

# Neuro-endocriene tumoren

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Datum Goedkeuring: 11-11-2013

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep  
Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT)

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
Epidemiologie/Etiologie.....	2
<b>Erfelijkheidsonderzoek</b> .....	<b>5</b>
<b>Pathologie onderzoek</b> .....	<b>6</b>
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>8</b>
Laboratorium onderzoek.....	8
Beeldvormend onderzoek (bij stadiering).....	8
<b>Maag</b> .....	<b>12</b>
Laboratorium onderzoek.....	13
Beeldvormend onderzoek.....	13
Chirurgische en endoscopische behandeling.....	13
Follow-up.....	14
<b>Duodenum</b> .....	<b>15</b>
Laboratorium onderzoek.....	15
Beeldvormend onderzoek.....	15
Chirurgische behandeling.....	16
Follow-up.....	16
<b>Pancreas</b> .....	<b>17</b>
Beeldvorming algemeen.....	17
Behandeling algemeen.....	18
Gastrinoom (Zollinger-Ellison Syndroom).....	18
Anamnese / lichamenlijk onderzoek.....	18
Laboratorium onderzoek.....	19
Behandeling.....	19
Chirurgische behandeling.....	19
Follow-up.....	20
Insulinoom.....	20
Anamnese / lichamenlijk onderzoek.....	20
Laboratorium onderzoek.....	20
Beeldvormend onderzoek.....	21
Behandeling.....	21
Chirurgische behandeling.....	21
Follow-up.....	21
pNET / Incidentalomen.....	21
Anamnese / lichamenlijk onderzoek.....	22
Laboratorium onderzoek.....	22
Pathologie.....	22
Behandeling.....	22
Follow-up.....	22
Zeldzame functionele pNET.....	22
Niet-hormonaal actieve pancreas NET.....	23
Anamnese / lichamenlijk onderzoek.....	23
Laboratorium onderzoek.....	23
Beeldvormend onderzoek.....	23
Chirurgische behandeling.....	24
Follow-up.....	24
<b>Jejenum / Ileum</b> .....	<b>25</b>
Anamnese.....	25
Laboratorium onderzoek.....	25
Beeldvormend onderzoek.....	26
Behandeling.....	26
Chirurgische behandeling.....	27

# Inhoudsopgave

<b>Jejenum / Ileum</b>	
Follow-up.....	27
<b>Appendix.....</b>	<b>28</b>
Anamnese / Lichamelijk onderzoek.....	28
Laboratorium onderzoek.....	28
Beeldvormend onderzoek.....	28
Chirurgische behandeling.....	28
Follow-up.....	29
<b>Colon en rectum.....</b>	<b>30</b>
Anamnese / Lichamelijk onderzoek.....	30
Laboratorium onderzoek.....	30
Beeldvormend onderzoek.....	30
Chirurgische behandeling colon.....	30
Chirurgische behandeling rectum.....	31
Follow-up.....	31
<b>Adjuvante systemische behandeling na initiele behandeling.....</b>	<b>32</b>
<b>Lokaal / locoregionaal recidief.....</b>	<b>33</b>
<b>Metastasen op afstand.....</b>	<b>34</b>
Gemetastaseerd pNET.....	34
Gemetastaseerd NET jejenum / ileum.....	35
Gemetastaseerd NET appendix.....	35
Levermetastasen.....	35
Systemische behandeling.....	35
Chirurgische behandeling van gemetastaseerd NET.....	37
Chirurgische behandeling van levermetastasen van pancreas NET.....	37
Gemetastaseerd NET colon / rectum.....	37
<b>Hooggradige Neuro-endocriene tumoren (NEC).....</b>	<b>38</b>
<b>Herstel na Kanker: nacontrole en nazorg.....</b>	<b>40</b>
<b>Organisatie van zorg.....</b>	<b>44</b>
<b>Palliatieve zorg.....</b>	<b>45</b>
<b>Implementatie en evaluatie.....</b>	<b>46</b>
<b>TNM-classificatie.....</b>	<b>47</b>
<b>Referenties.....</b>	<b>49</b>
<b>Bijlagen.....</b>	<b>66</b>
<b>Disclaimer.....</b>	<b>69</b>

# Algemeen

## Literatuurbespreking:

### Aanleiding

De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT) heeft in 2010 besloten tot een revisie van de richtlijn carcinoïdtumoren van de tractus digestivus uit 2003. Aangezien een carcinoïdtumor een bepaald type neuro-endocriene tumor is, is de titel van de richtlijn gewijzigd in richtlijn neuro-endocriene tumoren (NET) van de tractus digestivus en de pancreas. Long-NET worden buiten beschouwing gelaten. Hooggradige neuro-endocriene tumoren (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

### Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met neuro-endocriene tumoren, zoals chirurgen, internisten, radiotherapeuten, medisch oncologen, nucleair geneeskundigen, pathologen, radiologen, MDL-artsen, verpleegkundig specialisten, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers, psychiaters en psychologen.

### Werkwijze werkgroep

De richtlijn carcinoïdtumoren van de tractus digestivus (2003) was consensus based opgesteld. De huidige consensus based richtlijn neuro-endocriene tumoren (NET) is een totale revisie van deze richtlijn. Om de herziening van de richtlijn mogelijk te maken is een landelijke richtlijnwerkgroep NET opgericht.

Voorafgaand aan de eerste bijeenkomst is aan de werkgroepleden gevraagd welke knelpunten zij ervaren bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een NET. In november/december 2011 zijn deze knelpunten middels een SurveyMonkey-enquête voorgelegd aan professionals en patiënten, ter prioritering en mogelijk aanvulling. Op basis van deze inventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd. Dit betreft een aantal problemen in de dagelijkse praktijk. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dan ook niet een volledig leerboek te zijn. Elke uitgangs(deel)vraag was toebedeeld aan een of meerdere werkgroepleden. De werkgroepleden raadpleegden en gebruikten de bij hen bekende literatuur. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht door een methodologisch expert. Om de kwaliteit te waarborgen is 'quick and dirty' gezocht naar artikelen over het onderwerp, gericht op meta-analyses, systematische reviews en randomized controlled trials (RCT's) in het Engels. De werkgroepleden zijn door de literatuuronderzoeker vervolgens geattendeerd op artikelen die zij niet inbrachten.

Voor alle uitgangsvragen is uitgegaan van de richtlijnen van de European NeuroEndocrine Tumor Society (ENETS), gepubliceerd in 2011/2012 en de richtlijnen van de North American NeuroEndocrine Tumor Society (NANETS), uit 2010. De werkgroepleden hebben deze richtlijnen en de verder gevonden literatuur zelf samengevat. In twee hoofdstukken van de richtlijn (Diagnostiek algemeen en Herstel na kanker: nacontrole en nazorg) zijn op basis van de literatuurbespreking conclusies, overige overwegingen (context van de dagelijkse praktijk) en aanbevelingen geformuleerd. Deze aanbevelingen zijn het resultaat van de conclusie(s) uit de literatuur in combinatie met de overige overwegingen. Gezien de vele verschillende orgaansystemen waar NET voorkomen en het gebruik van de internationale richtlijnen is er door de werkgroep voor gekozen om in de overige hoofdstukken per orgaansysteem een richtlijntekst op te stellen in plaats van de standaard indeling die in andere richtlijnen wordt gebruikt (literatuurbespreking, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen).

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer 10 maanden gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De voltallige werkgroep is 6 maal bijeen geweest om de conceptrichtlijn op te stellen.

De afzonderlijke teksten zijn samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 15 oktober 2012 ter commentaar aangeboden aan de relevante wetenschappelijke verenigingen en aan de regionale werkgroepen van IKNL. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en op 16 juli 2013 ter autorisatie naar de relevante

beroepsverenigingen gestuurd.

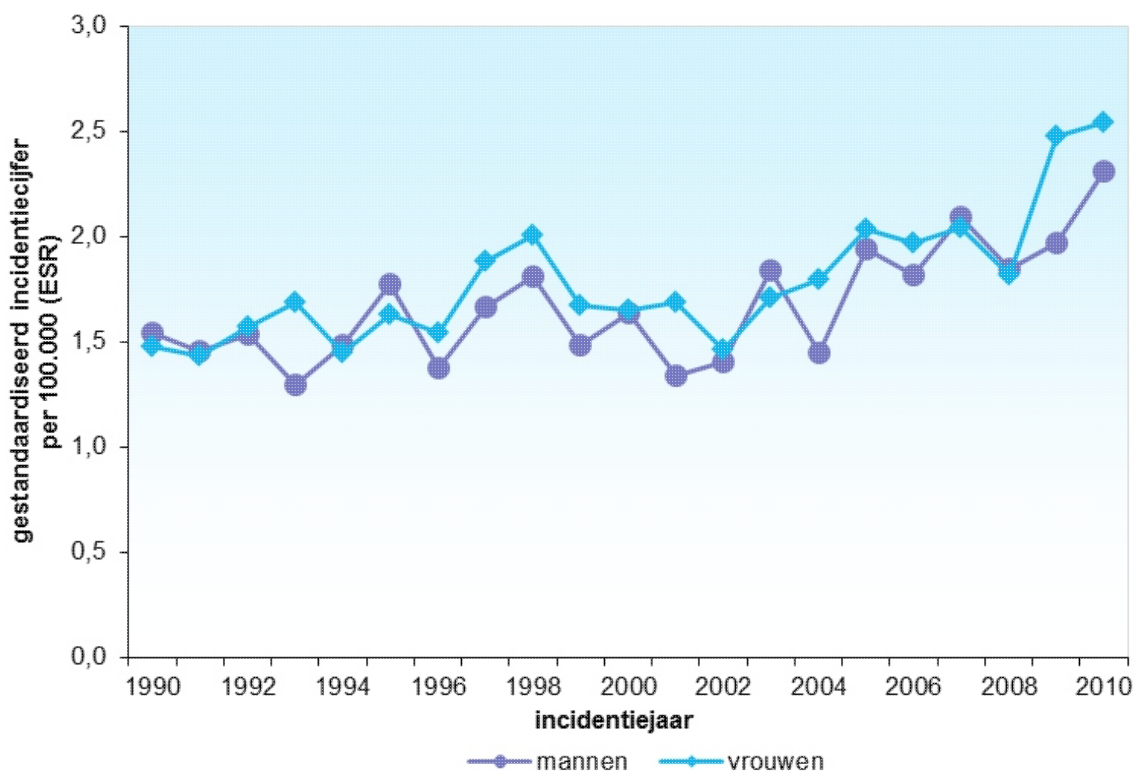
Meer informatie over

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Betrokken en autoriserende verenigingen (zie [bijlage 4](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 5](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 6](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 7](#))
- Houderchap richtlijn (zie [bijlage 8](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 9](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 10](#))

## Epidemiologie/Etiologie

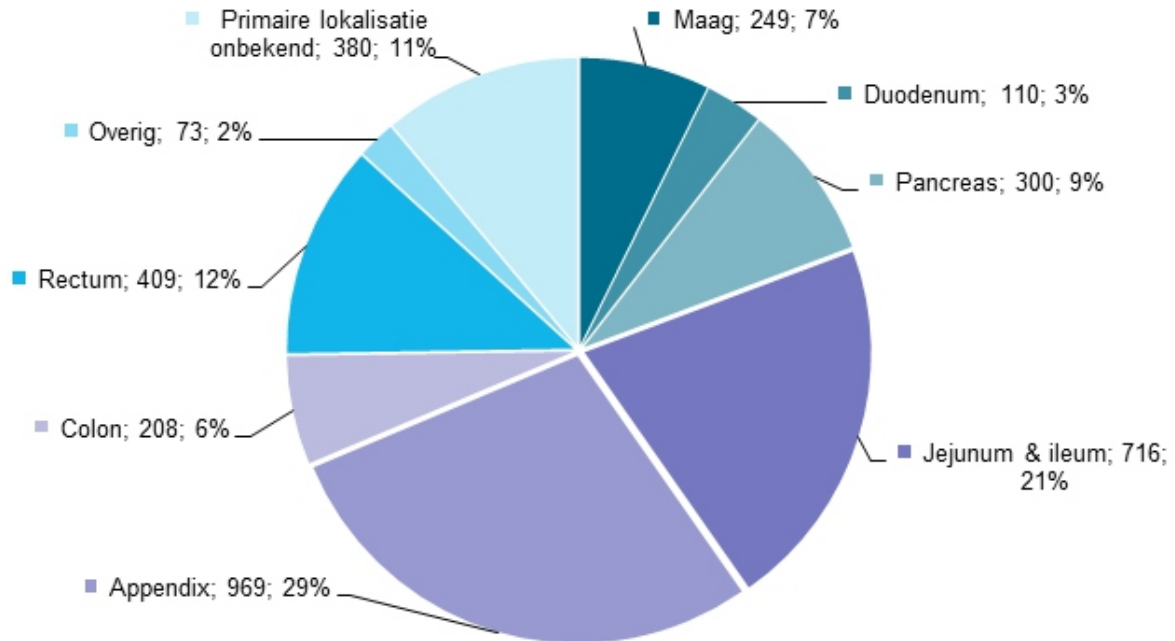
### Literatuurbespreking:

Neuro-endocriene tumoren (NET) vormen een zeer heterogene groep met als gemeenschappelijk kenmerk hun neuro-endocriene origine. Sinds de originele beschrijving van het "karzinoïd" door Oberndorfer aan het begin van de 20<sup>e</sup> eeuw is er veel veranderd met betrekking tot de classificatie en nomenclatuur van NET. In de afgelopen 20 jaar is het aantal NET van de pancreas en de tractus digestivus in Nederland ruwweg verdubbeld van 239 in 1990 tot 468 in 2010 (bron: Nederlandse Kankerregistratie). Deze stijging wordt voor een groot deel veroorzaakt door bevolkingsgroei, want het naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfer steeg veel minder, namelijk van 1,5 per 100.000 in 1990 tot 2,4 in 2010 (figuur 1). Het grootste deel van de stijging in incidentie vond plaats in de laatste jaren. Dit betrof vooral gelokaliseerde graad I tumoren in de pancreas en het rectum. Veranderingen in de diagnostiek, classificatie en registratie hebben hieraan voor een belangrijke mate bijgedragen. De incidentie van NET is vrijwel gelijk bij mannen en vrouwen. NET van de appendix komen vaker bij vrouwen voor, terwijl NET van de overige lokalisaties vaker bij mannen voorkomen.



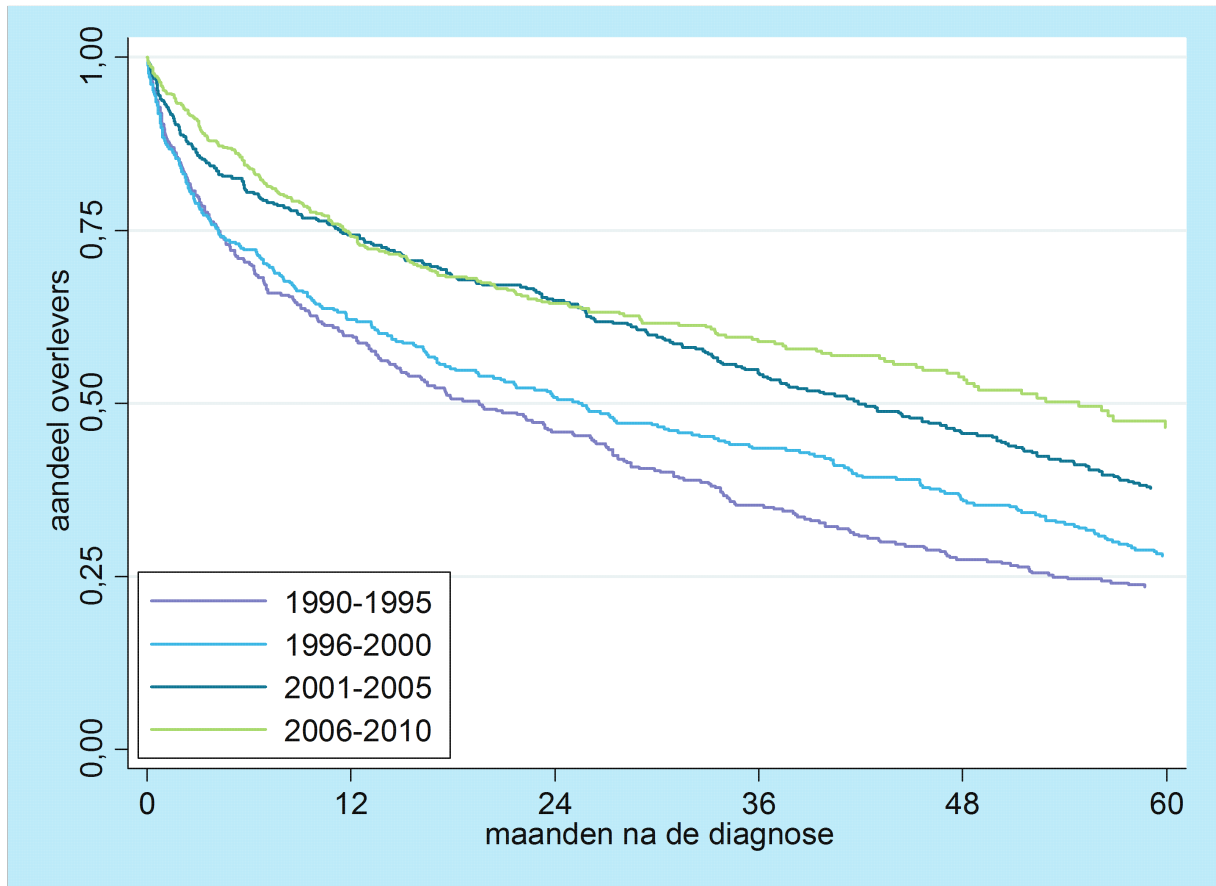
**Figuur 1. Incidentie van NET van pancreas en tractus digestivus in Nederland, 1990-2010**

De helft van alle NET van de pancreas en de tractus digestivus is gelokaliseerd in de appendix, jejunum of ileum (figuur 2). Twaalf procent is gelokaliseerd in het rectum, gevolgd door de pancreas (9%), maag (7%), colon (6%) en duodenum (3%). Ongeveer elf procent betreft een in de buikholte (lever, peritoneum, darm) gemetastaseerde tumor waarvan de primaire lokalisatie niet gevonden is [Korse 2013, Van der Zwan 2013].



**Figuur 2. Incidentie van NET van de pancreas en tractus digestivus naar primaire lokalisatie (Nederland 2001-2010)**

Bij diagnose is ongeveer de helft van de NET nog een gelokaliseerde tumor, bij ongeveer 10% zijn er uitzaaiingen in regionale lymfeklieren en bijna 30% heeft op afstand gemetastaseerde ziekte (meestal in de lever en/of het peritoneum). De afgelopen decennia zijn overlevingskansen van patiënten met NET gestaag toegenomen, met name in het geval van op afstand gemetastaseerde ziekte. De ruwe 5-jaarsoverleving van gemetastaseerd NET verdubbelde van ongeveer 25% voor patiënten bij wie de ziekte werd gediagnosticeerd in 1990-1995 tot ongeveer 50% voor de periode 2006-2010 (figuur 3).



**Figuur 3. Kaplan-Meier curves van de overleving van patiënten met gemetastaseerde NET naar periode van diagnose**

# Erfelijkheidsonderzoek

## Literatuurbespreking:

In sporadische en familiale neuro-endocriene tumoren van de dunne darm (carcinoïden) zijn afwijkingen op chromosoom 18 beschreven, maar een genetische afwijking is tot op heden nog niet vastgesteld.

Bij endocriene pancreastumoren en in het bijzonder de multipele endocriene tumoren van de pancreas is bekend dat deze kunnen voorkomen in het kader van het [MEN-I syndroom](#) (MIM 131100). Ook komen neuro-endocriene pancreastumoren voor in het kader van het syndroom van [Von Hippel-Lindau](#) (VHL) (MIM 193300), [Neurofibromatosis type I](#) (NF1) (MIM 162200) en [Tubereuze Sclerose](#) (MIM 191100). Bij jonge leeftijd van diagnose of aanwijzingen voor (een familiegeschiedenis met) bovengenoemde tumorsyndromen, is verwijzing naar of overleg met een afdeling klinische genetica gewenst. Een de-novo mutatie is ook mogelijk [de Laat 2012<sup>109</sup>].



# Pathologie onderzoek

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

De diagnose NET van de tractus digestivus kan alleen gesteld worden als ten minste 50% van de tumorcellen positief is met één immunohistochemische neuro-endocriene marker, chromogranine of synaptofysine.

Verplichte items pathologieverslag biopsie NET van de tractus digestivus:

- Classificatie en gradering volgens WHO 2010
- Immunohistochemie voor chromogranine en synaptofysine
- Aantal mitosen per 2 mm<sup>2</sup>
- % MIB-1 (Ki67) positieve tumorcellen
- Bij de diagnose NET van de maag: type 1, 2, 3 of 4

Verplichte items pathologieverslag resectiepreparaat NET van de tractus digestivus:

- Classificatie en gradering volgens WHO 2010
- Maximale tumordiameter
- Diepte ingroei in de wand (bij holle organen)
- Immunohistochemie voor chromogranine en synaptofysine
- Aantal mitosen per 2 mm<sup>2</sup>
- % MIB-1 (Ki67) positieve tumorcellen
- Afstand tot dichtstbijzijnde snijvlak
- Bij de diagnose NET van de maag: type 1, 2, 3, of 4
- Bij NET van appendix: diepte invasie in de meso-appendix. Ligging in appendix: top versus basis

## Literatuurbespreking:

Minimale gegevens in het pathologieverslag van iedere NET:

1. Reden voor classificatie als NET: de tumor moet ten minste 50% positief zijn met één immunohistochemische neuro-endocriene marker, **chromogranine** of **synaptofysine**. Het verdient aanbeveling om beide markers altijd te onderzoeken. CD56 is onvoldoende geschikt.
2. Gradering van de NET: het aantal **mitosen** per 2mm<sup>2</sup> **en MIB-1 (Ki67)** labelingsindex bepalen de gradering (zie schema). Beiden geteld in het meest actieve gebied. Mitosen geteld in ten minste 2mm<sup>2</sup>. MIB-1 labelingsindex zo goed mogelijk geschat in 500-1000 tumorcellen (0,12 - 0,25 mm<sup>2</sup>).
3. Indien hooggradig (graad 3): aangeven of de tumor **kleincellig** of **grootcellig** is.
4. Locatie: de plaats waar het materiaal is afgenomen.
5. Aard van de ingreep: is het materiaal verkregen door middel van biopsie of resectie.
6. Classificatie volgens WHO. WHO Classification of tumors of the digestive system IARC, 2010 (tabel 1).

