

<http://hdl.handle.net/1765/115841>



# Summary

# Samenvatting



## SUMMARY

Neuroendocrine tumors (NETs) are a group of neoplasms arising from cells in the endocrine system which is located throughout the body. These cells have the ability to secrete various amines and peptide hormones resulting in specific endocrine syndromes. This is mainly seen in patients with a NET arising from the pancreas or small intestine. However, a large amount of NETs do not secrete active amines or hormones and are called non-functioning NETs. These patients present with an incidentaloma or symptoms of abdominal pain due to metastases.

The diagnosis of a NET can be suggested by symptoms or findings after radiological examination. **Chapter 1**, as a general introduction, the value of several circulating biomarkers for the diagnosis of NETs are described. In general, the non-specific biomarkers chromogranin A and neuron-specific enolase lack sensitivity and specificity for diagnosing a NET. In case of an endocrine syndrome, like the carcinoid syndrome, insulinomas or VIPomas, the measurement of the specific hormone (or degradation product) is highly specific, making this the first step and gold standard to diagnose the syndrome. In all NETs a tissue biopsy is still needed to confirm the diagnosis and for tumor grading.

This thesis evaluates 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) as a prognostic marker for patients with a NET. **Chapter 2** evaluated the value of the 24 hour urinary excretion of 5-HIAA in patients with a metastatic small intestinal NET. Elevated 24 hour urinary 5-HIAA excretion was associated with a shorter overall survival, but was no longer a predictor for survival when correcting for serum chromogranin A and tumor grading. 5-HIAA (or other measurements for serotonin secretion) should therefore be reserved for the diagnosis of the carcinoid syndrome only. In **chapter 3**, elevated urinary 5-HIAA excretion was found in 8% of pancreatic NETs, but elevated serotonin secretion only resulted in the carcinoid syndrome in approximately 1% of patients with a pancreatic NET. Similarly to small intestinal NET, urinary 5-HIAA excretion was associated with a shorter overall survival, but after correction for serum chromogranin A and neuron-specific enolase, urinary 5-HIAA was no longer a predictor for survival.

**Chapter 4** continues with a description of the evolution of diagnostics and therapy for NETs. In the first guidelines by ENETS in 2001 for all neuroendocrine tumors a somatostatin receptor-scintigraphy (sensitivity 90% and specificity 80%) was advised for staging of the tumor and a CT-scan was advised for follow-up to document progression. Currently, the somatostatin receptor-scintigraphy has been replaced by positive emission tomography (PET) with different gallium-labeled somatostatin analogues (DOTA-TOC, DOTA-TATE or DOTA-NOC) with a reported sensitivity and specificity of around 88-95%. For the pathology diagnosis the main changes lie in the recently implemented new grading system in which grade 1 has been redefined with a Ki67 of  $\leq 3\%$  and grade 3 has been further divided in grade 3 neuroendocrine tumor and grade 3 neuroendocrine carcinoma on the basis of

differentiation. Furthermore, immunohistochemical markers as Rb1, p53, DAXX and ATRX can aid in prognostic stratification. The advances in systemic treatments like somatostatin analogues, targeted therapy, peptide radionuclide therapy (PRRT) and chemotherapy are also described.

PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE has been shown to increase progression-free survival (PFS) in comparison to placebo (median PFS: 28.4 vs 8.5) in patients with small intestinal NETs and high response rates in pancreatic NET.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is also effective in the treatment of functioning endocrine tumors. In **Chapter 5**, the treatment of paragangliomas and pheochromocytomas with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE was described. Current treatment for malignant paragangliomas includes chemotherapy and  $^{131}\text{I}$ odine-metaiodobenzylguanidine, but PRRT also seems effective for these tumors. Thirty patients were included of which 17 with a parasympathetic 10 with a sympathetic paraganglioma and 3 with a pheochromocytoma. All patients with elevated (nor)metanefrines were pre-treated with alfa-blockade and beta-blockade if indicated. However 2 patients (7%) had an adverse event due to possible catecholamine release. Best tumor response was partial response in 7 (23%) and stable disease in 20 (67%), whereas 3 (10%) patients had progressive disease. The median progression free survival was 91 months in patients with parasympathetic PGLs, 13 months in patients with sympathetic PGLs and 10 months in patients with metastatic PCCs. A partial response only occurred in patients with baseline radiological progression. In light of these result patients with a malignant paraganglioma can be screened for somatostatin receptor positivity to asses eligibility for PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. **Chapter 6** reported the response to  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic NET. Thirty-four patients with insulinomas, VIPomas, glucagonomas and gastrinomas were included. In this cohort PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE resulted in a complete or partial radiological response in 59% of patients with a symptomatic response in 71% of symptomatic patients. After PRRT, median progression-free survival was 18.1 months (IQR: 3.3-35.7) with a concurrent increase in QOL. Given the high symptomatic and radiological response rate,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE can be advised in patients with a progressive NET or refractory symptoms. However 9% of patients had a hormonal crisis after the first cycle and therefore patients need to be adequately pre-treated to prevent hormonal complications. A third neuroendocrine syndrome is the carcinoid syndrome (CS), which is caused by secretion of serotonin and other peptides in the systemic circulation by neuroendocrine tumors. This result in symptoms of diarrhea, flushing and fibrosis. Often these symptoms can be effectively palliated by decreasing hormone secretion with somatostatin analogues but selected patients have persisting symptoms of CS. In **chapter 7** the effect of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE for the treatment of CS was studied. Patients were included if treated with PRRT for the indication of symptom reduction. All patients had flushing of diarrhea despite treatment with a somatostatin analogue. In a cohort with severe CS (mean 5-HIAA:  $1262 \pm 986 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ), treatment with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE resulted in a decrease of mean daily bowel movement from  $6.1 \pm 3.3$  to  $4.5 \pm 3.5$ . A decrease of bowel movement frequency of more than 30% occurred

in 50% of patients with baseline bowel movement frequency of 4 or more. Also, mean daily flushing decreased from  $4.3 \pm 2.9$  to  $2.4 \pm 2.7$  per day. In patients with 2 or more episodes of flushing a day, 67% of patients had more than 50% decrease of daily flushing. While PRRT shows promising results, the effect of using PRRT for symptom reduction on survival remains unknown and a comparison to other treatment options is lacking.

**Chapters 8 to 10** focus on the quality of care for patients with neuroendocrine neoplasms (NEN). Firstly the effect of guidelines and expert centers on the pathology report of suspected NEN were studied in **chapter 8**. The diagnosis of a NEN can be made if pathology shows a large cell carcinoma with a majority of cells demonstrating positivity for the immunohistochemical markers chromogranin or synapthofysin. In 2010 a new WHO guideline was published which introduced a grading: NENs should be graded with the use of the Ki67. The introduction of the WHO 2010 resulted in a significant increase of reporting of neuroendocrine markers and grading in patients with a suspected neuroendocrine carcinoma (NEC). In 2008 50.0% of reports included IHC and grading, increasing to 70.6% in 2012 ( $p=0.01$ ). This was mainly determined by the reporting of grade (mitosis or Ki-67), increasing from 60.9% in 2008-2010 to 70.6% in 2011-2012 ( $p=0.03$ ). This resulted in a more uniform diagnostic pattern: From 2008-2010 31.7-40.7% of patients were classified as NEC with positive IHC and grading. This increased to 48.0 and 56.7% in 2011 and 2012 ( $p=0.02$ ). It can therefore be concluded that publication of guidelines improves the use of essential parameters, but these need several years to be applied universally. In **Chapter 9** the effect of pathology revision in six NET expert centers was described. The revision had a clinical impact in 36% of patients. In 5% of revisions the diagnosis was changed from NET to exocrine carcinoma or vice versa and in another 11% of patients the revision changed tumor grade. Altogether, in the revision led to new medical treatment in 22% of patients.

