



## Verslag van de lotgenotenbijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor patiënten met Paragangliomen

**DATUM:** zaterdag 7 oktober 2017

**LOCATIE:** LUMC

**DEELNEMERS:** ca. 45 (leden, gasten en sprekers)

### **Ontvangst**

Vanaf 12.00 uur is er, zoals we gewend zijn de afgelopen jaren, de ontvangst van alle genodigden met broodjes, koffie, thee en jus d'orange met informeel lotgenotencontact. Helaas was de communicatie binnen het LUMC niet goed gegaan waardoor het vooral voor onze nieuwe leden behoorlijk zoeken was.

### **Opening**

Voorzitter Vincent Coonen heet alle aanwezigen hartelijk welkom op deze 15<sup>e</sup> lotgenotenbijeenkomst en in het bijzonder onze gasten en onze schrijftolk Miranda zodat degenen die minder goed of niet meer kunnen horen de bijeenkomst kunnen volgen.

### **Dr. Jaap (J.J.M.) Teunissen (nucleair geneeskundige, Erasmus MC)**

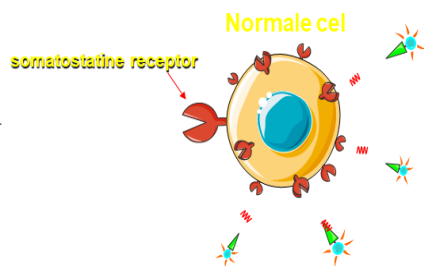
Vincent introduceert Dr. Teunissen en heet hem welkom. In 2016 op het WorldMEN congres in Utrecht hield Dr. Teunissen een interessante presentatie en dat was de aanleiding om hem voor vandaag als spreker uit te nodigen.

Zo'n 16 jaar geleden is Dr. Teunissen begonnen met Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). Het is allemaal klein begonnen maar de therapie bestaat nog steeds en er is een grote kans dat het een reguliere behandeling gaat worden voor tumorpatiënten.

De titel van deze presentatie is "Lutetium therapie bij patiënten met paragangliomen". Maar eerst volgt een wat meer algemene inleiding.

Paragangliomen worden door de World Health Organisation (WHO) van de Verenigde Naties ingedeeld onder de Neuro-Endocriene Tumoren (NET). NET's worden gekenmerkt door een overproductie van hormonen, bij paragangliomen zijn dat de catecholamines. Lutetium is een nucleaire stof die je aan een octreotaat kunt koppelen en dan wordt het een geneesmiddel, een radiofarmacon.

Als je kijkt naar de grote groep NET dan is het grote kenmerk de overproductie van hormonen. Bij paragangliomen ligt dat iets anders, die hebben soms geen overproductie van hormonen (zeker bij hoofd- en halsparagangliomen of zoals ze ook nog wel genoemd worden glomustumoren). Lichamelijke klachten zoals hoofdpijn of verdrinking door de grootte en plek van de tumoren komen ook voor.



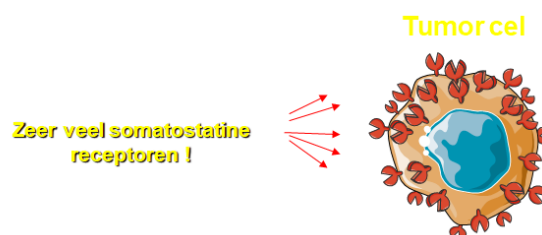
Wat hebben andere NET's en paragangliomen dan wel gemeen? Deze tumoren hebben gemeen dat er op tumorcellen veel meer zogenaamde bindingsplaatsen of receptoren voor het hormoon somatostatine hebben dan goede cellen. Daardoor kan toediening van somatostatine soms al wat klachten verminderen doordat de hormoonafgifte geremd wordt.

Door somatostatine te koppelen aan een radioactieve stof zoals Indium 111 of Lutetium 177 ontstaat er een octreotide of octreotaat en dat kun je gebruiken om te diagnostiseren (Indium met gamma stralen) of te behandelen (Lutetium met gamma en beta stralen). Die betastraling heeft een meer vernietigende werking. Die kan het DNA van de tumorcel beter kapot maken en dus uiteindelijk bewerkstelligen dat de tumor of langzamer gaat groeien of zelfs kleiner wordt.

Als je dan met andere ogen naar indelingsmogelijkheden van paragangliomen kijkt krijg je het volgende rijtje:

- Op basis van lokalisatie. Zo gaat het over hoofd-halsparagangliomen, paragangliomen in de borst- en buikholte en feochromocytomen;
- Op basis van overproductie van hormonen: de catecholamines die voor een hoge bloeddruk kunnen zorgen;
- Op basis van genetica, je kijkt welk gen verantwoordelijk is;
- Op basis van de beeldvorming door de bij iedereen bekende CT en MRI of met nucleaire beeldvorming. Op dit gebied zijn er veel ontwikkelingen zoals de verschillende soorten PET-scan's die steeds gevoeliger worden in het aantonen en localiseren van tumoren en uitzaaiingen.

De eerste 3 kennen we eigenlijk allemaal. Er wordt verder ingezoomd op punt 4 en wel de Pet-scan's. We kijken naar verschillende plaatjes van scan's waarop tumoren en de verschillen daartussen duidelijk zichtbaar zijn.



Bij een Pet-scan gericht op PRRT wordt een octreotide of octreotaat geïnjecteerd en deze wordt door onze lichaamscellen opgenomen. Op de pet-scan na de injectie zie je dat tumorcellen door de straling sterker oplichten dan gezonde cellen, dit noemen ze de uptake. Die uptake, wordt stapeling genoemd en is altijd zichtbaar in bijvoorbeeld de hypofyse, de lever en de milt. Ook speekselklieren en de schildklier zullen altijd wat stapeling laten zien en zo kun je doorgaan. Voor gezonde cellen is de radioactiviteit niet schadelijk zolang je er maar niet dagelijks mee in contact komt.