### **Tabel 1. WHO Classification of tumors of the digestive system, IARC, 2010**

Bij resectie iedere primaire NET ingrediënten voor TNM classificatie:

1. De diameter.
2. Bij holle organen de diepte-ingroei in de wand.
3. De snijrand; indien de marge minder dan 1 cm is de marge vermelden in mm.

## NET maag

Behalve bovenstaande gegevens dient de patholoog bij een NET van de maag ook secundair versus primair vast te leggen in het verslag. Naast biopten van de tumor zijn biopten apart uit maagantrum en

maagcorpus noodzakelijk [Delle Fave 2005].

1. Secundair in het kader van auto-immuun atrofische gastritis (type 1). In het maag antrum wordt een hyperplasie gezien van G (gastrine)cellen. In het maag corpus ontbreken de pariëtale (zuurvormende cellen) en is er een hyperplasie van ECL (enterochromifine-like) cellen. Er is hyperplasie van ECL celen als er groepjes van 5 of meer ECL cellen zijn. Er is sprake van een (micro)NET als de laesie > 0,5 mm is.
2. Secundair in het kader van hypergastrinemie bij gastrinoom (type 2) eventueel in kader van MEN-1. Het maagantrum is normaal, mogelijk is er een afname van G-cellen. In het maagcorpus een hyperplasie van ECL- cellen.
3. Primair (type 3 en type 4). De bovenbeschreven veranderingen in het maagslijmvlies worden niet gezien.

#### Appendix

In de appendix komt een tumor voor die in de literatuur onterecht lang voor een variant van carcinoïd is aangezien. Deze tumor met gobletcellen en een diffuse groeiwijze moet worden beschouwd als een adenocarcinoom [van Eeden 2007, Tang 2008, WHO Digestive system 2010].

#### Te diagnosticeren entiteiten volgens WHO 2010:

- Neuro-endocriene tumor graad 1
- Neuro-endocriene tumor graad 2
- Grootcellig neuro-endocrien carcinoom
- Kleincellig carcinoom

# Diagnostiek

## Literatuurbespreking:

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.*

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

#### Markeronderzoek: chromogranine A in serum

Bij een verhoogd chromogranine A dient differentiaal diagnostisch ook gedacht te worden aan het gebruik van maagzuurremmers (proton pomp remmers of H2 antagonisten), chronische atrofische gastritis, chronisch nierlijden, levercirrose, hartfalen of andere chromogranine A-producerende tumoren [O'Toole, 2009<sup>151</sup>].

## Beeldvormend onderzoek (bij stadiering)

### Aanbevelingen:

Voor het stadiëren van NET graad I en II wordt een diagnostische CT of MRI abdomen aangevuld met <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie, inclusief SPECT, geadviseerd als afbeeldende onderzoeken.

De werkgroep is van mening dat, indien mogelijk, het morfologisch radiologisch onderzoek (CT of MRI) en het nucleair geneeskundig onderzoek (planair + SPECT of PET) gecombineerd dienen te worden in één onderzoek.

Indien bij het stadiëren van NET graad I en II met diagnostische CT/MRI en <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie, inclusief SPECT, geen metastasen kunnen worden aangetoond, is de werkgroep van mening dat nader onderzoek met [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotide of [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotaat, maar ook <sup>18</sup>F-DOPA (bij jejunum/ileum NET) of <sup>11</sup>C-5-HTP (bij pancreas NET) PET van toegevoegde waarde kan zijn.

Indien op zowel CT abdomen als <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie geen (lever)metastasen kunnen worden aangetoond, wordt met name wanneer curatieve chirurgie wordt overwogen, een whole body PET (met <sup>68</sup>Ga gelabelde somatostatine analoga, <sup>18</sup>F-DOPA of <sup>11</sup>C-5-HTP) of MRI lever geadviseerd voor het aantonen van levermetastasen.

Er wordt geadviseerd om bij blijvende verdenking op botmetastasen, die bij initiële stadiering (na CT of MRI en <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie) niet zijn aangetoond, een gerichte whole body PET (met <sup>68</sup>Ga gelabelde somatostatine analoga, <sup>18</sup>F-DOPA of <sup>11</sup>C-5-HTP) of MRI als afbeeldend onderzoek te verrichten. Als alternatief, wanneer lokalisatie van een eventuele botmetastase vooralsnog onduidelijk is, wordt geadviseerd te kiezen voor botsintigrafie.

Er wordt geadviseerd om bij verdenking op botmetastasen specifiek in de wervelkolom op basis van klachten of visualisatie op een <sup>111</sup>In-pentetreotide scan een MRI-wervelkolom te verrichten. Daarbij kan de MRI dan als uitgangsonderzoek gebruikt worden bij start van cytoreductieve therapie.

### Literatuurbespreking:

#### CT/MRI/angiografie

NET metastaseren voornamelijk naar de lever. Bij initiële stadiering is de detectie van metastasen dan ook in eerste instantie voornamelijk gericht op de lever. Cross-sectioneel morfologische beeldvorming door middel van CT of MRI moet de basis zijn van vrijwel elk stadieringsonderzoek.

De enige systematische review naar het gebruik van diagnostiek voor de diagnose en stadiering van de 'mid-gut' NET (darmtraject van direct caudaal van de papil van Vater tot en met proximale 2/3 van het colon transversum), heeft betrekking op studies van 1982-2007 [Scarpa 2010<sup>177</sup>]. Hierin zijn 7 studies naar het gebruik van de CTscan geïnccludeerd [Levy 2005<sup>115</sup>, McCarthy 1984<sup>122</sup>, Mullen 2005<sup>141</sup>, Nikou 2005<sup>143</sup>,

Peck 1983<sup>155</sup>, Strosberg 2007<sup>191</sup>, van Tuyl 2006<sup>204</sup>. Bij 86,6% van de patiënten kon ziekte worden aangetoond met behulp van CT versus 78,9% met behulp van angiografie [Scarpa 2010<sup>177</sup>]. Gezien de wisselende vasculariteit van de NET is het voor optimale beeldvorming noodzakelijk om het CT onderzoek van de bovenbuik te verrichten met contrast in een vroeg arteriële en portaal-veneuze fase, gecombineerd met een scan van de gehele thorax en abdomen in de veneuze fase [Ruf 2011<sup>170</sup>]. Sundin [Sundin 2009<sup>194</sup>] vond voor de CT, als diagnostisch afbeeldend onderzoek voor het aantonen van de primaire tumor, een vergelijkbare sensitiviteit van 83% (range 61-100%) en een specificiteit van 76% (range 71-80%) in een gevarieerde patiëntenpopulatie met NET (inclusief long-NET) (drie studies, 164 NET patiënten [Gabriel 2007<sup>57</sup>, Koopmans 2008<sup>95</sup>, Kumbasar 2004<sup>105</sup>]. Voor het aantonen van levermetastasen zijn zowel de sensitiviteit als de specificiteit hoger, respectievelijk 82% (range 78-100%) en 92% (range 83-100%) (vier studies, 135 NET patiënten [Chiti 1998<sup>28</sup>, Cwikła 2004<sup>31</sup>, Hubalewska-Dydejczyk 2006, Kumbasar 2004<sup>105</sup>].

Voor aanwezigheid van metastasen in extra-hepatische abdominale weke delen waren in dezelfde studies de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 75% (range 63-90%) en 99% (98-100%). De sensitiviteit van MRI voor het aantonen van levermetastasen bij pancreas-NET was 82% (range 80-85%; drie gepoolde studies) [Carlson 1993<sup>24</sup>, Cwikła 2004<sup>31</sup>, Shi 1998<sup>184</sup>].

Echter, in een prospectieve studie bij 64 NET-patiënten, waarvan 40 patiënten met levermetastasen, had MRI de hoogste relatieve sensitiviteit (95%) ten opzichte van somatostatine receptor scintigrafie en CT (lesion-per-lesion analysis) [Dromain 2005<sup>38</sup>]. In een studie van 34 NET patiënten werd voor extra-hepatische abdominale weke delen metastasen een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 100% gevonden [Cwikła 2004<sup>31</sup>].

In het geval van MRI-leveronderzoek zijn de hepatische arteriële fase en de fast spin-echo T2 gewogen sequentie het meest sensitief voor detectie van levermetastasen [Dromain 2003<sup>37</sup>]. Dynamisch contrast MRI onderzoek bestaat uit T1-gewogen series op 30, 70 en 120 sec en 3-5 min na contrast injectie. Om de relatie van een tumor in de pancreas tot de ductus pancreaticus en de ductus hepatocholedochus aan te tonen is een MRCP noodzakelijk (coronale radiare T2-gewogen dikke plak of T2-gewogen dunne plakken met 3D acquisitie).

Ook andere (recentere) richtlijnen van de European NeuroEndocrine Tumor Society (ENETS) geven aan dat zowel CT abdomen als MRI met de meest moderne protocollen op dit moment nog steeds de basis vormen van diagnostiek en stadiëring [Pape 2012<sup>152</sup>, Rockall 2007<sup>166</sup>, Ruf 2011<sup>170</sup>].

Er zijn geen studies waarin de waarde van een additioneel verricht CT-thorax onderzoek ten tijde van het 3-fasen abdomen onderzoek is onderzocht. In het algemeen wordt ook een CT-thorax toegevoegd aan het beeldvormende onderzoek wanneer:

- dit het eerste stadiëringsonderzoek is, óf
- als van de somatostatine receptor scan duidelijk is geworden dat er thoracale metastasen aanwezig zijn.

De CT-thorax wordt dan vervaardigd als uitgangsonderzoek voor latere therapie evaluatie (indien van toepassing).

#### Somatostatine receptor/MIBG scintigrafie

In de studie van Scarpa [2010<sup>177</sup>] wordt de sensitiviteit van somatostatine receptor scintigrafie (SRS; plenair) en Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in de diagnostische setting (diagnose/stadiëring) met behulp van een <sup>111</sup>In-pentetreotide scan (Octreoscan®) aangegeven met een range van 80-90% (3 studies [Nikou 2005<sup>143</sup>, Strosberg 2007<sup>191</sup>, van Tuyl 2006<sup>204</sup>]. In de latere studies van Koopmans [Koopmans 2006<sup>94</sup>, Koopmans 2008<sup>95</sup>] wordt dit bevestigd met een sensitiviteit van respectievelijk 92 en 86%. Toevoeging van een low-dose CT bij het SPECT gedeelte van het onderzoek zorgt voor een verder verhoging naar 96%. Voorwaarde is wel dat de scan verricht moet worden volgens internationale richtlijnen over beeldvorming [Bombardieri 2010<sup>14</sup>] om deze sensitiviteit van het onderzoek te behalen.

Stadiëring middels <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafie is eveneens mogelijk bij NET. Directe vergelijking met <sup>111</sup>In-pentetreotide toonde echter een lagere sensitiviteit, te weten 50% (versus 67% voor <sup>111</sup>In-pentetreotide) [Kaltsas 2001<sup>84</sup>] en 39% (versus 94%) [Ramage 1996<sup>162</sup>]. Om die reden is <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafie niet het onderzoek van eerste keus bij stadiëring van een beezen NET. Bij een negatieve <sup>111</sup>In-pentetreotide scan kan wel een <sup>123</sup>I-MIBG-scan worden overwogen, gezien het feit dat beide scans soms complementair aan elkaar kunnen zijn [Kaltsas 2001] en wanneer therapie met

<sup>131</sup>I-MIBG wordt overwogen.

Ook voor <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafie geldt een hogere sensitiviteit en specificiteit wanneer gelijktijdig met de SPECT, een (low dose) CT opname wordt gemaakt. Dit geldt afzonderlijk voor de PNET (sensitiviteit 90%, specificiteit 31%), ileum (sensitiviteit 91%, specificiteit 71%) en colon (sensitiviteit 67%, specificiteit 17%) [Mariani 2010<sup>118</sup>, Binderup 2010<sup>11</sup>].

### Positron emissie tomografie (PET)

Positron emissie tomografie (PET) met het glucose analogon <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) wordt tegenwoordig veelal gebruikt in combinatie met CT. Over het gebruik van FDG-PET bij het stadiëren van neuro-endocriene tumoren zijn nog relatief weinig artikelen verschenen. Bij patiënten met een gemetastaseerde NET en een negatieve <sup>111</sup>In-pentetreotide scan kan FDG-PET zowel aanvullende diagnostische informatie als prognostische informatie geven. <sup>111</sup>In-pentetreotide-negatieve tumoren met verhoogde FDG uptake wordt vaker gevonden bij tumoren met een hoge Ki67 index (> 20%) of graad 3 (zie [Pathologie diagnostiek](#)) [Binderup 2010<sup>11</sup>, Kayani 2008<sup>87</sup>].

Gezien bovenstaande is een FDG-PET niet het onderzoek van eerste keus bij initiële stadiëring. Voor optimale stadiëring bij een negatief <sup>111</sup>In-pentetreotide-onderzoek met op CT/MRI verdenking op metastasen is het vervaardigen van een FDG-PET onderzoek echter te overwegen.

Nieuwe PET-radiofarmaca om NET te stadiëren zijn in ontwikkeling en een aantal hiervan is beschikbaar in Nederland. De sensitiviteit van deze techniek is in het algemeen hoger. Dit komt door de (2-3x) hogere spatiale resolutie van scans gemaakt met een PET dan verkregen kan worden met behulp van de gammacamera (inclusief SPECT), zoals bij <sup>111</sup>In-pentetreotide of <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafie.

Voorbeelden van deze nieuwe radiofarmaca, die met name in academische centra beschikbaar zijn, zijn:

- de verschillende Gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) gelabelde somatostatine analoga zoals [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide en [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotaat,
- het <sup>18</sup>F-DOPA (voor jejunum/ileum NET) en
- <sup>11</sup>C-5-HTP (pancreas NET).

De sensitiviteit van deze PET-onderzoeken is superieur aan de <sup>111</sup>In-pentetreotide en <sup>123</sup>I-MIBG scan [Buchmann 2007<sup>20</sup>, Teunissen 2011<sup>199</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>, Koopmans, 2008<sup>95</sup>]. Voor de PET met Gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) gelabelde somatostatine analoga is er een Europese richtlijn [Virgolini 2010<sup>205</sup>]. Bij een negatieve <sup>111</sup>In-pentetreotide scan (inclusief SPECT) kan dus gekozen worden voor bovenstaande PET radiofarmaca, indien klinisch relevant en beschikbaar [Kumar 2011<sup>104</sup>].

Conform de SPECT geeft de toevoeging aan het PET-onderzoek van een (low dose) CT voor attenuatie correctie en anatomische correlatie één gecombineerd onderzoek met een hogere sensitiviteit en specificiteit [Buchmann 2007<sup>20</sup>, Giesel 2012<sup>50</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>, Koopmans 2008<sup>95</sup>, Poeppel 2011<sup>159</sup>, Srirajakanthan 2010<sup>189</sup>].

### Verdenking op botmetastasen

De aanwezigheid van botmetastasen bij het stellen van de diagnose NET van de 'midgut' tumoren varieert van 7-15% [Frilling 1998<sup>53</sup>, Kwekkeboom 1993<sup>108</sup>, Nocaudie-Calzada 1996<sup>144</sup>, Westlin 1993<sup>208</sup>]. Elke NET van de tractus digestivus kan zich bij diagnose echter al presenteren met botmetastasen.

Het meest sensitieve onderzoek voor detectie van botmetastasen is waarschijnlijk de MRI, conform botmetastasen bij non-NET tumoren. In een Nederlandse studie uit 2003 had de MRI een sensitiviteit van 100% (CI 61-100%), gevolgd door botsintigrafie 90% (CI 72-100%), <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie 70% (CI 35-93%) en conventioneel onderzoek in de vorm van X-skelet (44% CI 12-76%) [Meijer 2003<sup>126</sup>]. Significante verschillen konden door het aantal patiënten niet worden aangetoond. Een nadeel van MRI is veelal de beperking tot een bepaald gedeelte van het skelet, waarbij beide bovenstaande scintigrafische methoden juist het gehele lichaam in beeld brengen.

De prospectieve studie van Leboulleux toont aan dat whole-body MRI (WB-MRI) en <sup>111</sup>In-pentetreotide scan gelijkwaardig aan elkaar zijn voor het aantonen van botmetastasen (86 vs. 81%), maar dat WB-MRI een hoger percentage (lesion-per-lesion analyse) van alle metastasen aantoonde (80 vs. 57%). Beide afbeeldende onderzoeken bleken grotendeels complementair [Leboulleux 2008<sup>114</sup>]. Helaas ontbreekt er een prospectieve vergelijkende studie naar de waarde van de <sup>111</sup>In-pentetreotide scan, botscan en MRI. Gezien de in het algemeen hogere sensitiviteit van <sup>68</sup>Gallium-PET ten opzichte van <sup>111</sup>In-pentetreotide-sintigrafie is het goed verdedigbaar deze, wanneer beschikbaar, voor de diagnostiek te gebruiken.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat voor het stadiëren van NET graad I en II met een diagnostische CT of MRI abdomen aangevuld met een <sup>111</sup>In-pentetretotide scan, inclusief SPECT, de aangewezen afbeeldende onderzoeken zijn.

*Pape 2012<sup>153</sup>, Scarpa 2010<sup>177</sup>, Dromain 2005<sup>38</sup>*

Er zijn aanwijzingen dat de combinatie van een SPECT of PET met een (low dose) CT (SPECT/CT of PET/CT) in één onderzoek, in vergelijking tot alleen het nucleair geneeskundig onderzoek zowel de sensitiviteit als de specificiteit van het onderzoek wordt verhoogd.

*Mariani 2010<sup>118</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>*

Er zijn aanwijzingen dat wanneer bij het stadiëren van NET graad I en II met CT/MRI of <sup>111</sup>In-pentetretotide scan inclusief SPECT, geen metastasen kunnen worden aangetoond, nader onderzoek met [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotide en [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotaat, maar ook <sup>18</sup>F-DOPA (jejunum/ileum) of <sup>11</sup>C-5-HTP (pancreas) PET met low dose CT van toegevoegde waarde kan zijn.

*Buchman 2007<sup>20</sup>, Poeppel 2011<sup>159</sup>, Srirajakanthan 2010<sup>189</sup>, Koopmans 2006 & 2008<sup>94 95</sup>*

Er zijn aanwijzingen dat wanneer op een diagnostische CT abdomen geen levermetastasen kunnen worden aangetoond, whole body PET (met <sup>68</sup>Ga gelabelde somatostatine analoga, <sup>18</sup>F-DOPA of <sup>11</sup>C-5-HTP) of MRI lever het aangewezen afbeeldend onderzoek is.

*Sundin 2009<sup>194</sup>, Dromain 2005<sup>38</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>*

Er zijn aanwijzingen dat bij verdenking op botmetastasen whole body PET (met <sup>68</sup>Ga gelabelde somatostatine analoga, <sup>18</sup>F-DOPA of <sup>11</sup>C-5-HTP) of MRI als afbeeldend onderzoek de hoogste sensitiviteit heeft.

*Meijer 2003<sup>126</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>*

### Overwegingen:

In vergelijking met de CT is de beschikbaarheid van de MRI in Nederland duidelijk minder; deze neemt echter snel toe. Toch kan onderzoek zelden op korte termijn worden uitgevoerd, waardoor de tijd voor diagnostische work-up vaak met 1 tot 2 weken wordt verlengd. Bij gelijke beschikbaarheid geniet MRI wellicht de voorkeur.

Voor het verrichten van een adequaat uitgevoerd beeldvormend onderzoek is het van belang dat zowel de MRI, de CT als het nucleair geneeskundig onderzoek volgens de huidige standaard/(inter)nationaal aanvaarde protocollen wordt uitgevoerd. Hiervan afwijken kan zowel de sensitiviteit als de specificiteit van de onderzoeken beïnvloeden, hetgeen niet wenselijk is. Het is daarom van belang om hiernaar te streven, wat ook wordt gezien als de verantwoordelijkheid en professionaliteit van de beeldvormende specialisten. Conform het bovenstaande is de werkgroep van mening dat, indien mogelijk, radiologisch onderzoek (CT of MRI) en nucleair geneeskundig onderzoek (SPECT of PET) als één gecombineerd onderzoek (SPECT/CT) verricht moeten worden. Dit vanwege de in het algemeen hogere sensitiviteit én specificiteit van deze hybride afbeeldingstechnieken in vergelijking met beide technieken afzonderlijk.

# Maag

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Literatuurbespreking:

Neuro-endocriene tumoren van de maag worden verdeeld in type 1 t/m 4.

### Type 1

Deze tumoren komen het meeste voor (75-80%). Ze zijn het gevolg (secundair) van een auto-immuun atrofische gastritis. Daarom zijn ze meestal multipel, klein met een mediane diameter van 5 mm en meestal benigne en goed gedifferentieerd (G1). De kans op metastasen is zeer klein (lymfeklieren en lever 2-5%).

### Type 2

Dit type tumoren komt minder vaak voor. Deze tumoren zijn secundair bij gastrinomen, al of niet in het kader van MEN-1. Ook zij zijn meestal multipel. Zij presenteren zich in 10-30% van de gevallen met metastasen (lymfeklieren en lever).

### Type 3

Deze tumoren zijn primair en daarom eigenlijk altijd solitair. Zij zijn meestal goed gedifferentieerd (G1 of G2) maar hebben een aanzienlijk grotere kans op metastasen (50-100%), waarbij er ook extra-abdominale metastasen aanwezig kunnen zijn [Rindi 1996<sup>163</sup>; Bordi 1999<sup>15</sup>].

### Type 4

Onder de type 4 tumoren vallen de neuro-endocriene carcinomen (NEC) van de maag. Zes tot acht procent van de NET van de maag vallen in deze categorie (zie tabel 1, [Scherübl, 2010<sup>178</sup>].

