



Tweede deel podcast 18 april 2018

Carmen: Dit is het tweede deel van de podcast die we vandaag opnemen in het AvL op 18 april 2018. We hebben in het eerste deel Martijn Stuiver bevraagd die heeft verteld over fysiotherapie. Nu zitten we aan tafel met Prof. Gerlof Valk van het UMC Utrecht en met Margot Tesselaar van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, samen één kenniscentrum: een heel groot kenniscentrum. We gaan vragen stellen aan jullie, maar het is misschien leuk als jullie zelf nog even vertellen wat jullie specialiteit is.

Gerlof: Ik ben dus Gerlof Valk, ik ben uit het UMC Utrecht. Ik ben daar internist, endocrinoloog en ik houd mij bezig met Neuro-Endocriene Tumoren in het algemeen en daarbij vooral ook met Neuro-Endocriene Tumoren in het kader van familiale tumorsyndromen waarin een verhoogd voorkomen is van die tumoren.

Carmen: Bedoel je erfelijkheid?

Gerlof: Ja, met familiale tumoren bedoel ik tumoren die van ouders op kinderen vanwege een verandering in het erfelijk materiaal worden doorgegeven, dus erfelijke ziekten. Daarbij doen we ook heel veel onderzoek naar die syndromen, naar die ziektebeelden, waardoor we in overleg met de patiëntenorganisatie onderzoek doen wat de zorg verandert en beïnvloedt en hopelijk verbetert.

Margot: Ik ben Margot Tesselaar, ik ben internist oncoloog en werk dus in het Antoni van Leeuwenhoek (AvL). Wij zijn dus samen met het UMC Utrecht een NET-kenniscentrum en bij ons ligt met name de nadruk op de sporadische NET, dus niet de patiënten die een NET hebben in het kader van een familiale aangelegenheid, dus erfelijkheid, maar mensen die het gewoon zonder erfelijke aandoening krijgen. En dan ligt met name de nadruk bij ons op de behandeling van die patiënten met uitgezaaide ziekte.

Carmen: Je zegt net: "Patiënten met NET", maar volgens mij zijn jullie een heel groot NEC-centrum ook, dus is het allebei...



NEC, hoe vaak komt het voor in Nederland?

Margot: Groot is relatief, want NEC komt gewoon ontzettend weinig voor, dus ten opzichte van de NET-patiënten hebben we ook NEC-patiënten, maar dat is minder. Dat komt niet doordat we minder patiënten zien, maar het komt gewoon veel minder voor. En wij hebben heel recentelijk ook uitgezocht van: hoe vaak komt het nu eigenlijk voor? [Die publicatie](#) komt er bijna aan, hij is inmiddels geaccepteerd in een tijdschrift, maar moet nog definitief online komen. In dat onderzoek hebben we gekeken: hoe vaak komt het nou voor in Nederland? En dan zien we dat NEC buiten de longen in nog geen 200 patiënten per jaar voorkomt. Die Neuro-Endocrien Carcinoom die zich bevinden buiten de longen en dat noemen we dan zogeheten EPNEC's.

Daar zien we, ten opzichte van die hoeveelheid patiënten in Nederland, relatief gezien weer veel patiënten van, maar het zijn nog geen 200 nieuwe patiënten jaarlijks in heel Nederland. Dat was onbekend. We zeiden altijd: "Het komt weinig voor, maar hoe vaak komt het nou voor?" En dat hebben we uitgezocht door alle patiënten van heel Nederland te bekijken met hun pathologie rapport: het gaat om patiënten met NEC in 5 jaar en dan hebben we het gezien bij 1.000 patiënten in Nederland.

Carmen: En dan gaat het om patiënten die in diverse ziekenhuizen zitten en dus ook om patiënten elders.

Margot: Ja, het onderzoek is samen gedaan met het UMC Groningen en het Erasmus MC, met z'n drieën hebben we gekeken: in heel Nederland hoe vaak komt het voor? En nu hebben we een beeld.

Carmen: En dat is dus gelukkig, zou je bijna zeggen, maar 200 keer per jaar. Er zitten ook een kaartje aan het verhaal, want omdat het zo weinig voorkomt, gebeurt er ook maar heel weinig of verbetert er ook nog maar heel weinig. Er gebeurt wel heel veel, want jullie zijn als ziekenhuis heel hard aan het werk voor deze patiënten...

Margot: Ja. Of er niets gebeurt, weten we niet zo goed, want we hebben ook gekeken: hoe is de overleving in 5 jaar. Wat je, denk ik, met name bedoelt, is dat de overleving van deze patiënten vaak heel slecht is en het is een groep patiënten die in een vroege stadium ontdekt wordt. Dat blijkt ook uit onze gegevens. Want wat wij bijvoorbeeld hebben gezien, is dat van die 1.000 patiënten er maar 270 patiënten zijn die lokaal de ziekte hebben, dus dat betekent dat 730 patiënten al in een verder stadium zitten.

Carmen: En dan bedoel je: die hebben een uitgezaaide ziekte?

Margot: Ja, óf die in de buurt heel veel afwijkingen hebben, dus in de lymfeklieren op een afstand van de tumor, niet heel erg in de buurt, maar wel relatief in de buurt. En meer dan 500 hebben al uitzaaiingen op afstand.

Carmen: Dus dat is een vrij negatief beeld. Bij mensen wordt relatief laat pas ontdekt dat zij deze hele snelgroeïende kankersoort hebben.

Margot: Het is ook een tumor, die doordat die zo snel groeit, je vaak achter de feiten aanloopt. Mensen zijn vaak al te ziek om een zware behandeling te krijgen met chemotherapie, waardoor je

niets meer voor deze mensen kunt betekenen en je hun prognose ook echt in maanden moet zien. En dat zien we ook echt in de resultaten van het onderzoek terugkomen.

Carmen: Dus dat is de negatieve kant van het verhaal. Het goede is dat er onderzoek is gedaan. Het negatieve is dat de uitkomsten niet erg gunstig zijn, nog steeds. Volgens deze papieren. Inmiddels, ook mede naar aanleiding van deze studie, is er een trial gestart in het Antoni van Leeuwenhoek, het Erasmus MC en in het UMC Groningen voor NEC-patiënten die nu behandeld worden met everolimus en cisplatine.

Margot: Die studie loopt inderdaad in deze drie centra en wij hopen daarmee de behandeling te verbeteren, dus de overleving te verbeteren. En wat we daar ook bij doen is organoids kweken van die tumoren om daar in de toekomst weer verder onderzoek mee te gaan doen. En dan hoop je daarmee een doorbraak te kunnen krijgen, maar dat is echt verre toekomst nog.

Organoids wat zijn dat?

Carmen: En als je zegt 'organoids' -dat is toch een beetje abracadabra voor veel mensen- waar praten we dan over?

Margot: Dan zou ik heel graag de microfoon willen overhandigen aan Gerlof, zodat hij vanuit zijn expertise ook hier iets over kan gaan vertellen.

Carmen: Oké, organoids, Gerlof.

Gerlof: Ja, organoids, een heel interessant thema, waarover op congressen heel veel gepraat wordt, juist omdat het zo nieuw is. En wat zo bijzonder is: in Nederland zijn we daar uniek in. In het Hubrecht Laboratorium in Utrecht -onderdeel van het UMC Utrecht ook- wordt er veel onderzoek gedaan naar organoids. Maar wat zijn dat nu eigenlijk?

Organoids zijn eigenlijk –het woord zegt het al- een soort mini-orgaantjes. En dat betekent dat uit voorlopercellen van organen of -in dit geval- uit voorlopers zelf uit tumoren, waar de tumoren (de kanker, de Neuro-Endocriene Tumoren) uit ontstaan. Daar maken we gebruik van, daar wordt om mini-tumoren te laten groeien. En dat betekent dat je in een petri-schaaltje in het laboratorium een tumor kan laten groeien zoals dat eigenlijk in de mens gebeurt. Alleen kun je nu controleren en onderzoeken wat nu eigenlijk maakt dat die tumoren groeien of dat ze stoppen met groeien. Dus op die manier kun je echt zien hoe de tumor zich gedraagt en onderzoeken hoe die tumor zich ontwikkelt. En wat je daar eventueel aan nieuwe behandeltherapieën in zou kunnen ontwikkelen.

