

GASTRO-ENTERO-PANCREATISCHE NEURO-ENDOCRIENE TUMOREN (GEP-NET)

1. Definitie en classificatie

Definitie

Neuro-endocriene tumoren (NETs) ontstaan uit hormoonproducerende neuro-endocriene cellen en kunnen voorkomen in alle weefsels en organen, ook wanneer deze geen neuro-endocriene cellen bevatten. Ze komen vaak voor in het maagdarmkanaal, pancreas en longen. Bij diagnose hebben meer dan 50% van de patiënten reeds metastasen.

Het is ook mogelijk dat deze tumoren hormonen produceren. Dit type NETs worden **functionele tumoren** genoemd. Deze hormoonafscheiding kan aanleiding geven tot verschillende symptomen en syndromen (zie tabel 1), waardoor deze tumoren vaak in een vroeger stadium worden gediagnosticeerd. NETs die geen hormonen produceren, worden **niet-functionele** tumoren genoemd en vormen de meerderheid.

Type NET	Lokalisatie	Hormoonproductie	Syndroom	Symptomatologie*
ACTHoom	Longen, thymus, pancreas	Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)	Cushing-syndroom	• Uitgesproken abdominale obesitas • Dunnere armen en benen • Moonface • Spieratrofie en afname spierkracht • Dunnere en fragile huid
Carcinoïd	Longen, maag, dunne darm	Serotonine	Carcinoïd syndroom	• Diarree (ook 's nachts) • Koliekachtige buikpijn • Droge flushing t.h.v. het gelaat • Wheezing • Symptomen van rechter hartfalen
Gastrinoom	Duodenum, pancreas	Gastrine	Zollinger-Ellison syndroom	• Ulcera t.h.v. maag en dundarm • Diarree
Glucagonoom	Pancreas	Glucagon	-	• Necrolytisch migratoir erytheem • Diabetes • Gewichtsverlies
GHRF producerende NETs	Longen, thymus, pancreas	'Growth Hormone Releasing Factor' (GHRF)	Acromegalie	• Diarree • Extreme groei botextremiten zoals handen en neus • Hartfalen • Gewrichtspijn, zwelling van de zachte weefsels, hoofdpijn, transpiratie, vermoeidheid en ook wijzigingen zicht
Insulinoom	Pancreas	Insuline	Hypoglycemisch syndroom	• Hypoglycemie • Gewichtstoename • Veranderingen bewustzijn
Somato-statinoom	Pancreas, duodenum	Somatostatine	-	• Diabetes • Steatorree • Gewichtsverlies • Galstenen
VIPoom	Pancreas	Vasoactief intestinaal peptide (VIP)	Verner-Morrison syndroom	• Ernstige, waterige diarree

Classificatie

	Gradering (G)		Mitotische index (MI)	Profleratie-index
Goed gedifferentieerde NET (<i>neuro-endocriene tumor</i>)	Laaggradig	G1	<2/10 HPF	Ki-67 ≤2% (<3%)
	Intermediair	G2	<2-20/10 HPF	Ki-67 3-20%
	Hooggradig	G3	>20/10 HPF	Ki-67 >20%
Slecht gedifferentieerd NEC (<i>neuro-endocrien carcinoom</i>)	Kleincellig Grootcellig		>20/10 HPF	Ki-67 >20%

Algemene stadiëring/TNM

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T4	N0	M0
Stadium IIIB	elke T	N1	M0
Stadium IV	elke T	elke N	M1

2. GEP-NET Types met TNM classificatie (8^e editie, 2017)

Maag

Doorgaans multipiele, kleine, gelokaliseerde, benigne tumoren die gepaard gaan met hypergastrinemie, ofwel secundair bij chronische atrofische gastritis (type 1) of als onderdeel van het Zollinger-Ellison syndroom (type 2). Grote solitaire gastrische NETs (type 3) daarentegen worden niet in verband gebracht met hypergastrinemie en metastaseren vaak cfr tabel.

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion among gastric NENs	70-80%	5-6%	14-25%
Associated conditions	Chronic atrophic gastritis	Gastrinoma/MEN-1/ZES	None
Gender preference	Women	No gender preference	Men >50 years
Symptoms	Rare Mostly non-functioning Slow gastric emptying Progressive reduction acid output	Mostly asymptomatic	Pain Weight loss Iron deficiency anaemia Rare: atypical carcinoid syndrome due to histamine production
Serum gastrin levels	↑	↑	Normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	Normal
Metastases	2-5%	10-30%	50-100%
Appearance	Predominantly in fundus Often small (<1-2 cm) Usually multiple	Often in fundus Often small (<1-2 cm) Usually multiple	Mostly in fundus/gastric corpus Often large (>2 cm) Usually solitary May ulcerate
Pathology	Often G1	G1-G2	Mostly NEC G3

Stomach

T Primary Tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1* Invades the lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size

T2* Invades the muscularis propria or greater than 1 cm in size

T3* Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa

T4* Invades visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

Note:* For any T, add (m) for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1-4 and # = number of primary tumors identified]; for multiple tumors with different Ts, use the highest.

