

University of Groningen

Neuroendocrine tumors; measures to improve treatment and supportive care

de Hosson, Lotte Doortje

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
de Hosson, L. D. (2019). *Neuroendocrine tumors; measures to improve treatment and supportive care*. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Neuro-endocriene tumoren (NETs) zijn zeldzame tumoren met een incidentie van 3,5/100.000 per jaar en een prevalentie van 35/100.000. De tumor ontstaat vanuit cellen van het neuro-endocriene systeem. Patiënten met een NET kunnen verscheidene symptomen ervaren bijvoorbeeld door de massawerking en/of afgifte van hormonen door de tumor, of door bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling. Bij presentatie is de ziekte vaak al gemetastaseerd en kunnen patiënten meestal niet meer genezen worden. Patiënten met een gemetastaseerde dunne darm NET hebben een mediane overleving van 100 maanden, voor patiënten met een gemetastaseerd pancreas NET is dat 60 maanden.

In klinische studies waarin nieuwe geneesmiddelen worden getest is het ideale eindpunt helder en objectief, bijvoorbeeld de duur van overleving en kwaliteit van leven (KvL). Toch zijn de laatste jaren, grote gerandomiseerde studies bij patiënten met NET gedaan, waarin progressie vrije overleving als primair eindpunt werd gebruikt, als surrogaat eindpunt voor overleving. Bij NET is het gebruik van overleving als primair eindpunt moeilijk omdat de patiënten populatie heterogeen is, het ziektebeloop langdurig en er meerdere lijnen behandeling mogelijk zijn. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was om de behandeling en zorg aan patiënten met een NET te meten en te verbeteren. We onderzochten bij deze patiënten individuele ondersteunende maatregelen en nieuwe manieren van behandelen.

Ten eerste richtten we ons op de verbetering van KvL van patiënten met een NET. We onderzochten een online informatie- en ondersteuningssysteem op maat en een interventie met dieet adviezen en suppletie van deficiënte vitamines. . Daarnaast hebben we gekeken of we op 18Fluorine-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) PET scans van patiënten met een NET laesies met hoge opname konden worden geïdentificeerd, met als doel om deze te selecteren voor lokale behandelingen. Ten slotte, hebben we de tumor en zijn immunologische micromilieu onderzocht. Bij andere maligniteiten blijkt dit immunologische micromilieu van belang voor het effect van immunotherapie. Bij NETs is nog weinig bekend over de rol die immunotherapie zou kunnen spelen in de behandeling.

In hoofdstuk 1 is een algemene introductie en uiteenzetting van het proefschrift beschreven.

Om het klinische voordeel van systemische anti-tumor behandeling in patiënten met een NET van gastro-intestinale of pancreas origine (GEP-NET) in kaart te brengen, is in hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van bestaande literatuur over studies die anti-tumor behandeling voor GEP-NET vergelijken met een controle behandeling of placebo, en is het klinische nut ervan bepaald. Artikelen werden geselecteerd aan de hand van een zoekopdracht in elektronische databases (PubMed en Embase). Artikelen die vergelijkende studies beschreven, uitgevoerd in volwassen patiënten met GEP-NET werden geïncludeerd voor analyse. Het klinisch nut van de onderzochte behandelingen in de

geselecteerde studies werd bepaald aan de hand van de European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) en de 'net health benefit score' (NHB) van het gereviseerde 'American Society of Clinical Oncology (ASCO) framework' door 4 onafhankelijke Nederlandse beoordelaars. De ESMO-MCBS kon op slechts zeven studies, die behandelingen in patiënten met NET onderzochten, worden toegepast en de NHB van gereviseerde ASCO framework op negen studies. Geen enkele behandeling die momenteel wordt gebruikt voor patiënten met GEP-NET voldeed aan de door de ESMO-MCBS gestelde criteria voor substantieel klinisch nut, en deze behandelingen hadden lage NHB scores volgens het gereviseerde ASCO framework. Ondanks de lage incidentie, de heterogene patiëntenpopulatie en het relatief lange ziekte beloop, zouden toekomstige studies die nieuwe behandelingen onderzoeken, zich moeten richten op het verbeteren van eindpunten als overleving en kwaliteit van leven.