De artsen weten welke organen en klieren altijd een uptake hebben en hoeveel. Als je dan naar een scan kijkt is het verhaal eigenlijk: geen uptake op andere dan de normale plaatsen dan geen tumor of uitzaaiingen. Is er wel uptake dan volgt de volgende stap. Hoeveel uptake

is er nu eigenlijk als je dat vergelijkt met de uptake van de organen en klieren die altijd een uptake hebben.

Het vergelijken van de uptake gebeurt aan de hand van de Krenning-score. Als basis wordt de uptake in de lever genomen en die staat op 2. Als de uptake lager dan is er de Krenning-score 1 en dan wordt de Lutetium therapie niet geadviseerd. Hoe hoger de uptake hoe groter de kans dat een behandeling succesvol zal zijn en de tumor dus langzamer gaat groeien, stopt met groeien of (het eigenlijke doel) krimpt.

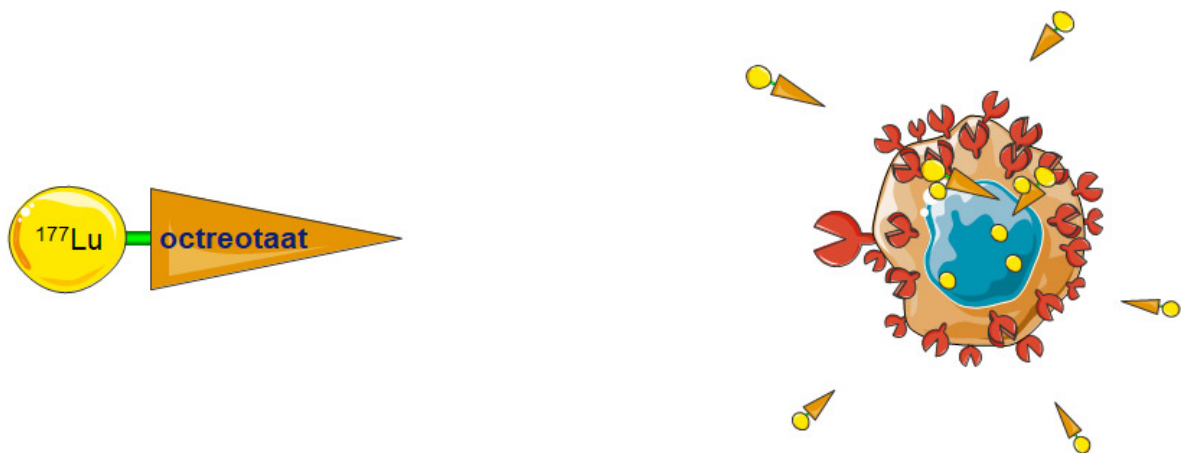
We krijgen weer een aantal scan's te zien waarop de verschillen van uptake duidelijk zichtbaar zijn. Ook krijgen we het verschil te zien tussen een scan na een injectie met octreotide en een scan na een injectie met octreotaat. Bij die laatste zie je veel meer uptake en dat is dan ook de reden dat de octreotide steeds minder gebruikt wordt, hij is minder gevoelig.

Aan de ene kant wordt de pet-scan dus gebruikt voor de localisatie van tumoren maar daarnaast zijn er nog een andere functies:

- Bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met Lutetium: niet genoeg uptake (Krenning 1) geen Lutetiumtherapie;
- Response monitoring: kijken wat er in de uptake veranderd is na een behandeling;
- Re-stadiëring: kijken of er elders nieuwe dingen te zien zijn.

Nog even samenvattend, uptake van octreotide en/of octreotaat is van belang om te bepalen of PRRT therapie een mogelijkheid is.

Wat gebeurt er dan bij een behandeling? Het octreotaat gaat stralen in de tumorcel, door de beta-stralen wordt het DNA van de tumorcel verstoord/kapot gemaakt. Die cel kan zich dan niet meer delen en hierdoor stopt de groei of, waar we op hopen, krimpt de tumor. Dit is niet opeens, de straling blijft in die tumorcel zijn werk doen. Na zo'n 8 dagen is de helft van die straling uitgewerkt.



Via [YouTube](#) krijgen we een filmpje te zien hoe dat er ongeveer uitziet.

In de praktijk worden de patiënten op de dag van behandeling opgenomen en dan volgen er een aantal stappen:

- Die patiënt krijgt net zo als bijvoorbeeld bij chemotherapie een middel tegen de misselijkheid;
- Daarna wordt er gestart met het toedienen van een mengsel van aminozuren die gedurende 4 uur werken. Die aminozuren zorgen er voor dat de straling minder op de nieren terecht komt. Het gedeelte van de straling dat niet door receptoren op de tumoren wordt opgenomen wordt uitgeplast en hierdoor komt er dus radioactiviteit op die nieren. De schadelijke gevolgen daarvan liggen door die aminozuren zo'n 30 tot 40% lager.
- Na een half uur tot een uur inlopen wordt er gestart met toediening van het Lutetium-octreotaat. Dat zit in een gewone zoutoplossing. Dit duurt zo ongeveer een half uur. Daarna lopen de aminozuren nog gewoon door tot de totale 4 uur voorbij is. Vervolgens blijft de patiënt één nacht bij ons op de afdeling, vanwege de hoeveelheid straling en ook om zeker te zijn dat de dat de radioactieve urine goed wordt afgevoerd.

Bij patiënten met paragangliomen is het iets anders omdat paragangliomen door de stresshormonen voor grote schommelingen in de bloeddruk kunnen zorgen. Bij een behandeling met octreotide of octreotaat komt dit in één keer en in een een forse dosis in het lichaam en dat kan de schommelingen verergeren. Dit betekent dat de patiënt:

- al op maandag opgenomen wordt op de afdeling endocrinologie. Met, meestal, doxasozine wordt de bloeddruk ingesteld, onder controle gebracht;
- als de endocrinoloog vindt dat de patiënt genoeg is ingesteld verhuist de patiënt op donderdagochtend voor de behandeling zoals beschreven;
- na de behandelig gaat de patiënt 's middags terug naar een speciale kamer op de afdeling endocrinologie.

