

## University of Groningen

### The web around patients with neuroendocrine tumors

Bouma, Grytsje

DOI:  
[10.33612/diss.98868349](https://doi.org/10.33612/diss.98868349)

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

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

*Publication date:*  
2019

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

*Citation for published version (APA):*  
Bouma, G. (2019). *The web around patients with neuroendocrine tumors: novel ways to inform, support and treat*. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.98868349>

#### Copyright

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

#### Take-down policy

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

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



CHAPTER 9

## **Nederlandse samenvatting (Dutch summary)**

---



## Nederlandse samenvatting

Neuro-endocriene tumoren (NET) bestaan uit een zeldzame en heterogene groep tumoren. De meeste NET ontstaan vanuit enterochromafiene cellen in de gastro-enteropancreatische tractus of in het bronchopulmonaire systeem. NET kunnen verscheidene biogene amines en polypeptide hormonen produceren, die kunnen leiden tot verschillende symptomen. Patiënten met een serotonine producerende NET kunnen last hebben van het carcinoïdsyndroom, dat gekenmerkt wordt door flushes (opvliegers), diarree, astmatische symptomen en carcinoïd hartzieke. Patiënten met een NET kunnen alleen worden genezen als het mogelijk is de tumor geheel te verwijderen. Wanneer er geen genezing mogelijk is, bestaat de behandeling vaak uit langdurige toediening van langwerkende somatostatine-analogen om de ziekteprogressie tegen te gaan en de symptomen te bestrijden. Meestal hebben patiënten met een uitgezaaide laaggradige NET, een graad 1 of 2 volgens de World Health Organisation 2017 classificatie, een relatief indolent beloop met een 5-jaars overleving van ongeveer 55%. Daarom kunnen patiënten langdurig meerdere symptomen hebben. Dit kan komen door de locatie of massa van de tumor, of door het vrijkomen van bioactieve stoffen vanuit de tumor. Daarnaast kunnen patiënten ook last hebben van bijwerkingen van de behandeling. Patiënten met een NET ervaren een slechtere kwaliteit van leven (KvL) dan gezonde mensen. Als patiënten met kanker goed geïnformeerd worden over hun ziekte zijn ze over het algemeen minder angstig en depressief en ervaren zij een betere KvL. Bovendien nemen goed geïnformeerde patiënten meer deel aan de besluitvorming, hebben ze een grotere tevredenheid over de zorg, ervaren ze minder lasten/problemen (distress) en verbetert hun 'gevoel van controle'. Daarom is het zinvol om de beste methode te ontwikkelen om patiënten met een NET te informeren en ondersteunen. Verder is het belangrijk dat er voor patiënten met een NET nieuwe behandelingen ontwikkeld worden.

Het doel van dit proefschrift was om nieuwe methodes te onderzoeken om patiënten met NET te informeren, ondersteunen en behandelen.

**Hoofdstuk 1** is de algemene introductie en geeft een uiteenzetting van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** wordt een uitgebreid literatuuroverzicht gegeven over de effecten van internet-gebaseerde ondersteuningsprogramma's gericht op psychosociale en fysieke symptomen, die het gevolg zijn van de diagnose en behandeling van kanker. We zochten in de literatuur naar studies die uitgevoerd waren in volwassen patiënten met kanker, waarin kwantitatieve psychosociale en/of fysieke uitkomsten van een internet-gebaseerd ondersteuningsprogramma werd vergeleken met één of meerdere groepen. We selecteerden studies waarin patiënten met solide tumoren in elk ziektestadium, in elke behandelingsfase, met elk type behandeling en ongeacht de tijd sinds diagnose