Het verbeteren van de KvL van patiënten met NET is een belangrijk onderdeel van een klinisch nuttige behandeling. Factoren die geassocieerd worden met een betere KvL, zijn het hebben van minder klinische symptomen en het krijgen van adequate informatie. Patiënten met een NET ervaren vaak fysieke en psychosociale klachten. Om optimale ondersteunende behandeling voor deze patiënten te kunnen geven, zijn er verschillende methoden. Het internet bleek een bruikbare informatiebron voor algemene informatie voor sommige patiënten met een NET. In hoofdstuk 3 hebben we onderzocht of een online informatie- en ondersteuningssysteem (WINS) klachten vermindert en/of de perceptie en tevredenheid over ontvangen informatie, KvL en empowerment verbetert. Eerst werd een haalbaarheidsstudie verricht in patiënten met een recent gediagnosticeerde NET (hoofdstuk 3a). Deelnemers werden gerandomiseerd tussen standaardbehandeling en standaardbehandeling met interventie door middel van toegang tot de WINS (n=10) gedurende 12 weken. Gedurende de standaardbehandeling konden patiënten laagdrempelig vragen stellen aan een arts of oncologieverpleegkundige op elk moment en op elke dag. De haalbaarheid werd bepaald aan de hand van het aantal patiënten dat aan de studie deelnam en uitviel. Gebruik van de WINS bleek haalbaar. Er werden tegenstrijdige effecten op perceptie en tevredenheid over verkregen informatie gevonden. Aan de hand van deze informatie, werd een voldoende gepowerde studie opgezet. Patiënten met een NET, gestratificeerd voor degenen met een recent gestelde diagnose (<6 maanden) en degenen met een langere ziekteduur werden gerandomiseerd tussen standaardbehandeling met of zonder toegang tot de WINS, gedurende 12 weken (hoofdstuk 3b). Patiënten vulden vragenlijsten in over hun klachten door middel van de lastmeter en een probleemlijst. Met de KvL vragenlijst (QLQ)-INFO 25 mat de perceptie en tevredenheid over verkregen informatie. KvL werd met de QLQ-C30 en QLQ-GINET21 gemeten en empowerment met de samengestelde empowerment vragenlijst. 92 Patiënten werden gerandomiseerd. De interventie groep (n=53) vulde ook

een vragenlijst ten aanzien van hun gebruik en mening over de WINS. De vragenlijst was op een model gebaseerd dat gebruikt wordt om de individuele acceptatie en het gebruik van websites uit te leggen. Er werd geen verschil in afname van klachten of in toename van tevredenheid over ontvangen informatie gemeten, ook werd de KvL niet beter in de interventie groep. Empowerment was beter in de controlegroep voor 4 van de 5 onderdelen. Uit deze studie concludeerden we dat de WINS in patiënten met een NET zowel de klachten als de tevredenheid over ontvangen informatie niet verbeterde, in vergelijking met patiënten die alleen de standaardbehandeling ontvingen. Dit toont dat de informatie en ondersteuning die gegeven wordt door een oncologieverpleegkundige en arts tijdens standaardbehandeling een zeer belangrijke bron van informatie is voor patiënten met een NET.