De dag na de behandeling, op vrijdag, wordt het stralingsniveau gemeten en volgt er een posttherapiescanposttherapiescan (dan wordt gekeken of de radioactiviteit ook daar is aangekomen waar het de bedoeling was). Aan de hand daarvan krijgt de patiënt voor ontslag uit het ziekenhuis, vanwege de nog aanwezige radioactiviteit, leefregels mee. De patiënt moet vanwege de overgebleven radioactiviteit voornamelijk wat afstand nemen van andere mensen, vooral kinderen, bij langdurig in elkaars aanwezigheid zijn.

Natuurlijk vertelde Dr. Teunissen ook over onderzoek. Uit een studie in 2012, bij 274 patiënten, bleek dat patiënten te maken hebben met bijwerkingen, voornamelijk misselijkheid en overgeven. Dat is met name in de eerste 1 á 2 weken. In sommige gevallen was dat langer/ernstig. Je moet hiermee oppassen want er bestaat dan kans op uitdroging en daar zijn enkele patiënten kortdurend voor opgenomen.

Ook komt een verlaagd niveau van bloedplaatjes en/of andere bloedcellen voor na een behandeling. Doordat er met radioactiviteit behandeld wordt krijgt het beenmerg ook straling en dat is van invloed op de hoeveelheid bloedplaatjes in het bloed. Dit is iets wat helaas niet voorkomen kan worden. Bij de meest patienten herstelt het aantal weer na de

laatste behandeling. De gevolgen daarvan zijn uitvoerig bestudeerd, zowel op de korte - als de langere termijn.

Op de langere termijn krijgt 3-4% van de patiënten te maken met een ernstige en permanente verstoorde beenmergfunctie. Bij 8 patiënten leidde dit tot het ontstaan van leukemie (bloedkanker). Dat is bijzonder ernstig maar het percentage is wel laag. Er waren ook 3 patiënten die zelfs beenmergfalen (myelodysplastisch syndroom) hadden. Dan wordt er geen bloed meer aangemaakt wat het continu bloedtransfusies moeten krijgen tot gevolg heeft. Dat houdt je niet lang vol. Vaak komen dit soort ernstige bijwerkingen echter pas na 2 of 3 jaar naar voren en helaas kan dit van te voren niet inschatten worden. Verder is de kans op bijwerkingen groter als er eerder al chemotherapie is gegeven.

Dit betekent dus ook dat patiënten die in aanmerking komen voor Lutetium therapie dit heel goed moeten meewegen bij de beslissing of ze voor deze therapie willen gaan.

Als je kijkt naar de resultaten van Lutetiumtherapie bij een specifieke neuroendocrine darmtumor zie je dat er bij 18% van de patiënten sprake is van een stabilisering of zelfs duidelijke verkleining van de tumor(en). Bij de controlegroep was dat maar 3% en dat is een significant verschil.

Bij gebruik van alleen ocreotide (dus zonder radioactiviteit) was er een stabiel ziektebeeld van zo'n 8 maanden. Daarna was er toch weer sprake van groei. Bij behandeling met Lutetium-octreotaat is de periode van dat stabiele ziektebeeld veel langer en zie je ook krimp en dat is dus een heel mooi resultaat. Dit draagt er zeker toe bij dat deze behandeling op termijn ook geregistreerd gaat worden voor deze ziekte.

Wat zijn de resultaten dan bij de behandeling van paragangliomen? Er zijn een aantal studies gedaan maar wel nog met weinig patiënten. Je ziet dat er bij 36% van de patiënten, die met tumorgroei te maken hadden, na de behandeling sprake is van verkleining. Bij 50% was er sprake van een stabiele situatie. Deze meting was 3 maanden na de behandeling dus dat is nog relatief kort.

Daarnaast kregen 9 patiënten nog extra chemo-therapie, de gedachte was: als je extra chemo-therapie gebruikt (tegelijktijdig of van tevoren) dat je dan een effectievere therapie zou hebben.

Ook is er in het Erasmus nog een ander klein onderzoek gedaan, de resultaten daarvan worden nu nog bekeken. De situatie vóór PRRT was dat er bij een aantal patiënten sprake was van een progressieve ziekte, dus tumorgroei. Bij een aantal andere patiënten was het stabiel, maar waren er veel klachten door hormoonproductie of uitval van hersenzenuwen. De mening van de klinici was dat nog langer wachten met behandelen (tot er sprake zou zijn van groei) echter, gezien het risico op nog meer klachten of uitval, niet gewenst was. Daarom werd besloten tot PRRT behandeling omdat er geen andere therapie meer voorhanden was.

Bij dit onderzoek kwam naar voren dat er met name bij patiënten die progressief zijn (2 patiënten, dus een heel laag aantal) er uiteindelijk sprake van tumorkrimp werd vastgesteld.

Bij 25% van de patiënten blijft de situatie uiteindelijk stabiel en bij 25% van de patiënten was er geen effect door de behandeling. We krijgen ook enkele slides te zien met resultaten en die zien er goed uit. De resultaten van dit onderzoek moeten nog gepubliceerd worden.

Om op dit moment voor PRRT met Lutetiumoctreotaat in aanmerking te komen moet een patiënt aan een aantal voorwaarden voldoen. Deze zijn onder te verdelen in 2 groepen, naast de tumor gerelateerde voorwaarden spelen ook andere gezondheidseisen.

