

Handreiking longcarcinoid: Diagnostiek, behandeling en follow-up van locoregionale ziekte

Auteurs

Dr. J.L. Derks (Longziekten, Erasmus MC, Rotterdam)
Dr. W.A. Buikhuisen (Longziekten, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam)
Dr. R. Wittenberg (Radiologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam)
Dr. T.A. Mulders (Radiologie & Nucleaire geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam)
Prof. dr. A.C. Dingemans (Longziekten, Erasmus MC, Rotterdam)

Medebeoordeeld door:

Dr. J. Dits (Longziekten, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam)
Drs. P.M.J. Plomp (Longziekten, Isala, Zwolle)
Drs. B.A.M.H. van Veggel (Longziekten, Jeroen Bosch, 's Hertogenbosch)

Inhoud

1. Samenvatting	1
2. Doel.....	2
3. Inleiding longcarcinoid.....	2
4. Algemene diagnostiek.....	2
5. Stadiering long carcinoid	6
6. Behandeling loco-regionale ziekte.....	7
7. Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling	7
8. Behandeling bij lokaal/locoregionaal recidief	7
9. Follow-up.....	8
10. Bronvermeldingen	9
11. Bijlage 1: 5-HIAA screening urine informatie	10
12. Bijlage 2: Intake patiënt met bewezen carcinoid tumor van de long.....	11

1. Samenvatting

Dit document beschrijft de diagnostische en therapeutische procedures bij patiënten met longcarcinoid met locoregionale ziekte. Carcinoid van de thymus valt buiten deze beschouwing en dient behandeld te worden in een expertisecentrum.

Vanwege de vele vragen die gesteld worden over met name de duur en intensiteit van follow-up na resectie en bij het ontbreken van een Nederlandse richtlijn voor longcarcinoiden, hebben we vanuit de expertisecentra Erasmus MC en Antoni van Leeuwenhoek deze handreiking opgesteld. Deze is gebaseerd op de European Society of Medical Oncology (ESMO) en European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) richtlijnen [1, 2].

Expertise centra voor Neuro-endocriene tumoren (NET)

ENETS geaccrediteerd long NET:

- Antoni van Leeuwenhoek
- Erasmus MC

ENETS geaccrediteerd NET algemeen:

- AUMC
- MUMC/ Maxima-MC
- UMCG
- UMCU

NFU NET expertisecentra

- AUMC
- Erasmus MC
- MUMC
- UMCG
- UMCU-NKI

2. Doel

Het beschrijven van de diagnostische en therapeutische procedures bij patiënten met longcarcinoïd met locoregionale ziekte. De voorgestelde follow-up is gebaseerd op de internationale ESMO en ENETS richtlijnen en betreft een implementatie voor de Nederlandse praktijk. Hooggradige neuro-endocriene carcinomen (NEC) van de long, grootcellig neuro-endocrien carcinoom (LCNEC) en kleincellig (neuro-endocrien) carcinoom SCLC, vallen buiten de bespreking van deze handreiking.