Andere belangrijke factoren die de KvL in patiënten met een NET beïnvloeden zijn gastro-intestinale klachten, waaronder het hebben van frequente ontlasting. Deze klachten kunnen veroorzaakt worden door tumormassa, uitgescheiden neuro-endocriene aminen of door behandeling met somatostatine analogen (SSA's). Dit kan leiden tot verminderde absorptie van essentiële nutriënten zoals vitamine B12 en de vet-oplosbare vitamines A, D, E, en K. Bovendien, kunnen bij patiënten met een hoge serotonineproductie symptomen passend bij vitamine B3 deficiëntie ontstaan, via deficiëntie van tryptofaan, wat een voorloper is van zowel serotonine, als niacine (vitamine B3). Met een haalbaarheidsstudie wilden we beoordelen of een persoonlijk dieet en suppletie van deficiënte vitamines haalbaar is in patiënten met een NET die een SSA gebruiken. In deze studie, welke is beschreven in hoofdstuk 4, zijn 15 patiënten met een NET geïnccludeerd, die langer dan 6 maanden een SSA gebruikten. Zij werden gezien door een diëtist die ze een persoonlijk dieetadvies gaf en deficiënte vitamines A, D, E, K, B12 en/of nicotinamide werden gesuppleerd. De haalbaarheid werd bepaald aan de hand van het aantal patiënten wat de studie deelnam en uitviel en door het bijhouden van het aantal (ernstige) bijwerkingen gerelateerd aan de interventie. Bij start, na 4 en 18 weken werden de waarden van vitamine A, D, E, K en B12 bepaald in plasma en de belangrijkste metaboliet van vitamine B3, N1-methylnicotinamide (N1-MN) werd gemeten in 24-uurs urine. KvL, klachten, empowerment en voedingsstatus werden gemeten. Vijfenzeventig procent van de patiënten namen deel, 17% viel uit. Er traden geen bijwerkingen op gerelateerd aan de interventie. Vooraf aan de interventie hadden negen patiënten één of meer vitaminedeficiënties. Ondanks de interventie, welke in vijf patiënten vitaminewaardes verbeterde, hadden zeven patiënten na de interventie nog één of meer vitaminedeficiënties. In drie patiënten waren nieuwe vitaminedeficiënties ontstaan tijdens de studie. Een heterogeen effect op KvL, klachten, empowerment en voedingsstatus werd gezien. Een persoonlijk dieetadvies met suppletie van vitaminedeficiënties bleek haalbaar in patiënten met NET, die een SSA gebruiken. Verder toonden we dat deze patiënten risico lopen om vitamine A, D, E, K, B12 en vitamine B3

deficiënties te ontwikkelen, die niet makkelijk te corrigeren zijn door dieet adviezen en standaard vitaminesuppletie.

Vermindering van symptomen zijn een van de factoren die bijdragen aan toename van KvL. In patiënten met een NET zijn tumormassa en de secretie van neuro-endocriene aminen door de tumor de twee belangrijkste oorzaken voor symptomen. Selectie van de meest actieve laesies voor lokale behandeling kan zorgen voor afname van neuro-endocriene klachten bij patiënten met een dunne darm NET. Tumorlast, bepaald via 18F-DOPA opname vermenigvuldigd met volume correleert met activiteit van de serotonine en catecholamine route. Door analyse van 18F-DOPA PET scans werd interlesionale heterogeniteit in patiënten met dunne darm NET onderzocht en werd beoordeeld of laesies met substantieel hogere 18F-DOPA activiteit ten opzichte van de meeste andere laesies konden worden geïdentificeerd. Deze studie is in hoofdstuk 5 beschreven. Daarin zijn 18F-DOPA PET scans geanalyseerd. Om de 18F-DOPA opname voor elke tumorlaesie te bepalen werd de piek standard uptake value (SUV) van de laesie gedeeld door de gemiddelde SUV van het bijpassende orgaan. De grootte van de heterogeniteit tussen laesies binnen een patiënte werd berekend door de laesies met de hoogste 18F-DOPA opname te delen door de laesie met de laagste opname. Dit hebben we geanalyseerd bij patiënten met ≥ 10 laesies, gedefinieerd als te evalueren patiënten. We hebben bepaald of laesies met hoge 18F-DOPA opname aanwezig waren, in vergelijking met andere laesies in die patiënt. In 38 patiënten, waarvan 35 met een serotonine-producerende tumor, werden meer dan 680 laesies gedetecteerd met behulp van de 18F-DOPA PET scan. De 18F-DOPA opname varieerde met een mediaan van 8 keer, tot aan 44-keer tussen laesies binnen één patiënt. In 12 van 20 patiënten met ≥ 10 laesies werden laesies met mild verhoogde 18F-DOPA opname gezien en vijf patiënten hadden laesies met extreem verhoogde 18F-DOPA opname. Dit toonde dat 18F-DOPA tumor opname aanzienlijk heterogeen is binnen deze patiënten. Verder konden in sommige patiënten één of meer laesies met substantieel hogere 18F-DOPA opname gedetecteerd worden. Dit suggereert dat in patiënten met een serotonine-producerende NET, 18F-DOPA PET scans gebruikt zouden kunnen worden om laesies te selecteren met een substantieel hogere 18F-DOPA opname voor lokale behandeling. In hoofdstuk 6 wordt een studie beschreven waarin het immunologische micromilieu van serotonine-producerende en niet-serotonine-producerende NETs is onderzocht. Immunotherapie met immuun checkpoint remmers, zoals 'programmed death' (PD1) en 'programmed death ligand-1' (PD-L1) antilichamen, laten antitumor activiteit zien tegen vele tumorsoorten. De respons kans op immuun checkpoint remmers wordt geassocieerd met meerdere factoren, zoals aanwezigheid van T-cellen en afwezigheid van mismatch repair (MMR) eiwitten. Ook de enzymen, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) en tryptofaan 2,3-dioxygenase (TDO), die tryptofaan verlagen in het tumor micromilieu via de kynurenine route, zijn betrokken bij immunosuppressie. Het tumor