Tumor gerelateerd zijn:

- Er moet sprake zijn van tumorgroei;
- De tumor is inoperabel (de risico's op complicaties of andere schade bij operatie worden zo groot geacht dat opereren meer kwaad dan goed zou doen, dit is een inschatting van de chirurg);
- Er moet voldoende opname van somatostatine achtige stoffen zijn;
- In principe geen eerdere PRRT behandeling gehad;
- Het multidisciplinaire overleg moet het besluiten dat dit de beste voor de patiënt is;
- Er geen andere opties zijn, PRRT het is nog steeds experimenteel. We hebben nog steeds te maken met mogelijke bijwerkingen, dus het moet echt iets zijn waarvan je zegt: We hebben niks anders meer, maar we moeten toch gaan behandelen;

Om de risico's en bijwerkingen te beperken gelden verder:

- De beenmergfunctie moet voldoende reserve hebben;
  - Het hemoglobine gehalte moet een bepaald niveau hebben;
  - De witte bloedcellen moeten een bepaald niveau hebben;
  - De bloedplaatjes moeten een bepaald niveau hebben;
- Er moet voldoende nierfunctie zijn. Als de nierfunctie niet goed is dan blijft er, na de behandeling, meer radioactiviteit in het lichaam achter. Dan krijg je onder andere meer straling op het beenmerg. Dat kan natuurlijk ook weer nadelig zijn in het kader van de bijwerkingen;
- De patiënt moet zich zelfstandig kunnen redden (er is op de afdeling op dit moment geen verpleging aanwezig);

Omdat het nog steeds een experimentele behandeling is zal de patiënt, wetende wat de bijwerkingen kunnen zijn, nadrukkelijk akkoord moeten gaan met deze therapie,.

Tot slot benadrukt Dr. Teunissen nogmaals dat PRRT bij paragangliomen experimenteel is, wel denkt hij dat de behandeling veelbelovend is. Voordat deze behandeling wereldwijd beschikbaar komt moeten er echt nog wat stappen gezet worden. Het Netter-1 onderzoek heeft, bij specifiek neuroendocine tumoren van de darm, aangetoond dat PRRT bij een hoog percentage van de patiënten een succesvolle therapie is geweest. Hiervoor was deze gerandomiseerde trial echt wel nodig. Bij paragangliomen is op dit moment de interne bestraling met Lutetium-octreotaat eigenlijk nog een soort van laatste therapeutische optie.

**Pauze**

**Dr. Erik (E.F.) Hensen (KNO-arts, LUMC)**

Dr. Hensen begint met te vertellen dat hij voordat hij naar het LUMC overstapte in het VUMC in Amsterdam werkte. Zijn presentatie gaat over een landelijk onderzoek (onder leiding van het VUMC en LUMC) onder mensen met een SDHB mutatie.

Hij laat als eerste een 3D reconstructie van het SDHB gen zien en vertelt dat er tegenwoordig gedacht wordt dat 40 tot 50 procent van de mensen met een of meerdere paragangliomen een erfelijk genmutatie hebben. In Nederland lijkt dat percentage nog hoger te liggen.

Wat we eigenlijk pas sinds de laatste jaren ook weten is dat er heel veel verschillende vormen van mutaties zijn. Als je dat grafisch op een rijtje zet dan is dat begonnen in 1990 met het NF1 gen. Mensen met deze mutatie hebben Neurofibromatose. Deze mutatie zorgt echter maar zelden voor paragangliomen. Daarnaast zijn er dan nog het VHL gen (Von Hippel-Lindau) en de RET mutatie (die hoort bij MEN) en juist met de patiëntenverenigingen van die 3 aandoeningen gaan jullie meer samenwerken.

Pas sinds 2000 zijn de genen ontdekt die heel vaak voor paragangliomen zorgen. Eerst het SDHD gen, daarna SDHB, SDHC, SDHAF2 en SDHA die ook wel samen SDHx mutaties worden genoemd. Die mutaties zijn in Nederland verantwoordelijk voor een groot aantal paragangliomen, maar daar is het niet mee gestopt. Op dit moment zijn er 34 verschillende genen bekend geworden, die allemaal dus stuk voor stuk, paragangliomen kunnen veroorzaken. Dat is heel erg bijzonder, er is eigenlijk geen andere tumorsoort waarvan zoveel genen bekend zijn die dat kunnen geven.

De situatie in Nederland is ook bijzonder. In Nederland komen paragangliomen eigenlijk relatief veel voor. Het is een zeldzame tumor, dat is het ook in Nederland, maar als je dat vergelijkt met andere landen, dan komt het hier toch vaker voor. Wat we hier ook zien, is dat het vaak een erfelijke variant betreft. Meestal is dat dan één van die SDHx genen.

We krijgen slides te zien over hoe de verhouding tussen die verschillende genen in Nederland ligt. Dit wordt dan verder uitgesplitst naar patiënten waarbij de ziekte bekend is in de familie en patiënten waarbij er geen familiehistorie is. Als je dan alleen kijkt naar patiënten waarbij de ziekte bekend is in de familie, dan zie je dat de grote meerderheid, 90% van die patiënten, de SDHD variant heeft (vooral rond Leiden). Daarnaast is er een belangrijke minderheid, die een SDHB mutatie heeft. In het oosten van het land komt de SDHAF2 afwijking weer meer voor. Als je dan iets anders naar het plaatje kijkt dan zie je als de ziekte bekend is in de familie, dan is er eigenlijk altijd een erfelijke aanleg aantoonbaar.

Belangrijk is ook dat bij patiënten waarbij het niet in de familie bekend is, een groot deel een erfelijke aanleg blijkt te hebben. In zeker 40 procent van de gevallen blijkt dat een SDHD mutatie te zijn. In 7 procent van de gevallen is dat de SDHB mutatie. In 44% van de gevallen kan geen erfelijke aanleg worden aangetoond (redactie: zeker in het verleden werden niet alle bekende genen onderzocht en naar de nieuwste mutaties wordt ook nog niet altijd gekeken).