***Example:* If there are two primary tumors, one of which penetrates only the subserosa, we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).

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

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Metastasis confined to liver

M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)

M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

Dunne darm

Eén van de meest voorkomende locaties voor tumoren die afkomstig zijn uit enterochromaffiene cellen. De meeste duodenale NETs zijn gastrinesecreterend en veroorzaken zo het Zollinger-Ellison syndroom; ze komen voor bij patiënten met multiële endocriene neoplasie-1 (MEN-1). NETs die hun oorsprong vinden in het distale jejunum en het ileum, metastaseren doorgaans naar de lever.

Duodenum/Ampulla

T Primary Tumor

TX Primary tumor not assessed

T1 Tumor invades the mucosa or submucosa only and is ≤ 1 cm (duodenal tumors);
Tumor ≤ 1 cm and confined within the sphincter of Oddi (ampullary tumors)

T2 Tumor invades the muscularis propria or is >1 cm (duodenal);
Tumor invades through sphincter into duodenal submucosa or muscularis propria,
or is >1 cm (ampullary)

T3 Tumor invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue

T4 Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs

Note: Multiple tumors should be designated as such (and the largest tumor should be used to assign the T category):

- If the number of tumors is known, use T(#); e.g., pT3(4)N0M0.
- If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the suffix *m*—T(m)—e.g., pT3(m)N0M0.

N Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node involvement

N1 Regional lymph node involvement

M Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastases

M1a Metastasis confined to liver

M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung,
ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)

M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

Jejunum/Ileum

T Primary Tumor

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

T1* Invades lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size

T2* Invades muscularis propria or greater than 1 cm in size

T3* Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without
penetration of overlying serosa

T4* Invades visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures

Note:* For any T, add (m) for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1–4, and # = number of primary tumors identified]; for multiple tumors with different T, use the highest.

***Example:* If there are two primary tumors, only one of which invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal), we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).

N Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node involvement metastasis has occurred

N1 Regional lymph node metastasis less than 12 nodes

N2 Large mesenteric masses (>2 cm) and/or extensive nodal deposits (12
or greater), especially those that encase the superior mesenteric vessels

M Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Metastasis confined to liver

M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung,
ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)

M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

Colon

Vaak groot, slechte prognose en doorgaans levermetastasen

Colon and Rectum

- T* Primary Tumor**
TX Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Tumor invades the lamina propria or submucosa and is ≤ 2 cm
 T1a Tumor < 1 cm in greatest dimension
 T1b Tumor 1–2 cm in greatest dimension
T2 Tumor invades the muscularis propria or is > 2 cm with invasion of the lamina propria or submucosa
T3 Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa
T4 Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

*Note: For any T, add "(m)" for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1–4 and

= number of primary tumors identified**]; for multiple tumors with different T, use the highest.

**Example: If there are two primary tumors, only one of which invades through the muscularis propria into the subserosal tissue without penetration of the overlying serosa, we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).

- N Regional Lymph Nodes**
NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis has occurred
N1 Regional lymph node metastasis

- M Distant Metastasis**
M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis
 M1a Metastasis confined to liver
 M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
 M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

Appendix

Meestal klein en niet functioneel

Appendiceal Neuroendocrine Tumors

- T Primary Tumor**
TX Primary tumor cannot be assessed
T0 No evidence of primary tumor
T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension
T2 Tumor more than 2 cm but less than or equal to 4 cm
T3 Tumor more than 4 cm or with subserosal invasion or involvement of the mesoappendix
T4 Tumor perforates the peritoneum or directly invades other adjacent organs or structures (excluding direct mural extension to adjacent subserosa of adjacent bowel), e.g., abdominal wall and skeletal muscle

- 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**
M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis
 M1a Metastasis confined to liver
 M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
 M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

Rectum

Meestal kleine, lokale, niet-functionerende tumoren die zelden metastaseren.

Pancreas

Circa 60% zijn niet-functionerende tumoren en ongeveer 50% heeft levermetastasen bij de diagnose. Functionerende pancreatische NETs kunnen verschillende peptidehormonen secreteren en vertonen een gevarieerde symptomatologie.