micromilieu met laag tryptofaan leidt tot vermindering van effector T-cellen en omzetting naar regulatoire T-cellen, wat leidt tot remming van de immuunrespons gericht tegen de tumorcellen. Doordat tryptofaan, dat onder andere door IDO en TDO wordt omgezet, ook de voorloper is in de serotonine route, hebben patiënten met een serotonine-producerende NET vaak een lagere tryptofaanspiegel en is de rol van deze enzymen bij deze tumoren nog interessanter. Er is weinig bekend over de complexe interacties van NET-cellen met hun immunologische micromilieu. Dit betekent ook dat de kennis over eventuele aangrijpingspunten voor immuun checkpoint remmers in NET beperkt is. Het doel van deze studie was om het immunologische tumor micromilieu, dat wil zeggen de aanwezigheid van PD-L1, T-cellen, IDO, TDO, MMR eiwitten en kanker geassocieerde fibroblasten in weefsel van patiënten met serotonine-producerende en niet-serotonine-producerende NET vooraf aan behandeling te onderzoeken. Immunohistochemische analyses werden uitgevoerd voor PD-L1, T-cellen, IDO, TDO, MMR-eiwitten en geactiveerde fibroblasten. Tumoren van 33 patiënten met serotonine-producerende NET en 18 patiënten met niet-serotonine-producerende NETs werden beoordeeld. PD-L1 expressie werd gezien in <1% van de tumor en T-cellen. T-cellen, waren aanwezig in 33% van de NETs. In de NETs waar T-cellen aanwezig waren, werden 1-10% T-cellen per high power field gezien. IDO-expressie was aanwezig in 55% van de tumorcellen van serotonine-producerende NETs en 22% van niet-serotonine-producerende NETs ($p=0,039$). TDO was aanwezig in stromacellen in 64% van de tumoren van patiënten met serotonine-producerende NET en in 13% van niet-serotonine-producerende NET ($p=0,001$). Geen van de tumoren had verlies van MMR-eiwitten. Stromacellen met TDO-expressie hadden ook sterke expressie van α -SMA en werden daarom als kanker geassocieerde fibroblasten geduid. In deze studie hebben we getoond dat het tumor micromilieu weinig immunogeen is. Door de IDO- en TDO- expressie in een aanzienlijk deel van de NETs en de aanwezigheid van kanker geassocieerde fibroblasten zouden er twee mechanismen verantwoordelijk kunnen zijn voor dit weinig actieve immunologische micromilieu. Verdere karakterisering van het tumor micromilieu zal inzicht geven in wat de eventuele mogelijkheden zijn voor rationele immunotherapie voor patiënten met een NET.

