



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **GEP-NET : rare tumour connections. Pathophysiological aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours**

Kuiper, P.

### **Citation**

Kuiper, P. (2011, April 21). *GEP-NET : rare tumour connections. Pathophysiological aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17584>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17584>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 10

## *Nederlandse Samenvatting voor Leken*

Inleiding

Doel

Resultaten

Conclusies

## **Inleiding**

Gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NETs) vormen een zeldzame groep tumoren, die onderling sterk verschillen wat betreft hun biologische gedrag, tumorkenmerken en prognose. Ze bestaan uit neuroendocriene tumoren in de alvleesklier (pancreas) en neuroendocriene tumoren in het maag-darmkanaal, welke ook wel carcinoïden worden genoemd.

Neuroendocriene tumoren in de alvleesklier kunnen afkomstig zijn van verschillende cellen. Ze worden onderverdeeld in functionele en niet-functionele tumoren. Functionele tumoren kunnen hormonen als gastrine, insuline, glucagon, somatostatine en VIP (vasoactieve intestinaal peptide) uitscheiden. Elk hormoon geeft aanleiding tot een eigen klinisch beeld (syndroom). Functionele neuroendocriene tumoren in de alvleesklier worden vernoemd naar het voornaamste hormoon dat zij uitscheiden en kunnen dus gastrinomen, insulinomen, glucagonomen, somatostatinomen of VIPomen heten. Niet-functionele tumoren geven echter geen klachten op basis van hormoonuitscheiding en worden daarom vaak pas laat ontdekt, meestal wanneer de tumor zo groot is dat deze een obstructie veroorzaakt of uitzaaiingen (metastasen) heeft gevormd.

Neuroendocriene tumoren van de alvleesklier komen ook frequent voor op plaatsen buiten de alvleesklier, zoals in de twaalfvingerige darm (duodenum) of lymfeklieren. Minder vaak worden deze tumoren gezien op uitzonderlijke locaties als lever, eierstokken, schildklier en bijnieren.

Het aantal nieuwe gevallen per jaar (incidentie) van neuroendocriene tumoren in de alvleesklier en de twaalfvingerige darm is laag, en betreft ongeveer 1 per 1.000.000 personen per jaar. Onder de neuroendocriene tumoren in de alvleesklier worden de goedaardige insulinomen het vaakst gezien, terwijl gastrinomen de meest voorkomende soort kwaadaardige neuroendocriene tumoren in de alvleesklier zijn. Gastrinomen scheiden het hormoon gastrine uit. Normaal gesproken wordt gastrine in de maag geproduceerd door de G-cellen, waar het de uitscheiding van maagzuur stimuleert. Patiënten met gastrinomen hebben daarom klachten die gerelateerd zijn aan een verhoogde maagzuursecretie, zoals

oprispingen, buikpijn, diarree, misselijkheid en braken. Samen worden deze klachten het Zollinger-Ellison syndroom (ZES) genoemd. De diagnose gastrinoom kan in deze patiënten gesteld worden op basis van hun klachten en verhoogde waarden van het hormoon gastrine in het bloed. Echter door het gebruik van zuurremmende medicatie, waaronder bijvoorbeeld proton-pomp-remmers, wordt de diagnose vaak niet of pas laat gesteld. Verder zijn de bloedwaarden van gastrine soms niet zodanig verhoogd dat deze bewijzend zijn voor een gastrinoom. De secretine-stimulatietest biedt dan uitkomst. Injectie van het peptidehormoon secretine leidt bij patiënten met een gastrinoom tot een snelle stijging van de gastrinespiegels in het bloed, terwijl deze reactie veel minder is of uitblijft wanneer er geen tumor aanwezig is.

Neuroendocriene tumoren in het maag-darmkanaal zijn afkomstig van serotonineproducerende enterochromaffine cellen in de darm of histamine-uitscheidende enterochromaffine-achtige cellen in de maag. Opmerkelijk is dat deze tumoren ook in de longen kunnen voorkomen. Het aantal nieuwe gevallen per jaar van neuroendocriene tumoren in het maag-darmkanaal ligt op ongeveer 10 tot 20 personen per 1.000.000 per jaar, afhankelijk van de lokalisatie. Onder deze tumoren worden carcinoïden in het wormvormig aanhangsel van de dikke darm (appendix) het vaakst gezien. Verder komen deze tumoren voor in de maag, de dunne darm, de dikke darm, en de endeldarm. Neuroendocriene tumoren welke serotonine uitscheiden veroorzaken hiermee het klassieke 'carcinoïd syndroom' en worden daarom carcinoïden genoemd. Dit syndroom wordt gekenmerkt door ernstige diarree, opvliegers en ademhalingsstoornissen. Verhoogde spiegels van 5-HIAA, het afbraakproduct van serotonine, in het bloed, leiden tot de diagnose.