Carmen: ik ga het even simplificeren: jullie nemen een biopt af bij een patiënt, jullie nemen wat weefsel af bij een patiënt. Daaruit halen jullie bepaalde cellen...

Gerlof: Die voorlopercellen, dus eigenlijk die cellen waaruit die tumor is ontstaan, die gaan we opnieuw zich laten ontwikkelen tot een tumor, zodat we die tumor uit het lichaam in een bakje hebben. En dan kunnen we die tumor qua groei en qua ontwikkeling goed bestuderen en kijken welke factoren we kunnen beïnvloeden. Dus aan welke knoppen we kunnen draaien om die tumor te laten stoppen met groeien of misschien wel weg te laten gaan in een ideale situatie.

Carmen: Dat is dus het petri-schaaltje waar die tumor inzit. Kijk, ik kan me voorstellen dat het heel belangrijk is om te weten hoe zo'n tumor groeit, hoe die zich ontwikkelt en welke knoppen er straks in het materiaal zitten die jullie aan en uit kunnen gaan zetten. Dat is natuurlijk geweldig als dat kan, daar hopen we met z'n allen op. Maar wat heeft het voor voordelen als we kijken naar nieuwe medicijnen in het kader van NEC, het verhaal van Margot zojuist, als zo'n tumor in zo'n petri-schaaltje groeit?

Gerlof: Nou, het heeft een groot voordeel, want je kan allerlei soorten en allerlei verschillende medicatie proberen op basis van wat je ziet in die ontwikkeling van die tumor. Je kan kijken van: wat gebeurt er nu in het DNA in die tumor waar je eventueel op kan gaan beïnvloeden. Waar kun je aan de knoppen gaan draaien. En op basis van wat je dan vindt, kun je gericht medicijnen uitproberen en kan je kijken of dat –die organoids of dat tumortje, dat je in dat schaalte hebt zitten- daarop reageert. Dat is een heel verschil met als je dat gaat onderzoeken op basis van wat je vermoedt in patiënten of in proefdieren. Want in proefdieren: tumoren groeien ook in proefdieren, maar een proefdier is geen mens. Dus hier boots je eigenlijk de tumor in de mens na in een petri-schaaltje, dus je kan het aan alle kanten goed bekijken. Je hebt menselijk materiaal dat je opnieuw laat groeien en wat je kunt beïnvloeden.

Carmen: En als ik het nou weer heel simpel probeer te zeggen: er zijn bijvoorbeeld op dit moment maar drie medicijnen die op Neuro-Endocriene Carcinomen, NEC, losgelaten worden. Stel er zijn medicijnen die ook voor borstkanker zouden werken of bij longkanker, of andere kankers, zou je dan in zo'n schaalte kunnen nagaan of die medicijnen, die nu niet voorgeschreven worden voor NEC, misschien iets zouden kunnen doen? Is dat de bedoeling ook?

Gerlof: Als het lukt om die tumoren zo te laten groeien dat het ook echt de tumoren zijn die zich in de mens ontwikkelen, dan kun je je voorstellen dat als je reden hebt om te veronderstellen dat dat zou gaan werken, dat je die medicijnen in die organoids gaat testen. En dat je gaat kijken, zonder dat je daarvoor in proefdieren hoeft te kijken zonder dat je in de mens hoeft te gaan kijken, omdat je het in een bakje hebt. Ja, dat is het voordeel van zulke organoids.

Carmen: Dat is eigenlijk waar we met z'n allen op hopen, dat op het moment dat er voor patiënten geen behandelingen zijn of in ieder geval behandelingen die niet voldoende doen, dat je de patiënt niet lastig hoeft te vallen, van: "Nou, gebruik maar deze pil. We doen maar wat." En de patiënt zou er slechter van kunnen worden...

Gerlof: Sterker nog, als je medicijnen gaat bestuderen in mensen, dan betekent het –daar heb je verschillende fases in- dat je in de mens gaat proberen of het werkt en dat kan ook slechte gevolgen hebben, omdat je dat niet weet. En nu hoop je, met die organoids, dat je dát –dat het slecht gaat uitwerken in mensen- zoveel mogelijk weet te beperken, omdat je weet wat het effect op de tumor is. En dat weet je niet als je die organoids niet hebt.

Carmen: Dus die trials die je normaal gesproken met proefdieren of met mensen doet, die eerste stappen doe je dan in de tumor die je in het schaalte hebt ontwikkeld. En dat zou ook een hele hoop minder belasting voor de patiënt betekenen op den duur. Dat is de gedachte, de belofte van de organoids?

Gerlof: Nou moeten we niet denken dat we er al zijn. Dit zijn de eerste stappen en in Nederland zijn we hier gelukkig heel ver in. Maar we moeten nu niet denken, van: “Het is allemaal al gelukt, we gaan dat nu helemaal doen”. Maar deze stappen, deze eerste stappen, zijn zeer belangrijk en daarom is dat onderzoek naar het ontwikkelen naar die organoids zo belangrijk, omdat we er vertrouwen in hebben dat dit wel de volgende stap is in de ontwikkeling van de kennis over het ontstaan en de groei van tumoren, maar ook de kennis over welke medicijnen je in moet zetten en wat het effect is van die medicijnen en dat je dat het beste kunt afstemmen op de individuele tumor van de individuele patiënt.

Carmen: Want dat zou ook nog kunnen? Dat Pietje anders reageert dan Marietje of Keesje? Dat het heel gepersonaliseerd is en dan zijn we pas eigenlijk bij het woord: personalized medicine. Want het is dus nog een hele lange weg te gaan...

Gerlof: Ja, het is nog een hele lange weg te gaan, dus we moeten ons niet rijk rekenen, maar dit zijn de heel belangrijke eerste stappen, die er heel goed uitzien, maar we moeten nog een hele lange weg gaan.

Margot: En belangrijk is dat we dat doen bij NET en bij NEC. En bij NEC is het in het kader van die studie en bij NET is het gewoon in principe bij alle patiënten die geopereerd worden. Dan vragen wij vooraf of ze mee willen doen om materiaal af te staan voor organoids.

Carmen: Oké, dus dat is dus heel belangrijk. En is jullie ervaring dat patiënten dat ook allemaal doen?

Margot: Over het algemeen is onze ervaring als ze geopereerd worden, dat het dan heel makkelijk is om een stukje weefsel af te staan. Als ze nog niet geopereerd worden en je moet er speciaal een biopsie voor doen, is er een stuk terughoudendheid. Maar het valt mij ontzettend op dat mensen heel graag mee willen doen. En het klinkt misschien heel gek dat ze mee willen doen, maar mensen hopen ook hiermee dat er vooruitgang geboekt gaat worden.

Carmen: Niet alleen voor henzelf, maar in het algemeen voor alle mensen met NET en NEC.

Margot: En zowel voor de NET als de NEC geldt dat.

Carmen: Het maakt me toch blij, omdat ik denk: “Het is toch een verschil met drie jaar geleden toen er nog weinig gebeurde op NEC-gebied.”

Gerlof: Het geeft zicht op vertrouwen in de toekomst. Maar we moeten voorzichtig zijn. Het is de toekomst.

Carmen: Het is een gunstig voorteken, laten we het zo zeggen. En vooral ook dat het lukt, het kweken in bakjes, want er is ook een moment geweest dat ik hoorde dat het bij long-NET even niet ging...

Margot: Twee, drie jaar geleden lukte het niet. We zijn zolang eigenlijk al bezig.

Gerlof: En het unieke is dat het ons nu in Nederland gelukt is om die organoids te ontwikkelen en dat ze ook groeien. Maar met name NET zijn best ingewikkeld om te laten groeien, want dat is toch heel iets anders dan andere tumoren, zoals bijvoorbeeld darmkanker of borstkanker. Dat zijn toch weer andere cellen die zich anders ontwikkelen. Nu is het uit NETs ook gelukt, maar nogmaals: de eerste stappen.