werden onderzocht. Een internet-gebaseerd ondersteuningsprogramma was gedefinieerd als een programma met als doel om patiënten met psychosociale en/of fysieke symptomen als gevolg van de diagnose en behandeling van kanker te revalideren of te ondersteunen. Het internet-gebaseerd ondersteuningsprogramma moest zijn ontworpen of worden begeleid door één of meerdere gezondheidszorgprofessional(s). Belangrijke uitkomstmaten waren psychosociale variabelen zoals distress, angst, depressie, KvL en fysieke variabelen zoals vermoeidheid, slapeloosheid, pijn en seksuele problemen. De CINAHL, MEDLINE (PubMed) en PsychINFO databasen werden doorzocht vanaf oprichting tot en met januari 2014. Relevante systematische reviews en referenties van de gevonden artikelen werden ook beoordeeld om gemiste studies te identificeren. Alleen Engelstalige studies werden geïnccludeerd. Elke geïnccludeerde studie kreeg een 'level of evidence' volgens de Oxford Centre of Evidence Based Medicine. Deze varieert van score 1 tot score 5 (laagste score). Ons literatuuronderzoek leverde 2032 studies op, waarvan 16 studies in aanmerking kwamen voor inclusie. Drie verschillende typen internet-gebaseerde ondersteuningsprogramma's werden geïdentificeerd: sociale ondersteuningsgroepen, online therapie voor psychosociale/fysieke symptomen en online systemen met gecombineerd aanbod van bijvoorbeeld informatie, ondersteuning en coaching. In negen studies werden positieve effecten van de programma's op de onderzochte uitkomsten gevonden. Onafhankelijk van het type programma verbeterden met name vermoeidheid, sociale ondersteuning en distress. Alle online systemen met gecombineerd aanbod toonden positieve effecten, met name voor sociale ondersteuning en KvL. Twaalf studies scoorden 2 voor 'level of evidence', wat de hoogst behaalde score was van de geïnccludeerde studies. Dit onderzoek toonde dat internet-gebaseerde ondersteuningsprogramma's effectief psychosociale en fysieke symptomen verminderen in patiënten met kanker, ongeacht het type programma dat werd aangeboden.

Aangezien er geen internet-gebaseerd ondersteuningsprogramma voor patiënten met een NET beschikbaar was, ontworpen wij dit zelf. Dit programma geeft patiënten de mogelijkheid om zelf te screenen op fysieke/psychosociale problemen, patiëntinformatie te krijgen over de gerapporteerde problemen en indien nodig, zichzelf door te verwijzen voor aanvullende zorg.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we de haalbaarheid van het door ons zelf ontwikkelde internet-gebaseerd programma voor nieuw gediagnosticeerde patiënten met een graad 1 of 2 NET. Tevens evalueerden we de mening van de patiënten over dit programma. Patiënten werden gerandomiseerd tussen de controlegroep die standaardbehandeling kreeg (N = 10) of de interventiegroep waarin patiënten naast de standaardbehandeling 12 weken toegang tot het programma hadden (N = 10). De haalbaarheid van gebruik van het programma werd bepaald door het aantal patiënten wat deelnam aan de studie (participatie ratio) en uitviel tijdens de studie (dropout

ratio). Ook werden de redenen voor het niet deelnemen aan de studie en voor uitval van patiënten tijdens de studie bijgehouden. Patiënten vulden vragenlijsten in over de ontvangen informatie, hun klachten ('distress'), KvL en empowerment. Voor elk eindpunt werd Cohen's d berekend om de effectgroottes voor verschil in scores weer te geven. Een positieve effectgrootte betekende in deze studie een verbetering van de uitkomst in de interventiegroep. Tevens werd er in de interventiegroep een semi-gestructureerd interview door de onderzoeker afgenomen om de mening van de patiënt over het programma te onderzoeken. Twintig van de 26 benaderde patiënten namen deel aan de studie en alle deelnemers voltooiden de studie. Het gebruik van het internet-gebaseerd programma had een negatief effect op de perceptie en tevredenheid van de patiënt over de ontvangen informatie (range Cohen's d -0.88 tot 0.13). Positieve effecten werden gevonden op distress (Cohen's d 0.75), globale KvL (subschaal European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire of cancer patients, EORTC QLQ-C30, Cohen's d 0.46), oplossen van problemen met sociaal functioneren en het vinden van informatie (subschalen EORTC QLQ GINET 21 (questionnaire for neuroendocrine carcinoid patients, Cohen's d 0.69 respectievelijk 1.04), en het gevoel geïnformeerd te zijn (subschaal empowerment vragenlijst, Cohen's d 0.51). Het semi-gestructureerde interview met de interventiegroep liet zien dat patiënten het programma van meerwaarde vonden naast de standaardbehandeling. Alle geïnterviewde participanten wilden het internet-gebaseerd programma in de toekomst blijven gebruiken. Op basis van deze studieresultaten concludeerden wij dat gebruik van het internet-gebaseerd programma door NET patiënten haalbaar is en dat patiënten dit programma waarderen. Daarentegen vonden wij ook tegenstrijdige effecten van het programma op het informeren en ondersteunen van patiënten met een NET. Daarom werd er een vervolgstudie ontworpen, die aan deze bezwaren tegemoet moest komen.