Neuroendocriene tumoren zijn naast hormonen ook in staat om neuropeptiden uit te scheiden. Bombesine is een neuropeptide, welke voor het eerst werd geïsoleerd uit de huid van de kikkersoort *Bombina bombina*. In mensen en zoogdieren zijn twee varianten van bombesine bekend, namelijk neuromedine B (NMB) en gastrin-releasing peptide (GRP). Een viertal receptoren waar bombesine en bombesine-achtige peptiden aan kunnen binden is geïdentificeerd: de neuromedine B receptor (BRS-1, NMBR), de gastrin-releasing peptide receptor

(GRPR, BRS-2), de bombesine receptor subtype 3 (BRS-3) en subtype 4 (BRS-4). Uit verschillende literatuurstudies blijkt dat GRP en NMB en hun receptoren een belangrijke rol spelen in kanker, waarbij zij onderdeel zijn van een zelfstimulerend (autocrien) systeem dat leidt tot tumorgroei.

Over het algemeen hebben neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal een goede bloedvoorziening (vascularisatie). Angiogenese, de vorming van nieuwe bloedvaatjes uit bestaande bloedvaten, is een belangrijk proces in de ontwikkeling en groei van tumoren. Wanneer tumoren ongeveer 1 tot 2 mm groot zijn worden ze afhankelijk van de vorming van nieuwe bloedvaten voor hun zuurstof- en voedingsstoffenvoorziening, maar ook voor hun verdere groei en de vorming van uitzaaiingen. Angiogenese wordt vaak gemeten als de microvessel density (MVD), het aantal vaatjes in een tumor. In vele tumoren, zoals borst-, blaas- en maagkanker, werd een associatie gevonden tussen een toename van de angiogenese en de ontwikkeling van uitzaaiingen, een slechte prognose en een verminderde overleving van patiënten. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is een belangrijke speler in het proces van angiogenese, want het reguleert in de bloedvaten belangrijke celprocessen als uitrijping (differentiatie), verplaatsing (migratie) en celdeling (proliferatie). Endogline (CD105) is een co-receptor voor transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), een belangrijke groeifactor die verscheidene tumorprocessen reguleert. Door de voornaamste expressie op bloedvatcellen van nieuw-gevormde bloedvaten, vormt endogline een belangrijke marker voor angiogenese.

Matrilysine, of matrix metalloproteïnase 7 (MMP-7), is onderdeel van de familie van matrix metalloproteïnases. Dit zijn enzymen die in staat zijn om het bindweefsel tussen cellen af te breken waardoor ze een belangrijke rol spelen bij zowel normale als ziektegerelateerde processen van weefselvernieuwing. Matrilysine wordt geproduceerd door tumorcellen en is in verschillende kankertypes bewezen betrokken te zijn bij tumoringroei en de vorming van uitzaaiingen.

Het insuline-achtige groei factor (IGF) systeem is een belangrijk signaleringssysteem, betrokken bij celprocessen als groei en ontwikkeling.

Daarnaast speelt het ook een belangrijke rol in de ontwikkeling van verschillende tumor types. Het IGF-systeem bestaat uit de eiwitten IGF-1 en IGF-2, hun receptoren IGF-1R en IGF-2R, en een zestal IGF-bindingseiwitten, de IGFBP-1 tot en met IGFBP-6.

Verschillende factoren zoals hierboven beschreven dragen bij het ontstaan, het ontwikkelen en het beloop (pathogenese) van de tumoren en de bijhorende ziekteprocessen. In de studies van dit proefschrift werd gekeken of verschillende tumormechanismen, bekend van andere kankers, ook een rol spelen bij neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal. Omdat deze tumoren zeer gevarieerd zijn, is het waardevol om factoren te achterhalen die verantwoordelijk zijn voor deze diversiteit en de onderliggende mechanismen voor het ontstaan van deze tumoren, zodat in de kliniek hierop kan worden ingespeeld door verbeterde diagnostiek en aangepaste behandelmethoden bij deze patiënten. Om een goed beeld van deze tumoren te vormen, werden ook verschillende studies uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in hun voorkomen en diagnostiek.

## **Doel**

Het doel van de in dit proefschrift beschreven studies was inzicht te krijgen in het ontstaan, bestaan en beloop van neuroendocriene tumoren in het maag-darmkanaal en de alvleesklier.