Wat is nu eigenlijk het nut van al die genetische kennis? Wat betekent het voor u? Al die genen veroorzaken dezelfde paragangliomen. Aan de buitenkant is daar niks anders aan,

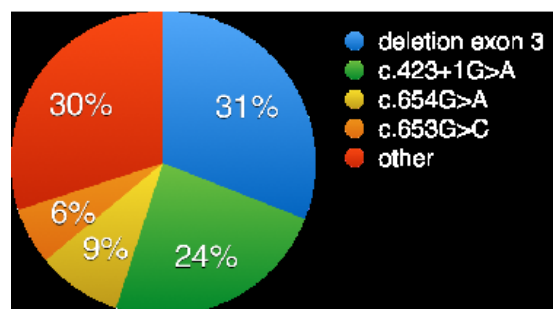
voor de chirurg is er ook niks anders aan. Voor de endocrinoloog is daar niks anders aan en ook degene die het onder de microscoop bekijkt ziet niet aan de paraganglioom welke erfelijke aanleg daar achter steekt.

Maar bij patiënten kunnen er wel andere symptomen zijn. Dat zit in kansen en risico's. Het risico op het doorgeven van de ziekte is verschillend, voor de verschillende erfelijke afwijkingen. Ook de kans op het krijgen van tumoren en welke tumoren verschilt als je de mutaties apart bekijkt.

Dat is de reden dat alle universitaire centra (met uitzondering van Maastricht) samen zijn begonnen met een landelijke studie naar SDHB -genmutatiedragers. Omdat er in Nederland minder patiënten van zijn wisten we er ook minder van. Op één van de vragen konden wij al antwoord geven, daar hoefde geen onderzoek voor gedaan te worden. Wat is het risico voor het doorgeven van de genafwijking? Die is 50%.

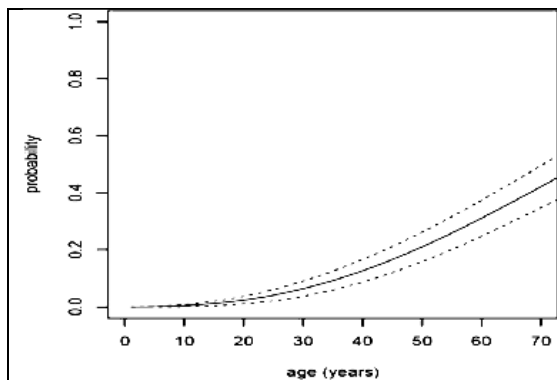
Wie hebben er meegedaan? Alle dragers van een SDHB-genmutatie (na toestemming) dus zowel patiënten met tumoren maar ook de familieleden die alleen de mutatie hebben. Ze hebben dus allemaal een DNA-onderzoek ondergaan om vast te stellen dat ze zo'n SDHB-genmutatie ook hadden. Ze zijn allemaal onderzocht door een KNO-arts of een endocrinoloog op het voorkomen van paragangliomen of verwante tumoren.

Er zijn in Nederland 195 dragers van het SDHB-genmutatie bereid gevonden om mee te doen aan het onderzoek. 83 mannen en 112 vrouwen waren dat. En deze mensen hadden in totaal 27 verschillende afwijkingen in het SDHB-gen.



Niemeijer et al., 2017

De eerste vraag die wij ons stelden is: als je nou zo'n SDHB-genmutatie hebt, hoe groot is dan de kans dat je ook een paraganglioom krijgt? Die kans is niet 100% en daarnaast neemt die ook met de leeftijd toe.



Rijken et al., 2017

Op 50 jarige leeftijd heeft 21 % van de mensen met een SDHB-mutatie een paraganglioom. Op 70 jarige leeftijd is dat 42%. Een heleboel dragers van die genmutatie zullen dus nooit een paraganglioom ontwikkelen. Die kans blijkt kleiner dan gedacht en voorheen werd aangenomen.

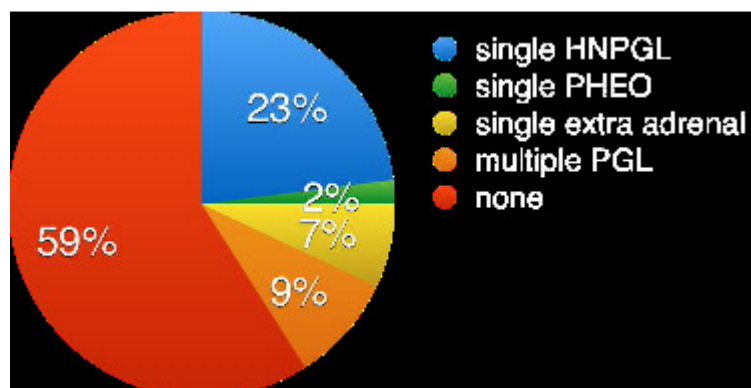


De kans is ook kleiner dan in andere onderzoeken naar voren is gekomen (in die onderzoeken werden minder mutatiedragers zonder tumoren meegenomen). Dat is natuurlijk een hele belangrijke bevinding.

Ook is er gekeken of er een verschil was tussen de kans op tumoren bij mannen en vrouwen. Er is een klein beetje verschil: tumorvorming komt een heel klein beetje meer bij vrouwen dan bij mannen voor maar dat is geen significant verschil (daar zit nauwelijks verschil tussen). Daarnaast lijkt er ook geen verschil tussen de verschillende mutaties bij het SDHB gen.

Er is gekeken onder patiënten met een SDHB-genmutatie, die WEL een tumor kregen. Dit liet zien dat de meeste mensen op middelbare leeftijd een tumor krijgen. Op jonge leeftijd is erg zeldzaam. Maar op oudere leeftijd neemt de kans op een nieuwe tumorvorming weer af.

Dan kun je ook nog kijken naar de locatie van de tumoren en of er dan verschillen zijn. In 27% van de gevallen ontstaan 1 of meerdere hoofd- halstumoren. In 2% van de gevallen een feochromocytoom; 13% heeft 1 of meerdere tumoren elders in de borst- en buikholte. 9% van de mensen ontwikkelt meerdere tumoren. Dit komt niet overeen met tumorvorming een SDHD mutatie, waarbij een meerderheid van de patiënten meerdere tumoren in het hoofd-halsgebied ontwikkeld.