In **hoofdstuk 4** wordt deze studie beschreven. In deze studie werden de effecten van het internet-gebaseerd programma op de klachten (distress), de perceptie en tevredenheid van de patiënt over de ontvangen informatie, KvL en empowerment van patiënten met NET onderzocht. Op basis van aanbevelingen van patiënten en resultaten uit de in hoofdstuk 3 beschreven haalbaarheidsstudie, werd het programma voor start van deze studie iets aangepast. Patiënten kwamen in aanmerking voor de studie indien zij volwassen waren, een graad 1 of 2 NET hadden en in staat waren om Nederlands te lezen en schrijven. Er vond stratificatie van patiënten plaats op basis van 'tijd sinds diagnose'. Er namen 28 patiënten met een nieuw gediagnosticeerd NET en 74 patiënten met een langer gediagnosticeerd (>6 maanden) NET deel aan de studie. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen standaardbehandeling (N = 49) of de interventie bestaande uit standaardbehandeling met tevens toegang tot het programma (N = 53). Patiënten vulden vragenlijsten in betreffende hun klachten (distress), de ontvangen informatie, KvL en empowerment in studieperiode van 12 weken. Aan het eind van

de studie vulden patiënten in de interventiegroep, die daarmee ook toegang tot het programma hadden, een vragenlijst in betreffende hun gebruik en mening over het internet-gebaseerd programma. Er werden geen verschillen gevonden tussen de twee groepen ten aanzien van de klachten, perceptie en tevredenheid van patiënt over de ontvangen informatie en KvL. De groep patiënten zonder toegang tot het programma scoorden beter op verschillende domeinen van empowerment. Voor het empowerment-domein 'optimisme en controle over de toekomst' was er geen verschil tussen de twee groepen. De deelnemers in de interventiegroep vonden het programma bruikbaar, interessant en van additionele waarde naast de standaardbehandeling. Tevens hadden ze een positieve houding ten aanzien van het internet-gebaseerd programma en zouden ze het aanbevelen aan mede-patiënten. De mediane score op de vragenlijst betreffende het gebruik van het internet-gebaseerd programma was 4 op een puntenschaal variërend van 1 (slechtste score) tot en met 5 (beste score). We concludeerden dat het internet-gebaseerd programma niet minder klachten gaf en de perceptie en tevredenheid van patiënten over de ontvangen informatie en de KvL van patiënten met NET niet beter was dan van patiënten die de standaardbehandeling kregen. Daarnaast hadden patiënten die alleen de standaardbehandeling kregen een betere empowerment. De interventiegroep had echter wel een positieve mening over het gebruik van het internet-gebaseerd programma.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de haalbaarheid van videoconsultaties tijdens follow-up van patiënten met een graad 1 of 2 NET, bij wie de behandelend arts een fysiek contact niet absoluut noodzakelijk achtte. Patiënten met een NET worden steeds frequenter behandeld in expertcentra. Dit leidt tot langere reistijden voor hun ziekenhuisbezoeken. Omdat patiënten met een laaggradige NET langdurig met hun ziekte kunnen leven is follow-up middels polikliniekbezoeken vaak langdurig. Via videoconsultatie is het potentieel mogelijk om patiënten op afstand te begeleiden en daardoor ook tijd te besparen voor patiënten. De haalbaarheid van videoconsultatie werd onderzocht door het berekenen van de participatie- en dropout-ratio, het noteren van redenen voor afzien van deelname aan de studie en uitval van participanten tijdens de studie en het bijhouden van mogelijke veiligheidsproblemen betreffende de gezondheid door deelname aan videoconsultatie. In deze studie kregen 20 patiënten twee videoconsultaties binnen 1 jaar. Er werden vragenlijsten gebruikt om de tevredenheid van patiënten en behandelend artsen over de videoconsultaties te onderzoeken. Daarnaast werden de duur van een videoconsultatie, de patiënt-gerapporteerde reistijd voor een regulier follow-up polikliniekbezoek en de voorkeur van patiënt voor het type consult onderzocht. Genoemde redenen voor afzien van studieparticipatie, door zowel de patiënt als de behandelend arts, waren 'voorkeur van patiënt voor follow-up consult op de polikliniek', 'geen ervaring met internet' en 'medische conditie niet geschikt voor videoconsultatie'. Van de 31 uitgenodigde patiënten namen er 26 deel aan de studie. Zes