**Tabel 1 Klinisch pathologische kenmerken van neuro-endocriene neoplasma's van de maag**

	NET Maag (Carcinoïd maag)			Slecht gedifferentieerd neuro-endocriene maagcarcinoom (type 4)
	Type 1	Type 2	Type 3	
Relatieve frequentie	70% - 80%	5% - 6%	14% - 25%	6% - 8%
Functies	Vaak klein (< 10 mm.) en meervoudig	Vaak klein (< 10 mm.) en meervoudig	Enkelvoudig, vaak > 20 mm.	Enkelvoudig, vaak ulceratief > 20 mm.
Geassocieerde voorwaarden	CAG	MEN-1/ZES*	Nee	Nee
Histologie	Goed gedifferentieerd G1	Goed gedifferentieerd G1	Goed gedifferentieerd G1/G2	Slecht gedifferentieerd G3
Serum gastrine	Zeer hoog of hoog	Zeer hoog of hoog	Normaal	Grotendeels normaal
Maag pH	Hoog	Laag	Normaal	Grotendeels normaal
Metastasen	< 10%	10% - 30%	50% - 100%	80% - 100%
Tumor gerelateerde sterfte	Nee	< 10%	25% - 30%	>> 50%

CAG, chronische atrofische gastritis, MEN-1, meervoudige endocriene neoplasie type 1, ZES, Zollinger-Ellisonssyndroom, NET, neuro-endocriene tumor

- ZES geassocieerd met MEN-1
- G1 en G2 indiceren een goed gedifferentieerde tumor; G3 is meestal slecht gedifferentieerd (waarde van Ki-67 index: G1 0%-2%; G2 3%-20%; G3 > 20%)

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

De marker chromogranine A is verhoogd bij alle drie typen NET van de maag. Antistoffen tegen pariëtale cellen zijn in het algemeen positief aantoonbaar bij een type 1 NET van de maag. Serum gastrine is verhoogd bij type 1 en type 2 NET van de maag [O'Toole 2009<sup>151</sup>, Delle Fave 2012<sup>35</sup>].

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

#### Gastro-duodenoscopie

NET van de maag worden in toenemende mate gediagnosticeerd [Modlin 2008<sup>133</sup>, Hauso 2008<sup>70</sup>]. Dit is deels te verklaren door het wijdverspreide gebruik van gastro-duodenoscopie, waardoor steeds vaker kleine en asymptomatische ( $\leq 10\text{-}20$  mm) gastro-intestinale NET gevonden worden [Modlin 2003<sup>131</sup>, Modlin 2004<sup>130</sup>]. Deze NET worden vaak per toeval ontdekt bij een gastro-duodenoscopie voor specifieke bovenbuikpijn of refluxklachten [Burkit 2006<sup>21</sup>, Ruszniewski 2006<sup>173</sup>]. Gastro-duodenoscopie heeft de voorkeur voor detectie van kleine NET in de maag, duodenum en dunne darm [Niederle 2011]. De voor NET verdachte laesie kan dan worden gebiopteerd. Het is aan te bevelen om dan minstens twee extra bipten van het antrum en vier bipten van het corpus van de maag te nemen om gastritis uit te sluiten dan wel aan te tonen [Ruszniewski 2006<sup>173</sup>].

#### Endoscopische ultrasound

Endoscopische ultrasound (EUS) is de beste techniek om bij kleine laesies de exacte afmetingen te bepalen, evenals de mate van diepte-infiltratie. Daarnaast kan met EUS, al dan niet met fine needle aspiration (FNA), de aanwezigheid van suspecte lymfeklieren worden bepaald [Zimmer 2000<sup>212</sup>, Rösch 1992<sup>167</sup>, Rösch 2006<sup>168</sup>, Voss 2000<sup>206</sup>].

#### Echografie, CT en MRI

Voor het aantonen van de primaire maag NET middels transabdominale echografie, CT, MRI en nucleair geneeskundig onderzoek zijn geen specifieke studies beschikbaar. Hierbij heeft gastro-duodenoscopie met of/zonder echografie de voorkeur [Sundin 2009<sup>194</sup>].

Staging bij type 1 en type 2 is niet nodig behalve bij grote tumoren ( $>2$  cm) en middels EUS aangetoonde invasieve tumoren. Bij het type 3 en 4 is, gezien het aantal patiënten met al gemetastaseerde ziekte bij de diagnose [Scherübl 2010<sup>178</sup>], staging wel geïndiceerd (zie hiervoor Diagnostiek algemeen - [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring)).

## Chirurgische en endoscopische behandeling

### Literatuurbespreking:

De chirurgische behandeling van een NET van de maag bestaat uit een partiële of totale maagresectie, afhankelijk van lokalisatie en histologie van de afwijking [Scherübl 2010<sup>178</sup>]. Een meestal partiële maagresectie is voorbehouden aan type 1 maag NET met:

- invasie van de submucosa op EUS
- irradicale resectie marge na EMR of snaar extractie
- lymfekliermetastasen en/of metastasen op afstand

Het merendeel van het type 1 NET van de maag zal echter endoscopische behandeld blijven [Merola 2012<sup>127</sup>].

Type 2 NET van de maag behoeft alleen lokale endoscopische excisie. De aanwezigheid van meerdere type 2 laesies beïnvloedt deze behandeling niet en zal niet leiden tot een chirurgische resectie.

Type 1 en 2 NET van de maag, kleiner dan 1 cm en zonder risicofactoren zoals infiltratie in de muscularis, toegenomen proliferatie ( $>2\%$ ) en/of angio-invasie, kunnen endoscopisch worden verwijderd of expectatief vervolgd met endoscopische surveillance met 1-2 jaar intervallen [Hosokawa 2005<sup>74</sup>, Landry 2009<sup>110</sup>, Ruszniewski 2006<sup>173</sup>]. Er zijn echter geen gecontroleerde prospectieve studies met betrekking tot de beste



behandelingsstrategie van type 1 en 2 NET van de maag.

Type 3 NET van de maag wordt behandeld met een partiële of soms totale maagresectie. De behandeling van type 4 NET van de maag wordt besproken bij [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#).

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Bij type 1 en 2 NET van de maag heeft het vervolgen van de chromogranine A en gastrine spiegels weinig zin. Er is een rol voor chromogranine A in de follow-up van het type 3 NET van de maag [O'Toole 2009<sup>151</sup>].

# Duodenum

## Aanbevelingen:

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.*

## Literatuurbespreking:

Neuro-endocriene tumoren van het duodenum zijn in 90% van de gevallen gelokaliseerd in het eerste en tweede deel van het duodenum. Hoewel de diameter van de tumor in 75% van de gevallen kleiner is dan 2 cm en de afwijking gewoonlijk mucosaal of submucosaal gelegen is, is een NET van het duodenum vaak geassocieerd met regionale metastasen (40-60%). Levermetastasen en metastasen op afstand komen over het algemeen bij minder dan 10% van de patiënten voor [Jensen 2006<sup>80</sup>].

Meer dan 90% van de gastrinomen zijn te vinden in de zogenaamde 'gastrinoma driehoek'. Deze driehoek wordt gevormd door een lijn vanaf de insertie van de ductus cysticus in de choledochus craniaal, het verbindingspunt van het tweede en derde gedeelte van het duodenum caudaal en de overgang van de hals en het lichaam van de pancreas mediaal. Gastrinomen variëren in grootte van 0,1 cm tot 20 cm en kunnen multipel voorkomen [Stabile 1984<sup>190</sup>, Howard 1990<sup>75</sup>, Norton 1999<sup>148</sup>]. In tegenstelling tot gastrinomen van het pancreas kunnen gastrinomen in het duodenum voorkomen in het kader van het MEN-I syndroom.

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Marker: chromogranine A.

Serum gastrine is verhoogd bij het gastrinoom van het duodenum [O'Toole 2009<sup>151</sup>].

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

#### Gastro-duodenoscopie

Steeds vaker worden incidenteel NET gevonden bij gastro-duodenoscopieën verricht om andere redenen, waarbij dus NET al in een vroeg stadium aangetroffen worden [Hosokawa 2005<sup>74</sup>, Landry 2009<sup>110</sup>, Ruzniewski 2006<sup>173</sup>].

Met de huidige video-endoscopie is het mogelijk om gedetailleerd de mucosa van de tractus digestivus te inspecteren en zo nodig te bioteren. De standaard voorwaarts kijkende gastro-duodenoscoop kan tot aan het gebied van het ligament van Treitz de mucosa inspecteren. Met het gebruik van een zijwaardskijkende duodenoscoop kan aanvullend de wand van het duodenum extra goed worden geïnspecteerd. Met push-enteroscopie kan zelfs het proximale jejunum tot ongeveer tot 1 meter voorbij Treitz geïnspecteerd worden, waarbij de gehaalde afstanden aanzienlijk kunnen variëren. Dubbelballon enteroscopie geeft de mogelijkheid om de gehele dunne darm te inspecteren, waarbij dit in principe in twee tempi plaats vindt, namelijk antegraad en retrograad [Scherübl 2005<sup>179</sup>]. Videocapsule enteroscopie is minder invasief, maar hierbij kunnen geen bipten worden genomen en laesies kunnen worden gemist [Cobrin 2006<sup>30</sup>].

Endoscopische Ultrasound (EUS) met of zonder fine needle aspiration (FNA) kan worden gebruikt voor de detectie en staging van NET in het gebied rondom de maag en het duodenum [Zimmer 2000<sup>212</sup>, Dalenback 2004<sup>32</sup>]. Tevens kan EUS worden overwogen voor follow-up na resectie. Het gebruik van contrast enhanced EUS kan mogelijk de sensitiviteit en specificiteit van de EUS verbeteren [Säftoiu 2012<sup>175</sup>].

#### Echografie, CT en MRI

Er zijn geen specifieke studies beschikbaar met betrekking tot neuro-endocriene tumoren van de maag en het duodenum waarin alleen beeldvormende technieken zoals echografie, CT en MRI met elkaar vergeleken worden. De meeste studies betreffen patiëntengroepen waarin één of meerdere beeldvormende modaliteiten vergeleken worden met een nucleair geneeskundig onderzoek. Het is daarom

moelijk om aan te geven, in termen van sensitiviteit en specificiteit, wat de beste modaliteit is die gebruikt moet worden voor staging en follow-up van gastro-enteropancreatische NET. De technische ontwikkelingen gaan snel, vooral voor de CT en MRI. Het is dan ook niet zinvol om hiervoor een vast scanprotocol te definiëren dat als gouden standaard kan fungeren.

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

#### Endoscopische therapie

Als de diameter van de NET kleiner dan 10 mm is en er zijn geen tekenen van invasie in de muscularis propria kan endoscopische verwijdering overwogen worden [Dalenback 2004<sup>32</sup>].

Endoscopische verwijdering van NET groter dan 10 mm in het duodenum is controversieel en hierover is slechts casuïstiek [Yokoyama 2011<sup>210</sup>].

De resectiemethode van duodenum NET wordt bepaald door de afmeting en lokalisatie van de afwijking. Een curatieve resectie is meestal mogelijk omdat slechts 9% ( $\pm$  6%) van de patiënten met een duodenum NET metastasen op afstand heeft op het moment van diagnose [Hoffmann 2005<sup>73</sup>].

#### NET < 1 cm:

- Een duodenum NET kleiner dan 1 cm maar gelokaliseerd ter plaatse van de papil van Vater kan niet met EMR verwijderd worden. Bij deze patiënten wordt een lokale papilexcisie aangeraden.
- Laesies kleiner dan 1 cm maar gelokaliseerd buiten het gebied van de papil kunnen endoscopisch verwijderd worden.

#### NET > 1 cm, maar < 2 cm

- Laesies zonder doorgroei door de submucosa op EUS en zonder aanwijzingen voor lymfekliermetastasen worden endoscopisch verwijderd.
- Overweeg chirurgische resectie bij doorgroei door de submucosa of lymfekliermetastasen of bij onvoldoende mogelijkheden van endoscopische verwijdering. De resectie wordt dan bij voorkeur verricht door een pancreaskopsparende duodenumresectie of een lokale excisie [Hartel 2005<sup>68</sup>, Soga 1996<sup>188</sup>, Thomson 1985<sup>200</sup>].

#### NET > 2 cm

- Overweeg chirurgische resectie. De resectie wordt dan bij voorkeur verricht door een pancreaskopsparende duodenumresectie of een lokale excisie [Hartel 2005<sup>68</sup>, Soga 1996<sup>188</sup>, Thomson 1985<sup>200</sup>].

Patiënten met een duodenum NET en metastasen op afstand ondergaan meestal geen duodenumresectie, tenzij er problemen met passageklachten zijn en een bypass of duodenumresectie verlichting van klachten geeft.

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Voor follow-up van een niet-functionele NET van het duodenum, die bij endoscopie volledig is verwijderd, is het aanbevolen om een transabdominale echo of CT scan te verrichten. Bij patiënten met een chirurgische resectie verdient het aanbeveling om een CT en somatostatine receptor scintigrafie te verrichten. Voor follow-up van een gastrinoom van het duodenum kunnen de chromogranine A en gastrinespiegels gebruikt worden, indien deze verhoogd waren vóór chirurgie [Delle Fave 2012<sup>35</sup>].

Er zijn geen specifieke inzichten in de vormen van endoscopische follow-up. De werkgroep is van mening dat de follow-up 1-2 jaar moet zijn.

# Pancreas

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Literatuurbespreking:

Pancreas NET kunnen klinisch niet functioneel/niet syndromaal zijn, omdat er geen duidelijke hormoonproductie aangetoond kan worden. Toch kunnen deze tumoren PP (pancreatisch polypeptide), CgA, NSE, Calcitonine, Neurotensine en HCG afscheiden. De functionele pancreas NET worden meestal genoemd naar het hormoon dat in overmaat geproduceerd wordt, zoals: gastrinoom, insulinoom, VIPoom, somatostatinoom, GRHoom, ACTHoom, pNET met carcinoïd syndroom en pNET met hypercalciëmie [PTHrp-oom]. Zie tabel 1: 'Endocriene pancreas tumoren (pNET) en hun syndromen' [Metz 2008<sup>128</sup>].

## Beeldvorming algemeen

### Literatuurbespreking:

#### EUS

EUS heeft een hoge sensitiviteit voor het lokaliseren van NET in de pancreas [Rosch 1993<sup>167</sup>, Fiebrich 2012<sup>49</sup>]. Alleen met een lineaire EUS bestaat de mogelijkheid tot het verrichten van FNA. FNA is veilig; de nauwkeurigheid varieert echter tussen 47% en 83%. De nauwkeurigheid FNA verbetert wanneer dit uitgevoerd wordt in aanwezigheid van een cytologisch laborant [Ardengh 2004<sup>6</sup>, Gines 2002<sup>62</sup>].

#### Echografie, CT en MRI en nucleair geneeskundig onderzoek

Voor het aantonen/lokaliseren van NET in de pancreas heeft transabdominale echografie, gezien de lage detectiegraad van 39% (range 17-79%) in zes gepoolde studies, geen plaats [Sundin 2009<sup>194</sup>].

Voor het aantonen van een NET in de pancreas heeft de CT een relatief lage sensitiviteit van 73% (range 63-82%) en een specificiteit van 96% (range 83-100%) in 5 gepoolde studies [Sundin 2009<sup>194</sup>].

Het aantonen van een NET middels MRI heeft in vergelijking met CT een (hogere) sensitiviteit van 93% (range 85-100%), echter wel een lagere specificiteit van 88% (range 75-100%) in 2 gepoolde studies [Sundin 2009<sup>194</sup>]. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie heeft een sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van NET in het pancreas van respectievelijk 90% en 80% [Falconi 2012<sup>45</sup>] met daarbij het voordeel van een beeldvormingstechniek van het gehele lichaam. Voor benigne insulinomen geldt een sensitiviteit van 46% [de Herder 2006<sup>71</sup>].

Gezien de hoge sensitiviteit van de relatief nieuwe PET radiofarmaca, zoals de verschillende Gallium-68 (<sup>68</sup>Ga) gelabelde somatostatine analoga zoals [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotide en [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotaat, maar ook het <sup>18</sup>F-DOPA en <sup>11</sup>C-5-HTP bij stadiëring, ten opzichte van <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie is voor het aantonen/lokaliseren van pancreas NET ook veel te verwachten [Buchmann 2007<sup>20</sup>, Teunissen 2011<sup>199</sup>, Koopmans 2006<sup>94</sup>, Koopmans 2008<sup>95</sup>] (zie ook [Beeldvormend onderzoek](#) (stadiëring)). Een vergelijkende studie van <sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>octreotide versus <sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT (beide zonder CT) toonde echter geen verschil in het aantonen van (primaire) tumorlokalisaties in de pancreas [Buchmann 2007<sup>20</sup>]. Voor <sup>11</sup>C-5-HTP PET/CT werd een sensitiviteit voor het aantonen van tumorlokalisaties in de pancreas gevonden van 94%, gevolgd door <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie SPECT/CT (86%) en <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT (83%) [Koopmans 2008<sup>95</sup>].

Vergelijkende studies van PET met (<sup>68</sup>Ga) gelabelde somatostatine analoga versus <sup>18</sup>F-DOPA en <sup>11</sup>C-5-HTP PET zijn niet beschikbaar.

Overige in de praktijk soms toegepaste lokalisatiemethoden zijn:

- Selectieve angiografie.
- Functionele lokalisatiemethoden:
  - ◆ Angiografie met secretinestimulatie en portale veneuze sampling van gastrinegradiënten [Doppman 1990<sup>36</sup>]. Hierbij worden de verschillende arteriële takken die het pancreas van bloed voorzien gecatheteriseerd. Per arterietak wordt er secretine ingespoten en vervolgens wordt in portaal veneus bloed gemeten of er een stijging van het serum

gastrine is. Deze localiserende methode voor het gastrinoom is tegenwoordig steeds minder nodig vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit van conventionele beeldvorming (CT, MRI) volgens de moderne protocollen en EUS.

- ◆ Angiografie met calciumstimulatie en portale veneuze sampling van insulinegradiënten [Doppman 1990<sup>36</sup>]. Hierbij worden de verschillende arteriele takken die het pancreas van bloed voorzien gecatheteriseerd. Per arterietak wordt er calcium ingespoten en vervolgens wordt in portaal veneus bloed gemeten of er een stijging van het plasma insuline is. Deze localiserende methode voor het insulinoom is tegenwoordig steeds minder nodig vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit van conventionele beeldvorming (CT, MRI) volgens de moderne protocollen en EUS [Guettier 1986<sup>67</sup>, Druce 2010<sup>39</sup>].
- Intra-operatieve lokaliseringsmethoden inclusief intra-operatieve echografie.
- Bij gastrinomen: intra-operatieve transilluminatie van het duodenum en routine duodenotomie.
- Endo-echografie (EUS) gecombineerd met endoscopie van het duodenum met een voorwaardskijkende videogastroscoop. Aanvullend kan een zijwaardskijkend duodenoscoop overwogen worden.

## Behandeling algemeen

### Literatuurbespreking:

Met betrekking tot de hypoglycemieën worden de volgende therapeutische maatregelen geadviseerd:

- Dieet - Sondevoeding
- Intraveneuze toediening van glucose (5-20%)
- Diazoxide
- Evt. somatostatine analogen [O'Toole 2009<sup>151</sup>]

## Gastrinoom (Zollinger-Ellison Syndroom)

### Literatuurbespreking:

#### Algemene kenmerken gastrinoom:

De incidentie van het gastrinoom is 0.5-2/10<sup>6</sup>jaar. Gastrinomen vormen 30% van de pNET. Behalve in de pancreas komen gastrinomen ook in het duodenum voor. Vaak zijn deze dan multipel [Jensen 2006]. (Zie [Duodenum](#)).

Slechte prognostische kenmerken van het gastrinoom zijn [Jensen 2006<sup>80</sup>]:

- Levermetastasering
- Onvoldoende controle van maagzuursecretie
- Vrouwelijk geslacht
- Afwezigheid van MEN-I dragerschap
- Relatief korte ziektevoorgeschiedenis
- Tumorgrootte van de primaire tumor
- Primaire lokalisatie in de pancreas (i.t.t. duodenum)
- Ectopisch Cushing's syndroom
- Skeletmetastasen

## Anamnese / lichamelijk onderzoek

### Literatuurbespreking:

De kliniek van patiënten met gastrinoom (Zollinger-Ellison syndroom) is gevarieerd en kan bijvoorbeeld de

volgende presentaties geven [Jensen 2006<sup>80</sup>]:

- Soms is er een enkel ulcus duodeni.
- Soms is er gastro-oesofageale reflux.
- Soms is er gecompliceerd ulcus lijdend.
- Vaak is er sprake van buikpijnklachten en diarree.

Het is belangrijk dat andere manifestaties van het MEN-I syndroom uitgesloten worden.

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Uit te voeren laboratoriumtesten bij patiënten met een gastrinoom [O'Toole 2009<sup>151</sup>]:

- Nuchtere gastrinespiegel: hypergastrinemie (>> gevaste gastrine spiegel) bij hyperchlorhydrie of maag pH  $\leq 2$ .
- Uitsluiten van hypochlorhydrie/achlorhydrie, H. pylori infectie, nierfalen.
- Eventueel wordt bij serum gastrine (gevast) < 10x verhoogd en maag pH < 2 een secretinetest uitgevoerd.
- Tumormarker: chromogranine A.

## Behandeling

### Literatuurbespreking:

Therapie zuur hypersecretie:

- Proton pomp remmers
- Evt. somatostatine analogo [Jensen 2012<sup>81</sup>]

Antitumortherapie

Zie [Gemetastaseerd pNET](#).

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

Vanwege de efficiënte werking van proton pomp remmers is een maagresectie voor reductie van maagzuurgerelateerde klachten niet meer van toepassing in de behandeling van gastrinoom patiënten [Jensen 2006<sup>80</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>, Franz 2007<sup>52</sup>]. Patiënten met een sporadisch gastrinoom kunnen curatief worden behandeld door complete resectie van de primaire tumor met eventueel resectie van lokale lymfekliermetastasen [Jensen 2006<sup>80</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>, Morrow 2009<sup>140</sup>]. Lange termijn curatie na resectie (zonder pancreatico-duodenectomie) wordt beschreven in 20-45% van patiënten met een sporadisch gastrinoom versus 0-1% van de patiënten met een MEN-1 gerelateerd gastrinoom [Gibril 2012<sup>59</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>].