Niemeijer et al., 2017

Sinds kort weten we ook dat SDHB niet alleen paragangliomen kan veroorzaken maar ook nog ander soortige tumoren. Die tumoren zijn zeldzaam, maar toch is daar in deze studie ook naar gekeken. In 1% van de gevallen zijn dat maag-darm stromale tumoren (GIST). In 1% nierceltumoren (die uitgaan van de nier en niet van de bijnier). Daarnaast dan nog in 1% van de gevallen hypofyse tumoren

Een ander hot topic, is de kans op uitzaaiingen of metastases. Die zijn gevonden bij 15 van de 83 mensen die uiteindelijk een paraganglioom ontwikkelden, dat is ongeveer in 18%. Als je die getallen vergelijkt, dan is dat veel lager dan vele internationale studies laten zien. Ook werd duidelijk dat het risico niet gelijk is verdeeld tussen de verschillende tumorlocaties. Het lijkt het grootst te zijn bij borst- en buikholte tumoren, maar laag bij mensen met een hoofd-hals paraganglioom.

Wat kunnen we nu met deze resultaten?

Niet elke patiënt met een SDHx-mutatie loopt hetzelfde risico. De risico's van mensen met een SDHB-genmutatie in Nederland zijn nu heel goed in kaart gebracht. Het beeld wat we daarvan hadden, zal moeten worden bijgesteld! Er is een veel lagere kans op tumorvorming, een lagere kans op uitzaaiing, vooral bij hoofd-hals paraganglioom. Maar juist bij tumoren in de borst- en buikholte is er dus een grotere kans op kwaadaardigheid.

Je kunt spreken over een soort van risico-profiel voor onze patiënten met tumoren maar ook voor familieleden met alleen een genetische mutatie.

Het zijn allemaal dingen die je moet meewegen om tot een goede behandeling te komen. Daarnaast zijn er de bekende factoren zoals de groei, de localisatie, of er meerdere tumoren zijn, wat zijn de fysieke klachten en is er sprake van overmatige hormoonproductie. Daarnaast heb je dan nog de leeftijd, conditie en voorkeur van de patiënt.

Het is al eerder gezegd, maar ik denk dat het geen kwaad kan om het opnieuw te zeggen: al deze factoren moeten worden gewogen om tot een goede behandeling te komen. Er is een heel team aan verschillende dokters nodig om dat goed te kunnen doen. Daar hoort een endocrinoloog bij, een geneticus en een chirurg bij, maar ook de patiënt hoort daar bij.

Daarnaast heeft dit onderzoek nog iets belangrijks opgeleverd, goede Nederlandse samenwerking. Dit is nodig om tot grote studies te komen die de ons meer leren dan vele kleine onderzoeken.

Op de vraag wat de leeftijd van de jongste patiënt met tumorvorming in Nederland is moet Dr. Hensen het antwoord schuldig blijven maar wel jonger dan 18 jaar. Hij geeft aan dat dit dus wel een belangrijk punt is. In Nederland wordt er over het algemeen pas vanaf 18 jaar begonnen met screenen op erfelijkheid en mogelijke tumorvorming. Dat is dus wel iets waar nu ook over nagedacht wordt. Wat betekent dit voor protocollen en richtlijnen is dan de vraag.

## **Pauze**

### **Dr. Jeroen (J.C.) Jansen (KNO-arts, LUMC)**

Dr. Jansen stelt zich voor, de titel van zijn presentatie is "Hoe vaak moet er een MRI scan gemaakt worden".

Onder andere Berdine Heesterman, radiologe Berit Verbist en Dr. Jansen hebben gekeken of hier wat meer over te zeggen is. Op dit moment wordt er gezegd frequent scannen maar zou je daar niet in kunnen variëren? In dit onderzoek is er gekeken naar patiënten met een mutatie in het SDHD gen met een glomus caroticum of glomus vagale tumor. Bij andere genen is dit lastiger te bekijken omdat daar voor echt goed onderzoek eigenlijk te weinig patiënten zijn.

We kijken eerst naar een scan van verschillende tumoren, eerst een hele kleine precies tussen de halsslagers in. Daarna een hele grote waarvan je zegt dat het eigenlijk niet zo ver had moeten komen. Toch heeft die patiënt er niet eens zo heel veel last van, die kan bijvoorbeeld normaal werken. Ergens in dit proces, tussen zo'n heel klein tumortje en zo'n hele grote tumor, zou je willen ingrijpen. Zou je willen behandelen, opereren, bestralen of een andere behandeling.

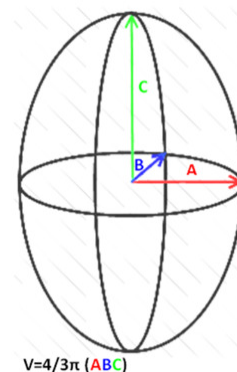
Tot zo'n 30 jaar geleden werd elke tumor chirurgisch verwijderd en er zijn landen waar dit nog steeds gebeurt ongeacht de risico's. Waarom zou je al die hele kleine tumoren weghalen als je daarmee onnodige schade kunt veroorzaken. Scans van het proces, van hoe zo'n tumor van klein naar groot gaat, is belangrijk bij het nemen van beslissingen. Opereren heeft risico's:

- Bij een caroticum tumor bij de splitsing van de halsslagader is daar afhankelijk van de grootte van de tumor het risico op de uitval van de tongzenuw en de stemzenuw;
- Bij een vagale tumor die echt tegen de stembandzenuw aan zit is er altijd schade aan de stembandfunctie;
- De jugulare tumor is het gevaarlijkste, daar zitten grote hersenzenuwen die daar vanuit de hersenen naar buiten treden. Dat kan uitval van de aangezichtszenuw betekenen, het gehoor kan beschadigd worden en de 9de en 10de zenuw die belangrijk zijn voor slikken en het bewegen van de tong;
- Een tumor die alleen in het middenoor zit, de tympanicum tumor kan vaak wel eenvoudig verwijderd worden.