Carmen: op ENETS, het congres over Neuro-Endocriene Tumoren, werd dit onderzoek ook gepresenteerd, daar werden jullie ook genoemd als ziekenhuizen. Dat had mede te maken dat dat voor NET zo moeilijk was, omdat die tumoren trager groeien dan bijvoorbeeld...

Gerlof: Trager groeien, anders groeien en anders reageren op de verschillende stoffen die bij die voorlopercellen gestopt worden om te groeien. Zo'n NET reageert heel anders op stoffen. Waar bijvoorbeeld darmkanker heel goed op reageert, daar reageert de NET weer heel anders op. Het is heel lang zoeken om de juiste stoffen te vinden waardoor je die organoids in groei gaat krijgen.

Carmen: Zullen we dan nu overgaan naar de vragen die patiënten ons gesteld hebben of hun naasten? Of vragen die wij ook zelf als NET-groep hebben, omdat we die al heel vaak te horen hebben gekregen en daar willen we dan nu wel weer eens een antwoord op geven aan mensen.

Chemotherapie in pilvorm of intraveneus

We hebben het net over NEC gehad en er is wel een vraag, mede ook naar aanleiding van onderzoek wat ik jullie ook toegestuurd heb: sommige patiënten krijgen in het ziekenhuis intraveneus chemotherapie bij NEC, anderen krijgen pillen, is er een verschil? Werkt de ene manier beter dan de andere manier? Maar ook: wat bepaalt de keuze of je pillen krijgt of een vloeistof intraveneus in je lichaam?

Margot: Daarmee bedoel je hetzelfde medicijn, dus niet een ander medicijn, maar hetzelfde medicijn. In principe is allebei mogelijk. Ik ga ervan uit dat, omdat het een NEC is, het gaat om platinum en etoposide. Etoposide kan je als pilvorm geven en kan je als infuus geven, dus beide is mogelijk. Omdat we het heel vaak combineren met cisplatine ligt zo'n patiënt in het ziekenhuis en zo'n patiënt is vaak wat misselijk, heeft geen eetlust, of moet wat braken. Op het moment dat een patiënt in het ziekenhuis ligt, kunnen we de pil geven in een iets andere dosering dan de intraveneuze dosering, want het moet natuurlijk wel worden opgenomen in de maag, dus daardoor moet je hoger doseren. Maar als we het intraveneus geven, weten we zeker: het is binnengekomen en het kan er ook niet meer uit, want het zit in het lichaam. Ook al zou die patiënt daarna moeten braken, het middel zit in zijn bloedvat en kan gaan werken. En dat is bij pillen niet altijd mogelijk. En omdat ze toch in het ziekenhuis zijn, geven we het om die reden gewoon als infuus.

Carmen: En als het pillen zouden zijn, want daar zijn op dit moment ook veel om te doen: zorgverzekeraars koersen daar ook op aan, dat er zoveel mogelijk straks het liefst in pilvorm thuis gebruikt wordt, chemotherapie thuis gebruikt gaat worden. Zijn daar dan nog problemen of geldt dan hetzelfde?

Margot: Nee, in principe zijn daar geen problemen. Als we de pilvorm hebben getest en we weten zeker dat de dosering die getest is de werkzame dosering is en een goede spiegel geeft in het bloed, dan kan dat. Maar bij NEC doe je dat in combinatie met cisplatine, dus je zit vast aan die intraveneuze vorm en als je dan twee dagen in het ziekenhuis moet blijven, omdat je moet voorspoelen voor de cisplatine en naspoelen, kan je dus op dag 2 en op dag 3 het als intraveneuze injectie geven en kan je

daarna naar huis toe. Dat is de reden waarom vaak gekozen wordt voor een intraveneuze behandeling.

Deze vraag over chemotherapie in pilvorm of intraveneus was naar aanleiding [van deze studie](#)

Immunotherapie

Carmen: Dan gaan we naar een volgende vraag: tijdens ENETS hoorden wij een medicus zeggen dat immunotherapie meer effect heeft bij een snelgroeiende kankersoort als NEC dan bij een trager groeiende kankersoort zoals NET graad 1. Kun je uitleggen of dat zo is en wat het verschil dan is? Klopt dat een beetje?

Margot: Wat eigenlijk het belangrijkste is, is wanneer werkt immunotherapie? Dat is bij name bij tumoren die gevoelig zijn voor de immunotherapie. Dat betekent: dat zijn met name tumoren waarbij in de omgeving van die tumorcel heel veel cellen zitten die verantwoordelijk zijn voor die respons, die immuunrespons op de tumor.

Carmen: bedoel je met respons, dat de tumor reageert?

Margot: Wat ik daarmee bedoel te zeggen, is dat zo'n witte bloedcel, zo'n T-cel, die herkent zo'n tumorcel, die zit in de omgeving van zo'n tumorcel en die gaat daarop reageren. En als je veel van dat soort T-cellen rondom een tumor ziet, dan weten we dat juist die tumor meer gevoelig is voor immunotherapie. En wanneer een tumor veel mutaties heeft, dus wanneer er veel fouten zitten in het DNA, weten we ook dat die gevoelig is voor immunotherapie.

En wat we dus bij NET zien, is dat er heel weinig foutjes zitten in het DNA, dus de 'mutational load' -zoals wij dat noemen- is bij NET heel erg laag. Dat is de reden waarom we denken dat NET minder gevoelig zijn voor immunotherapie.

Wat we ook zien, als de patholoog in haar microscoop kijkt, is dat er rondom zo'n tumor heel weinig van die T-cellen zijn. En dat is de reden waarom je denkt dat die NET-tumoren niet zo gevoelig zullen zijn voor immunotherapie (in vergelijking met NEC).

Er loopt op dit moment een studie met immunotherapie bij zowel NET als NEC. Die geeft natuurlijk echt antwoord op de vraag. En als dan blijkt dat de Neuro-Endocriene Tumoren minder gevoelig zijn, dan wordt natuurlijk de tweede stap: hoe kunnen we die tumoren wel gevoelig krijgen?

Carmen: Hoe kunnen we ze wel gevoelig maken? Moet je iets toevoegen aan die immunotherapie zodat die T-cellen denken: Yes!

Margot: Ja, want als er een tumor kapot gaat, komen er eiwitten vrij en daar regeert je eigen immuunsysteem op. Dat zijn eiwitten die lichaamsvreemd zijn. Dan gaan witte bloedcellen zo'n eiwit aanvallen, oftewel die gaan zo'n tumor aanvallen. En dat wil je met immunotherapie: je wilt dat je eigen immuunsysteem zo'n tumorcel aanvalt en kapotmaakt.

Carmen: Met behulp van dat medicijn van buiten. Dus dan zeg je dan eigenlijk ook: "Bij NEC zijn er meer DNA foutjes te bekennen of zitten er meer T-cellen om de tumor waardoor die immunotherapie mogelijk beter zal gaan aanslaan?"

Margot: Ja.

Carmen: Dat is heel helder. Wij vonden het heel spannend inderdaad om te horen. Wanneer denk je dat we antwoord krijgen op die vraag of immunotherapie gaat aanslaan bij NET? En welke immunotherapie, want er zijn er natuurlijk meer?

Margot: Ik weet van één studie bij NET en bij NEC. Van die studie verwacht ik dat we volgende jaar al resultaten hebben. Dat is een fase 2 studie, dus je weet dan alleen maar of het een beetje zou kunnen werken. Daarna volgt natuurlijk een fase 3 studie: werkt het ook echt?

Carmen: Dan wordt het toegediend in mensen en dan weet je in ieder geval welke dosering je zou moeten toepassen?

Margot: Nou, dat is al gedaan in fase 1. En in fase 2 is nu gedaan waarbij bij ongeveer 100 patiënten met een NET, immunotherapie gegeven is. Daar wachten we nu op het antwoord. En als dan blijkt dat het percentage te laag is, dan ga je niet door met heel veel patiënten te behandelen, waarbij de ene het middel wel krijgt en de andere het middel niet krijgt.