Afhankelijk van de lokalisatie wordt een lokale verwijdering van de NET (enucleatie) uit de pancreas geadviseerd, bij voldoende afstand tussen de tumor en de ductus pancreaticus. Meestal bevinden deze tumoren zich in de gastrinoomdriehoek en zal een duodenumexploratie met bijbehorende lymfeklierdissectie verricht moeten worden of een pancreatico-duodenectomie [Jensen 2006<sup>80</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>, Morrow 2009<sup>140</sup>]. Peroperatief kan echografie van de lever de stadiëring en adjuvante therapie voor deze patiënten beïnvloeden.

Patiënten met een MEN-1 geassocieerd gastrinoom ondergaan geen resectie bij tumoren kleiner dan 2 cm. Bij kleine pancreaslaesies kan namelijk zelden curatief geopereerd worden en deze patiënten hebben ondanks hun aandoening een goede prognose. Waarschijnlijk is resectie de enige optie om maligne transformatie te voorkomen. Daarom ondergaan patiënten met een MEN-1 gastrinoom en een laesie groter

dan 2 cm een resectie door middel van pancreato-duodenectomie [Thakker 2012, Jensen 2006<sup>80</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>, Morrow 2009<sup>140</sup>, Fendrich 2007<sup>47</sup>].

Laparoscopische resectie wordt niet aangeraden vanwege het ontbreken van preoperatieve lokalisatie van de primaire laesie door submucosale lokalisatie en vanwege het frequent voorkomen van lymfekliermetastasen [Jensen 2006<sup>80</sup>, Norton 2001<sup>147</sup>, Norton 2004<sup>149</sup>, Morrow 2009<sup>140</sup>].

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Voor de follow-up van het gemetastaseerde gastrinoom kan de bepaling van het serum gastrine en de tumormarker chromogranine A zinvol zijn [O'Toole 2009<sup>151</sup>].

## Insulinoom

### Literatuurbespreking:

Algemene kenmerken van insulinoom [De Herder 2006<sup>71</sup>]:

- Incidentie of 1-3/10<sup>6</sup>/jaar
- < 10% is maligne
- 10% is multipel en 5% is geassocieerd met MEN-1.

Slechte prognostische kenmerken van insulinoom [De Herder 2007]:

- Levermetastasering
- Tumorgrootte primaire tumor

## Anamnese / lichamelijk onderzoek

### Literatuurbespreking:

Patiënten met insulinoom presenteren zich met [Jensen 2012<sup>81</sup>; De Herder 2007]:

- Tekenen van neuroglycopenie
- Tekenen van verhoogde autonome sympathicus activiteit
- Andere manifestaties van MEN-1 (dienen uitgesloten te worden)
- Trias van Whipple:
  - ◆ Tekenen van hypoglycemie
  - ◆ Glucose  $\leq 2,2$  mmol/l
  - ◆ Verdwijnen klachten na toediening van glucose.

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Uit te voeren laboratoriumtesten bij patiënten met insulinoom [Jensen 2012<sup>81</sup>; De Herder 2007]:

- In één en hetzelfde bloedmonster:
  - ◆ Bloedglucose  $\leq 2.2$  mmol/l
  - ◆ Insuline spiegel  $\geq 6$  uU/mL ( $\geq 36$  pmol/l;  $\geq 3$  U/l in geval ICMA)
  - ◆ En/of C-peptide spiegel  $\geq 200$  pmol/l
  - ◆ En/of proinsuline spiegel  $\geq 5$  pmol/l
- Soms wordt de beta-Hydroxybutyraatspiegel bepaald en deze moet  $\leq 2.7$  mmol/l zijn
- Er mogen geen sulfonylureum (metaboliëten) in plasma en/of urine aangetoond worden

- Eventueel wordt er een 72-u vastentest (gouden standaard) uitgevoerd.
- Overige tumormarker: chromogranine A

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

Insulinomen komen bij voorkeur voor in de pancreas. Aangezien de maag tegen de pancreas ligt, is EUS een sensitieve techniek om NET van de pancreas op te sporen. Een negatieve EUS van de pancreas sluit een insulinoom niet uit, zoals blijkt uit de negatief voorspellende waarde van 43% in een studie van 36 patiënten. Wanneer EUS wordt verricht in combinatie met een MDCT is de sensitiviteit aanmerkelijk hoger. In een studie van 32 patiënten met histologisch bewezen insulinomen met afmetingen van 0,9 - 9 cm werd een sensitiviteit van 100% gezien [Gouya 2003<sup>66</sup>]. Er is in het algemeen geen rol weggelegd voor de octreoscan bij de diagnostiek van het gelocaliseerde insulinoom. Voor de stadiëring wordt een CT-thorax/abdomen aanbevolen.

Angiografie met calciumstimulatie en portale veneuze sampling van insulinegradiënten [Miller 1990]. Hierbij worden de verschillende arteriele takken die het pancreas van bloed voorzien gecatheteriseerd. Par arterietak wordt er calcium ingespoten en vervolgens wordt in portaal veneus bloed gemeten of er een stijging van het plasma insuline is. Deze localiserende methode voor het insulinoom is tegenwoordig steeds minder nodig vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit van conventionele beeldvorming (CT, MRI) volgens de moderne protocollen en EUS [Guettier 1986<sup>67</sup>; Druce 2010<sup>39</sup>].

## Behandeling

### Literatuurbespreking:

Zie [Behandeling algemeen](#).

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

Patiënten met een sporadisch insulinoom ondergaan chirurgische exploratie met palpatie en intra-operatieve echografie. Insulinomen kunnen lokaal verwijderd worden, tenzij het insulinoom dicht bij de ductus pancreaticus ligt. In dat geval zal een partiële pancreasresectie verricht moet worden. Dit kan een duodenumsparende pancreaskopresectie zijn, een corpusresectie met pancreatico-jejunostomie op de pancreasstaart of een distale pancreatectomie. Er is geen indicatie voor lymfeklierdissectie [Kulke 2010<sup>103</sup>, Akerström 2007<sup>2</sup>]. Wanneer preoperatief de lokalisatie bekend is, kan een laparoscopische resectie plaatsvinden [Zhao 2011<sup>211</sup>, Isla 2009<sup>76</sup>]. Is de lokalisatie onbekend, dan is exploratie nodig vanwege intra-operatieve palpatie, echografie of sampling. MEN-1 patiënten met multipele pancreaslaesies en een insulinoom kunnen preoperatieve sampling na calciuminfusie nodig hebben, teneinde de juiste afwijkingen als insulinoom te kunnen identificeren [Gimm 2007<sup>61</sup>].

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Bij het niet-gemetastaseerde insulinoom is verdere follow-up niet noodzakelijk. Bij het gemetastaseerde insulinoom vindt vervolgonderzoek plaats door middel van het bepalen van glucosespiegels, CgA spiegels en/of CT/MRI [O'Toole 2009<sup>151</sup>].

## pNET / Incidentalomen

### Aanbevelingen:



Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Anamnese / lichamelijk onderzoek

### Literatuurbespreking:

pNET incidentalomen zijn zeldzaam, maar worden in toenemende mate gediagnostiseerd als gevolg van medische beeldvorming.

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Tumormarker: chromogranine A heeft meestal een beperkte waarde aangezien dit een tumor-bulk marker is. Ook het bepalen van de andere pancreashormonen heeft door de afwezigheid van symptomen in het algemeen weinig zin [O'Toole 2009]<sup>151</sup>.

## Pathologie

### Literatuurbespreking:

Na het multidisciplinair overleg dient pathologie overwogen te worden. pNET incidentalomen worden histologisch net zo geïnclassificeerd als andere NET.

## Behandeling

### Literatuurbespreking:

De primaire behandeling van het pancreas NET incidentaloom bij MEN-1 patiënten is chirurgie, als de diameter > 2 cm is [Triponez 2006a]<sup>202</sup>. Voor de niet-MEN-1 patiënten is geen literatuur beschikbaar en kan geen aanbeveling worden gedaan.

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Het beleid is afhankelijk van de gradering en staging. Zie ook bij [behandeling](#). Er is geen literatuur om een aanbeveling op te baseren.

## Zeldzame functionele pNET

### Literatuurbespreking:

Zie tabel 1 [Jensen 2012]<sup>81</sup>.

**Tabel 1 : Zeldzame endocriene pancreas tumoren [pNET] en hun syndromen**

Naam	Biologisch Actieve Peptide(n)	Incidentie (nieuwe gevallen/ (10 <sup>6</sup> populatie/jr)	Tumor Lokalisatie	Maligne (%)	Geassocieerd met
VIPoom (Verner-Morrison Syndroom,	Vasoactieve intestinaal Polypeptide	0.05 - 0.2	Pancreas (90%, volwassenen) Overige - (10%, neuronaal, adreanaal, periganglionisch)	40 - 70	6
Glucagonoom	Glucagon	0.01 - 0.1	Pancreas (100%)	50 - 80	1 - 2

Somatostatinoom	Somatostatine	Zeldzaam	Pancreas (55%) Duodenum/Jejunum (44%)	>70	45
GHRHoom	Groeihormoon-releasing hormoon	Onbekend	Pancreas (30%) Long (54%) Jejunum (7%) Overige (13%)	>60	16
ACTHoom	ACTH	Zeldzaam	Pancreas (4-16% van Ectopische Cushing)	>95	Zeldzaam
pNET met carcinoïd syndroom	Serotonine	Zeer zeldzaam	Pancreas (<1% van alle carcinoïden)	60 - 88	Zeldzaam
pNET met hypercalciëmie (PTHrp-oom)	PTHrp Overige Onbekend	Zeldzaam	Pancreas (Zeldzame oorzaak van hypercalciëmie)	84	Zeldzaam
pNET met productie van calcitonine	Calcitonine	Zeldzaam	Pancreas (Zeldzame oorzaak van hypercalcitonemie)	>80	16
pNET met productie van renine	Renine	Zeldzaam	Pancreas	Onbekend	Onbekend
pNET met LH productie	LH	Zeldzaam	Pancreas	Onbekend	Onbekend
pNET met productie van erythropoietine	Erythropoietine	Zeldzaam	Pancreas	100	Onbekend
pNET met productie van IGF-II	Insulin-like growth factor II	Zeldzaam	Pancreas	Onbekend	Onbekend

## Niet-hormonaal actieve pancreas NET

### Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Anamnese / lichamelijk onderzoek

#### Literatuurbespreking:

Vraag de patiënt bij de anamnese naar de familieanamnese, klachten van zuurbranden, diarree en opvliegers.

### Laboratorium onderzoek

#### Literatuurbespreking:

De hormonale parameters (zoals insuline, gastrine, glucagon) zijn per definitie negatief. Het chromogranine A kan verhoogd zijn (afhankelijk van tumormassa).

### Beeldvormend onderzoek

#### Literatuurbespreking:

Voor de beeldvorming van de hormonaal niet actieve pNET wordt gebruik gemaakt van dezelfde beeldvorming als bij de overige pNET: EUS (endoscopische ultrasound), CT, MRI, OctreoScan en -PET (zie [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring)).

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

De chirurgische behandeling van gelokaliseerde niet-functionele (NF) pancreas NET heeft voordelen voor de overleving [Hill 2009<sup>72</sup>]. Minder dan 6% van de bij toeval gevonden NF pancreas NET kleiner dan 2 cm is echter maligne [Bettini 2011<sup>10</sup>].

Patiënten met incidenteel ontdekte NF pancreas NET kleiner dan 2 cm kunnen niet-operatief benaderd worden met een follow-up: van eens per 3 maanden in het eerste jaar en daarna 2 maal per jaar gedurende 3 jaar.

Patiënten met tumoren groter dan 2 cm ondergaan een pancreasresectie [Falconi 2010<sup>46</sup>]. Deze resectie kan een lokale verwijdering van de NET (enucleatie) zijn of een pancreasresectie, afhankelijk van de lokalisatie van de tumor en de ligging ten opzichte van de ductus pancreaticus. Laparoscopische resecties zijn ook mogelijk en veilig voor patiënten met NF pancreas NET [Fernandez-Cruz 2008<sup>48</sup>].

Patiënten met MEN-1 gerelateerde NF pancreas NET kleiner dan 2 cm worden niet geopereerd.

Bij tumoren groter dan 2 cm, metastasen en/of een groei van de afwijkingen van meer dan 5 mm per jaar wordt echter resectie geadviseerd [Triponez 2006<sup>202</sup>].

### Follow-up

### Literatuurbespreking:

Voor de follow-up kan gebruik worden gemaakt van de chromogranine A spiegels. Tevens wordt CT onderzoek voorgesteld per 3-6 maanden en bij afwezige tumorprogressie jaarlijks [O'Toole 2009<sup>151</sup>].

# Jejunum / Ileum

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Anamnese

### Literatuurbespreking:

Het meest voorkomende symptoom is niet-specifieke buikpijn ten gevolge van een motiliteitsstoornis van de wand van de dunne darm, dunne darm obstructie of intermitterende ischaemie van het mesenterium door fibrose van de radix. Tevens worden functionele klachten van secretoire diarree en bacteriële overgroei gezien. Andere niet specifieke klachten zoals gewichtsverlies, vermoeidheid, (soms) koorts zonder oorzaak kunnen voorkomen. Ten gevolge van obstructieklachten kunnen klachten van misselijkheid en braken ontstaan. Incidenteel komen icterus op basis van cholestase en een bloeding van het maagdarmkanaal voor.

Tumorspecifieke symptomen passend bij een hormoon hypersecretie zijn diarree (60-80%) en flushes (60-85%). Dit wordt het carcinoïdsyndroom genoemd. Deze klachten ontstaan vaak pas als de tumor naar de lever is gemetastaseerd. In 10% van de gevallen ontstaat een carcinoïdsyndroom ten gevolge van retroperitoneale- of ovariummetastasen [Pavel 2010<sup>154</sup>].

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

<sup>98</sup>Marker onderzoek: chromogranine A in serum

Differentiaal diagnostisch dient bij een verhoogd chromogranine A ook gedacht te worden aan het gebruik van maagzuurremmers (proton pomp remmers of H2 antagonisten) chronische atrofische gastritis chronisch nierlijdenlevercirros, hartfalen of ander chromogranine A-producerende tumoren Het serotoninegehalte van trombocyten is een gevoelige bepaling voor het aantonen van een licht verhoogde serotonineproductie [Kema 1994<sup>88</sup>, Korse 2011<sup>97</sup>, Meijer 2000<sup>124</sup>, Modlin 2010<sup>132</sup>].

### 5-HIAA's in 24-uurs urine

Neuro-endocriene tumoren van het jejunum en ileum produceren vaak serotonine en geven een verhoging van de 24-uurs urine van het 5-hydroxy indol azijnzuur (5-HIAA) als afbraakproduct van het metabolisme van serotonine. Urine 5-HIAA is in vergelijking met serotonine in trombocyten een betere maat voor follow-up en prognose [Kema 1994<sup>88</sup>, Meijer 2000<sup>124</sup>]. 5-HIAA dient onder strikte dieetvoorschriften plaats te vinden om vals positieve waarden te voorkomen. Dit dieet dient drie dagen voor de start van het urine sparen in te gaan en mag geen voedingsmiddelen bevatten zoals ananas, avocado, bananen, kiwi, noten, rode pruimen, schimmelkaas, oude kaas en tomaten [Korse 2009<sup>98</sup>].

### NT-proBNP

Neuro-endocriene tumoren van het jejunum en ileum produceren vaak serotonine. Door langdurige blootstelling aan serotonine, kan dit bij deze tumoren fibrose geven van de hartkleppen, met name van de tricuspidaal- en/of pulmonaalklep, met als gevolg hartfalen. Dit wordt carcinoïd hartziekte genoemd. Hierbij komen natriuretische peptiden vrij, zoals NT-proBNP. Indien er in de follow-up een reële stijging van het NT-proBNP optreedt, dient een echo-cor gemaakt te worden ter evaluatie [Korse 2009<sup>98</sup>].

### Vitamedeficiënties

Na ileocoecaal-resectie of een hemicolectomie rechts dient men alert te zijn op het ontstaan van een vitamine B12 deficiëntie of eventuele andere vitaminedeficiënties. Bij patiënten met een verhoogde serotonineproductie wordt aanbevolen om te controleren op niacine-tekort (vitamine B3) [Shaw 2005<sup>183</sup>; Horst 2004].

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

Kamaoui toonde in een studie van 44 patiënten met verdenking op een gastro-intestinale NET (carcinoïd tumor) aan dat CT enteroclysis gebruikt kan worden voor het diagnosticeren van een NET van de dunne darm. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 100% en 96% [Kamaoui 2010<sup>85</sup>]. Bij 219 patiënten met dunne darmtumoren, waarvan 19 met een carcinoïd, toonde CT enteroclysis een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 85% en 97% [Pilleul 2006<sup>158</sup>]. In vergelijking met video-capsule endoscopie is het voordeel van CT enteroclysis dat ook informatie over extra-digestieve ziekte verkregen wordt (desmoplastische reactie, lymfeklier- en levermetastasen). Het nadeel van CT enteroclysis is de stralenbelasting. Bij stenosen in de dunne darm kan de video-capsule niet passeren. CT enteroclysis toonde een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 25% bij 8 patiënten met een NET in vergelijking met video-capsule endoscopie, waarbij de overeenkomstige getallen respectievelijk 38% en 100% bedroegen [Johanssen 2006<sup>83</sup>, Golder 2005<sup>65</sup>, Masselli 2010<sup>119</sup>].

MR enteroclyse kan ook ingezet worden voor het vaststellen van NET van de dunne darm, maar is beperkt voor tumoren kleiner dan 5 mm [Golder 2006<sup>65</sup>]. Het voordeel van MR enteroclyse is dat er geen stralenbelasting is en dat net zoals bij CT enteroclyse extramuraal afwijkingen aangetoond kunnen worden [Masseldi 2010<sup>119</sup>, Ryan 2008<sup>174</sup>, Akman 2005<sup>3</sup>]. Zie ook Beeldvormend [onderzoek](#) (bij stadiëring).

Endoscopische beeldvorming van het jejunum en ileum is tegenwoordig in de meeste ziekenhuizen mogelijk. Met video-capsule enteroscopie kunnen het gehele jejunum en ileum worden geïnspecteerd, maar hierbij kunnen geen bipten worden genomen. De mogelijkheid van bipteren bestaat wel bij een push-enteroscopie. Hierbij kan alleen het proximale deel van het jejunum worden bekeken. Met de komst van de single en dubbel-ballon enteroscopie (combinatie anterograd per oraal en retrograd via het colon) kan de volledige dunne darm worden geïnspecteerd, met daarbij ook de mogelijkheid van histologische bipten. Indien hierbij geen tumor wordt gevonden en er een sterke verdenking is op een dunnedarm NET dient chirurgie overwogen te worden [Scarpa 2010<sup>177</sup>].

Een echo-cor wordt alleen bij serotonine producerende NET verricht om te controleren op klepafwijkingen, van met name het rechter hart [Zuetenhorst 2003<sup>213</sup>].

Een NET uitgaande van het jejunum/ileum is vaak bij diagnose al gemetastaseerd vanwege het ontbreken van klachten. De meeste NET worden bij toeval gediagnosticeerd nadat de post-operatieve uitslag van de pathologie bekend is. Stadiëring vindt dan ook vaak pas postoperatief plaats. Zie ook [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring).

## Behandeling

### Literatuurbespreking:

De overleving van patiënten met neuroendocriene jejunum en ileumtumoren is afhankelijk van de histopathologische WHO stadiëring en de TNM classificatie: 5-jaars overleving voor alle tumoren varieert tussen de 50 en 60%. De 5-jaars overleving van patiënten met alleen locoregionale ziekte is veel beter, tussen de 80 en 100%. De 5-jaars overleving voor patiënten met alleen locoregionale lymfekliermetastasering ligt tussen de 70 en 80%. Patiënten met gemetastaseerde ziekte hebben een 5-jaars overleving tussen de 35 en 80% [Jann 2011<sup>78</sup>, Boudreaux 2010<sup>18</sup>]. Alle patiënten met een ileum/jejunum NET zijn na multidisciplinair overleg potentiële kandidaten voor curatieve chirurgie door een ervaren NET-chirurg.

Indien voorafgaande aan de operatie bekend is dat het een gemetastaseerd NET betreft, dient men te weten dat anesthesiologische en/of chirurgische procedures kunnen leiden tot haemodynamische instabiliteit met hypotensie, soms hypertensie, tachycardie, arythmie, bronchospasme en/of flushing. De oorzaak is waarschijnlijk het vrijkomen van grote hoeveelheden vasoactieve stoffen in de systemische circulatie. Daarom is het van belang om preventief te starten met een somatostatine analogon. Er bestaan meerdere schema's, waarvan onderstaand schema een voorbeeld is [Obergh 2004<sup>150</sup>].

Schema octreotide bij een NET

Pré-medicatie	anxiolyticum po
Bij inleiding	bolus 100 mcg octreotide iv
Peroperatief	50 mcg/uur octreotide continue iv
Postoperatief	50 mcg/uur octreotide continue iv, tot 24-48 uur na procedure
Na 48 uur	Afhankelijk van de kliniek hervatten eigen medicatie

Vermijd:

Infuus	Vermijd histamine releasing medicatie (morfine, atracurium)
Arteriële lijn	Vermijd beta-adrenerge agonisten (geen efedrine!)

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

Een curatieve resectie van de primaire tumor en locoregionale lymfeklieren geeft een 5- en 10-jaars tumor-specifieke overleving van 100% voor TxN0M0-tumoren. De 5- en 10-jaars tumorspecifieke overleving na resectie van TxN1M0-tumoren is respectievelijk 95% en 80% [Jann 2011<sup>78</sup>]. De resectie wordt met oncologische marges verricht, soms door uitbreiding naar een hemicolectomie rechts en lymfeklierdissectie tot aan de arteria mesenterica superior. Indien een lymfeklierdissectie wordt verricht is dit laparoscopisch mogelijk, in ervaren handen.

Cholecystectomie wordt niet langer standaard geadviseerd. Indien de morbiditeit echter laag wordt geacht kan een cholecystectomie bij resectie van de primaire tumor overwogen worden, om latere effecten van behandeling met somatostatine analogen (met name galsteenlijden) te voorkomen [Norlen 2010<sup>145</sup>]. Patiënten met levermetastasen ondergaan indien mogelijk resectie van de primaire tumor, omdat 1. levermetastasen vaak ook curatief behandeld kunnen worden, 2. symptomen van darmobstructie of ischemische pijn voorkomen kunnen worden en 3. de uitkomsten bij patiënten na resectie van hun primaire tumor beter zijn [Ahmed 2009<sup>1</sup>, Givi 2006<sup>63</sup>, Capurso 2012<sup>25</sup>].