Omdat we weten dat die risico's er zijn en omdat de klachten die daar van over blijven heel groot zijn, is men tegenwoordig terughoudender met opereren. Daarnaast zijn niet alle soorten tumoren heel erg gevaarlijk. Zelfs bij prostaatkanker, die echt kwaadaardige kan worden, wordt er niet altijd behandeld.

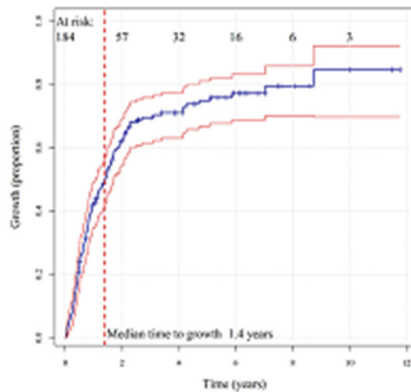
Om te bepalen hoe vaak je moet scannen helpt een protocol. Één keer in de 1 á 2 jaar een scan maken bij tumoren en eens in de 5 jaar als iemand alleen drager is? Je kunt je echter afvragen wanneer je van iedereen iedere 1 of 2 jaar een scan maakt, niet veel mensen voor niks aan het scannen bent. Vaak is de ziekte heel erg stabiel. Aan de andere kant als er 1 SDHB patiënt op zijn 10<sup>de</sup> een tumor heeft, moet je dan duizend mensen gaan screenen om die ene te vinden? Dat is een vraag waar je over moet nadenken waar niet een éénduidig antwoord op is.

Dr. Jansen heeft 20 jaar ook al eens dergelijk onderzoek gedaan, dat is nu over gedaan. Er is gekeken naar 66 vagale tumoren en 118 caroticum tumoren. Dit is ouderwets gedaan maar toch niet helemaal. Door de tumoren in lengte, in breedte en de hoogte te meten kun je met een formule ( $v=4/3 \cdot \pi \cdot r^3$ ) het volume schatten. Met de digitale scans van nu levert dat betere resultaten op dan met die grote dingen van vroeger.



Figuur 1 Formule berekening tumorvolume

Dit gaf ook de kans om alternatieve meetmethoden uit te testen. Je kunt bijvoorbeeld met een pennetje een tumor uittekenen en dan vult de computer dat vlakje in. Als je dat dan op alle plakjes doet, dan krijg je een nauwkeurige meting. Maar het is wel heel veel werk dus hebben we gekeken of de computer dit automatisch kon. Doordat de tumoren vrij inhomogeen zijn (verschillende kleurnuances/grijstinten) gaat dit (nog) niet goed. Bij de caroticum ontstond er een meetfout van 10%, bij vagale tumoren ongeveer 15 tot 20%.



Figuur 2 Grafiek Tumorgroei

Wat zijn de uitkomsten? Één van de eerste vragen was: hoeveel van die tumoren groeien er? Als je na 2 jaar kijkt is ongeveer 50 tot 60 % gegroeid. Kijk je na 10 jaar kijkt dan is uiteindelijk bijna 80% van de tumoren wel gegroeid. Bij groei wordt dan gesproken van een toename in volume van meer dan 10%. Dat is een hoger percentage dan 20 jaar geleden maar dat komt ook omdat er nu nauwkeuriger gemeten kan worden.

Ook is er met de huidige meetmethodes gekeken naar de verdubbelingstijd. Van meer tumoren kon berekend worden wat die tijd zou zijn. Die tijd is veel langer geworden. De tijd die Dr. Jansen toen had gevonden was bij groeiende tumoren 4 jaar. Nu vindt je een verdubbelingstijd van 10 jaar. Alles bij elkaar genomen zijn er dus meer groeiende tumoren, maar ze groeien langzamer.

Vervolgens is er gekeken of je ook kunt voorspellen of er dingen zijn die voorspellen hoe hard een tumor groeit? Is er iets wat voorspelt of die tumor gaat groeien? Speelt de leeftijd van de patiënt of het volume van de tumor een rol? Het voordeel van ouder worden blijkt te zijn is dat de tumor dan langzamer groeit! Hier is een webbased programmaatje voor gemaakt, je kunt op het internet invullen hoe oud de patiënt is en wat het volume van de tumor is.

We kijken naar een aantal situaties:

- Bij een patiënt van 80 jaar met een volume van 20 milliliter (dat is niet heel groot) zie je dat er na 1 jaar een 10% kans op groei is, na 3 jaar een kans van ongeveer 20% en na 5 jaar is de kans zo'n 28%. Hoe lang wacht je dan met een scan? Heeft het zin om dat al over een jaar al te doen?
- Dan een patiënt van 60 met een tumorvolume van 15 milliliter. Dan zie je dat de kans, dat die gegroeid is na 1 jaar 30% is, na 3 jaar bijna 50%.

Wat hierbij opviel was dat Dr. Jansen het over een tumorvolume in milliliters had en niet sprak over centimeters. Hij gaf aan dat hij het liefst werkt met milliliters (volume). Maar omdat je op een scan maar één vlak ziet heb je het vaak over millimeters of centimeters (doorsnede). Maar met die formule kun je de milliliters berekenen.

Met deze tool kun je dus bij een individuele patiënt met een bepaalde tumor voorspellen hoeveel de tumor waarschijnlijk gaat groeien. Dit kan helpen bij de beslissing over wanneer er een volgende MRI gemaakt moet worden. Wel is dit alleen maar een middel dat kan helpen, ook de familiehistorie en eventueel aanwezige angst spelen hierbij een rol. Net zoals er geen behandeling is die bij elke tumor werkt moet je ook hierbij naar de individuele patiënt kijken.

Hoe vaak er een MRI gemaakt moet worden hangt dus af van de vraag waarom je die MRI wilt maken. Er zijn een aantal doelen:

- Je wilt zien of een bestaande tumor groter is geworden zodat je op tijd kunt beslissen om te behandelen;
- Je wilt weten of er nieuwe tumoren zijn ontstaan zijn;

- Je wilt iemand geruststellen die zich zorgen maakt over de tumor(en), bij veel mensen helpt het als je kunt zeggen: “ze zijn niet of nauwelijks groter geworden”.