## **Resultaten**

Zoals eerder genoemd zijn gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren een verzameling van zeer diverse tumoren met onderling grote verschillen in het ontstaan, hun klinische symptomen en de prognose voor de patiënten.

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de huidige diagnostiek van deze tumoren. Aan de hand van de besproken veelvoorkomende problemen en nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van neuroendocriene tumoren in het maag-darmkanaal en de alvleesklier, werd een algoritmische beslisboom opgesteld om de diagnostiek te standaardiseren. Gastroenteropancreatische neuroendocriene

tumoren staan bekend als zeldzame tumoren. Verschillende epidemiologische studies uit diverse landen rapporteerden echter een toename in de incidentie van deze tumoren over de afgelopen jaren. Daarom deden wij onderzoek naar het aantal nieuwe gevallen van neuroendocriene tumoren in de alvleesklier en de twaalfvingerige darm in Nederland per jaar, over de periode van 1991 tot 2009, zoals beschreven in **Hoofdstuk 3**. Als resultaat werd een toename in de incidentie van neuroendocriene tumoren van zowel de alvleesklier als twaalfvingerige darm over de bestudeerde onderzoeksperiode gevonden. Deze stijging was voornamelijk toe te schrijven aan een toename van het aantal nieuwe gevallen van niet-functionele tumoren, terwijl de incidentie van de functionele tumoren ongeveer constant bleef over de jaren. Wij denken dat de incidentiestijging van niet-functionele tumoren het resultaat is van een betere detectie, in plaats van een daadwerkelijke toename in het voorkomen van deze tumoren. Mogelijk hebben een verbeterde diagnostiek en beeldvormingstechnieken (zoals CT en MRI scans) en ook de introductie van de classificatie voor gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren volgens de World Health Organization in 2000 hieraan bijgedragen.

Gastrinomen zijn de meest voorkomende soort kwaadaardige neuroendocriene tumor, welke meestal voorkomen in de alvleesklier, de twaalfvingerige darm en de daaromheen liggende lymfeklieren. Deze gastrinomen komen echter in zeldzame gevallen ook op andere plaatsen in het lichaam voor, zoals de eierstokken, het darmscheil (mesenterium), de maag, de bijnieren, nieren, galwegen, en de lever. In **Hoofdstuk 4** beschreven wij een patiënt met een terugkerend (recidiverend) gastrinoom in de lever, waarbij het bestaan van primaire lever gastrinomen bediscussieerd wordt aan de hand van een uitvoerige literatuurstudie.

Door hun gastrineproductie geven gastrinomen aanleiding tot het Zollinger-Ellison syndroom (ZES). De secretine-stimulatietest is een veelgebruikte test voor de diagnose van ZES. Echter, in de literatuur staat de dosis van secretine en de daarbij behorende grenswaarde voor een positieve test ter discussie. Aan de hand van een patiëntenstudie onderzochten wij of een hogere dosis secretine meer

effectief was in het diagnosticeren van ZES, in vergelijking met een lagere dosis, en welk criterium bijdroeg aan de hoogste gevoeligheid (sensitiviteit) en specificiteit van de test voor het diagnosticeren van ZES (**Hoofdstuk 5**). Wij vonden dat het gebruik van een lage dosis secretine resulteert in een sensitieve en specifieke secretine-stimulatietest, wanneer als criterium voor een positieve test een gastrinestijging van meer dan 100 ng/L wordt gebruikt.

Gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren produceren naast hormonen ook neuropeptiden, zoals bombesine. Gastrin-releasing peptide en Neuromedine B behoren tot de 'bombesin-achtige peptides' (BLPs). In de studie beschreven in **Hoofdstuk 6** onderzochten we of we op basis van deze bombesine-achtige peptides in staat waren om carcinoïden van verschillende afkomst te onderscheiden. De expressie van verschillende bombesine receptoren bleek niet afhankelijk van de lokalisatie van de tumor. Daarom achten wij bombesine niet bruikbaar als specifieke marker carcinoïden, hoewel carcinoïden in de darmen en longen wel diverse bindingsaffiniteiten voor deze receptoren en verschillende bombesine peptide waardes vertoonden. Wij suggereren daarnaast dat de gelijktijdige expressie (co-expressie) van de bombesine-achtige peptides en hun receptoren op tumorcellen mogelijk de aanwezigheid van een autocrien groeisysteem in carcinoïden illustreert, al zal verder onderzoek nodig zijn om dit te kunnen bewijzen.