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Na in opzet curatieve resectie van een NET uitgaande van het ileum of jejunum dient langdurige follow-up plaats te vinden, vanwege de grote kans op recidiveren en metastasering [Arnold 2009<sup>7</sup>]. Na 25 jaar is ongeveer 20% van de patiënten vrij van ziekte. De follow-up bestaat uit klinisch, laboratorium en beeldvormend onderzoek. Hoewel er geen studies voorhanden zijn om de follow-up frequenties op te baseren kan het volgend schema een leidraad zijn [Falconi 2012<sup>45</sup>]:

- Halfjaarlijks: lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek (chromogranine A) en urineonderzoek (5-HIAA's).
- Jaarlijks: beeldvormend onderzoek, zeker ook rekening houdend met de leeftijd van de patiënt en de stralenbelasting. Beeldvormend onderzoek kan bestaan uit een 3-fasen contrast CT abdomen of een contrast MRI of een transabdominale echografie.

Bij vermoeden van een recidief dient verdere diagnostiek plaats te vinden (Zie ook [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring).

Bij follow-up met behulp van <sup>111</sup>In-pentetreotide scan, indien initieel positief, wordt geadviseerd deze 18-24 maanden na de uitgangsscan te herhalen. Indien de presentatie van de patiënt of toename van tumormarkers daar aanleiding voor geven, met name bij een stabiel beeld op CT of MRI, wordt geadviseerd de <sup>111</sup>In-pentetreotide scan vervroegd te verrichten [Pavel 2012<sup>153</sup>].

# Appendix

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Literatuurbespreking:

De meeste NET uitgaande van de appendix worden bij toeval gediagnosticeerd nadat de postoperatieve uitslag van de pathologie bekend is. Stadiëring vindt vaak pas postoperatief plaats. In zeldzame gevallen betreft het een gemetastaseerd NET uitgaande van de appendix.

## Anamnese / Lichamelijk onderzoek

### Literatuurbespreking:

Anamnese en lichamelijk onderzoek in het kader van appendicitis.

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Laboratorium onderzoek in het kader van appendicitis.

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

Aangezien dit een toevalsbevinding betreft is er behalve beeldvorming in het kader van appendicitis geen andere beeldvorming verricht.

## Chirurgische behandeling

### Literatuurbespreking:

De chirurgische behandeling van appendix NET bestaat uit twee operatieve mogelijkheden, een simpele appendectomie of een hemicolectomie rechts [Goede 2003<sup>64</sup>, Moertel 1987<sup>136</sup>]. Een appendectomie blijft voorbehouden voor de incidenteel gevonden NET bij een appendectomie vanwege appendicitis en de histologie een T1 (ENETS) of T1a (UICC-AJCC) toont kleiner dan 1 cm. Follow-up is dan ook niet nodig. Uitzondering zijn kleine tumoren met ongunstige kenmerken (locatie aan de basis van de appendix, incomplete resectie, invasie in de mesoappendix van meer dan 3 mm). Indien één van deze kenmerken aanwezig is, dient re-resectie door middel van een hemicolectomie rechts plaats te vinden (zie onderstaande tabel).

Tumoren < 1 cm	Tumoren $1 \leq 2$ cm met ontbreken van ongunstige kenmerken*	Tumoren $1 \leq 2$ cm met ongunstige kenmerken*	Tumoren > 2 cm
Appendectomie	Appendectomie	Hemicolectomie rechts	Hemicolectomie rechts

\* ongunstige kenmerken: locatie NET aan de basis van de appendix, incomplete resectie, invasie in de mesoappendix > 3mm

Een hemicolectomie rechts wordt verricht voor tumoren groter dan 2 cm, T3 of hoger [ENETS] en T2 of hoger [UICC/AJCC] vanwege de hogere kans op lymfekliermetastasen en bijbehorende impact op de overleving.

Met name in de tussengroep van tumoren tussen de 1 en 2 cm, T2 [ENETS] en T1B [UICC/AJCC] lijkt metastasering minder waarschijnlijk maar niet onmogelijk en dient de belasting van een hemicolectomie rechts gewogen te worden tegen een expectatief beleid. Onafhankelijk van de tumorgroote wordt bij ongunstige tumorkenmerken een hemicolectomie rechts geadviseerd met follow-up. Indien een R0 resectie is verricht van een tumor tussen de 1 en 2 cm zonder negatieve kenmerken wordt geen hemicolectomie rechts verricht en is geen follow-up nodig [Fornaio 2007<sup>51</sup>].

## Follow-up

### **Literatuurbespreking:**

Na appendectomie van een laagrisico appendix NET is follow-up niet nodig.

De werkgroep is van mening dat na hemicolectomie rechts wel langdurige follow-up dient plaats te vinden, aanvankelijk half-jaarlijks, daarna jaarlijks met bloedafname met Chromogranine-A bepaling, eventueel aangevuld met urine op 5-HIAA's. Bij vermoeden van recidief dient verdere diagnostiek plaats te vinden met CT of MRI scan. Er is geen literatuur die dit ondersteunt. Dit wordt geadviseerd door de 'ENETS consensus guideline' commissie.



# Colon en rectum

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Anamnese / Lichamelijk onderzoek

### Literatuurbespreking:

Anamnese en lichamelijk onderzoek in het kader van obstructie in het colon of toevalsbevinding bij endoscopie [Anthony 2010<sup>5</sup>].

## Laboratorium onderzoek

### Literatuurbespreking:

Tumormarker: chromogranine A en NSE.

## Beeldvormend onderzoek

### Literatuurbespreking:

Zie Diagnostiek algemeen - [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring).

De meeste neuro-endocriene tumoren uitgaande van het colon of rectum worden opgespoord bij endoscopie en zijn toevalsbevindingen bij routine onderzoeken vanwege andere ziekten of naar aanleiding van symptomatic (veranderd ontlastingspatroon, bloeding, pijn etc). Meestal wordt daarbij een poliep gevonden welke wordt verwijderd middels poliepectomie [Caplin 2012<sup>23</sup>].

Bij tumoren < 2 cm is (pre-operatieve) stadiëring volgens de NANETS richtlijn niet nodig. De ENETS richtlijn stelt dat bij tumoren < 1 cm geen stadiëringonderzoek nodig is. De rationale hiervan is dat bij rectum NET de kans op metastasering toe neemt met de grootte van de primaire tumor. Rectum NET van 1-2 cm hebben een kans op gemetastaseerde ziekte tussen de 10 en 15% [Shields 2010<sup>186</sup>]. Rectum NET > 2 cm hebben een grotere kans op metastasering van 60-80% [Burton 2008<sup>22</sup>, Jetmore 1992<sup>31</sup>, Pelage 1999<sup>156</sup>]. Voor de categorie rectum NET > 1 cm wordt stadiëring middels multidetector contrast CT-Thorax/abdomen (inclusief het kleine bekken) met 3-fase CT abdomen geadviseerd met eventueel een (diffusie gewogen en contrast) MRI voor het aantonen van levermetastasen [Caplin 2012<sup>23</sup>]. Eveneens conform de richtlijnen voor midgut NET wordt <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigrafie (inclusief, indien mogelijk, SPECT/CT) geadviseerd voor het aantonen van eventueel residuale ziekte of metastasering. Voor het gebruik van PET-onderzoek bij stadiëring en verdenking op botmetastasen zie [Beeldvormend onderzoek](#) (bij stadiëring).

## Chirurgische behandeling colon

### Literatuurbespreking:

De behandeling van colon NET komt overeen met de behandeling van adenocarcinomen van het [colon](#). Endoscopische behandeling kan plaatsvinden bij afwijkingen kleiner dan 2 cm die niet doorgroeien in de muscularis propria. Bij incomplete endoscopische resectie of bij een histologie uitslag met een G3 tumor dient alsnog chirurgische resectie verricht te worden. De chirurgische resectie van colon NET groter dan 2 cm of met irradicale snijvlakken van scopische excisie wordt verricht volgens oncologische principes met resectie van het gehele colon segment en geassocieerde lymfeklierbed [Rosenberg 1987<sup>169</sup>].

## Chirurgische behandeling rectum

### Literatuurbespreking:

Patiënten met een rectale NET groter dan 2 cm hebben een risico van 60-80% op metastasen. Voor deze groep wordt een rectumresectie aanbevolen volgens TME principe [Jetmore 1992<sup>32</sup>, Shields 2010<sup>186</sup>, Sauven 1990<sup>176</sup>]. Lokale resectie zonder overlevingswinst maar vanwege symptoombehandeling kan verricht worden bij patiënten met metastasen op afstand [Moore 2011<sup>139</sup>].

Ook patiënten met rectumlaesies kleiner dan 2 cm met een hoge mitose index of irradicale resectie vlakken kunnen een rectumresectie ondergaan indien er geen aanwijzingen zijn voor metastasen op afstand. De prognose van patiënten met gemetastaseerde ziekte is slecht en uitgebreide rectumresecties zijn voor deze patiënten geen standaard ingreep tenzij lokale controle niet op een andere manier bereikt kan worden.

Er zijn geen gecontroleerde, prospectieve studies over de juiste behandeling van rectale NET. Steeds vaker worden kleine rectale NET gevonden tijdens colonscreening voor poliepen [Kaminski 2007<sup>86</sup>, Matsui 1993<sup>120</sup>, Shim 2004<sup>187</sup>]. Naast endoscopie kan EUS nuttig zijn voor bepaling van de exacte grootte en mate van invasie.

### Behandeling endoscopisch

Rectale NET kunnen lokaal geresecteerd worden, zowel endoscopisch als chirurgisch indien ze:

- kleiner dan of gelijk zijn aan 1 cm,
- goed gedifferentieerd en
- zonder tekenen van agio-invasie en/of
- zonder tekenen van ingroei in de muscularis propria en/of
- zonder tekenen van lymfekliermetastasen

[Matsui 1993<sup>120</sup>, Scherübl 2008<sup>180</sup>, Konishi 2007<sup>91</sup>, Konishi 2006<sup>92</sup>, Konishi 2008<sup>93</sup>, Kim 2008<sup>90</sup>, Ramage 2008<sup>161</sup>].

Van de rectale NET's groter dan 1 cm en kleiner dan 2 cm kan 17%-81% al metastasen hebben in regionale lymfeklieren [Konishi 2007<sup>91</sup>, Konishi 2006<sup>92</sup>, Konishi 2008<sup>93</sup>, Tsukamoto 2008<sup>203</sup>, Kwaan 2008<sup>106</sup>]. Om deze reden lijkt endoscopische resectie niet de eerste keus.

## Follow-up

### Literatuurbespreking:

Voor follow-up van colorectale NET (graad I en II) na chirurgie of endoscopische verwijdering wordt het volgende schema en methodieken op basis van respectievelijk grootte en lokalisatie van de (primaire) tumoren geadviseerd [Ramage 2008<sup>161</sup>, Anthony 2010<sup>5</sup>].

### Follow-up schema

- < 1 cm, zonder positieve lymfeklieren of invasie van de muscularis propria: geen ondersteunende data voor regulier follow-up onderzoek.
- 1-2 cm: jaarlijkse follow-up conform de follow-up protocollen bij adenomateuze poliepen
- > 2 cm: altijd follow-up met jaarlijks een endoscopie, beeldvormend onderzoek en serum marker

### Methodieken

Tumorlokalisatie	Beeldvormend onderzoek
Colon	CT, colonoscopie
Rectum	endoscopisch echo, colonoscopie, MRI
Lever	3-fase contrast CT of contrast MRI

# Adjuvante systemische behandeling na initiele behandeling

## **Aanbevelingen:**

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.*

## **Literatuurbespreking:**

Op dit moment is er geen plaats voor adjuvante systemische behandeling. Er zijn geen data die dit ondersteunen.

## Lokaal / locoregionaal recidief

### **Aanbevelingen:**

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.*

### **Literatuurbespreking:**

In principe worden er bij de diagnostiek en behandeling van lokaal/locoregionaal recidief dezelfde stappen gevolgd als bij de diagnostiek en behandeling van de primaire tumor.

# Metastasen op afstand

## Aanbevelingen:

NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.

## Gemetastaseerd pNET

### Literatuurbespreking:

Behandeling is afhankelijk van het biologisch gedrag van de tumor en het doel van de behandeling (bijvoorbeeld cytoreductie vs. tumorgroei-controle, potentiële resectabiliteit vs. nooit resectabel, locally advanced vs. gemetastaseerde ziekte).

Primaire resectie, metastasectomie en/of debulking moet multidisciplinair worden besproken als eerste optie. Chirurgie kan ook tot doel hebben om symptomen van een functionele NET te verminderen.

Indien geen curatie nagestreefd kan worden moet de behandeling gericht zijn op langdurig behoud van kwaliteit van leven. Dit kan per patiënt variëren, de keuze van de therapie moet hier op aansluiten. Data voor een strikte volgorde van de behandelingsmogelijkheden in deze setting ontbreken. Onderstaand schema is meer een leidraad dan een op gerandomiseerde data gebaseerde volgorde.

**Tabel 1: Anti-tumor therapie**

	Gr 1	Gr 2	Gr 3 *
Producerende pNET:	Everolimus/Sunitinib <sup>1</sup>	Streptozotocine+ 5FU/doxorubicine <sup>2</sup>	Everolimus/Sunitinib <sup>1</sup>
Altijd SSA	PRRT <sup>3</sup>	PRRT <sup>3</sup>	hooggradig
	Andere chemotherapieschema's	Andere chemotherapieschema's	
	TACE/TAE/RFA	TACE/TAE/RFA	
	-IFN	-IFN	

\* gr 3 PA maakt onderscheid tussen groot/kleincellig; echter geen behandelingsconsequenties.

NB. Bij al deze therapieën kan beenmergsuppressie optreden. Het is van belang om daar rekening mee te houden.

Ad 1. Everolimus/Sunitinib: Direct vergelijkende studies afwezig, keuze van eerste lijn kan worden beïnvloed door het verschil in toxiciteit bij een individuele patiënt. Yao toonde in een gerandomiseerde fase 3 studie (n=410) van everolimus vs. placebo een mPFS van 11 vs 4,6 maanden aan. Toxiciteit: stomatitis, huiduitslag, diarree, beenmergsuppressie, moeheid, hyperglycemie, pneumonitis [Yao 2011<sup>209</sup>]. Raymond heeft in een gerandomiseerde fase 3 studie (n=171) van sunitinib vs placebo een mPFS aangetoond van 11.4 vs. 5.5 mnd. Toxiciteit: diarree, misselijkheid/braken, beenmergsuppressie, moeheid. Er werd een mogelijk OS benefit gerapporteerd [Raymond 2011].

Ad 2. Streptozotocine+ 5FU/doxorubicine: Hiervan zijn fase 2 data beschikbaar met objectieve responsen van rond de 35-40% gerapporteerd [Moertel 1980<sup>134</sup>, Moertel 1992<sup>135</sup>, Cheng 1999<sup>27</sup>, Kouvaraki 2004<sup>100</sup>, McCollum 2004<sup>123</sup>, Delaunoy 2004, Fjallskog 2008<sup>50</sup>, Kouvaraki 2004<sup>100</sup>].

Bij de interpretatie van deze getallen dient in overweging genomen te worden dat er patiënten in de studie waren geïncludeerd die voor start geen geobjectiveerde progressieve ziekte hadden, en er dus ook patiënten met stabiele ziekte een behandeling konden ondergaan. Bij de twee studies van Moertel werd tumor respons bovendien door middel van palpatie vastgesteld en was er dus geen objectivering met beeldvormend onderzoek. Belangrijkste toxiciteit: misselijk, braken, beenmergsuppressie, nefro en hepatotoxiciteit. Denk aan MUGA en cumulatieve cardiale toxiciteit van doxorubicine.

Ad 3. Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met <sup>177</sup>Lutetium-octreotaat (fase I/II onderzoek; n=310): er is een objectieve respons gerapporteerd van 30% (2% complete remissie en 28% partiele remissie; SWOG criteria) en een mediane time-to-progression van 40 maanden [Kwekkeboom 2008<sup>107</sup>]. Bij de interpretatie van deze getallen dient in overweging genomen te worden dat er patiënten in de studie waren geïncludeerd die voor start geen geobjectiveerde progressieve ziekte hadden, en er dus ook patiënten met stabiele ziekte een behandeling konden ondergaan. Toxiciteit: misselijkheid/braken, beenmergsuppressie (sporadisch irreversibel/MDS), pijn en incidenteel nierfunctie-achteruitgang.

Ad 4. Temodal is de orale analoog van DTIC. Er zijn drie retrospectieve studies [Kulke 2006<sup>101</sup>, Kulke 2009<sup>102</sup>, Ekeblad 2007<sup>41</sup>, Strosberg 2011<sup>193</sup>]. De beste resultaten zijn gevonden in een retrospectieve analyse met 30 patiënten [Strosberg 2011<sup>193</sup>]: PR 70%, SD 27%, PFS 18 maanden. Daarnaast is er een kleine prospectieve studie van combinaties met temodal met thalidomide (n=29): tumorrespons 25% (complete en partiële remissie op basis van RECIST [Kulke 2006<sup>101</sup>]. Toxiciteit: beenmergsuppressie.

Ad 5. Trans-Arteriële-Chemo-Embolisatie (TACE), Trans-Arteriële-Embolisatie (TAE) en Radiofrequente ablatie (RFA): Er zijn weinig gerandomiseerde trials voor deze technieken. Behandelingsopties zijn gebaseerd op case reports en kleine series. Er lijkt een plaats voor een geselecteerde patiënt met niet reseceerbare lever only disease. Response rates die met deze techniek geassocieerd worden, lijken in het algemeen rond de 50% (verminderde hormoonproductie, radiologische respons).

Toxiciteit: pijn, misselijkheid, koorts, moeheid, passagère leverproefafwijkingen. Een kleine gerandomiseerde studie uit 2012 [Maire 2012<sup>117</sup>] die in totaal 26 patiënten randomiseerde tussen hepatische arteriële embolisatie versus chemoembolisatie voor de behandeling van levermetastasen van midgut goed gedifferentieerde NET liet geen verschil zien tussen de behandelarmen, waarbij TACE meer toxiciteit liet zien. Daarmee verdient TAE in deze zeldzame gevallen dat het geïndiceerd is de voorkeur. Ondanks de weinige evidentie is de werkgroep van mening dat voor NET patiënten gekozen wordt voor TAE.

Over postprocedural management publiceerde Lewis [Lewis 2012<sup>116</sup>].

Ad 6. Alpha Interferon ( -IFN): Enkele oude, veelal niet gecontroleerde, studies met zeer wisselende succespercentages. Relatief veel toxiciteit: moeheid, depressie, bm toxiciteit. De plaats bij pNET lijkt zeer beperkt [Faiss 2003<sup>44</sup>, Schöber 1992<sup>181</sup>, Eriksson 1986<sup>43</sup>, Bajetta 1993<sup>8</sup>].

## Gemetastaseerd NET jejunum / ileum

### Literatuurbespreking:

Zie [\(lever\)metastasen](#).

## Gemetastaseerd NET appendix

### Literatuurbespreking:

Zie [\(lever\)metastasen](#).

## Levermetastasen

### Aanbevelingen:

Deze module is onderverdeeld in submodules. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u aan de linkerkant op de onderliggende modules.

## Systemische behandeling

### Literatuurbespreking:

Veel neuro-endocriene tumoren presenteren zich vaak pas in een laat stadium, waardoor er bij diagnose reeds sprake is van gemetastaseerde ziekte. De meeste NET metastaseren naar de lever en locoregionale lymfeklieren. In een klein percentage vindt ook botmetastasering plaats. In dit geval kan radiotherapie eventueel gegeven worden ter verlichting van de pijn. Zelfs bij levermetastasen hebben patiënten over het algemeen nog een relatief gunstige prognose. Behalve systemische behandeling dient bij elke patiënt met metastasen van een NET lokale behandeling, zoals RFA, radiotherapie of embolisatie, overwogen te worden.

Trans-Arteriële-Chemo-Embolisatie (TACE), Trans-Arteriële-Embolisatie (TAE) en Radiofrequente ablatie (RFA) zijn besproken bij [gemetastaseerd pNET](#).

Bij de behandeling dient onderscheid gemaakt te worden tussen functionele neuro-endocriene tumoren en

niet functionele neuro-endocriene tumoren.

## FUNCTIONELE NET

### Somatostatine analogen

Gebruik van somatostatine analogen is de eerste keus therapie bij dit soort tumoren. Somatostatine analogen blokkeren mogelijk het vrijkomen van peptiden die het carcinoïdsyndroom (diarree, flushes, soms wheezing) veroorzaken. Door gebruik van deze analogen zie je bij veel patiënten afname van het carcinoïdsyndroom met verbetering van de kwaliteit van leven. Daarbij wordt tevens tumorstabilisatie nagestreefd met de somatostatine analogen.

Er zijn twee vormen van somatostatine analogen; een direct kortwerkend middel en een langwerkend middel. Vaak wordt, in verband met de klachten, begonnen met een kortwerkend middel waarna het langwerkende middel wordt geïntroduceerd. Bij blijvende klachten onder de langwerkende vorm, kan kortwerkend als 'escape' aan de behandeling worden toegevoegd.

Bijwerkingen in de vorm van een verergering van de diarreeklachten en buikpijn kunnen de eerste weken na behandeling met een somatostatine analogo ontstaan. Meestal verdwijnen de klachten na een aantal weken. Het ontstaan van galstenen en hypothyreoïdie zijn zeldzame complicaties bij mensen die een somatostatine analogo gebruiken. Door onderdrukking van de insulinesecretie kan de glucosespiegel oplopen, met hyperglykemie tot gevolg. Bij eventuele geplande buikchirurgie dient een profylactische cholecystectomie overwogen te worden.

Bij patiënten met een functionele NET wordt de behandeling met somatostatine analogen niet gestopt als er objectieve progressie is van de metastasering volgens RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [Oberger 2004<sup>150</sup>].