Carmen: Hoopvol. Volgend jaar.

Margot: Volgend jaar de eerste resultaten van de fase 2. Verwacht ik. Ik denk dit jaar nog niet, maar misschien op het einde van het jaar op de ESMO.

Carmen: Wat gebeurt er in het buitenland? Zitten we daar even ver? Is het buitenland even ver of...

Margot: Deze studie die gedaan is, is een studie die niet alleen in Nederland gedaan is. Sterker nog, het is met name niet in Nederland gedaan. Het is een internationale studie.

Carmen: Dus mensen hoeven niet over de grens te gaan kijken, want daar gebeurt meer.

Margot: Nee, er is geen andere studie nu waar mensen over de grens voor hoeven te gaan.

Carmen: Is deze studie trouwens nog open? Worden er nog patiënten geïncludeerd?

Margot: Op dit moment is die studie tijdelijk gesloten, maar hij gaat weer open. En dat betekent dus dat mensen met een NEC in het maag-darmkanaal of de alveesklier er straks weer in kunnen. En er is een aparte groep met GEP-NET, dus de NET's in de maag-darmkanaal en alveesklier en een groep voor mensen met een long-NET.

Carmen: En als je nu een NET of een NEC in de baarmoeder hebt, val je er dan buiten? Of worden straks de medicijnen daar ook bij toepasbaar?

Margot: Dan val je uit deze studie. Dat mag niet. Het is echt heel duidelijk dat je aan bepaalde eisen moet voldoen.

Carmen: Maar stel dat het gaat werken, in het gunstigste geval, worden deze medicijnen –zoals we in het verleden gezien hebben- alleen maar voor deze groep voorgeschreven of worden de uitkomsten breder getrokken, zodat ook mensen met een NEC in de blaas, noem maar op...

Margot: Nee, ik vrees dat dat niet zal gaan gebeuren. Ik denk dat voor de indicatie waarmee het getest is, daar zal het uiteindelijk voor worden geregistreerd.

Carmen: Wat kunnen we doen hieraan?

Margot: Nou kijk, long-NEC (niet-zeldzaam) die veel vaker voorkomen en waar ik geen expertise in heb, misschien zijn ze daarin al veel verder. En daar kunnen we natuurlijk ook heel veel van leren en dan moet je in overleg met de industrie of het toch niet mag.

Meer uitleg over immunotherapie kun je zien in [deze films](#)

(Functionele) NET en de tandarts, wat is van belang?

Carmen: Een veel gestelde vraag aan de NET-groep, of onderling zie ik patiënten er ook over filosoferen in de besloten facebook groep, is: wat moet je nou tegen een tandarts zeggen als je NET hebt? Moet je de tandarts van te voren op de hoogte stellen? Heeft de NET invloed op hoe de tandartsbehandeling moet plaatsvinden?

Wat is van belang om te weten als je naar de tandarts moet en je hebt een NET of NEC?
Een veel gestelde vraag aan de NET-groep is: wat moet je nu tegen een tandarts zeggen als je een (functionele) NET hebt? Moet je de tandarts van te voren op de hoogte stellen? Heeft de NET invloed op hoe de tandartsbehandeling moet plaatsvinden?

Gerlof:

Dit is een heel belangrijke vraag. Want, als dokter adviseer je altijd aan de patiënt te vermelden als er sprake is van een functionele NET (een hormoonproducerende NET bijvoorbeeld als gevolg van een verhoogde serotoninespiegel in het bloed). Omdat die NET dat maakt, moet je altijd beducht zijn op crises; zoals een carcinoïdcrisis. En mensen met een NET kunnen soms in een carcinoïdcrisis komen als er medische ingrepen worden verricht zonder dat er de juiste voorzorgsmaatregelen zijn genomen. We waarschuwen er daarom altijd voor dat je daaraan moet denken en dat om die reden operaties het beste plaats kunnen vinden in een kenniscentrum omdat mensen anders tijdens de narcose in de problemen komen.

In het geval van de tandarts is het een ander verhaal.

Dan is er sprake van een ingreep aan een kies bijvoorbeeld, waarbij er op zijn hoogst een lokale verdoving gegeven wordt. Dan is het niet nodig om daar voorzorgsmaatregelen voor te treffen zoals extra somatostatine-analoog zoals octreotide. Want dat wordt gegeven bij algehele narcose aan mensen die geopereerd moeten worden.

Dus het is altijd belangrijk om je bewust te zijn van het hebben van een functionele NET. Het is niet slecht om aan de tandarts te vertellen dat je het hebt, maar het is niet nodig om hier voorzorgsmaatregelen voor te treffen.

Carmen:

Maar nu circuleerde laatst een verhaal dat ook te maken heeft met de soort verdoving die de tandarts geeft. En dat het nu juist wel of geen epinefrine moet zijn.

Gerlof:

Epinefrine is de Amerikaanse naam en adrenaline is Nederlands. Verschillende naam voor dezelfde stof.

Een tandarts geeft in zijn verdoving Lidocaine tegen de pijn en daarbij wordt er soms Adrenaline gegeven. Adrenaline zorgt dat de bloedvaatjes samenknijpen dus dan bloedt een wond minder hard. Maar in principe is het zo dat als je mensen via een infuus of bij een narcose zulke stoffen moet gaan geven die van invloed zijn op de bloedvaten, dan moet je er rekening mee houden, maar dat is bij algehele narcose.

Als een tandarts verdoving geeft dan blijft dat lokaal, dat blijft bij die kies en gaat verder niet het lichaam in. Anders zouden mensen dat ook bij zo'n verdoving merken doordat ze hartkloppingen gaan krijgen, of ze nu NET hebben of niet. Dat gebeurt niet want dat blijft op die plek. Daarom is het in principe -ik zeg in principe- want je bent altijd voorzichtig als dokter, is het niet nodig om voorzorgsmaatregelen te nemen.

Carmen:

Samenvattend: de anesthesie, de injectie die mensen krijgen vooraf om bv de pijn te voorkomen, is lokaal, en als die lokaal blijft, dan maakt het niet uit welke stoffen er in zitten of er nu wel of niet adrenaline in de anesthesie zit. Dan heeft het nl. geen invloed op de NET die functioneel is. In principe, hoge uitzonderingen daargelaten. Dit is wel handig om te weten voor jou als patiënt wat de tandarts inspuut, want mocht je later misschien wel klachten hebben, dat je dan weet waar het vandaan komt en dat je het kunt herleiden.

Gerlof:

Belangrijker dan dat is het niet, maar het is ALTIJD goed om te vertellen aan de tandarts, dat er sprake is van een NET omdat je zou kunnen gaan flushen (opvliegers bij carcinoidsyndroom). Dat gebeurt te pas en te onpas en daar moet een tandarts wel van op de hoogte zijn. Zodat hij in de gaten kan houden of hij het nog vertrouwt of niet. Dan kan hij altijd overleggen met de behandelaar in het centrum waar de patiënt onder behandeling is om zekerheid te hebben waar hij mee bezig is.

Belangrijk is wel, en dat geldt zowel voor huisartsen als tandartsen, zij zien maar weinig patiënten met NET. NET komt zo weinig voor, dat er hele carrières van tandartsen voorbij gaan, zonder dat ze een patiënt met een NET ooit gezien hebben. Onbekend maakt onbemind. Er wordt nog wel eens ingewikkeld gedaan over dingen die helemaal niet ingewikkeld hoeven te zijn. Dus mocht er twijfel zijn, dan kan de tandarts altijd overleggen met de behandelaar in een kenniscentrum.

Carmen:

Tip 1: Weet wat de tandarts je inspuut

Tip 2: de tandarts kan van tevoren overleggen met de behandelend arts in een kenniscentrum

Chemo-behandeling en tandartsbezoek bij NET en NEC

Margot:

Sommige NET-patiënten krijgen chemotherapie. En met name als ze een alveesklier-NET hebben geven we nog wel eens CapTem. Met name die Temozolomide kan een verlaging van je bloedplaatjes geven. Ongeveer vier weken na de start van die behandeling, weet je dat je bloedplaatjes wel weer goed zijn. Maar daarvoor kunnen ze heel laag zijn en kun je stollingsproblemen krijgen en hierdoor ernstige bloedingen krijgen van bv een kiesextractie. Het is dus ontzettend belangrijk dat je hier rekening mee houdt wanneer je chemotherapie krijgt.