De vraag is dus altijd wat wil je met die MRI bereiken? Eigenlijk wordt er pas behandeld als iemand er last van krijgt. Je zou dus ook kunnen zeggen: we maken die scan pas als de patiënt er last van krijgt of als de tumor in de hals aan de buitenkant zichtbaar wordt.

Deze huidige tool is een eerste stap/hulpmiddel maar moet zeker nog verder ontwikkelt worden. Als je meer dan 2 metingen hebt, kun je ook een soort curve tekenen, kun je gaan fitten, zoals dat heet. Aan de hand van wiskundige modellen zet je punten maar ook hier geldt weer dat het individueel is. Wat doe je bij een patiënt met 3 metingen die een groei laten zien maar waarbij de verwachting is dat de eindgrootte op 90-jarige leeftijd nog steeds maar 19 milliliter is? Het begint nog steeds met een kleine tumor die wel echt aan het groeien is, maar de curve zegt dat ie dus niet heel erg groot gaat worden.

Dit betekent dat je niet automatisch na de 2<sup>de</sup> of de 3<sup>de</sup> MRI moet zeggen: “hij moet er uit”. Het geeft aan dat je moet kijken waar hij volgens de modellen naar toe gaat,. Daarna kun je daar nog altijd van afwijken want het blijft een voorspelling. Maar je kan dus bij elke volgende meting gaan kijken of de verwachting klopt. Is dat zo dan kun je er voor kiezen om het beleid vol te houden. Zo niet dan kijk je naar de andere mogelijkheden.

Conclusie van het onderzoek is dat dit dus een mooie tool is die kan helpen bij het voorspellen wat de verwachte eindgrootte van de tumor is. De tool is nog niet uitontwikkelt en er wordt in de praktijk nog niet mee gewerkt. Dit is echter wel iets wat mooi zou zijn als het gaat lukken.

Wat verder door vragen aan bod kwam was:

- Dat het soms voorkomt dat tumoren kleiner zijn of lijken te zijn geworden. Dat komt wel voor maar hij denkt dat dit eerder komt door meetfouten;
- Dat groei, vanwege de foutmarges die er toch altijd zijn, eigenlijk het beste kan worden vastgesteld door naar meerdere scans te kijken en niet alleen naar de laatste en die daarvoor. Een hele kleine groei per jaar zie je niet altijd maar als je bijvoorbeeld kijkt naar scans met een grotere tussenpoze (bijvoorbeeld 5-7 jaar) dit wel duidelijk te zien is;
- Dat dit systeem door het lastigere meten bij jugulare en tympanicum tumoren wat moeilijker ligt, daarom is er ook voor gekozen om nu naar de vagale en caroticum tumoren te kijken. Bij die tumoren kan je beter kijken naar de relatie van de tumor, ten aanzien van andere structuren. Zit hij ergens dichterbij, dan vorige keer? In plaats van je meetlat er langs leggen.

Tot slot vertelt Dr. Jansen nog wat over stamboomonderzoek, hij laat een stukje van zijn eigen stamboom zien en geeft aan dat heel ver weg hij ook familie is van mensen met paragangliomen. Zo'n 20 jaar geleden heeft hij stamboomonderzoek gedaan en dat heeft er toe geleid dat in 2000 het SDHD gen is gevonden.

Één van de dingen die daarbij geholpen heeft is dat er een vrouw is geweest die 2 keer getrouwd was. Uit beide huwelijken zijn kinderen voortgekomen en in beide stammen bleek de SDHD mutatie voor te komen. Dat betekende dus dat bijna zeker is dat zij de drager was van die mutatie. Dat noem je dan een founder mutatie.

Bijna iedereen weet wel of er bij hem/haar sprake is van een genetische mutatie maar weten jullie ook welke specifieke mutaties dat is? (redactie: Dr Hensen gaf in zijn presentatie al aan dat er 23 verschillende mutaties in het SDHB gen gevonden zijn). Dit staat wel op de brief die je krijgt na genetisch onderzoek. In het geval van de vrouw met SDHD mutatie bleek het te gaan om de d92y mutatie te gaan. Dit betekent dus dat iedereen met die specifieke SDHD mutatie familie van elkaar is.

Dr. Jansen geeft aan dat het wetenschappelijk niet echt nodig is om iedereen aan elkaar te linken maar hoe groter de stamboom is hoe preciezer je kunt aangeven waar die mutatie oorspronkelijk begonnen is (redactie: zoals wel uit de presentatie van Dr. Hensen kan een grotere stamboom er wel voor zorgen dat er gekeken wordt naar een grotere groep patiënten/mutatiedragers en daardoor zijn er bij het SDHB gen wel nieuwe inzichten ontstaan). Hij is hier zeer in geïnteresseerd maar geeft ook aan dat hij dat vanwege de privacy niet zomaar mag doen. Wij als personen echter mogen wel onze eigen stamboom met hem delen en op die manier kun je de informatie verzamelen. Hij heeft ook iemand die graag meer familieonderzoek doet en er is waarschijnlijk ook al iemand die dit onderzoek wil sponsoren.

Het is niet zo dat je door een 10 x zo grote stamboom tot grote doorbraken in onderzoek kunt komen op het gebied van de genetica of behandeling. Het betekent wel dat je nog duidelijker kunt vaststellen dat die mutatie geen hele desastreus uitwerking heeft op de mens, anders was een deel van de mutaties weer uitgestorven. Door echter meer gegevens aan elkaar te koppelen krijg je wel een mooie tijdlijn met overzichten van geboortes en overlijdens en leeftijden bij overlijden.

Als jullie die informatie met Dr. Jansen willen delen laat het dan aan de vereniging weten en wij zorgen voor het contact.

## **Afsluiting**

Vincent bedankt Dr. Hensen en Dr. Jansen en overhandigt een presentje. Daarna de officiële afsluiting en onder het genot van een drankje werd er buiten de zaal nog even nagepraat.