Patients with a NEN referred to a expert center are all required to be discussed in a multidisciplinary team (MDT). In various kinds of cancer the MDT is associated with an increase in overall survival, adherence to guidelines and patient satisfaction. **Chapter 10** describes the impact of the MDT on patient management. From seven expert centers, 292 patients were included, mainly with pancreatic (28%) and small intestinal NEN (32%) and with distant metastases (51%). A significant change occurred in 61% of cases of which 7% change in diagnosis, 16% change in stage and 8% change in grade. In patients with stage I and II NENs and primaries of the rectum, appendix or stomach a significant change was less frequent. Expert centers therefore seem to create the largest benefit for patients with metastatic small intestinal or pancreatic NET.



## SAMENVATTING

Neuroendocriene tumoren (NETs) vormen een groep maligniteiten, die ontstaan uit cellen van het endocriene systeem en welke door het gehele lichaam verspreid voor komen. Deze cellen hebben de eigenschap dat ze verscheidene hormonen en amines uitscheiden, waardoor ze specifieke hormonale syndromen veroorzaken. Deze syndromen komen vooral voor bij patiënten met een NET van het pancreas of van de dunne darm. Een groot aantal NETs scheiden echter geen hormonen uit en worden daarom niet-functioneel genoemd. Patiënten met een niet-functionerend NET presenteren zich vaak met een incidentaloom of buikpijn.

De verdenking op de aanwezigheid van een NET kan rijzen door bepaalde symptomen van een patiënt of door specifieke radiologische beelden. **Hoofdstuk 1** is de introductie van dit proefschrift en beschrijft de waarde van meerdere biomarkers voor de diagnose van een NET. In het algemeen zijn de specificiteit en sensitiviteit van de non-specifieke biomarkers chromogranine A (CgA) en neuron-specifiek enolase (NSE) te laag voor een betrouwbare diagnose van een NET. Voor de diagnose van een hormonaal syndroom, zoals het carcinoïd syndroom, insulinoom of VIPoom, is de meting van het specifieke hormoon (of afbraak product hiervan) erg specifiek waardoor het de eerste stap en gouden standaard is voor de diagnose van de syndromen. In alle NETs is vooralsnog een biopt noodzakelijk om de diagnose te bevestigen en deze is tevens noodzakelijk voor de gradering.

In dit proefschrift wordt specifiek de waarde van 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA) als prognostische marker voor patiënten met een NET onderzocht. **Hoofdstuk 2** beschrijft de waarde van de 24-uurs urine excretie van 5-HIAA in patiënten met een gemetastaseerd dunne darm NET. Een verhoogde excretie van 5-HIAA was geassocieerd met een slechtere prognose, maar wanneer werd gecorrigeerd voor serum chromogranine A en gradering van de tumor was de 5-HIAA excretie niet langer een significante voorspeller van overleving. Het meten van de 5-HIAA excretie (of andere maten van serotonine secretie) dient derhalve gereserveerd te worden voor het diagnosticeren van het carcinoïd syndroom, maar moet niet worden gebruikt als prognostische marker. In **hoofdstuk 3** werd de incidentie van het carcinoïd syndroom in pancreas NETs onderzocht. Er werd weliswaar in 8% van de patiënten uit het cohort een verhoogde urine excretie van 5-HIAA gevonden, maar slechts 1% van de patiënten werd gediagnostiseerd met het carcinoïd syndroom. Net als bij dunne darm NETs was een verhoogde urine 5-HIAA excretie een negatief prognostisch teken, maar wederom was 5-HIAA niet langer een significante voorspeller na correctie voor serum chromogranine A en neuron-specifiek enolase.