### Alpha Interferon ( -IFN)

Het gebruik van -IFN is al meer dan 20 jaar geïndiceerd in Nederland bij patiënten met een vergevorderde NET die progressief is onder somatostatine analogen. Bij 50% van de patiënten wordt een biochemische response gezien met vermindering van symptomen. Significante tumorreductie wordt gezien bij 10-15% van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen zijn griepachtige verschijnselen en auto-immuun fenomenen [Janson 1993<sup>79</sup>].

### Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) en MIBG therapie

PRRT, een systemische behandeling met radioactief gelabelde somatostatine analogen, wordt in Nederland alleen verricht middels <sup>177</sup>Lutetium-octreotaat. Hoewel er nog geen fase 3 studies zijn gepubliceerd zijn de resultaten van behandeling van gemetastaseerde somatostatine receptor positieve (bepaald middels <sup>111</sup>In-octreotide scintigrafie) GEP NET in relatief grote fase 2 studies bemoedigend met complete en partiële remissie (CR+PR) in 17-33% en stabiele ziekte in 51-67% van de patiënten [Bodei 2011<sup>12</sup>, Garkavij 2010<sup>58</sup>, Kwekkeboom 2008<sup>107</sup>]. Specifiek voor de gemetastaseerde niet-functionele en functionele gemetastaseerde pancreas NET werden hogere partial response (PR) percentages gepubliceerd van respectievelijk 42 en 49% [Kwekkeboom 2008<sup>107</sup>]. Bij een negatieve <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigram en dus geen mogelijkheid tot PRRT-behandeling, kan <sup>131</sup>I-MIBG therapie worden overwogen bij een positieve <sup>123</sup>I-MIBG-scan. CR+PR met <sup>131</sup>I-MIBG therapie werd gezien bij 6-29% van de patiënten met GEP NET (vijf fase 2 studies) [Bomanji 2012<sup>13</sup>].

## NIET-FUNCTIONELE NET

Voor de behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm zonder klachten kan Octreotide LAR 30 mg overwogen worden. Behandeling met Octreotide LAR 30 voor tumorcontrole moet worden voortgezet in afwezigheid van progressie van de tumor. Bij progressie wordt dit middel gestopt [Rinke 2009<sup>165</sup>]. Patiënten komen dan wel in aanmerking voor bovengenoemde therapie: Peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) en <sup>131</sup>I-MIBG therapie.

Voor graad 1 en 2 tumoren primair afkomstig uit de appendix, het ileum, het jejunum of van een primair onbekende tumor met progressie van (lever)metastasen is er (nog) geen evidence dat behandeling met cytostatica of "targeted therapy" zinvol is. Gezien het ontbreken van gerandomiseerde studies voor patiënten met progressie van een vergevorderde NET, die niet meer in aanmerking komen voor 'curatieve' resectie, verdient het de aanbeveling om ze zoveel mogelijk in studieverband te behandelen, als zij falen onder somatostatine analogen.

### Botmetastasen

Zie [Beeldvormend onderzoek \(bij stadiëring\)](#) - verdenking op botmetastasen.

## Chirurgische behandeling van gemetastaseerd NET

### Literatuurbespreking:

Een curatieve chirurgische behandeling van patiënten met levermetastasen is de gouden standaard. De 5-jaars overleving voor post leverresectie ligt rond de 60-80%. Voorwaarden voor een leverresectie met curatieve intentie zijn:

- G1 of G2 NET levermetastasen
- Acceptabele morbiditeit en mortaliteit < 5%
- Afwezigheid van irresectabele lymfekliermetastasen en/of extra-abdominale metastasen
- Afwezigheid van diffuse peritoneale metastasering/carcinomatosis peritonei
- Rechtszijdige hartinsufficiëntie
- Resectie van de primaire NET is van belang maar kan ook in een 2<sup>e</sup> procedure plaatsvinden
- Na R0/R1 resectie van NET levermetastasen wordt geen adjuvante therapie aanbevolen

Als chirurgische behandeling van een NET met metastasen wordt overwogen is de stadiëring van belang; een patiënt met graad 3 NET met metastasen (stadium 4) komt in het algemeen niet in aanmerking voor chirurgische resectie van de tumor.

Levermetastasen bij patiënten met graad 1 of 2 NET kunnen chirurgisch behandeld worden indien de metastasen beperkt zijn tot een of enkele segmenten waarvoor lokale excisie mogelijk is. Indien metastasen multipel zijn maar beperkt tot één leverzijde kan een hemihepatectomie overwogen worden. Bij patiënten met diffuse levermetastasering (in meerdere segmenten, links en rechts) zal een chirurgische behandeling niet mogelijk zijn. Levertransplantaties worden bij deze patiënten zelden toegepast, maar kunnen een optie zijn.

Palliatieve debulking van levermetastasen door een partiële leverresectie is soms noodzakelijk bij aanwezigheid van een moeilijk te controleren hormonaal syndroom. Een resectie van 90% van de levermetastasen wordt dan geadviseerd zodat een adequate tumorreductie met vermindering van klachten verwacht kan worden [Scigliano 2009<sup>182</sup>, Jaeck 2001<sup>77</sup>].

## Chirurgische behandeling van levermetastasen van pancreas NET

### Literatuurbespreking:

Bij metastasen gelokaliseerd in één leverhelft of slechts enkele segmenten, kan een resectie curatief zijn. Met name om een hormonaal syndroom te behandelen is 90% resectie van levermetastasen te adviseren [Jensen 2006<sup>80</sup>, Frendrich 2007<sup>47</sup>, Elias 2009<sup>42</sup>]. Radiofrequente thermoablatie (RFA) kan ook laparoscopisch verricht worden, met name bij minder dan 10 afwijkingen en bij afwijkingen kleiner dan 5 cm. Deze laparoscopische RFA benadering heeft een verbetering van symptomen bij meer dan 90% van de patiënten met een maligne pancreas NET [Akyildiz 2010<sup>4</sup>].

## Gemetastaseerd NET colon / rectum

### Literatuurbespreking:

Zie [\(lever\)metastasen](#)



# Hooggradige Neuro-endocriene tumoren (NEC)

## Literatuurbespreking:

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten.*

Hooggradige neuro-endocriene carcinomen (NEC) zijn tumoren die >10 mitose per 10 high-power fields in de long en >20 mitose per 10 high-power fields in andere sites. Meestal zie je een mitose-index van 50-80 met een, indien uitgevoerd, Ki-67 index meestal rond de 50%-90%. Zelden zie je een transformatie van laaggradige NET naar hooggradige neuro-endocriene carcinomen [Tang 2008<sup>198</sup>].

Het omvat een variëteit aan histologische entiteiten zoals:

- kleincellig carcinoom van de long
- grootcellig neuro-endocrien carcinoom van de long
- extrapulmonair kleincellig carcinoom
- extrapulmonair grootcellig neuro-endocrien carcinoom
- gemengd cellig hooggradig neuro-endocrien carcinoom

Tot 40% van de slecht gedifferentieerde tumoren bevatten elementen van niet neuro-endocrien carcinoom, meestal adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom.

Zoals bij NET geldt voor een NEC dat de tumor ten minste 50% positief moet zijn met één immunohistochemische neuro-endocriene marker, chromogranine of synaptofysine. Indien dit niet het geval is spreekt met van een carcinoom met neuro-endocriene kenmerken. Deze groep patiënten wordt behandeld conform de tumorspecifieke richtlijnen (zie <http://www.oncoline.nl/>)

De incidentie van het slecht gedifferentieerd neuro-endocrien carcinoom in Nederland is 12/100.000. Hiervan is bijna 90% kleincellig met als primaire lokalisatie de long. Voor dit type carcinoom wordt verwezen naar de richtlijn [kleincellig longcarcinoom](#). De overige 10% is grootcellig, waarbij het bij ongeveer de helft van de patiënten de lokalisatie long betreft. (zie de richtlijn [NSCLC](#)). Bij de andere helft van de patiënten is de primaire lokalisatie onbekend of bevindt deze zich in de tractus digestivus. Voor de diagnostiek van dit type NEC wordt verwezen naar de richtlijnen op oncoline op tumorspecifiek onderdeel.

Extrapulmonale NEC zijn dus extreem zeldzaam. In principe kunnen ze in de gehele tractus digestivus voorkomen, met kleincellige NEC bij voorkeur in de slokdarm of anus [Shia 2008<sup>185</sup>] en zelden (<1%) in het jejunum en ileum [Walenkamp 2009<sup>207</sup>]. Ook buiten de tractus digestivus komen NEC voor; met name in de blaas, cervix en prostaat.

Pathologisch is er een groot onderscheid tussen klein- en grootcellige NEC, maar biologisch lijken deze tumoren zich allen min of meer hetzelfde te gedragen met een agressiever beloop dan de NET. De mediane overleving bij patiënten met een gelokaliseerde, regionale of gemetastaseerde NEC ligt bij 34, 14 respectievelijk 6 maanden [Yao 2008<sup>208</sup>].

Voor de beeldvormende diagnostiek van de hooggradige extrapulmonale (graad 3) NEC kan in grote lijnen verwezen worden naar [Diagnostiek algemeen](#). De aanbevelingen zijn alleen van toepassing voor de graad 1 en 2 NET, maar veelal wel toepasbaar op graad 3. Het percentage <sup>111</sup>In-pentetreotide-negatieve tumoren met verhoogde FDG uptake zal hoger zijn in deze groep tumoren, waardoor voor optimale staging een FDG-PET onderzoek eerder van belang kan zijn [Binderup 2010<sup>11</sup>, Kayani 2008<sup>87</sup>].

## Behandeling limited-disease

Gezien de zeldzaamheid en het verschil in primaire lokalisatie van deze ziekte zijn er geen gerandomiseerde studies beschikbaar om de behandeling op te baseren. Behandelingsopties zijn gebaseerd op case reports, kleine retrospectieve series en extrapolatie van trials die voor het kleincellig pulmonaal carcinoom zijn ontworpen.

Voor de behandeling van locoregionale ziekte zijn de meeste data beschikbaar van twee behandelingsmodaliteiten: primair chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie of gecombineerde chemo-radiotherapie, waarmee chirurgie kan worden vermeden. De keuze is afhankelijk van lokalisatie, mogelijkheid tot radiotherapie en patiëntconditie. Voor een aantal lokalisaties zoals blaas, larynx en cervix zijn voor beide behandelingsmodaliteiten beperkte data beschikbaar die ongeveer equivalent lijken, waarbij chemoradiatie de voorkeur heeft. Chemoradiatie is bij het NEC van de long superieur boven sequentiële

therapie, maar gaat gepaard met meer toxiciteit [Takada 2002<sup>196</sup>]. Voor NEC van gastro-intestinale herkomst lijkt chirurgie gevolgd door adjuvante chemotherapie de voorkeur te hebben [Casas 1997<sup>26</sup>, Brenner 2004<sup>19</sup>]. De chirurgische resectie van graad 3 tumoren wordt verricht volgens oncologische principes met resectie van het gehele colon segment en geassocieerde lymfeklierbed [Rosenberg 1987<sup>169</sup>]. Voor de nog zeldzamere lokalisaties ontbreken deze data.

Profylactische hersenbestraling wordt niet geadviseerd, dit in verband met de lagere incidentie van hersenmetastasen bij extrapulmonale NEC [Cicin 2007<sup>29</sup>]. Een mogelijke uitzondering hierop zijn de extrapulmonale kleincellige carcinomen met hun lokalisatie in het hoofd-hals gebied. Hierbij is het voorkomen van hersenmetastasen hoger, waardoor profylactische hersenbestraling kan worden overwogen [Walenkamp 2009<sup>207</sup>].

#### Eerstelijns en hogere behandeling - extensive disease

Hier ontbreekt het aan gerandomiseerde studies. De huidige behandeling die geadviseerd wordt, is platinumbevattende therapie in combinatie met etoposide. De mediane overleving van patiënten met vergevorderd stadium NEC met cisplatinum/etoposide ligt in de 3 uitgevoerde fase-II studies tussen de 15 en 19 maanden [Moertel 1991<sup>138</sup>, Mitry 1999<sup>129</sup>, Fjällskog 2001<sup>50</sup>].

Er zijn geen studies gepubliceerd over tweedelijns behandeling van het extrapulmonale NEC. Over het algemeen wordt geadviseerd de richtlijn [kleincellig longcarcinoom](#) te volgen waarbij platinumgevoelige tumoren nogmaals behandeld kunnen worden met een platinumderivaat. Bij platinum refractaire patiënten kunnen paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine of temozolomide overwogen worden, als de performance status van de patiënt het toelaat [Walenkamp 2009<sup>207</sup>, Pietanza 2012<sup>157</sup>].

# Herstel na Kanker: nacontrole en nazorg

## Aanbevelingen:

*NET van de tractus digestivus en de pancreas zijn onderwerp van deze richtlijn; long-NET/NEC worden buiten beschouwing gelaten. [Hooggradige neuro-endocriene tumoren](#) (neuro-endocriene carcinomen, NEC) worden in een apart hoofdstuk besproken.*

De werkgroep adviseert om [de Lastmeter](#) te gebruiken voor het detecteren van de behoefte aan psychosociale zorg bij patiënten met NET.

De werkgroep adviseert om de symptomen gerelateerd aan NET actief te bestrijden om zo de quality of life te bevorderen.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met NET medisch professionals actief aan de orde moeten stellen of de symptoombestrijding van de medische klachten voldoende is om reguliere dagbesteding uit te voeren zoals werk, hobby's, de activiteiten die horen bij het gezinsleven en andere sociale contacten die van belang zijn voor de patiënt.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met NET medisch professionals moeten controleren of patiënten de ziekte gerelateerde symptomen begrijpen en (on)mogelijkheden van bestrijding van deze symptomen (met name kort na de diagnose).

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met NET medisch professionals moeten controleren of patiënten waarbij de primaire tumor onbekend is begrijpen dat er beperkingen zijn aan de mogelijkheden van medisch onderzoek en/of waarom er niet verder onderzocht wordt.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met NET artsen zich moeten realiseren dat late diagnose van een zeldzame vorm van kanker voor (psychische) kwetsuren kan zorgen. Dit is niet alleen een belasting voor de patiënt maar kan ook van invloed zijn op de arts-patiënt relatie en de keus voor een ander behandelcentrum.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met NET de tijd voor het uitvoeren van diagnostiek zo kort mogelijk gehouden moet worden, ondanks het feit dat een deel van de NET tumoren traag groeiend is.

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met NET naast symptoombestrijding ook aandacht te geven aan psychosociale aspecten zoals emotionele rolbeperkingen, zorgen om de gezinssituatie, zorgen voorafgaand aan de medische controles, zorgen over toename van ziekte en financiële problemen.

De werkgroep is van mening dat bij de patiënt met een NET geïventariseerd moet worden aan welke (psychosociale) hulp/paramedische ondersteuning de patiënt behoefte heeft.

De werkgroep is van mening dat bij doorverwijzing van patiënten met NET naar andere domeinen zoals psycholoog en psychiater (gebruik SSRI's) deze op de hoogte dienen te zijn van de specifieke klachten en symptomen die samenhangen met NET.

De werkgroep is van mening dat voor patiënten duidelijk moet zijn bij welke arts de regiefunctie ligt tijdens het behandeltraject (zowel intern, als wanneer patiënten in meerdere centra worden onderzocht en/of behandeld).

## Literatuurbespreking:

### Signalering

Nazorg is ook voorzorg. Fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Medisch professionals dienen alert te zijn op het ontstaan van psychosociale problemen als gevolg van een NET en deze tijdig te behandelen. In de richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) [IKNL 2010] wordt een signaleringsinstrument ([de Lastmeter](#)) aanbevolen. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten. Voor deze instrumenten wordt verwezen naar de richtlijn [Oncologische revalidatie](#) [IKNL 2011]. Om te voorzien in de verschillende behoeften van patiënten is een individueel nazorgplan van belang; zie hiervoor de richtlijn [Herstel na Kanker](#) [IKNL 2011]. Een belangrijk aspect van nazorg betreft het

geven van voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.

### HRQL en QOL: ervaren distress door patiënten met NET

De volgende symptomen/klachten gerelateerd aan HRQL en QOL worden expliciet genoemd: diarree, flushes, moeheid, (buik)pijn, misselijkheid/braken, constipatie, gewrichtspijn, droge huid/slijmvliezen, pellagra, benauwdheid/hijgen, duizeligheid, hoofdpijn, cardiovasculaire klachten, problemen met eten (te veel/te weinig), koorts, slaapproblemen, afname vitaliteit, fysieke rolbeperkingen, emotionele rolbeperkingen, beperkt sociaal functioneren, zorgen om de gezinssituatie, zorgen voorafgaand aan medische controles, zorgen over toename van ziekte, financiële problemen, zorgen over erfelijke overdraagbaarheid, psychiatrische symptomen zoals verlies van impulscontrole, symptomen van angst en depressie, stemmingsstoornissen [Davies 2006<sup>33</sup>, Ramage 2003<sup>160</sup>].

Een deel van deze symptomen/klachten is specifiek gerelateerd aan een (gemetastaseerde) NET van maag, darm, pancreas of longen met levermetastasen. In alle studies wordt geconcludeerd dat de aanwezigheid van een NET, in meerdere of mindere mate, afname van de kwaliteit van leven tot gevolg heeft. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door HRQL-aspecten die gerelateerd zijn aan een NET. Het gaat hierbij om klachten als gevolg van het carcinoïdsyndroom en de symptomen die horen bij andere functionele NET van maag en pancreas. De specifieke fysieke problemen die gerelateerd zijn aan functionele NET, beperken patiënten in hun actieradius en dus ook in hun dagelijkse activiteiten met betrekking tot werk, sociale contacten, vrijetijdsbesteding en de rol die patiënten (willen) hebben binnen het gezin en elders [Beaumont 2012<sup>9</sup>, Larsson 2003<sup>111</sup>, Larsson 2001<sup>112</sup>, Fröjd 2007<sup>56</sup>, Larsson 1999<sup>113</sup>, Haugland 2009<sup>69</sup>, Fröjd 2009<sup>55</sup>, Khan 2011<sup>88</sup>].

NET patiënten scoren slechter op HRQL in vergelijking tot de algemene bevolking en een selecte groep kankerpatiënten en survivors in de VS. Dit geldt met name voor current NET patiënten (patiënten waarvan de tumor niet is verwijderd of waarbij een recidief ontstond) en patiënten met het carcinoïdsyndroom, die last hebben van specifieke symptomen als flushes en buikklachten, in vergelijking met de totale groep NET patiënten. Dit komt overeen met een eerder onderzoek waarbij de QOL van NET patiënten werd vergeleken met de bevolking in Noorwegen en Zweden [Beaumont 2012<sup>9</sup>].

Ondanks de toename van HRQL klachten en daardoor afname van de QOL leiden deze problemen over het algemeen niet tot een extra toename van (symptomen) van angst en depressie, anders dan bij andere kankerpatiënten of de algemene bevolking [Larsson 2001<sup>112</sup>, Fröjd 2007<sup>56</sup>, Larsson 1999<sup>113</sup>]. Ook hebben NET patiënten niet vaker seksuele problemen dan de algemene bevolking. Een aantal mannen rapporteert wel seksuele disfunctie; dit betreft mannen met een langere ziektegeschiedenis en lagere concentraties tryptofaan [Horst-Schrivers 2009].

Een deel van de NET is traag groeiend, waardoor behandeling geen prioriteit lijkt te hebben. Dit resulteert in veel tijd tussen diagnose en behandelplan/behandeling. Dit wordt als zeer belastend ervaren door patiënten en naasten. Verder ervaren patiënten onbegrip uit de sociale omgeving omdat een NET niet volgens gangbare methoden voor kanker wordt behandeld en omdat patiënten vaak langer leven (en er relatief goed uit zien). Daarbij wordt onderschat hoe belastend de klachten van een functionele NET zijn, evenals de vele onderzoeken en behandelingen die patiënten moeten ondergaan. Bij patiënten waarbij de primaire tumor -ondanks veel onderzoek- niet wordt gevonden lijkt het alsof factoren als onzekerheid en onvoorspelbaarheid een extra rol spelen. Dit blijkt zowel uit de ervaring van NET-specialisten als van de NET-groep.

Diverse studies noemen variabelen die samenhangen met klachten/symptomen en de kwaliteit van leven [Beaumont 2012<sup>9</sup>, Larsson 2003<sup>111</sup>, Larsson 2001<sup>112</sup>, Larsson 1999<sup>113</sup>, Haugland 2009<sup>69</sup>, Fröjd 2009<sup>55</sup>, Khan 2011<sup>89</sup>]. De volgende variabelen blijken negatief van invloed te zijn op de kwaliteit van leven:

- Hogere leeftijd
- Lager opleidingsniveau
- Niet werkzaam zijn, als de patiënt niet in staat is om te werken (zie [blauwdruk](#) 'Kanker en werk') of met pensioen is

De volgende variabelen blijken positief van invloed te zijn op de kwaliteit van leven:

- Tevredenheid met de informatie over de ziekte, toegesneden op de individuele patiënt, en de wijze waarop deze is verstrekt door de medisch professionals aan de patiënt
- Goede zorg van artsen met betrekking tot ziektemanagement en goede symptoombestrijding van

de klachten

- Langere tijd na diagnose: de patiënt is dan beter ingesteld op de behandeling en de (on)mogelijkheden daarbij en is meer aan de situatie gewend
- Goede instelling op somatostatine analogen en/of interferon- en/of behandeld met <sup>177</sup>Lutetium-octreotaat (PRRT).

### Zelfmanagement

Zorgprofessionals hebben de belangrijke taak de patiënt te ondersteunen in de zelfzorg, het zogenaamde zelfmanagement (zie richtlijn [Herstel na Kanker](#), IKNL 2011). Informatie over diagnose en behandeling blijkt meestal goed voorhanden, maar informatie betreffende psychosociale gevolgen, gevolgen op langere termijn, leefstijl en financiële consequenties is vaak gebrekkig.

Zorgverleners kunnen verwijzen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld [patiëntenorganisatie Stichting NET-groep](#)).

Bij deze patiëntenorganisatie kan men terecht voor informatie, steun, contact met medepatiënten en naasten en voor belangenbehartiging.