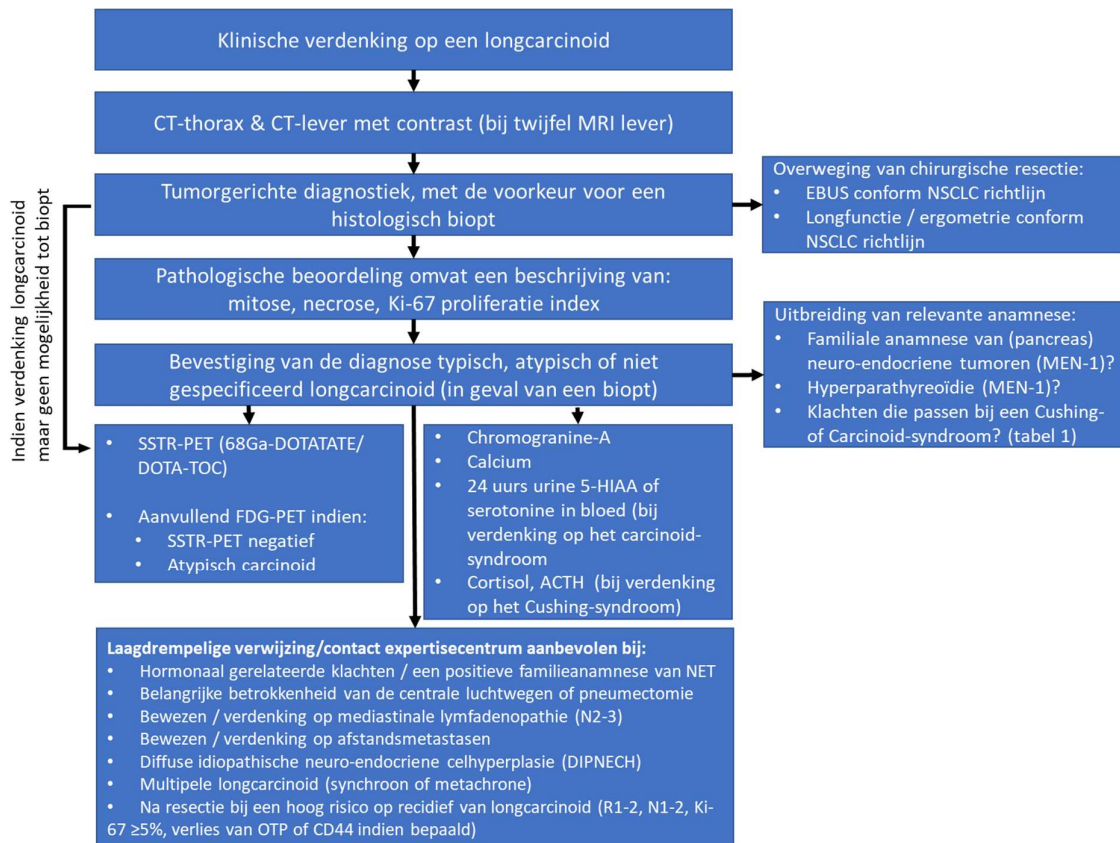
3. Inleiding longcarcinoïd

Longcarcinoïd is een zeldzame neuro-endocriene tumor (NET) en valt volgens de World Health Organisation (WHO) onder de neuroendocriene neoplasma (NEN). Het longcarcinoïd wordt gekenmerkt door het typische en atypische carcinoïd. Deze indeling wordt gemaakt aan de hand van het aantal celdelingen of necrose dat de patholoog waarneemt. De incidentie ligt op 0,5 per 100.000 mensen[1, 3]. In 2022 werden er in Nederland 230 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met een longcarcinoïd, waarvan 25% met een atypisch carcinoïd (IKNL). De diagnose wordt iets vaker gesteld bij vrouwen dan bij mannen. Het typische carcinoïd komt vaker voor op jongere leeftijd (gemiddelde leeftijd 45 jaar) dan atypische carcinoïd (gemiddelde leeftijd 55 jaar).

4. Algemene diagnostiek

Klachten van het longcarcinoïd zijn vergelijkbaar met andere longtumoren (pneumonie, hoesten, hemoptoë of kortademigheid), maar het betreft ook vaak een asymptomatische toevulsbevinding. Klachten veroorzaakt door bronchusobstructie komen voor bij centraal gelegen carcinoïd terwijl de meer perifeer gelegen carcinoïden veelal als toevulsbevinding worden aangetroffen bij radiologisch onderzoek. In een minderheid van de gevallen kunnen klachten gerelateerd zijn aan hormonale hypersecretie, zoals het carcinoïd syndroom (bronchospasme, flushing, diarree) en het syndroom van Cushing (tabel 1). Acromegalie of ectopische insuline secretie zijn zeer zeldzaam en presenteren zich meestal via de endocrinoloog. Sommige patiënten hebben last van klachten lijkende op astma en/of chronisch hoesten. Meestal betreft dit vrouwen tussen de 50-60 jaar met een radiologisch beeld van multipole kleine noduli en airtrapping passend bij diffuse idiopatische neuro-endocriene cel hyperplasie (DIPNECH).