Carmen:

Geldt dat dan ook voor andere chemotherapie of specifiek bij CapTem?

Margot:

CapTem is een combinatie van capacetabine en temozolomide en met name temozolomide geeft die verlaging van de bloedplaatjes. Maar mensen met een NEC die cisplatine en etoposide krijgen kunnen ook heel laag in hun bloedplaatjes komen, maar ook in hun witte bloedcellen met het risico

op infecties. Dus voor die mensen is het wel belangrijk om precies te bepalen wanneer ze naar de tandarts gaan en een ingreep laten doen. Dus, kun je het uitstellen tot het moment dat je zeker weet dat het bloed goed is.

Carmen:

Tip 3: Als mensen chemotherapie gebruiken (bij NEC en NET) is het van belang om het tijdstip juist te bepalen. En dat moet als de bloedplaatjes goed zijn en de witte bloedcellen ook op een bepaald niveau zijn. Vooral dan is het voor patiënten belangrijk om met jullie contact op te nemen, met de verpleegkundig specialist, met de vraag wanneer een ingreep kan worden gedaan.

Carmen:

Wat nu als er heel noodzakelijk iets aan die tanden of kiezen moet gebeuren, want die worden soms ook aangetast door de behandeling.

Margot:

dan is het heel belangrijk te checken of een patiënt laag zit in de bloedplaatjes. Als de bloedplaatjes onder een bepaalde grens zijn en die kiesextractie (trekken van de kies) is nodig, dan moet dat in een ziekenhuis gebeuren. Dan kan een transfusie worden gegeven van bloedplaatjes waarna de kiesextractie kan plaatsvinden.

Carmen:

Er kan dus wel degelijk iets gebeuren, maar dan in het ziekenhuis met alle bij-behandeling die dan nodig is.

Margot:

Dan is de behandeling van de tandarts niet de reden waarom het in het ziekenhuis moet gebeuren. Maar als de witte bloedcellen heel laag zijn, kun je iemand rondom zo'n ingreep antibioticum profylaxe geven. Dus antibioticum geven om te voorkomen dat ze een infectie krijgen daarna. Er zitten nl. heel veel bacteriën in je mond.

Margot:

Tip 4: Nog een tip, PRRT is radioactief. Daar is stralingshygiëne genoodzaakt. Doe geen tandarts behandeling vlak na PRRT-behandeling. Dan ben je radioactief en dat is ook niet goed voor de tandarts.

Gerlof:

Als je lang in de tandartsstoel zit, en de tandarts zit dicht naast je, dan zou je de tandarts bestralen vanuit de PRRT die is toegediend.

Carmen

Stralingshygiëne is nodig omdat bij PRRT inwendige bestraling wordt toegepast. We weten ook dat de patiënten twee dagen in een 'bunker' / veilige ruimte verblijven waar andere patiënten en artsen/verpleegkundigen zo min mogelijk komen. Het gaat om één nachtje/ twee dagen. Die patiënten gaan naar huis en krijgen altijd voorschriften mee.

Carmen:

hoe lang mogen patiënten dan bijvoorbeeld niet met kinderen knuffelen of met de partner in hetzelfde bed liggen?

Margot:

ongeveer twee à drie weken. Hoe jonger de omgeving, het kind, hoe langer het uitgesteld moet worden voordat je intiem contact hebt met bijvoorbeeld knuffelen en op schoot nemen. En partners met elkaar in één bed.

Het is dus ook belangrijk om een paar weken te wachten met je tandartsbehandeling en als er echt iets moet gebeuren te overleggen met een kenniscentrum.

Gebruik van antidepressiva bij NET (vooral SSRI's)

Carmen:

Als mensen met NET klachten hebben, zoals depressiviteit of angststoornissen, dan worden daar over het algemeen medicijnen voor gegeven, naast gesprekstherapie. Prozac wordt vaak voorgeschreven in Nederland. Ooit was er een bericht, dat dat niet mocht bij NET. Hoe staat het er inmiddels voor? Mogen mensen met NET wel of geen Prozac krijgen als ze depressief zijn of angststoornissen hebben, of moet je dan inzetten op een heel ander medicijn?

Gerlof:

Mensen vragen ook; mag ik een SSRI gebruiken?

SSRI is de groepsnaam van Prozac; dat staat voor Selective Serotonine Reuptake Inhibitor. Dat betekent dat Serotonine minder heropgenomen wordt. Bij een functionele NET is er sprake van een verhoogde Serotonine productie. Dus dat heeft wel met elkaar te maken. We meten Serotonine in de bloedplaatjes als maat voor de hoeveelheid Serotonine die gemaakt wordt door een tumor. Als wij de Serotonine in de bloedplaatjes meten bij mensen die een SSRI als Prozac gebruiken, is dat laag. Dus dat heeft er invloed op.

En er wordt heel veel over gediscussieerd dat het niet zou kunnen, zeker n.a.v. een oudere studie dat het niet zou kunnen. Er is een controverse over. De een zegt wel de ander niet. De een houdt vast aan een oudere studie en de ander zegt er nog nooit problemen van gezien te hebben.

Mijn eigen ervaring is, dat ik er nog nooit problemen van heb gezien.

Twee recente studies laten ook zien, dat het effect minimaal is, dus dat er eigenlijk geen reden zou zijn om mensen, bij wie je een neuro-endocriene tumor vaststelt, om de Prozac bv te stoppen. Uit de studies blijkt, dat de mensen niet méér klachten hebben of dat het invloed zou hebben op de NET. Vanwege die controverse ga je als dokter vaak wel aan de veilige kant zitten.

Dus of ik iemand zou starten met zo'n medicijn als je een alternatief hebt dat is een tweede. Maar als er geen alternatief is, vind ik dat je iemand dat middel niet moet onthouden. Want Prozac wordt veel voorgeschreven en als het voor de juiste indicatie wordt voorgeschreven, zijn mensen er wel ongelooflijk mee geholpen.

Als je namelijk een vitale depressie hebt, of depressieve verschijnselen die goed reageren op medicatie, en zeker als het de SSRI is waar het goed op reageert, is het wel heel jammer als je dat middel onthouden wordt, terwijl er eigenlijk vanuit de literatuur onvoldoende reden is om dat te doen, omdat je aan de veilige kant wilt zitten vanwege een oude studie. Dat is altijd het dilemma waar je in goed overleg met de patiënt en met de psychiater als behandelaar over eens moet zijn.

Carmen:

Betekent het dan eigenlijk dat we iets minder voorzichtig hoeven zijn en iets makkelijker kunnen overgaan naar het voorschrijven van die SSRI's, zoals Prozac?

Gerlof:

Ja

Carmen:

Moeten artsen, psychiaters die het middel voorschrijven, en patiënten voor wie het geldt, nog ergens op letten? Zijn er signalen die reden geven om te denken dat de Prozac het niet goed doet? Of vervangen zou moeten worden door een ander middel?

Gerlof:

Als bij iemand die een functionele NET heeft (een serotonine producerende NET met flushes en klachten) die goed onder controle zijn met de medicatie die gegeven wordt en die SSRI gaat gebruiken, de klachten verergeren, dat zou kunnen. Dan is er wel reden om te veronderstellen dat het daarmee te maken heeft. Dus dat zou een reden kunnen zijn om er dan mee te stoppen. Maar dat komt maar heel weinig voor.

Carmen:

Stel, je krijgt als patiënt Prozac, je bent aan depressieve kant; werkt het dan ook niet als een placebo. Dus dat als je bang bent dat de klachten verergeren door het pilletje, je extra risico loopt om klachten te ontwikkelen als extra flushes?