Pancreatic

T Primary Tumor

TX Tumor cannot be assessed

T1 Tumor limited to the pancreas,* <2 cm

T2 Tumor limited to the pancreas,* 2–4 cm

T3 Tumor limited to the pancreas,* >4 cm; or tumor invading the duodenum or common bile duct

T4 Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)

**Limited to the pancreas means there is no invasion of adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery).*

Extension of tumor into peripancreatic adipose tissue is NOT a basis for staging.

Note: Multiple tumors should be designated as such (the largest tumor should be used to assign T category):

- If the number of tumors is known, use T(#); e.g., pT3(4) N0 M0.*
- If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the *m* suffix, T(m); e.g., pT3(m) N0 M0.*

N Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node involvement

N1 Regional lymph node involvement

M Distant Metastasis

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastases

M1a Metastasis confined to liver

M1b Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)

M1c Both hepatic and extrahepatic metastases

3. Staging

Labo

- Standaard labo inclusief **Chromogranine A** (cave vals hoog bij PPI, nier- of leverfalen en chronische gastritis).
- Bij vermoeden carcinoïd syndroom: Urinaire 5-hydroxyindolazijnzuur (**5-HIAA**) dosering (= afbraakproduct van het hormoon serotonine) op 24uurs collectie. *(3 dagen voor en tijdens volgende voeding te mijden: bananen, kiwi, pompelmoes, ananas, aubergine, avocado, pecannoten, pruimen, tomaten en walnoten, alsook roken alcohol en bepaalde geneesmiddelen).*

Beeldvorming

- **Conventionele** beeldvorming: CT thorax/abdomen (ideaaliter met laat arteriële contrastfase scan gezien NETs zich klassiek hypervasculair gedragen)
- **Endoscopie:** Gastroduodenoscopie, ileocolonoscopie, EUS afhankelijk van type/lokalisatie
- **Nucleaire** beeldvorming:
 - gallium-68 DOTATATE PET/CT-scan
 - Bij meer dan 80% van de NETs is er expressie van somatostatinereceptoren aan hun oppervlakte. De DOTATATE scan gebruikt een kleine dosis somatostatine analogen gemarkeerd met het radioactieve indium-111 (= tracer). Deze radioactieve partikels worden intraveneus toegediend en binden vervolgens aan de al dan niet aanwezige somatostatinereceptoren op de tumorcellen en kunnen bijgevolg de tumor zichtbaar maken.*
 - Klassieke [18F] fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT-scan bij de staging van graad 3 NETs (soms ook bij graad 2)

Echocardiografie

- Ter exclusie van **carcinoïd heart disease** bij patiënten met carcinoïd syndroom *Door de vrijgave van grote hoeveelheden serotonine in het bloed treedt verdikking (fibrose) op van de tricuspidalis- en pulmonalisklep, waardoor klepinsufficiëntie en/of stenose optreedt met rechter hartfalen tot gevolg. Zo nodig aangevuld met MRI van het hart.*