deelnemers maakten de studie niet af. Redenen voor dropout waren 'medische conditie niet geschikt voor videoconsultatie', 'voorkeur van de arts voor follow-up consult op de polikliniek', 'technische problemen', 'follow-up zorg overgenomen in ander ziekenhuis' en 'overlijden patiënt'. Tijdens de studie overleed er één patiënt, wat niet gerelateerd was aan studiedeelname. Er waren geen problemen met de veiligheid. De mediane score voor tevredenheid van patiënten en artsen was 4.6 (op een 5-punts Likert schaal) respectievelijk 4.0, wat een hoge tevredenheid betreffende videoconsultatie weergeeft. Er werden technische problemen door 55% van de patiënten en 40% van de artsen gerapporteerd. Deze technische problemen leidden tot tijdverlies bij het tot stand te brengen van de verbinding en slechtere/gestoorde audio- en/of beeldkwaliteit. De mediane duur van een videoconsultatie was 13 minuten, variërend van 9 tot 25 minuten. De patiënt-gerapporteerde reisduur voor een regulier follow-up consultatie op de polikliniek was 240 minuten, variërend van 100-390 minuten. Zestig procent van de patiënten gaf de voorkeur aan voor videoconsultatie. Middels deze studie hebben we aangetoond dat videoconsultatie tijdens follow-up van klinisch stabiele NET patiënten haalbaar is. We concluderen op basis van deze studie dat vanuit patiënten en artsen de acceptatie van en tevredenheid over videoconsultatie hoog is. Door het oplossen van technische problemen zou de tevredenheid nog verder kunnen worden verbeterd.

Patiënten met een NET hebben een verhoogd risico op vitaminedeficiënties. Het essentiële aminozuur tryptofaan is de voorloper van serotonine en nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>), de metabool actieve vorm van niacine (vitamine B3). In patiënten met een serotonine producerende NET wordt tryptofaan gebruikt voor productie van serotonine, waardoor er een tryptofaan- en niacinedeficiëntie kan ontstaan. Dit kan zich uiten in de ziekte pellagra, die gekenmerkt wordt door de 'vier D's': dermatitis, diarree, dementie en dood. Er worden inderdaad zowel pellagra als andere symptomen passende bij tryptofaan- en niacinedeficiëntie beschreven bij patiënten met een serotonine producerende NET. Wanneer deze patiënten worden gesuppleerd met niacine is er snel een aanzienlijke verbetering van de klachten. **Hoofdstuk 6** beschrijft een studie waarin we de niacinestatus van 42 patiënten met een serotonine producerende NET met tryptofaandeficiëntie en/of geassocieerde symptomen onderzochten, waarvoor ze werden behandeld met orale niacinesuppletie. De niacinestatus werd gemeten door bepaling van N<sup>1</sup>-methylnicotinamide (N<sup>1</sup>-MN) in 24-uurs urine. De excretie van N<sup>1</sup>-MN is een betrouwbare maat voor het vaststellen van de niacinestatus. Om de effectiviteit van suppletie met niacine te onderzoeken werd er voor en na suppletie N<sup>1</sup>-MN in urine bepaald. In 24-uurs urines van 133 gezonde vrijwilligers werden de referentiewaarden voor N<sup>1</sup>-MN vastgesteld. De gemiddelde plasma tryptofaan-waarde voor start van de suppletie in de 42 NET patiënten was  $31.8 \pm 9.7 \mu\text{mol/L}$  (referentiewaarde 40.0 - 70 mol/L). Patiënten hadden lagere N<sup>1</sup>-MN-waarden in de urine voor start van de niacinesuppletie in vergelijking met de gezonde vrijwilligers (mediaan  $17.9 \mu\text{mol/24-uur}$ , range 2.6 - 70.3