**Hoofdstuk 4** is de inleiding van het tweede deel van het proefschrift en beschrijft de evolutie van de diagnostiek en behandeling van NETs. In de eerste richtlijnen uit 2001 van de Europese organisatie voor NETs (ENETS), werd bij de diagnose van een NET geadviseerd om een somatostatine-receptorscintigrafie te maken ter stadiering (sensitiviteit 90% en specificiteit van 80%) en een CT-scan werd geadviseerd ter follow-up om progressie vast te

kunnen stellen. Tegenwoordig is de somatostatine-receptorscintigrafie vervangen door positronemissietomografie (PET) met verschillende gallium gelabelde somatostatine analogen (DOTA-TOC, DOTA-TAAT of DOTA-NOC) met een sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 88-95%. Op het gebied van de pathologie is de voornaamste verandering de recente aanpassing van de gradering (WHO 2017). Een graad 1 NET wordt gediagnostiseerd bij een Ki67  $\leq$  3%. Graad 3 wordt nu onderverdeeld in NET en neuroendocriene carcinoom (NEC) op basis van de differentiatie. Daarnaast kunnen de immunohistochemische markers Rb1, p53, DAXX en ATRX gebruikt worden voor de prognostische stratificatie. In het hoofdstuk worden ook de ontwikkelingen op het gebied van de systemische therapieën besproken zoals somatostatine analogen, peptide radionuclide receptor therapie (PRRT) en chemotherapie.

Van PRRT met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT is aangetoond dat het de progressievrije overleving verlengt in vergelijking met placebo van patiënten met een dunne darm NET (mediaan: 28.4 vs 8.5 maanden). Daarnaast is een gunstige respons op deze PRRT beschreven bij patiënten met een pancreas NET.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT is ook effectief voor de behandeling van hormonale syndromen. In **hoofdstuk 5** wordt de behandeling van feochromocytomen en paragangliomen met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT beschreven. De huidige behandelingen van kwaadaardige paragangliomen zijn onder andere chemotherapie en jodium131-metaiodobenzylguanidine, maar PRRT lijkt ook effectief voor deze tumoren. In totaal werden 30 patiënten geïnculdeerd waarvan 3 met een feochromocytoom, 17 met een parasympathisch en 10 met een sympathisch paraganglioom. Patiënten werden, indien geïndiceerd, behandeld met alfa- en (indien nodig) beta-blokkade. Desondanks hadden 2 patiënten (7%) bijwerkingen vanwege mogelijk verhoogde catecholamine uitscheiding. De radiologische respons betrof een partiële respons bij 7 (23%) en stabiele ziekte bij 20 patiënten (67%). De overige 3 patiënten waren progressief ondanks therapie. De progressievrije overleving (mediaan) was 91 maanden voor patiënten met een parasympathisch paraganglioom, 13 maanden voor patiënten met een sympathisch paraganglioom en 10 maanden voor patiënten met een feochromocytoom. Een respons op PRRT werd alleen gezien bij patiënten met progressieve ziekte bij start van therapie. In het licht van deze resultaten kan overwogen worden om patiënten met een maligne paraganglioom of feochromocytoom te behandelen met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT. **Hoofdstuk 6** beschrijft de respons van functionele pancreas NET op de behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT. Vierendertig patiënten met een insulinoom, VIPoom, glucagonoom of gastrinoom werden geïnculdeerd. Bij dit cohort resulteerde behandeling met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT in een complete of partiële respons bij 59% en een afname van symptomen bij 71% van de patiënten. Na PRRT was de progressievrije overleving (mediaan) 18.1 maanden (IQR: 3.3-35.7) en daarnaast werd een stijging van de kwaliteit van leven geconstateerd. Gezien de hoge percentages van respons op PRRT kan  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT worden geadviseerd voor patiënten met een progressief functioneel pancreas NET of bij persistente symptomen. Daarna worden in **hoofdstuk 7** de effecten van  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT voor de behandeling van het carcinoïd syndroom onderzocht. Dit syndroom wordt gekenmerkt door symptomen van diarree, flushing en soms hartklepfibrose