### Behandeling

Naast de standaardbegeleiding, zoals voorlichting en steun en advies bij zelfzorg, zijn verschillende specifieke behandelingen voor lichamelijke, psychische en sociale gevolgen van kanker effectief gebleken. Zie de richtlijnen [sociaal isolement](#), [pijn bij kanker](#), [misselijkheid en braken](#), [slaapproblemen](#).

De kwaliteit van leven is bij NET-patiënten sterk afhankelijk van HRQL aspecten. Hierdoor hebben verpleegkundig specialisten, die gericht zijn op de zorg voor NET patiënten, een belangrijke rol (signalering/behandeling) in de dagelijkse zorg voor NET patiënten. Zij hebben samen met de arts tevens een belangrijke rol bij eventuele doorverwijzing naar andere domeinen in de zorg zoals psychologen. Bij deze standaardzorg blijkt dat het voor de QOL en de HRQL van NET patiënten van groot belang is dat zij met hun (praktische) vragen en twijfels over hun ziekte en de symptomen (tussen de controle momenten) snel en adequaat worden geïnformeerd en begeleid. De praktijk onder andere in Nederland wijst uit dat verpleegkundig specialisten hierin een belangrijke rol vervullen. In de richtlijn [Oncologische revalidatie](#) [IKNL 2011] zijn beslisbomen opgenomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De [blauwdruk Kanker en Werk](#) [NVAB 2009] geeft aanbevelingen voor arbeidsre-integratie. Daarbij moet wel aangetekend worden dat bij patiënten met een functionele NET de fysieke conditie, en dus de mogelijkheden, snel kunnen wisselen als gevolg van de specifieke symptomen van een NET. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een serotonineproducerende NET er een dysregulatie kan zijn in de impulscontrole. Dit komt doordat de verhoogde serotonineproductie kan zorgen voor een verlaging van het tryptofaangehalte in de cerebrospinale vloeistof. Tryptofaan is een essentieel substraat voor de productie van serotonine in de hersenen waar het als belangrijke neurotransmitter fungeert [Russo 2004<sup>171</sup>, 2003a<sup>172</sup>, 2003b]. Hiermee samenhangend is het van belang dat hulpverleners zich realiseren dat er beperkte aanwijzingen zijn dat een serotonine re-uptake inhibitor als behandeling van een depressie bij patiënten met een serotonineproducerende NET een carcinoïdcrisis kan uitlokken.

### **Conclusies:**

De werkgroep is van mening dat '[de Lastmeter](#)' als signaleringsinstrument gebruikt kan worden voor het detecteren van de behoefte aan psychosociale zorg.

Er zijn aanwijzingen dat voor een betere kwaliteit van leven bij NET-patiënten optimale begeleiding, ziektemanagement, goede symptoombestrijding en instelling op medicatie met betrekking tot de medische klachten (HRQL) als gevolg van NET van groot belang zijn.

*Beaumont 2012<sup>9</sup>, Larsson 2003<sup>111</sup>, Larsson 2001<sup>112</sup>, Fröjd 2007<sup>56</sup>, Larsson 1999<sup>113</sup>, Haugland 2009<sup>69</sup>, Fröjd 2009<sup>55</sup>, Khan 2011<sup>89</sup>.*

Er zijn aanwijzingen dat de kwaliteit van leven bij NET-patiënten positief beïnvloed wordt door goede informatie over de ziekte, goede zorg van artsen/verpleegkundigen, reguliere dagbesteding zoals werken of hobby's en een hoger opleidingsniveau.

*Fröjd 2009<sup>55</sup>*

Er zijn aanwijzingen dat late diagnose en lang wachten op onderzoek, uitslagen en behandeling belastend zijn voor de patient.

*Larsson 2003<sup>111</sup>, Toth Fejel 2004<sup>201</sup>, Taal 2010*

Er zijn aanwijzingen dat NET patiënten niet alleen last hebben van lichamelijke klachten maar zich ook zorgen maken over hun prognose, hun gezin en de medische controles/onderzoek.

*Fröjd 2009 <sup>55</sup>, Larsson 2003 <sup>111</sup>, Haugland 2009 <sup>69</sup>*

De werkgroep is van mening dat het van belang is dat er in elk centrum een verpleegkundig specialist op het gebied van NET aanwezig is die als vast aanspreekpunt kan dienen bij vragen en medische klachten tussen de controlemomenten door.

# Organisatie van zorg

## Literatuurbespreking:

Gezien de zeldzaamheid, de complexiteit en de heterogene groep tumoren die valt onder NET en NEC is het noodzaak dat patiënten in daarvoor gespecialiseerde centra worden behandeld. Indien patiënten in nauwe samenwerking buiten de gespecialiseerde centra worden behandeld, ligt de coördinatie van de zorg bij het gespecialiseerde centrum.

De minimale eisen voor deze gespecialiseerde centra zijn:

- Protocollaire zorg en diagnostiek voor deze speciale patiëntengroep
- Expertise bij patholoog, radioloog, chirurg, MDL-arts, nucleair geneeskundige, internist-oncoloog, endocrinoloog, verpleegkundig specialist
- Ondersteunende psychosociale zorg en maatschappelijk werk, die op de hoogte zijn van de problematiek van NET-patiënten
- Multidisciplinair overleg
- Lokale beschikbaarheid van diagnostiek en behandeling.

# Palliatieve zorg

## Literatuurbespreking:

In de palliatieve fase verschuift de focus van de behandeling naar kwaliteit van leven van de patiënt. Bij iedere behandeling zal de afweging gemaakt dienen te worden tussen de resultaten van de behandeling (op overleving) en de kwaliteit van leven van de patiënt. In de IKNL-database met richtlijnen voor de palliatieve zorg ([www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl)) is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden voor de behandeling van:

- diverse symptomen ongeacht de aandoening
- aandoeningen anders dan kanker
- problemen in het levenseinde.



# Implementatie en evaluatie

## Literatuurbespreking:

Het bevorderen van het gebruik van de richtlijn begint met een brede verspreiding van de richtlijn. IKNL publiceert de complete richtlijn op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl). Tevens bieden wij een artikel/manuscript ter publicatie aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde aan. Ook in andere tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt een samenvattingskaart van de richtlijn gemaakt.

Daarnaast heeft IKNL een toolbox ontwikkeld ter ondersteuning van de IKNL adviseurs netwerken c.q. professionals in het veld voor de implementatie van de richtlijn. De toolbox bevat:

- Een overzicht van de aanbevelingen
- De kernboodschappen (belangrijkste inhoudelijke boodschappen)
- Een basis powerpoint presentatie voor IKNL adviseurs netwerken en werkgroepleden van deze richtlijn
- Een implementatieplan voor deze richtlijn (incl. indicatoren voor evaluatie van de richtlijn). Dit plan bevat voor de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn een overzicht van belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie. Op basis hiervan beschrijft het plan de belangrijkste doelgroepen en (adviezen voor) concrete acties om implementatie te bevorderen.
- Een training aan de IKNL adviseurs netwerken

# TNM-classificatie

## Literatuurbespreking:

TNM classification for gastric endocrine tumors [Öberg 2012]

- 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  $\leq 1$  cm
- T2 Tumor invades muscularis propria or subserosa or >1 cm
- T3 Tumor penetrates serosa
- T4 Tumor invades 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 metastases
- N1 Regional lymph node metastases
- M Distant metastases
- MX Distant metastases cannot be assessed
- M0 No distant metastases
- M1 Distant metastases

TNM classification for endocrine tumors of the duodenum/ampulla/proximal jejunum [Öberg 2012]

- T Primary tumor
- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor invades lamina propria or submucosa and has a size  $\leq 1$  cm
- T2 Tumor invades muscularis propria or size >1 cm<sup>a</sup>
- T3 Tumor invades pancreas or retroperitoneum
- 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 metastases
- N1 Regional lymph node metastases
- M Distant metastases
- MX Distant metastases cannot be assessed
- M0 No distant metastases
- M1 Distant metastases

<sup>a</sup>Tumor limited to ampulla of Vater for gangliocytic paraganglioma.

TNM classification for endocrine tumors of the pancreas [Öberg 2012]

- T Primary tumor
- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor limited to the pancreas and size  $\leq 2$  cm
- T2 Tumor limited to the pancreas and size 2-4 cm
- T3 Tumor limited to the pancreas and size >4 cm or invading duodenum or bile duct  
Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, and adrenal gland) or the wall of large
- T4 vessels (celiac axis or superior mesenteric artery)
- For any T, add (m) for multiple tumors
- N Regional lymph nodes
- NX Regional lymph node cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastases
- N1 Regional lymph node metastases
- M Distant metastases
- MX Distant metastases cannot be assessed
- M0 No distant metastases

M1 Distant metastases

TNM classification for endocrine tumors of lower jejunum and ileum [Öberg 2012]

- T Primary tumor
- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor invades mucosa or submucosa and has a size  $\leq 1$  cm
- T2 Tumor invades muscularis propria or size  $>1$  cm
- T3 Tumor invades subserosa
- T4 Tumor invades peritoneum/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 metastases
- N1 Regional lymph node metastases
- M Distant metastases
- MX Distant metastases cannot be assessed
- M0 No distant metastases
- M1 Distant metastases

TNM classification for endocrine tumors of the appendix [Rindi 2007]

- T Primary tumor
- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor  $\leq 1$  cm invading submucosa and muscularis propria
- T2 Tumor  $\leq 2$  cm invading submucosa, muscularis propria and/or minimally (up to 3 mm) invading subserosa/mesoappendix
- T3 Tumor  $>2$  cm and/or extensive (more than 3 mm) invasion of subserosa/mesoappendix
- T4 Tumor invades peritoneum/other organs
- 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 \_

TNM classification for endocrine tumors of colon and rectum [Öberg 2012]

- T Primary tumor
- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Tumor invades mucosa or submucosa
  - T1a size  $\leq 1$  cm
  - T1b size 1-2 cm
- T2 Tumor invades muscularis propria or size  $>2$  cm
- T3 Tumor invades subserosa, pericolic, and perirectal fat
- T4 Tumor directly invades other organs/structures and/or perforates visceral peritoneum
- For any T add (m) for multiple tumors
- N Regional lymph nodes
- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastases
- N1 Regional lymph node metastases
- M Distant metastases
- MX Distant metastases cannot be assessed
- M0 No distant metastases
- M1 Distant metastases

# Referenties

## 1 - Ahmed A

Ahmed A, Turner G, King B et al. Midgut neuroendocrine tumors with livermetastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;6:885-94.

## 2 - Akerström G

Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:87-109.

## 3 - Akman C

Akman C, Korman U, Ođüt G, Kuruđođlu S, Urger E, Ulus S, Esen G, Tasci I. A combination of small bowel imaging methods: conventional enteroclysis with complementary magnetic resonance enteroclysis. *Clin Radiol*. 2005 Jul;60(7):778-86.

## 4 - Akyildiz HY

Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases, long term follow-up. *Surgery* 2010;148:1288-93.

## 5 - Anthony LB

Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Doriso TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (NET): well-differentiated NET of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):767-74.

## 6 - Ardengh JC

Ardengh JC, Paulo deAG, Ferrari PA. EUS-guidedFNAin the diagnosisof pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004;60:378 84.

## 7 - Arnold R

Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227 33.

## 8 - Bajetta E

Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, Castellani R, Buzzoni R, Celio L, Dogliotti L, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):3099-105..

## 9 - Beaumont J.L.

Beaumont J.L., Cella D., Phan A.T., Choi S., Liu Z., Yao J.C. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population. *Pancreas*. 2012 Apr;41(3):461-6.

## 10 - Bettini R

Bettini R, Partelli S, Bininsegna L et al. Tumor size correlates with malignancy in non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 2011;150:75-82.

## 11 - Binderup T

Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, 123I-MIBG Scintigraphy, and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010 Jun 01;51(5):704-712.

## 12 - Bodei L

Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Dec;38(12):2125-35.

## 13 - Bomanji JB

Bomanji JB, Papathanasiou ND. (1)(1)(1)In-DTPA(0)-octreotide (Octreoscan), (1)(3)(1)I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Feb;39 Suppl 1:S113-125.

**14 - Bombardieri E**

Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Vecchio S, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010 Jun 12;37(7):1441-48.

**15 - Bordi C**

Bordi C. Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;31 Suppl 2:S94-7.

**16 - Bucher P**

Bucher P, Gervaz P, Ris F et al. Surgical treatment of appendiceal adenocarcinoid (goblet cell carcinoid). *World J Surg* 2005;29:1436-39.

**17 - Bosman FT**

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO World Health Organization Classification of

**18 - Boudreaux JP**

Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors. Well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas* 2010;39:753-766.

**19 - Brenner B**

Brenner B, Shah MA, Gonen M, et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer*. 2004; 90(9):1720-26.

**20 - Buchmann I**

Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct;34(10):1617-26. Epub 2007 May 23.

**21 - Burkitt MD**

Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-20.

**22 - Burton S**

Burton S, Brown G, Bees N, Norman A, Biedrzycki O, Arnaout A, et al. Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *Br J Radiol*. 2008 Jan;81(961):10-19.

**23 - Caplin M**

Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88-97.

**24 - Carlson B**

Carlson B, Johnson CD, Stephens DH, Ward EM, Kvols LK. MRI of pancreatic islet cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Sep-Oct;17(5):735-40.

**25 - Capurso G**

Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R et al. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(11):1480-6.

**26 - Casas F**

Casas F, Ferrer F, Farrus B, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer*. 1997; 80(8):1366-72.

**27 - Cheng PN**

Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer*. 1999 Sep 15;86(6):944-8.

**28 - Chiti**

Chiti, A., S. Fanti, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25(10):1396-1403.

**29 - Cicin I**

Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with smallcell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer*. 2007; 110(5):1068-76

**30 - Cobrin G.M.**

Cobrin G.M., Pittman R.H. B.S. Lewis. Increased diagnostic yield of small bowel tumors with capsule enteroscopy. *Cancer* 2006;107:22-7.

**31 - Cwik?a JB**

Cwik?a JB, Buscombe JR, Caplin ME, Watkinson AF, Walecki J, Gorczyca-Wi?niewska E, et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. [Comparative Study]*. 2004 Jul;10 Suppl 3:9-16.

**32 - Dalenback J**

Dalenback J, Havel G. Local endoscopic removal of duodenal carcinoid tumors. *Endoscopy* 2004;36:651-5.

**33 - Davies AH**

Davies AH, Larsson G, Ardill J, Friend E, Jones L, Falconi M, Bettini R, Koller M, Sezer O, Fleissner C, Taal B, Blazeby JM, Ramage JK; EORTC Quality of Life Group. Development of a disease-specific Quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):477-84. Epub 2006 Jan 18.

**34 - Delle Fave G**

Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-73.

**35 - Delle Fave G**

Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus

**36 - Doppman JL**

Doppman JL, Miller DL, Chang R, Maton PN, London JF, Gardner JD, Jensen RT, Norton JA. Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin. *Radiology*. 1990 Jan;174(1):25-9.

**37 - Dromain C**

Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR American journal of roentgenology. [Comparative Study]*. 2003 Feb;180(1):121-28.

**38 - Dromain C**

Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Clinical Trial]*. 2005;23(1):70-8.

**39 - Druce MR**

Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Akker SA, Besser M, Sahdev A, Rockall A, Vyas S, Bhattacharya S, Matson M, Berney D, Reznik RH, Grossman AB. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):971-8.

**40 - Eeden S van**

Eeden S van, Offerhaus GJ, Hart AA, Boerrigter L, Nederlof PM, Porter E, van Velthuysen ML.; Goblet cell carcinoid of the appendix: a specific type of carcinoma. *Histopathology*. 2007 Dec;51(6):763-73.

**41 - Ekeblad S**

Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2007 May 15;13(10):2986-91.

42 - Elias D

Elias D, Goere D, Leroux G et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors with more than 15 metastases to the liver. Eur J Surg Oncol 2009;35:192-1097.

43 - Eriksson B

Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S: Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors Well-Differentiated Jejunal-Ileal Tumor/Carcinoma. Neuroendocrinology 2008;87:8-19.

44 - Faiss S

Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2689-96.

45 - Falconi M

Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology. 2012;95(2):120-34.

46 - Falconi M

Falconi M, Zerbi A, Crippa S et al. Parenchyma preserving resections for small non functioning pancreatic endocrine tumors. Ann Surg Oncol 2010;17:1621-1627.

47 - Fendrich V

Fendrich V, Langer P, Waldmann J et al. Management of sporadic and multiple MEN1 gastrinomas. Br J Surg 2007;94:1331-41.

48 - Fernandez-Cruz L

Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendon H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? World J Surg 2008;32:904-17.

49 - Fiebrich H

Fiebrich H, Asselt S.J. van, Brouwers A, Dulleman van A, Pijl M, Elsinga P, Links T, Vries E. de. Tailored imaging of islet cell tumors of the pancreas amidst increasing options. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012;82:213-26.

50 - Fjällskog ML

Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Oberg KE, Janson ET, Eriksson BK. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 2001 Sep 1;92(5):1101-7.

51 - Fornaio R

Fornaio R, Frascio M, Sticchi C, et al: Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? Tumori 2007; 93: 587-590.

52 - Franz RC

Franz RC, Penzhorn PO. Is Total gastrectomy still a viable option in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome? S Afr J Surg 2007;45:58-60.

53 - Frilling A

Frilling A, Malago M, Martin H, Broelsch CE. Use of somatostatin receptor scintigraphy to image extrahepatic metastases of neuroendocrine tumors. Surgery. 1998 Dec;124(6):1000-04.

54 - Frilling

Frilling, A., M. Malago, et al. Use of somatostatin receptor scintigraphy to image extrahepatic metastases of neuroendocrine tumors. *Surgery*;1998;124(6):1000-1004.

**55 - Fröjd C**

Fröjd C, Lampic C, Larsson G, Essen L. von. Is satisfaction with doctors care related to health-related quality of life, anxiety and depression among patients with carcinoid tumours? A longitudinal report. *Scand J Caring Sci*; 2009; 23; 107-116.

**56 - Fröjd C**

Fröjd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Apr 11;5:18.

**57 - Gabriel M**

Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. [Clinical Trial, Phase II]. 2007 May 01;48(4):508-18.

**58 - Garkavij M**

Garkavij M, Nickel M, Sjogreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingardh K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4 Suppl):1084-92.

**59 - Gibril F**

Gibril F, Jensen RT. Advances in evaluation and management of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:114-121.

**60 - Giesel**

Giesel, F. L., C. Kratochwil, et al. (2012). Comparison of neuroendocrine tumor detection and characterization using DOTATOC-PET in correlation with contrast enhanced CT and delayed contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol*. 2012 Oct;81(10):2820-5. Epub 2012 Jan 10.

**61 - Gimm O**

Gimm O, Konig E, Thanh PN et al. Intraoperative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:679-84.

**62 - Gines A**

Gines A, Vazquez-Sequeiros E, Soria M, Clain J, Wiersema M. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56:291-6.

**63 - Givi B**

Givi B, Pommier SEJ, Thompson AK, et al. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006;140:891-98.

**64 - Goede AC**

Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Br J Surg* 2003;90:1317-22.

**65 - Gölder SK**

Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, Seitz J, Rogler G, Herfarth H. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Mar;21(2):97-104. Epub 2005 Apr 22.

**66 - Gouya H**

Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003;181:987-92.

**67 - Guettier JM**

Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Gorden P



Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1074-80. doi: 10.1210/jc.2008-1986. Epub 2009 Feb 3.

68 - Hartel M

Hartel M, Wente HM, Sido B, Friess H, Buchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676-81.

69 - Haugland T

Haugland T, Vatn MH, Veenstra M, Wahl AK, Natvig GK. *Qual Life Res.* 2009. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumors compared with the general Norwegian population. Aug;18(6):719-26. Epub 2009 May 29.

70 - Hauso O

Hauso O, Gustafsson BI, KiddMet al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-64.

71 - Herder WW de

Herder WW de, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-88.

72 - Hill JS

Hill JS, McPhee JT, McDade TP et al. Pancreatic neuroendocrine tumors; the impact of surgical resection on survival. *Cancer* 2009;115:741-51.

73 - Hoffmann KM

Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT et al. Duodenal endocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:675-97.

74 - Hosokawa O

Hosokawa O, Kaizaki Y, HattoriMet al. Long-term follow up of patients with multiple gastric carcinoids associated with type A gastritis. *Gastr Cancer* 2005; 8: 42-46.

75 - Howard TJ

Howard TJ, Passaro E Jr. The current status of the surgical and medical treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Annu.* 1990;22:93-106.

76 - Isla A

Isla A, Arbuckle JD, Kerkis PB et al. Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg* 2009;96:185-90.

77 - Jaeck D

Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, Wolf P. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg.* 2001 Jun;25(6):689-92.

78 - Jann H

Jann H, Roll S, Couvelard A et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: Tumornode-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011;117:3332-41.

79 - Janson ET

Janson ET, Oberg K. Long-term management of the carcinoid syndrome. Treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon. *Acta Oncol.* 1993;32(2):225-9.

80 - Jensen RT

Jensen RT, Niederle B, Mitry E et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84:173-82.

81 - Jensen RT

Jensen RT, Cadiot G, Brandi M, Herder WW de. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes.

Neuroendocrinology 2012;95:98-119.

**82 - Jetmore AB**

Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, Jr., McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum*. 1992 Aug;35(8):717-25.

**83 - Johanssen S**

Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):660-5.

**84 - Kaltsas G**

Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. [Comparative Study]. 2001 Mar 01;86(2):895-902.

**85 - Kamaoui I**

Kamaoui I, De-Luca V, Ficarella S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3):629-33.

**86 - Kaminski M**

Kaminski M, Polkowski M., Regula J. et al. Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumors (carcinoids) among 50148 participants of the Polish colorectal cancer screening programme. *Gut* 2007;56 (Suppl III); A310.

**87 - Kayani I**

Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTA-TATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer*. [Comparative Study]. 2008 Jul 01;112(11):2447-55.

**88 - Kema IP**

Kema IP, de Vries EG, Slooff MJ, Biesma B, Muskiet FA. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem*. 1994 Jan;40(1):86-95.

**89 - Khan S**

Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwakkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med*. 2011 sep;52(9):1361-8. Epub 2011 Jul 27.

**90 - Kim BN**

Kim BN, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Chang HJ, Jung KH, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Atypical endoscopic features can be associated with metastasis in rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc*. 2008 Sep;22(9):1992-6. Epub 2008 Jun 21.