Gerlof:

Dat zou wel kunnen maar flushes op basis van dat je verwacht dat je dat zou kunnen krijgen, dat verwacht ik niet. Want die flushes zijn echt een autonoom proces. Dat verzin je niet als patiënt. Dus dat gebeurt omdat die tumor Serotonine en vasoactieve stoffen, dat zijn stoffen die van invloed zijn op de bloedvaten, vrij zet en losmaakt. Dat die in de circulatie komen, in de bloedbaan en dan krijg je die klachten. En dit zijn geen zaken die mensen zich inbeelden of erger worden door de angst dat het erger zou kunnen worden.

Als dit gezegd wordt, dan zou ik me daartegen verzetten.

Carmen:

De angst van patiënten is, dat psychiaters zeggen dat je het inbeeldt. Maar het is dus duidelijk, dat er een hele kleine kans is dat de patiënt reacties krijgt die kunnen toenemen. Dat zijn extra flushes en diarree, dus alles dat bij het Carcinoïdsyndroom al speelt, kan dan verergeren.

Gerlof:

Mensen moeten zich echt verzekerd voelen dat ze het zich niet inbeelden en verzinnen. Dat is er en dat is serieus.

Margot:

Het meest recente onderzoek uit 2017. Daar is bij 52 patiënten gekeken naar hun klachten na het gebruiken van SSRI. Bij minder dan 10% namen de klachten toe. Dus dat steunt.

Carmen:

Dus het is goed om dat te rapporteren aan je behandelaar. En dan te zoeken naar een mogelijk ander medicijn want de depressiviteit moet natuurlijk goed behandeld worden.

Margot:

Gelukkig zijn er nog genoeg alternatieven.

Werkt Sunitinib bij NEC

Carmen:

Werkt Sunitinib bij NEC? Het wordt voorgeschreven in een beperkt aantal situaties waarin mensen NET hebben. Maar bij NEC hadden we dat nog nooit gehoord. Heeft dat zin?

Margot:

Sunitinib kan werken bij patiënten met een alveolair-NEC. Daar is voldoende literatuur over en daar is het ook voor geregistreerd in Nederland.

Voor NEC is dit niet het geval. Het is echt alleen in studieverband wanneer we dit zouden voorschrijven.

Wat we weten is, dat er [een kleine fase 2-studie is gedaan met 20 patiënten met een NEC](#), en als ik de studie goed lees zijn het eigenlijk maar 13 patiënten, want er zaten maar 13 patiënten in, waarbij de delingsactiviteit in die tumor meer was dan 50. We hebben recentelijk dat juist veranderd. Dat wanneer de deling lager is dan rond de 20/30, dan spreken we niet van een echte NEC (slecht gedifferentieerde NEC) maar van een graad 3-NET.

Dus als ik naar die 20 patiënten kijk zullen er ook wat NET patiënten tussen zitten die we nu goed gedifferentieerde graad 3-NET zouden noemen. 20 Patiënten hebben Sunitinib gehad en het werkte voor 40 dagen. Dus dat is ongeveer een maand. Met deze getallen zou ik het nooit voorschrijven. Dus dat betekent; wil je dit uitzoeken in NEC-patiënten dan moet je dit in studieverband doen.

Carmen:

Dus eigenlijk zeg je: 40 dagen effectief betekent dat iemand zonder nieuwe tumoren, dan er al geconstateerd waren, overleefde en daarna begonnen de tumoren gewoon weer te groeien?

Margot:

Gemiddeld was dit na 42 dagen het geval in die kleine groep van 20 patiënten waarin er in ieder geval 13 NEC waren en waarvan er 7 misschien een NET graad 3 nu genoemd zouden worden omdat we dat veranderd hebben afgelopen jaar. Maar dat weet ik niet want dat staat niet goed uitgeschreven in dat stuk.

Carmen:

Conclusie: Sunitinib zou je als oncoloog niet voorschrijven voor mensen met NEC zonder dat het in studieverband wordt gegeven omdat tot nu toe geen reden is om aan te nemen dat het werkt, terwijl Sunitinib wel heel veel bijwerkingen kan geven bij elke patiënt (NET/NEC).

Margot:

Net als chemotherapie heeft Sunitinib ook bijwerkingen. Zeker meer bijwerkingen dan wanneer je geen behandeling geeft.

Carmen:

dus dat moet ook nog een keus zijn bij patiënten: is het me dat waard?

Margot:

wij mogen het niet voorschrijven bij een NEC. Daar is het niet voor geregistreerd dus je mag het alleen maar doen in studieverband.

Carmen:

en dan lijkt het op het eerste gezicht bij het eerste onderzoek geen aanrader. Er is geen grote winst behaald, dat de tumoren maanden of jaren stilstonden. Ze stonden slechts 42 dagen stil gemiddeld. Gemiddeld of mediaan?

Margot:
Mediaan

Wat is het verschil tussen mediaan en gemiddeld?

Gerlof:

Dat is een hele interessante vraag. Niet alle dokters die artikelen schrijven weten dat verschil. Dus die gebruiken de ene keer "mediaan" en de andere keer "gemiddeld". Dit is een methodologische vraag.

Mediaan: je hebt een groep van 100 mensen en dan ga je kijken wat de uitkomsten zijn bij die mensen en dan ga je tellen. Je zet mensen van laag naar hoog achter elkaar en dan ga je tellen naar de helft. Als het 100 mensen zijn, kijk je naar 50.

Bij de 50e patiënt ga je kijken wat de uitkomst is van laag naar hoog en dat is de mediane uitslag.

Gemiddeld is dat je van de 100 patiënten alles bij elkaar op gaat tellen en deelt door 100 en kijk je wat het gemiddelde is.

Wanneer gebruik je mediaan: op het moment dat er bv méér mensen een lage uitslag hebben (dat ze goed reageren) of meer mensen een hoge uitslag hebben (dus dat ze niet goed reageren).

Een gemiddelde kan je berekenen op het moment dat zo om en nabij de 50% een uitslag hebben die gemiddeld is, en daar omheen wordt het minder. Minder mensen die een lage uitslag hebben en minder mensen die een hoge uitslag hebben. Dus het heeft te maken met de verdeling van de uitslagen in de onderzochte groep.

Carmen:

Sommige mensen doen 3 weken over de diagnose en sommige 10 jaar. Dan zie je ook dat berekend wordt op mediaan. Dat betekent dat die mensen die er 10 jaar over doen afvallen want dat zijn de excessen. Maar ook die mensen die er maar 3 weken of 3 dagen over doen. Dat zijn ook de excessen. En dan gaan jullie dus ook zitten op die 100 mensen die een late diagnose hadden en dan kijken jullie ook naar de middelste.

Gerlof:

Dat hangt er niet vanaf of dat heel lang is, het verschil tussen kort en lang. Want als het zo is, dat je als je gaat kijken als je bij 100 mensen de diagnose bekijkt en het is bij 50% van de mensen 5 jaar, bij 25% van de mensen is dat 2,5 jaar en bij 25% is dat 7,5 jaar. Of terwijl bij de grootste groep is het 5 jaar dan kun je de gemiddelden berekenen. Dan is de gemiddelde duur tot diagnose tot 5 jaar.

Als het nu zo is, dat er van de 100 mensen bij 80 mensen het in 2 jaar is en bij 20 mensen in 10 jaar is, wat logischer zou zijn, dan ga je de mediaan doen. Dan ga je tellen; de mediane duur van diagnose was 2 jaar. Dan zie je al, terwijl je dezelfde getallen hebt, is mediaan 2 jaar en gemiddeld is dan hoger, is 5 jaar. Dus dat maakt het verschil tussen mediaan en gemiddeld.

Soms is het goochelen met getallen. Je moet altijd duidelijk zijn waarom je mediaan doet of dat je rekent met gemiddelden.

Carmen:

belangrijker is om te weten voor patiënten dat bij mediaan de uitersten er af vallen.

Gerlof:

en dat is ook de reden dat als iemand het heeft over mediaan, dat je altijd moet vragen wat de range is; waar zitten ze tussen (3 weken en 10 jaar). Dat moet erbij gerapporteerd worden en anders moet je erom vragen.

Carmen;

Veel mensen zitten op dit moment zelf studies te lezen en wat ik wel eens terug hoor van patiënten dat ze mediaan en gemiddeld door elkaar halen.