door serotonine secretie van NETs. Veel patiënten kunnen met succes worden behandeld met een somatostatine analogoog, maar sommige patiënten blijven klachten houden van het carcinoïd syndroom. In een cohort van 24 patiënten met ernstig carcinoïd syndroom (gemiddeld 5-HIAA:  $1262 \pm 986 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ) resulteerde PRRT met  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATAAT in een afname van de defecatiefrequentie van gemiddeld  $6.1 \pm 3.3$  naar  $4.5 \pm 3.5$ . 50% van de patiënten met 4 of meer keer defecatie per dag voor de behandeling had een meer dan 30% afname van de defecatiefrequentie. Daarnaast was er een afname van het gemiddeld aantal flushes per dag van  $4.3 \pm 2.9$  tot  $2.4 \pm 2.7$ . 67% van de patiënten met 2 of meer flushes per dag had een meer dan 50% afname van het aantal flushes. PRRT lijkt dus veelbelovend voor de behandeling van het carcinoïd syndroom, maar er zijn geen directe vergelijkingen met andere behandelingen voorhanden en de lange termijn effecten op de overleving zijn onbekend.

Deel 3 van dit proefschrift richt zich op de kwaliteit van zorg voor patiënten met een NET. Allereerst wordt het effect van richtlijnen op de histopathologische diagnose van NETs onderzocht in **hoofdstuk 8**. The diagnose van een neuroendocriene maligniteit kan worden gesteld wanneer het een grootcellige tumor betreft van welke een meerderheid van de cellen immunohistochemische positiviteit voor chromogranine of synaptofysine vertoont. In 2010 werd een nieuwe WHO richtlijn gepubliceerd die een nieuwe gradering introduceerde gebaseerd op de Ki-67 index. In Nederland resulteerde de introductie van deze WHO 2010 richtlijn tot een significante toename van de rapportage van neuroendocriene markers en de Ki-67 index in pathologie verslagen van patiënten met een neuroendocrien carcinoom (NEC). In 2008 vermeldde pas 50% van de verslagen de neuroendocriene markers en gradering terwijl dat in 2012 was gestegen tot 70.6% ( $p=0.01$ ). Op basis van de pathologie verslagen was de diagnose NEC reproduceerbaar in 31.7-40.7% van de verslagen in 2008-2010. In 2011-2012 was dit toegenomen tot 48.0 en 56.7%. De implementatie van richtlijnen resulteert dus daadwerkelijk in een significante verandering van diagnostische methodes. In **hoofdstuk 9** wordt het effect van pathologie revisie in referentie centra beschreven. De revisie had een duidelijk effect op de klinische besluitvorming in 36% van de patiënten. Bij 5% van de patiënten werd de diagnose gewijzigd van een NET naar een exocrien carcinoom en vice versa bij 11%. De medische behandeling werd gewijzigd bij 22% van de patiënten ten gevolge van deze revisie.

Na de diagnose van een NET dienen in referentiecentra alle patiënten besproken te worden in een multidisciplinair team (MDT). Bij verschillende kankersoorten is het MDT overleg geassocieerd met een langere overleving en hogere patiënt tevredenheid. **Hoofdstuk 10** beschrijft de waarde van het MDT voor patiënten met een NET. In zeven Europese referentiecentra werden 292 patiënten geïnccludeerd met vooral pancreas (28%) en dunne darm NET (32%), waarvan 51% gemetastaseerde ziekte hadden. Het MDT bracht een significante verandering teweeg bij 61% van de patiënten waarvan bij 7% een verandering in diagnose, bij 16% een verandering van tumor stadium en bij 8% een verandering van tumor graad. Voor patiënten met stadium I en II NETs en een primaire tumor van het rectum, de ap-

pendix of de maag droeg het MDT minder vaak bij aan veranderingen in het medisch beleid. De referentiecentra lijken vooral tot verschillende interpretatie te leiden bij patiënten met gemetastaseerde dunne darm en pancreas NET.