**91 - Konishi T**

Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007 Jun;56(6):863-8. Epub 2007 Jan 9.

**92 - Konishi T**

Konishi T, Watanabe T, Muto T et al. Risk factors for lymph node and distant metastasis in colorectal carcinoids: an analysis of nationwide registry in Japan over 15 years. *J Clin Oncol* 2006; 24: ASCO Abstract 3620.

**93 - Konishi T**

Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al. Prognosis and metastatic potential of colorectal carcinoids compared with adenocarcinomas: results of a nationwide registry over 15 years. *J Clin Oncol* 2008; 26: ASCO Abstract 4054

**94 - Koopmans KP**

Koopmans KP, de Vries EGE, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. The lancet oncology. [Comparative Study]. 2006 Sep 01;7(9):728-34.

**95 - Koopmans KP**

Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Evaluation Study]. 2008 Apr 20;26(9):1489-95.

**96 - Korse CM**

Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an Alternative to 5-Hydroxyindoleacetic Acid in the Evaluation of Symptoms during Treatment of Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2009;89: 296-301.

**97 - Korse CM**

Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. Br J Cancer 2011;105: 1173-75.

**98 - Korse CM**

Korse CM, Taal BG, de Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JM. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. J Clin Oncol 2009; 27: 4293-99.

**99 - Korse CM**

Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O, Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry, Eur Journal of Cancer, 2013 Jan 23.

**100 - Kouvaraki MA**

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4762-71.

**101 - Kulke MH**

Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):401-6.

**102 - Kulke MH**

Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Clark JW, Stuart K, Fuchs CS, Redston MS. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2009 Jan 1;15(1):338-45.

**103 - Kulke MH**

Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DI et al. NANETS treatment guidelines well differentiated neuroendocriene tumors of the stomach and pancreas. Pancreas 2010;39:735-52.

**104 - Kumar**

Kumar, R., P. Sharma, et al. Tole of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. Eur Radiol 2011;21(11): 2408-16.

**105 - Kumbasar B**

Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. Abdominal Imaging. 2004 Jun 27;29(6):696-702.

**106 - Kwaan MR**

Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and

surgical therapy. Arch Surg. 2008 May;143(5):471-5.

107 - Kwekkeboom DJ

Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2124-30.

108 - Kwekkeboom DJ

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SW. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. Eur J Nucl Med. 1993 Apr;20(4):283-92.

109 - Laat JM de

Laat JM de, Tham E, Pieterman CR, Vriens MR, Dorresteyn JA, Bots ML, Nordenskjöld M, van der Luijt RB, Valk GD. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. Eur J Endocrinol. 2012 Aug;167(2):181-7. doi: 10.1530/EJE-12-0210. Epub 2012 May 11.

110 - Landry C

Landry C, Brock G, Scoggins C. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1543 patients. Ann Surg Oncol 2009; 16:51-60.

111 - Larsson G

Larsson G, Haglund K, Von Essen L. Distress, quality of life and strategies to 'keep a good mood' in patients with carcinoid tumours: patient and staff perceptions. Eur J Cancer Care (Engl). 2003 Mar;12(1):46-57.

112 - Larsson G

Larsson G, Sjöden PO, Oberg K, Eriksson B, von Essen L. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours. Acta Oncol. 2001;40(7):825-31.

113 - Larsson G

Larsson G, von Essen L, Sjöden PO. Health-related quality of life in patients with endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Acta Oncol. 1999;38(4):481-90.

114 - Leboulleux S

Leboulleux S, Dromain C, Vataire AL, Malka D, Auperin A, Lumbroso J, et al. Prediction and Diagnosis of Bone Metastases in Well-Differentiated Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine Cancer: A Prospective Comparison of Whole Body Magnetic Resonance Imaging and Somatostatin Receptor Scintigraphy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Aug 01;93(8):3021-28.

115 - Levy AD

Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. Duodenal Carcinoids: Imaging Features with Clinical-Pathologic Comparison. Radiology. 2005 Dec 01;237(3):967-72.

116 - Lewis MA

Lewis MA, Jaramillo S, Roberts L, Fleming CJ, Rubin J, Grothey A. Hepatic artery embolization for neuroendocrine tumors: postprocedural management and complications. Oncologist. 2012;17(5):725-31. Epub 2012 Apr 17.

117 - Maire F

Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. Neuroendocrinology. 2012;96(4):294-300.

118 - Mariani G

Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, Dondi M, Watanabe N. A review on the clinical uses of SPECT/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Oct;37(10):1959-85. Epub 2010 Feb 25.

119 - Masselli G

Masselli G, Gualdi G. Evaluation of small bowel tumors: MR enteroclysis. *Abdom Imaging*. 2010 Feb;35(1):23-30. Epub 2008 Dec 19.

120 - Matsui K

Matsui K, Iwase T, Kitagawa M, Small. Polypoid appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic, study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1949-53.

121 - Mayo SC

Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3129-36.

122 - McCarthy SM

McCarthy SM, Stark DD, Moss AA, Goldberg HI. Computed tomography of malignant carcinoid disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1984 Oct;8(5):846-50.

123 - McCollum AD

McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, Clark JW, Shulman LN, Mayer RJ, Bartel S, Fuchs CS.

124 - Meijer WG

Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, Vries EG de. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem*. 2000 Oct;46(10):1588-96.

125 - Meijer WG

Meijer WG, Veer E van der, Jager PL, Jagt EJ van der, Piers BA, Kema IP, et al. Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. [Comparative Study]*. 2003 Mar 01;44(2):184-91.

126 - Meijer

Meijer, WG, van der Veer E, et al. Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 2003;44(2):184-91.

127 - Merola E

Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207-13. Epub 2011 Jul 30.

128 - Metz

Metz, D. C. and R. T. Jensen. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 208;135(5):1469-92.

129 - Mitry E

Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999; 81(8):1351-55

130 - Modlin I

Modlin I, Lye K, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.

131 - Modlin I

Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.

132 - Modlin IM

Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2427-43.

133 - Modlin IM

Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*

2008;9:61-72.

134 - Moertel CG

Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1189-94.

135 - Moertel CG

Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):519-23.

136 - Moertel CG

Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. New Eng J Med 1987;317:1699-1701.

137 - Moertel CG

Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. J Clin Oncol 1987;5:1502-22.

138 - Moertel CG

Moertel CG, Kvols LK, O Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer. 1991; 68(2):227-32.

139 - Moore JR

Moore JR, Greenwell B, Nuckolls K, Schammel D, Schisler N, Schammel C, Culumovic P, McKinley BP, Trocha SD. Neuroendocrine tumors of the rectum: a 10-year review of management. Am Surg. 2011 Feb;77(2):198-200.

140 - Morrow EH

Morrow EH, Norton J. Surgical Management of Zollinger-Ellison Syndrome; state of the art. Surg Clin North Am 2009;89:1091-1103.

141 - Mullen JT

Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. Surgery. 2005 Dec;138(6):971-977; discussion 977-78.

142 - Niederle M

Niederle M, Niederle B. Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Data on a Prospectively Collected, Retrospectively Analyzed Clinical Multicenter Investigation. The Oncologist 2011;16:602-13.

143 - Nikou GC

Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. Hepatogastroenterology. 2005 May-Jun;52(63):731-41.

144 - Nocaudie-Calzada M

Nocaudie-Calzada M, Huglo D, et al. Comparison of somatostatin analogue and metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of carcinoid tumours. Eur J Nucl Med 1996;23(11):1448-54.

145 - Norlen O

Norlen O, Hessmann O, Stahlberg P. et al. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. World J Surg 2010;34:1361-67.

146 - Norton JA

Norton JA, Alexander HA, Fraker DL et al. Possible primary lymphnode gastrinomas: occurrence, natural history and predictive factors: a prospective study. Ann Surg 2003;237:650-59.

**147 - Norton JA**

Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with MEN-1 and ZES. Ann Surg 2001;234:495-506.

**148 - Norton JA**

Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med. 1999 Aug 26;341(9):635-44.

**149 - Norton JA**

Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison Syndrome. Ann Surg 2004;24:757-773.

**150 - Oberg K**

Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966-73.

**151 - O Toole D**

O Toole D, Grossman, Gross D, Delle Fave G. ENETS Consensus Guidelines for the

**152 - Pape UF**

Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas Neuroendocrinology. 2012;95(2):135-56.

**153 - Pavel M**

Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.

**154 - Pavel M**

Pavel M, Grossman A, Arnold R, Perren A, Kaltsas G, Steinmüller T, de Herder W, Nikou G, Plöckinger U, Lopes JM, Sasano H, Buscombe J, Lind P, O'Toole D, Oberg K; Palma de Mallorca Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2010;91(4):326-32. Epub 2010 May 6.

**155 - Peck JJ**

Peck JJ, Shields AB, Boyden AM, Dworkin LA, Nadal JW. Carcinoid tumors of the ileum. American journal of surgery. 1983 Jul;146(1):124-32.

**156 - Pelage JP**

Pelage JP, Soyer P, Boudiaf M, Brocheriou-Spelle I, Dufresne AC, Coumbaras J, et al. Carcinoid tumors of the abdomen: CT features. Abdom Imaging. 1999 May-Jun;24(3):240-45.

**157 - Pietanza MC**

Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, Sima CS, Fiore JJ, Sumner DK, Travis WD, Heguy A, Ginsberg MS, Holodny AI, Chan TA, Rizvi NA, Azzoli CG, Riely GJ, Kris MG, Krug LM. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. Clin Cancer Res. 2012 Feb 15;18(4):1138-45. Epub 2012 Jan 6.

**158 - Pilleul F**

Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. Radiology. 2006 Dec;241(3):796-801. Epub 2006 Oct 19.

**159 - Poeppel TD**

Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C.

68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2011 Dec;52(12):1864-70. Epub 2011 Nov 9.

160 - Ramage J.K.

Ramage J.K., Davies A.H. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. Carcinoid Clinic, Kings College Hospital and Department of Gastroenterology, North Hampshire Hospital Basingstoke, and the EORTC Quality of Life group Endocrine-Related Cancer (2003) 10, 483-86

161 - Ramage JK

Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. Neuroendocrinology. 2008;87(1):31-39.

162 - Ramage JK

Ramage JK, Williams R, Buxton-Thomas M. Imaging secondary neuroendocrine tumours of the liver: comparison of I123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) and In111-labelled octreotide (Octreoscan). QJM. [Comparative Study]. 1996 Jul;89(7):539-42.

163 - Rindi G

Rindi G, Bordi C, et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. World J Surg 1996;20(2):168-72.

164 - Rindi G

Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. 2007 TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch 451 757-62.

165 - Rinke A

Rinke A, Helge Müller H, Schade-Brittinger C, Klose K, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape U, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27:4656-63.

166 - Rockall

Rockall, A. G. and R. H. Reznek. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US)." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21(1):43-68.

167 - Rösch T

Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 1992;326:1721-6.

168 - Rösch T

Rösch T. State of the art lecture: endoscopic ultrasonography: training and competence. Endoscopy 2006;38 Suppl: S69-S72.

169 - Rosenberg JM

Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg 1987;149:775-79.

170 - Ruf J

Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of Neuroendocrine Tumors: Spotlight on the CT Phases of a Triple-Phase Protocol. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear. J Nucl Med. 2011 May;52(5):697-704. Epub 2011 Apr 15.

171 - Russo S

Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemse PH, den Boer JA, Korf J, de Vries EG. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. Psychosom Med. 2004 May-Jun;66(3):422-5.

172 - Russo S



Russo S, Nielen MM, Boon JC, Kema IP, Willemsse PH, de Vries EG, Korf J, den Boer JA. Review. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003a Jul;168(3):324-8.

173 - Ruszniewski P

Ruszniewski P, Fave G, Cadiot G et al. Well-differentiated NE gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.

174 - Ryan ER

Ryan ER, Heaslip IS. Magnetic resonance enteroclysis compared with conventional enteroclysis and computed tomography enteroclysis: a critically appraised topic. *Abdom Imaging*. 2008 Jan-Feb;33(1):34-7. Review.

175 - S?ftoiu A

S?ftoiu A, Dietrich CF, Vilman P. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound. *Endoscopy*. 2012 Jun;44(6):612-7.

176 - Sauven P

Sauven P, Ridge JA, Quan SH, Sigurdson ER. Anorectal carcinoids. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg* 1990;211:67-71.

177 - Scarpa M

Scarpa M, Prando D, Pozza A, Esposti ED, Castoro C, Angriman I. A systematic review of diagnostic procedures to detect midgut neuroendocrine tumors. *Journal of Surgical Oncology*. 2010 Sep 01;102(7):877-88.

178 - Scherübl H

Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rosch T, Stolzel U, Kloppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. 2010 Aug;42(8):664-71.

179 - Scherübl H

Scherübl H, Faiss S, Tschöpe R et al. Double-balloon enteroscopy for the detection of midgut carcinoids. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 994-95.

180 - Scherübl H

Scherübl H. Options for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):203.

181 - Schöber C

Schöber C, Schmall E, Schmall HJ, Poliwooda H, Schuppert F, Stahl M, Bokemeyer C, Wilke H, Weiss J. Antitumour effect and symptomatic control with interferon alpha 2b in patients with endocrine active tumours. *Eur J Cancer*. 1992;28A(10):1664-6.

182 - Scigliano S

Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, Stievenart JL, Kianmanesh R, Sauvanet A, Vullierme MP, Couvelard A, Belghiti J, Ruszniewski P, Le Guludec D. Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Sep;16(3):977-90. Epub 2009 May 26.

183 - Shah GM

Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasiaka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct;100(10): 2307-14.

184 - Shi W

Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, et al. Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM. [Comparative Study]*. 1998 May;91(4):295-301.

185 - Shia J

Shia J, Tang LH, Weiser MR, et al. Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the

tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? Am J Surg Pathol. 2008;32(5):719-31.

**186 - Shields CJ**

Shields CJ, Tirt E, Winter DC. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. Ann Surg. 2010 Nov;252(5):750-55.

**187 - Shim K**

Shim K, Yang S, Myung S et al. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. Endoscopy 2004, 36: 313-16.

**188 - Soga J**

Soga J, Yakuwa Y. Duodenal carcinoids: a statistical evaluation of 635 cases collected from the literature. J Exp Clin Cancer Res 1996;15:3-10.

**189 - Srirajaskanthan R**

Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. J Nucl Med. 2010 Jun;51(6):875-82. Epub 2010 May 19.

**190 - Stabile BE**

Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. Am J Surg. 1984 Jan;147(1):25-31.

**191 - Strosberg J**

Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and Prognostic Factor Analysis of 146 Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Mid-Gut. Neuroendocrinology 2009;89:471-76.

**192 - Stoet**

Stoet. Richtlijnenboekje Erfelijke tumoren. Beschikbaar via: [www.brca.nl](http://www.brca.nl). Geraadpleegd op 1 november 2012.

**193 - Strosberg JR**

Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75. doi: 10.1002/cncr.25425. Epub 2010 Sep 7.

**194 - Sundin A**

Sundin A, Vulliamme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U, participants MCC, Society ENT. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology. 2009;90(2):167-83. Epub 2009 Aug 28.

**195 - Taal B**

Taal B.G. Klinische en psychometrische validatie van ziektespecifieke kwaliteit-vanlevenvragenlijst voor patiënten met neuro-endocriene tumoren. Ned. Tijdschrift Oncology 2007;4:41-2

**196 - Takada M**

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002; 20(14):3054-60.

**197 - Tang LH**

Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, Qin J, Paty P, Weiser MR, Guillem J, Temple L, Sobin LH, Klimstra DS. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. Am J Surg Pathol. 2008 Oct;32(10):1429-43.

**198 - Tang L**

Tang L, Shia J, Vakiani E, et al. High grade transformation of differentiated neuroendocrine neoplasms (NENs) of the enteropancreatic system - a unique entity distinct from de novo high grade neuroendocrine carcinoma (HGNECa) in pathogenesis and clinical behavior. Mod Pathol 2008; 21:137A

199 - Teunissen JJM

Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. [Review]. 2011 Oct;18 Suppl 1:S27-51.

200 - Thomson GB

Thomson GB, Van Heerden JA, Martin JK, Schutt AJ, Ilstrup DM, Carney JA. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management and prognosis. *Surgery* 1985;98:1054-63.

201 - Toth-Fejel S

Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg*. 2004 May;187(5):575-9.

202 - Triponez F

Triponez F, Goudet P, Dosseh D et al. Is surgery beneficial in MEN-1 patients with small (

203 - Tsukamoto S

Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, Taniguchi H, Shimoda T. Clinicopathological characteristics and prognosis of rectal well-differentiated neuroendocrine tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Nov;23(11):1109-13. Epub 2008 Jul 2.

204 - Tuyl SAC van

Tuyl SAC van, Noorden JT van, Timmer R, Stolk MFJ, Kuipers EJ, Taal BG. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006 Jul;64(1):66-72.

205 - Virgolini I

Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):2004-10.

206 - Voss M

Voss M, Hammel P, Molas G, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46:244 9.

207 - Walenkamp AM

Walenkamp AM, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(3):228 236.

208 - Westlin JE

Westlin JE, Janson ET, Arnberg H, Ahlstrom H, Oberg K, Nilsson S. Somatostatin receptor scintigraphy of carcinoid tumours using the [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. *Acta Oncol*. 1993;32(7-8):783-86.

209 - Yao J

Yao J, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after ≥carcinoid : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063 72.

210 - Yokoyama S

Yokoyama S, Takifuji K, Tani M, Kawai M, Naka T, Uchiyama K, Yamaue H.. Endoscopic resection of duodenal bulb neuroendocrine tumor larger than 10 mm in diameter. *BMC Gastroenterol*. 2011;10;11:67.

211 - Zhao YP

Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP et al. Surgical management of patients with insulinoma's: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol* 2011;103:169-74.

212 - Zimmer T

Zimmer T, Scherübl H, Faiss S et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62: 45-50.

213 - Zuetenhorst JM

Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, Bakker R, van Tinteren H, Taal BG. Carcinoid heart disease: the

role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003;97:1609-15.

214 - Zwan J van der

Zwan J van der, Trama A, Otter R et al., Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project, *Eur Journal of Cancer*, 2013 in Press.

# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is rekening gehouden met landelijke spreiding. Aangezien NET vooral worden behandeld in academische ziekenhuizen, zijn de leden van de werkgroep hier allen uit afkomstig. Ook is rekening gehouden met vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines en is de patiëntenorganisatie vertegenwoordigd.

## 2. Leden van de werkgroep

dr. H.M. van Dullemen, MDL-arts, UMCG, Groningen prof. dr. W.W. de Herder, internist-endocrinoloog, Erasmus MC, Rotterdam, voorzitter  
dr. ir. J.J. Hermans, radioloog, UMCN, Nijmegen  
C.M. Kleinegris, vertegenwoordiger stichting NET-groep  
dr. R.R. de Krijger, patholoog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft  
dr. E.J.M. Nieveen van Dijkum, chirurg, AMC, Amsterdam  
L. Saveur MANP, verpleegkundig specialist, NKI-AvL, Amsterdam  
dr. M.E.T. Tesselaar, internist-oncoloog, NKI-AvL, Amsterdam  
dr. J.J.M. Teunissen, nucleair geneeskundige, Erasmus MC, Rotterdam  
dr. M.L.F. van Velthuysen, patholoog, NKI-AvL, Amsterdam  
dr. A.M.E. Walenkamp, internist-oncoloog, UMCG, Groningen  
drs. A.C.M. van der Togt-van Leeuwen, adviseur richtlijnen, IKNL, Rotterdam  
H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, IKNL, Maastricht

## 3. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de werkgroep hebben verklaard onafhankelijk te hebben gehandeld bij het opstellen van de richtlijn. Hiertoe hebben zij aan het begin én aan het eind van het richtlijntraject een verklaring ingevuld.

## 4. Betrokken en autoriserende verenigingen

Initiatief: Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT)

### Organisatie en financiering:

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

### Verenigingen die benaderd zijn voor commentaar en autorisatie

Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE)  
Nederlandse Internisten Vereeniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)  
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)  
Nederlandse Vereniging van Maag- Darm Leverartsen (NVMDL)  
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Vereniging die benaderd is voor commentaar en instemt met de inhoud:

- Stichting NET-groep

## 5. Uitgangsvragen

<b>Uitgangsvraag</b>	<b>Hoofdstuk</b>
Wat is het beleid bij incidenteel (bij beeldvorming of PA) evonden NET?	Pathologie diagnostiek
Welke beeldvormingstechnieken moeten in welke volgorde en op welk moment worden toegepast om juist te kunnen stageren?	Diagnostiek algemeen, paragraaf beeldvormend onderzoek
Hoe is de behandeling van NET?  • primair	Orgaanspecifieke hoofdstukken, paragraaf (chirurgische) behandeling

<ul style="list-style-type: none"> <li>• recidief</li> </ul>	Diagnostiek en behandeling lokaal/locoregionaal recidief
<ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasen</li> </ul>	Diagnostiek en behandeling metastasen op afstand
Hoe moeten NET worden gegradeerd?	Pathologie diagnostiek
Wat zijn de benodigde tumormarkers/hormoonbepalingen (bij diagnostiek en behandeling)?	Orgaanspecifieke hoofdstukken, paragraaf laboratorium onderzoek
Welke hormoonbepalingen en beeldvormingstechnieken moeten wanneer worden toegepast in de FU?	Orgaanspecifieke hoofdstukken, paragraaf follow-up
Waar (perifeer versus centrum) moet de behandeling voor welke patiënt plaatsvinden om de continuïteit van zorg te kunnen waarborgen?	Hoofdstuk organisatie van zorg
Welke psychosociale en paramedische zorg moet minimaal aanwezig zijn voor de patiënt?	Hoofdstuk herstel na kanker: nacontrole en nazorg

### 6. Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn bestaat uit een richtlijntekst. Daarnaast zijn er hoofdstukken (Diagnostiek algemeen en Herstel na kanker: nacontrole en nazorg) die volgens het volgende vaste stramien zijn opgebouwd: literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Voor alle uitgangsvragen is uitgegaan van de richtlijnen van de European NeuroEndocrine Tumor Society (ENETS), gepubliceerd in 2011/2012 en de richtlijnen van de North American NeuroEndocrine Tumor Society (NANETS), uit 2010.

### 7. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2017 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziening van de richtlijn.

### 8. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

### 9. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

### 10. Verantwoording

IKNL bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

IKNL opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze

ontwikkeling van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Externe links

De website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.