carcinoid hart (progressieve vermoeidheid, verminderd inspanningsvermogen, progressief dalende ventrikel functie) waarbij het gemetastaseerd carcinoid én carcinoid syndroom onder controle zijn.

Therapie: valvulaire reconstructie(s). Hoge periop morbiditeit en mortaliteit (35% -- met betere indicatie omschrijving en vroegtijdiger chirurgie nu 10%), overlevenden wel betere survival t.o.v. louter medicamenteus behandelde groep.

4.9 Surveillance

3-12 maanden na resectie: anamnese; klinisch; Abdominal/pelvic CT of NMR; CT thorax; labo

1-10 jaar na resectie: elke 1-2 jaar: anamnese; klinisch; labo; abdominal/pelvic CT of NMR; CT thorax

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Auteur: Dr Decaestecker Jochen

Werkgroep:

Dr Baert Lieselot

Dr Baertsoen Chantal

Dr Bussels Barbara

Dr Cornelis Natasha

Dr Dedeurwaerdere Francesca

Dr Demol Jan

Dr Marrannes Jesse

Dr Muylle Kristoff

Dr Pattyn Paul

Dr Vandecandelaere Pieter

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

ENETS guidelines Neuroendocrinology 2016