Angiogenese speelt ook in het ontstaan en ontwikkeling van neuroendocriene tumoren een belangrijke rol. Het onderzoek naar de expressie en weefselwaardes van endogline en VEGF in gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren staat beschreven in **Hoofdstuk 7**. Hierbij werd gevonden dat endogline een potentiële marker is om de aanwezigheid van metastasen te detecteren en de mogelijke ontwikkeling van metastasen te voorspellen. Hoewel de expressie van VEGF verhoogd was in tumoren ten opzichte van geassocieerd normaal weefsel in patiënten met gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren, vonden wij geen relatie met tumorkenmerken, zodat wij VEGF niet aanbevelen als mogelijke marker in deze tumoren. Echter, verschillende studies onderzoeken het gebruik van antilichamen tegen endogline. Op basis van onze resultaten suggereren wij



dat mogelijk ook in neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal een behandeling met anti-endogline effectief zou kunnen zijn om angiogenese en daarmee verdere groei en ontwikkeling van de tumor tegen te gaan.

Het IGF-systeem speelt een belangrijke rol in kanker. Verschillende studies hebben aangetoond dat de expressie van IGF-1 verhoogd is in diverse tumoren, gerelateerd aan de groei en agressiviteit van de tumor. Ook blijkt de expressie van matrilysine in verschillende kankers, waaronder maag-, slokdarm- en alvleesklierkanker te zijn toegenomen en geassocieerd met een kwaadaardig gedrag van de tumor. Recent is aangetoond dat tumorgroei wordt gestimuleerd door IGF-1, nadat matrilysine IGF-1 heeft losgeknipt van IGFBP-3. In **Hoofdstuk 8** beschrijven wij een studie naar de expressie van IGF-1, IGFBP-3 en matrilysine in neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal, om de rol van het IGF-matrilysine groeinetwerk in het ontstaan van deze tumoren te onderzoeken. Wij vonden dat matrilysine geen directe invloed heeft op de tumorgroei of andere tumorprocessen in gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren. Echter vonden wij wel voorlopig bewijs dat ook in neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal een IGF-matrilysine netwerk aanwezig is. Verder bleek in deze tumoren een hogere expressie van IGFBP-3 gerelateerd te zijn aan een grotere tumor en de aanwezigheid van metastasen.

### **Conclusies**

De studies beschreven in dit proefschrift geven inzicht in de epidemiologie, de diagnostiek, het ontstaan en het beloop van gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren. De diverse studies naar het aantal nieuwe gevallen per jaar van deze tumoren laten zien dat neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal, ook in Nederland, in de afgelopen jaren in incidentie zijn toegenomen. Mogelijk zijn deze tumoren dus niet zo zeldzaam als lange tijd werd gedacht. Mede daarom achten wij het een noodzaak dat de ontstaanswijze en ontwikkeling van deze tumoren duidelijk(er) worden. In de studies welke staan

beschreven in dit proefschrift, hebben wij onderzoek gedaan naar factoren die een rol spelen in de pathogenese van neuroendocriene tumoren in de alvleesklier en het maagdarm-kanaal. Zo vonden wij dat endogline een potentiële marker is om aanwezige en toekomstige metastasen te detecteren en te voorspellen. Het meten van endogline spiegels in tumor weefsels geeft informatie over de mate van kwaadaardigheid van de tumor, wat zeer bruikbaar kan zijn in het bepalen van de behandelingsstrategie en follow-up na operatie van patiënten met gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren. Daarnaast vonden wij aanwijzingen voor de aanwezigheid van twee groeisystemen in deze tumoren. Allereerst doet de gelijktijdige expressie van bombesine-achtige peptides en hun receptoren in carcinoïden in de longen en darmen het bestaan van een autocrien groeisysteem in deze tumoren sterk vermoeden. Daarnaast lijkt matrilysine samen met IGF-1 en IGFBP-3 in neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal een netwerk te vormen resulterend in tumorgroei. Aanvullende studies naar de exacte werking van deze autocriene groeisystemen in gastroenteropancreatische neuroendocriene tumoren zullen moeten uitwijzen of bombesine-achtige peptides, matrilysine en het IGF-systeem mogelijk ook gebruikt kunnen worden als doel voor anti-kanker behandelingsstrategieën. Mogelijk dragen de studies beschreven in dit proefschrift bij aan de ontwikkeling van meer doelgerichte behandelingen, waardoor de prognose en overleving van de patiënten met neuroendocriene tumoren van de alvleesklier en het maag-darmkanaal in de toekomst verbeterd kunnen worden.