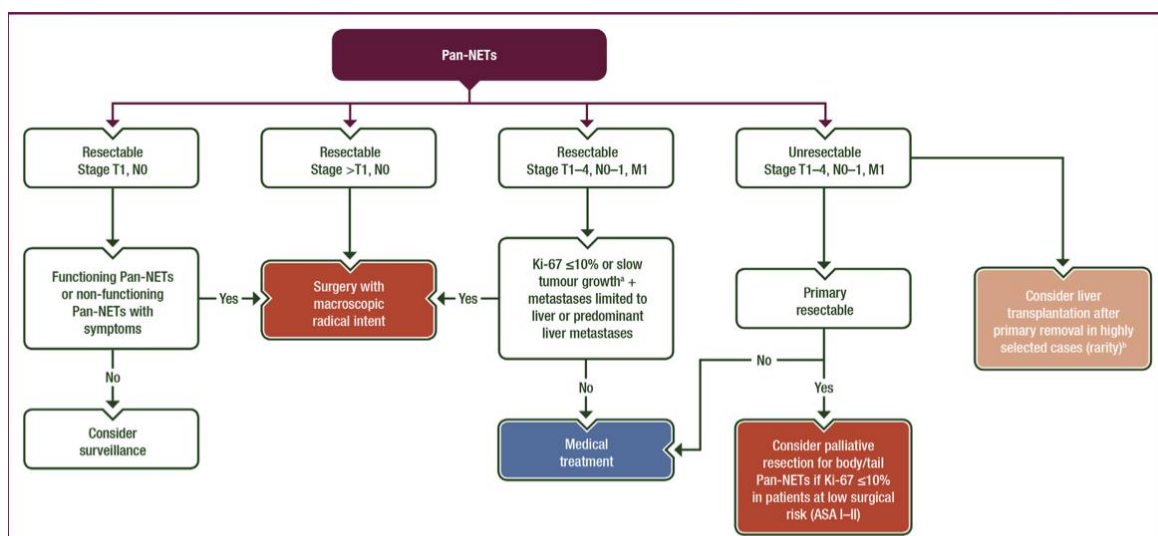
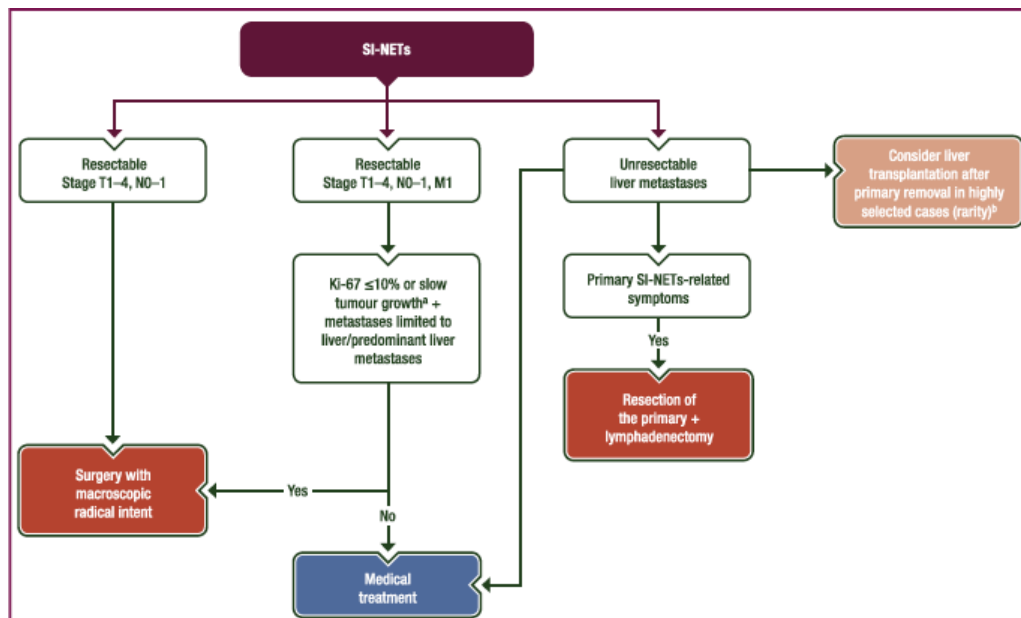
4. Behandeling

Heelkunde

- Curatief: endoscopisch/lokale excisie (bvb kleine rectum NET of gastrische NET) of heelkundig (bvb resectie appendix of pancreas NET)
- Debulking (bij gemetastaseerde ziekte): met het oog op symptoomvermindering of aanvullende behandelingen te potentiëren
- Zeldzaam: levertransplantatie

Locoregionale therapie

- SIRT (Selectieve Interne Radiotherapie); TACE (TransArteriële Chemo Embolisatie) of RFA (Radiofrequente ablatie) van levermetastasen
- Radiofrequente ablatie (EUS-RFA) van pancreas insulinoom (zo < 2cm)



Systeemtherapie

- Somatostatine analogen**
 (zowel ter symptoom- als ziektecontrole cfr CLARINET studie)
 = 4-wekelijkse (soms 2-wekelijkse) injecties
 * Somatuline 120mg SC (kan ook in thuissetting worden toegediend)
 * Sandostatine LAR IM (voorkeur bij carcinoid syndroom)
- PRRT**
 = Peptide Receptor Radionuclide Therapie (cfr NETTER studies)
 Kandidaten: DOTATE-afide ziekte zonder FDG-mismatch
 = Somatostatine analoog waaraan een radioactieve isotoop (bvb Lutathera) is gekoppeld dat zich na intraveneuze injectie gaat vasthechten aan somatostatine receptoren; eens gebonden gaat het Lu-177 de tumorcellen lokaal bestralen waardoor ze afsterven.
- Everolimus (EVE; Afinitor)**
 = mTOR inhibitor (vermindert de bloedtoevoer naar de tumor en vertraagt de groei en de verspreiding van kankercellen)
- Sunitinib (SUN; Sutent)**
 = multi-targeted receptor tyrosinekinaseremmer
- Chemotherapie**
 - CAPTEM (POS q28D; capecitabine D1-D14 + temozolomide D10-D14)
 - Carboplatinum/cisplatinum + etoposide (q3w IV)
 - mFolfox (IV q2w; oxaliplatinum + 5FU)/ mFolfiri (IV q2w; irinotecan + 5FU)
- Supportief**
 Xermelo (= telotristat-ethyl) voor invaliderende diarree bij carcinoid syndroom