Gerlof:

Het zijn twee verschillende termen. In het geval dat je een gemiddelde KAN berekenen is het vaak ongeveer hetzelfde als mediaan. Als dit niet hetzelfde is, dan moet je mediaan rapporteren. Dat is zuiverder.

films over wat 'mediaan' betekent en hoe je het berekent

https://www.youtube.com/watch?v=cHlhVs0d_ds

<https://www.youtube.com/watch?v=-A7Oveo3TZI>

Wat is een MANEC? Er wordt gesuggereerd dat het een NET of een NEC is.

Margot:

Allereerst is het geen NET.

Het is een Mixed Adeno Neuro Endocrine Carcinoma. Dat betekent dat het een combinatie is van een adenocarcinoom, een tumor die buizen maakt en een neuro-endocrine carcinoom, een tumor waarbij de synaptofysine op de tumor voorkomt. Net als bij een NET komt dat ook voor bij de NEC. Alleen bij de NEC weten we dat het een slecht gedifferentieerde tumor is met heel veel celdelingen. Dus als op zo'n tumor onder de microscoop zowel die buisvormenstructuur voorkomt als die neuro-endocrine structuur, dan noemen we het een MANEC. Er moet in ieder geval 30% van die beide componenten aanwezig zijn.

Over het algemeen is het zo dat het adenocarcinoom een grotere component is. En de gedachte is dat de voorloper-cel van die NEC en van de adenocarcinoom dezelfde is. In de ontwikkeling van die tumor zie je dan dat de ene zich toch meer ontwikkelt tot een NEC en de ander meer tot een adenocarcinoom.

Sommigen worden helemaal adenocarcinoom en sommigen worden dan MANEC.

Het is wel belangrijk om te weten, want over het algemeen behandelen we zo'n MANEC als een adenocarcinoom naar het orgaan waar het voorkomt. Dus komt het voor in de borst, dan behandelen we het als borstkanker, komt het voor in de darm dan behandelen we het als darmkanker.

Maar als we zien dat de NEC-component de overhand heeft in het tumorpreparaat en dat het bv 70% NEC is en maar 30% Adenocarcinoom, dan zijn we heel erg geneigd om het te behandelen als een NEC omdat dat grootste gedeelte van de tumor bepaald wordt door die slechtgedifferentieerde snel delende tumorsoort. En die moet je aanpakken als een echte NEC.

Carmen:

het heeft dus te maken met de aantallen die je ziet onder de microscoop.

Margot:

recent was er een patiënt die was verwezen omdat er in het tumorpreparaat een NEC zat maar daarvoor een Adenocarcinoom. Die patiënt had een slokdarmtumor, die krijgt van tevoren een scopie. Er wordt in de slokdarm gekeken. Er wordt een hapje genomen van die tumor, niet de hele tumor wordt weg-gehaald, slechts een fractie van die tumor wordt bekeken. Wat wordt onder de microscoop gezien; adenocarcinoom. Die patiënt wordt behandeld als een adenocarcinoom. Die krijgt chemotherapie met bestraling en die wordt geopereerd.

Maar bij de operatie blijkt dat er alleen maar NEC zit. Het was natuurlijk een MANEC. Alleen er wordt gehapt in het adeno-component, en dat verdwijnt als sneeuw voor de zon met de behandeling. Vervolgens blijft de NEC-component over.

Carmen: Want die NEC reageert niet op de behandeling voor de Adenocarcinoom.

Margot: Minder goed

Carmen: Zo'n tumor is een ronde bal. Je hapt in die bal alsof het een bitterbal is, en je haalt er een stukje weefsel uit en dat kan net adenocarcinoom zijn. Als je op een ander stukje had gehapt, dan had je meer NEC gehad?

Margot: dat zou kunnen, maar achteraf hebben we dat stukje opnieuw bekeken, hebben we die kleuringen gedaan en dan zie je dat 10% van die tumor toch al NEC was. Dat is natuurlijk heel weinig.

Carmen: Zou je dan zeggen, dat als het preparaat goed was bekeken, ook met het idee dat het een NEC zou kunnen zijn, had je dan nog een extra biopt moeten nemen voor de zekerheid óf je nu te maken had met een adenocarcinoom of een NEC?

Margot: nee, want op het moment dat wij dat biopt opnieuw bekeken, zagen we dat maar 10% een NEC was en je behandelt het dan toch als een adenocarcinoom. En dat dan het adeno-component beter reageert is wel heel logisch dat dan het NEC component iets minder reageert en dat blijft dan over.

Carmen: in mijn hoofd werkt het anders. Stel je voor dat je nu op een ander plekje in die bitterbal een hapje had genomen, had je dan misschien meer NEC gehad en had je dan behandeld op NEC?

Margot:

Theoretisch had dat gekund. Als je biopteert (een hapje neemt uit een stukje tumor) waar alleen maar NEC voorkomt, had je het inderdaad behandeld als een NEC. Alleen in dit geval was het maar 10% NEC en dan behandel je als een adenocarcinoom. In het andere geval had je in het NEC-component gebiopteerd en dan had je het behandeld als een NEC. Een iets ander bestralingschema een iets ander chemotherapeutisch schema.

Dat risico loop je theoretisch altijd. Het is onmogelijk om altijd te denken dat het gewone adenocarcinoom altijd een MANEC is. Dus dit zijn wel uitzonderingen.

Wat zijn de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van NET en wat valt er de komende jaren te verwachten en dan met name ook op het gebied van PRRT. Dit is al een langer bestaande therapie in Nederland. Zijn daar ontwikkelingen op te verwachten?

Gerlof:

voor wat betreft de PRRT zijn er een aantal nieuwe ontwikkelingen. De huidige PRRT is als behandeling pas net geregistreerd. We hopen dat de vergoeding daar nu ook van rond gaat komen. Dat is op dit moment nog niet het geval. Dus voordat er met andere radioactieve farmaca met een andere vorm van straling gewerkt gaat worden, is de vraag of dat heel snel gaat gebeuren.

Als je kijkt naar de huidige PRRT dan wordt dat via het bloedvat gegeven en dan gaat het door het hele lichaam heen en komt het vervolgens in de lever terecht.

Bij een nieuwe studie die gaat lopen in ons centrum, gaat gekeken worden of het beter werkt als PRRT toegediend wordt via de slagader (waarbij het infuus via de lies naar de lever wordt gebracht). En dat betekent dat de PRRT die toegediend wordt als eerste in de lever terecht komt. Dan worden de aanwezige levermetastases direct behandeld en vervolgens komt de PRRT dan in de rest van het lichaam terecht. Dat is het verschil tussen PRRT toegediend via een ader t.o.v. PRRT toegediend via een slagader zodat het direct in de lever terecht komt.

Carmen:

Normaal wordt het in de huidplooi van de arm gegeven met een infuus (de omgekeerde elleboog ☺). Dan hebben we het over Lutetium en Yttrium en met name Lutetium Octreotate.

Als je nu kijkt naar die nieuwe studie die er gaat lopen, wordt de PRRT met een katheter via de slagader in de lies naar de lever gebracht. Dan gaat de stof direct naar de lever, de slang inbrengen via de lies is de kortste weg naar de lever. Maar waarom dan de lever en waarom niet van bovenaf beginnen?

Gerlof:

Het idee erachter is, dat de levermetastases de patiënt het meest bedreigen. En de levermetastases en vooral groeiende levermetastases vaak DE reden zijn om te behandelen met PRRT en er zijn ook overige metastases, vaak, als je kiest voor PRRT. Want anders zou je ook alleen de levermetastase kunnen behandelen. Wat we met de nieuwe studie gaan proberen, of het zo is, dat als je de hoogste dosis uitdeelt aan de levermetastase en vervolgens ook de rest van de metastases behandelt, heb je dan niet een veel effectievere behandeling. Dan wanneer je in tweede instantie de lever behandelt, als het hele lichaam ook die radioactiviteit heeft gehad. Je wil het liefste dat die levermetastases een hoge dosis krijgen omdat je dan de hardste klap kunt uitdelen aan de metastases aan de lever want die zijn vaak het meest bedreigend.