respectievelijk mediaan 43.7  $\mu\text{mol}/24\text{-uur}$ , range 9.5 – 169.3,  $p < 0.0001$ ). Van de patiënten had 45% een te lage niacinestatus. Na suppletie steeg de  $\text{N}^1\text{-MN}$ -waarden in urine naar hoog normale waarden (mediaan 55.5  $\mu\text{mol}/24\text{-uur}$ , range 7.4 – 489.0). Uiteindelijk had 86% van de niacine-deficiënte patiënten een normale niacinestatus na suppletie. Hiermee toonden we aan dat met suppletie van niacine de niacinestatus in voorheen niacine-deficiënte NET patiënten kan normaliseren.

In **hoofdstuk 7** bestudeerden we de NET tumormicro-omgeving om potentiële doelwitten voor nieuwe behandelingen te identificeren. Hiervoor werd er van 51 patiënten met een graad 1 of 2 NET tumorweefsel geselecteerd, dat verkregen werd voorafgaande aan de start van de systemische anti-tumorbehandeling. Er vond immunohistochemische analyses op dit tumorweefsel plaats, bestaande uit kleuringen van programmed death ligand 1 (PD-L1), T-cellen, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), tryptofaan 2,3-dioxygenase (TDO), mismatch repair eiwitten en geactiveerde myofibroblasten en/of myofibroblast-gelijkenende cellen (middels alfa-smooth muscle actin en desmine-kleuringen). De serotonineproductie van de NET werd vooraf aan start van de systemische anti-tumorbehandeling bepaald door het bepalen van 5-hydroxyindol-azijnzuur (5-HIAA) in 24-uurs urine en/of serotonine in trombocytenrijk plasma door middel van high performance liquid fluorometrie. Er werden gegevens bestudeerd van 33 patiënten met een serotonine producerende NET en van 18 patiënten met een niet-serotonine producerende NET. Er was geen expressie van PD-L1 door de tumor of T-cellen. In 15 van de 45 evalueerbare NET werden 1-10% T-cellen per high powerfield gevonden. T-cellen werden met name gevonden in het stroma van de serotonine producerende dunne darm NET, en niet tussen de tumorcellen. IDO-expressie kwam vaker in serotonine producerende NET voor dan in niet-serotonine producerende NET (55% versus 22%,  $p = 0.039$ ). Er werd duidelijke TDO-expressie in het tumorstroma van 18 van de 41 (44%) evalueerbare NET gevonden. In 16 van de 25 evalueerbare serotonine producerende NET en in twee van de 16 niet-serotonine producerende NET ( $p = 0.001$ ) was er stromale TDO expressie. Van de 46 evalueerbare NET had 17 (37%) TDO-expressie in de tumorcellen. Geen enkele tumor had verlies van mismatch repair eiwitten. Tumoren met TDO-expressie in stromale cellen toonden daar ook sterke expressie van zowel alfa-smooth muscle actin als desmine en werden daarom als kanker geassocieerde fibroblasten geduid.

We concludeerden op basis van deze studie dat NET een koude immunologische micro-omgeving hebben gezien de afwezigheid van PD-L1-expressie, de lage hoeveelheid tumor infiltrerende T-cellen en de aanwezigheid van mismatch repair eiwitten. We suggereren dat de koude immunologische micro-omgeving deels het gevolg kan zijn van de IDO en/of TDO-expressie en de aanwezigheid van kanker geassocieerde fibroblasten.