Carmen:

de katheter wordt in de lies ingebracht en helemaal naar de lever gebracht en daar wordt het pas ingespoten.

Margot:

Inderdaad direct in de lever maar het toediensysteem wordt via de slagader in de lies ingebracht.

Carmen:

Stel dat je nu m.n. uitzaaiingen hebt in de pancreas (alvleesklier) of in de maag of longen? Waarom breng je die PRRT niet als eerste naar het orgaan waar die tumor primair is gegroeid?

Gerlof:

Je wilt eigenlijk de meest bedreigende tumor de grootste klappen uitdelen. Maar de doorbloeding in het lichaam is zo, dat uitzaaiingen eigenlijk altijd goed doorbloed zijn. Dus dat komt daar heel snel.

De bloedvoorziening in de lever is heel anders. Dat gaat via twee verschillende systemen en de bloedvoorziening van de uitzaaiingen is afkomstig uit de slagaders.

Voordat je daar de radioactiviteit hebt duurt langer door de manier waarop de doorbloeding van de lever in het lichaam geregeld is. Dat is een dubbel systeem.

Dat is de reden dat je voor de lever daar wel voor kiest. Voor andere metastases is dat niet nodig omdat die doorbloeding zo goed is, dat die radioactiviteit daar vanzelf terecht komt.

En ten tweede is het zo, dat je het er wel moet zien te krijgen. Het is niet altijd mogelijk om het op de juiste plek te krijgen en je kan niet elke plek in het lichaam goed bereiken met een katheter. Als het veel beter zou zijn, ga je dat wel doen. Maar het is technisch een hele ingewikkelde aangelegenheid om het op precies de plek in de alvleesklier of longen te krijgen, terwijl je weet dat het met een normale bloedvoorziening ook heel goed daar terechtkomt.

Carmen:

je zou onnodige risico's inbouwen als je direct naar andere organen toegaat. In dit geval de longen of alvleesklier, door daar in te gaan prikken om die PRRT daar te krijgen (de Lutetium).

Gerlof:

De studie gaat starten zo gauw het bekend is. Er zijn nog een aantal zaken die daarvoor georganiseerd moeten worden en de toestemming van m.n. de medisch-ethische commissie. De studie gaat lopen in drie ziekenhuizen; het Erasmus MC, het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis en in het UMC Utrecht. De studie wordt gecoördineerd vanuit het UMC Utrecht.

Andere toepassingen van PRRT

Margot: ze zijn wel bezig met nieuwere soorten PRRT-medicijnen. Dus de lutetium octeotrate is een agonist, die op die antenne gaat zitten en niet tegenwerkt. Er is een nieuw middel, dat een antagonist is, dat op de antenne gaat zitten maar dat niet meewerkt maar tegenwerkt. Daar zijn cellijnen en muismodellen al gedaan en die tonen een veel hogere tumorbestralingsdosis en een betere groeivertraging. Dat is in preklinisch onderzoek gedaan en daar gaan fase-1 studies van starten.

Carmen: zijn dat alfastralen of de bèta stralen?

Margot:

het is nog wel dezelfde straling maar het middel is anders.

Dus we geven nu Lutetium octeotrate en dan geven ze ¹⁷⁷lutetium dota jr 11. Dat ligt nog in het experimentele vak. Maar die voorstudies zijn veel belovend en daar gaat zeker in de toekomst meer mee gebeuren.

Want als de binding met die antenne nog beter is, en die straling nog meer zijn werking kan doen waardoor er minder straling naar de gezonde weefsels gaat, win je daar heel veel mee.

Wat je daar ook mee wint is dat mensen die op de scan, waarbij je die antennes kunt afbeelden door gallium DOTA PET scan, die een veel lagere expressie vertonen (die hebben minder antennes) dat die met zo'n sterkere binding ook behandeld kunnen worden.

Carmen:

de beperking van mogelijkheden op dit moment is dat alleen mensen behandeld worden bij wie die receptoren ook echt aanwezig zijn, zodat die PRRT door het lichaam vervoerd kan worden naar de juiste plekken om zijn straling daar af te geven. Dat het blijft plakken op de receptoren totdat het op de plekken is waar die tumoren aanwezig zijn. Bij sommige patiënten is dat niet het geval...soms omdat die tumor er al heel lang zit?

Margot:

de gedachte is dat daar ook minder antennes/receptoren op die tumor zitten. Soms is de scan dan een heel klein beetje positief. Dan doe je de behandeling niet omdat je ervan uit gaat dat je teveel bijwerkingen gaat krijgen terwijl het middel niet werkt.

Gerlof:

Als de lutetium octeotrate niet goed plakt, dan plakt het in de tumor hetzelfde als in de rest van het lichaam. Dan wordt de schade voor het lichaam zo groot, dat je het hele lichaam gaat bestralen. Als het heel goed plakt, dan gaat het alleen op die tumor zitten en dan kan het zijn lokale werking doen, alleen op de plek van de tumor. Dus dat is de reden dat je kijkt naar hoe goed het middel plakt.

Als het goed plakt kan je het geven en als het niet goed plakt moet je het niet doen, dan is het slecht voor de patiënt.

Carmen:

dan zijn de bijwerkingen dus groter dan de voordelen van de behandeling.

De laatste vraag:

Hebben NET of NEC patiënten mogelijk iets aan Proton bestraling? Een nieuwe vorm van bestraling.

Margot:

op dit moment hebben we normale radiotherapie, dat is bestraling met fotonen (elektromagnetische energiegolven) en bij protonen bestraal je met positief geladen deeltjes. Dit kan nauwkeuriger en daardoor is de gedachte dat protonen bestraling minder slecht is voor gezond weefsel. Maar daar is nog heel veel onderzoek in te doen.

Belangrijk is te weten welke mensen baat hebben bij zo'n protonbestraling?

Dat zijn met name kinderen met kanker of volwassenen met tumoren waarbij de uitwendige bestraling heel moeilijk komt en veel schade geeft aan de gezonde weefsels in de omgeving. En dat zijn vooral de tumoren in de schedelbasis en in het oog. En daarvan weten we dat Protonbestraling winst geeft op uitwendige bestraling.

Maar voor alle andere tumoren moet dat nog uitgezocht worden. Mogelijk werkt het ook bij borstkanker, slokdarmkanker en longkanker. Maar nogmaals, daar is nog echt onderzoek voor nodig en dit is ook wel een goede vraag om aan het UMC Groningen te stellen (in de volgende podcast) omdat zij een Protonen centrum zijn.

Carmen: Dan stellen we volgende keer in de podcast die we, op 13 juli gaan opnemen in het UMCG deze vraag opnieuw en dan wordt die misschien nog concreter behandeld. Op dit moment lijkt het er dus op dat het voor NET en NEC, die gewoon in het lichaam zitten, en niet in het hoofd, dat er geen voordelen te behalen zijn.

Margot: Bij patiënten met een NET tumor bestraal je niet, alleen als er uitzaaiingen in het ruggenwervel zitten en bij pijnlijke botmetastasen. Daar zie ik niet heel snel veel voordeel van Protonbestraling. Maar nogmaals, studies moeten gaan aantonen dat het echt ook beter is. Als je een techniek hebt die goed werkt, en je wilt een nieuwe techniek invoeren, dan wil je weten dat die techniek beter is of misschien net zo goed, maar minder bijwerkingen geeft. Maar daar zit ook een kostenplaatje aan. Dit is een goede vraag om in het UMC Groningen te stellen bij de volgende podcast.

Carmen: ik kan me voorstellen dat patiënten het willen weten. Maar sommige nieuwe behandelmethoden komen dan zo in het nieuws dat patiënten gaan denken dat dit misschien juist een therapie voor hun kan zijn. Zo moeten we voortdurend uitleggen dat er natuurlijk heel veel soorten kanker zijn en dat het voor de ene kanker heel effectief kan zijn en voor de andere kanker helemaal geen zin heeft. Of iets ertussen.

Ontzettend bedankt allebei!