Voor een stroomdiagram van de algemene diagnostiek van het longcarcinoïd wordt verwezen naar figuur 1.



Figuur 1: Flow diagram diagnostiek van longcarcinoïd.

Primaire tumor

- Bronchoscopie is geïndiceerd voor centraal gelegen longcarcinoïd. Flexibele scopie heeft de voorkeur waarbij het historisch vermelde verhoogde bloedingsrisico beperkt lijkt (1.4% zelfbeperkende bloeding)[4]. Bij patiënten met een zeer hoog ingeschat risico op een bloeding kan starre bronchoscopie worden overwogen.
- Perifeer gelegen tumoren kunnen worden gebiopteerd m.b.v. endoscopisch geleide transbronchiale bipten of het transthoracale CT-geleide biopt.
- Bij verdenking op een longcarcinoïd worden bij voorkeur multipole endobronchiale bipten (≥4) genomen of een transthoracale biopt. Histologisch materiaal heeft altijd de voorkeur boven cytologie. Op kleine bipten en cytologie is een onderscheid tussen het typisch en atypisch carcinoïd niet betrouwbaar mogelijk. Met name een atypisch carcinoïd kan per abuis geclassificeerd worden als typisch carcinoïd vanwege ontbreken van mitosen en/of necrose in een klein biopt[5].

Stadiëring

- Levermetastasen van het longcarcinoïd zijn vaak hypervasculair en veelal niet detecteerbaar op een standaard CT-bovenbuik. Daarom wordt bij alle patiënten geadviseerd om aanvullend een CT van de lever met contrast in arteriële fase te vervaardigen. Bij twijfel over levermetastasen kan een MRI van de lever worden overwogen.
- Aanvullend wordt een somatostatinereceptor (SSTR) PET-CT (68Ga-DOTATATE/DOA-TOC) uitgevoerd ter detectie van metastasen op afstand (buiten de lever).

- Een FDG-PET is alleen geïndiceerd bij bewezen atypisch carcinoïd waarbij, door tumor heterogeniteit, de tumor en metastasen mogelijk verschillend DOTATATE/DOTA-TOC negatief en FDG-positief zijn. Daarnaast wordt een FDG-PET geadviseerd bij een reeds bewezen DOTATATE/DOTA-TOC negatief (typisch) carcinoïd.
- Indien er al een FDG-PET is uitgevoerd, kan bij een zeer sterk FDG-positief carcinoïd overwogen worden om geen additionele SSTR-PET uit te voeren [6].

Mediastinale beoordeling

- Overweeg mediastinale stadiëring (EBUS/EUS) bij patiënten met bewezen carcinoïd waarbij een in opzet curatieve behandeling wordt overwogen, conform richtlijn niet-kleincellige longcarcinoom (NSCLC). Dit is met name relevant voor de overweging van chirurgische resectie van 'bulky' N2-klieren vóór de operatie. Retrospectieve analyse van de negatief voorspellende waarde (NPV) van EBUS voor mediastinale analyse bij longcarcinoïd is 95% [7].
- Cerebrale beeldvorming middels MRI is geïndiceerd bij klinische verdenking op hersenmetastase of bij N2 ziekte met een in opzet curatief behandelplan.

Laboratoriumonderzoek markers

Baseline metingen kunnen worden beperkt tot de nierfunctie, calcium (hyperparathyreoïdie in kader van MEN-1 syndroom), en Chromogranine-A in serum (CgA). Relevante markers en klinische overwegingen geassocieerd met hormonale hypersecretie worden weergegeven in Tabel 1. Bij patiënten met een serotonine producerende tumor (actieve hormonale symptomatische ziekte), die gepland staan voor chirurgie, wordt aangeraden om overleg te plegen met een expertisecentrum vanwege het risico op een carcinoïd crisis peri-operatief. Bij verdenking op het syndroom van Cushing of acromegalie dient de patiënt te worden doorverwezen naar de endocrinoloog en/of een expertisecentrum. Deze centra hebben een specifiek neuro-endocriene tumoren MDO.

Tabel 1. Eigenschappen van verschillende functionele longcarcinoïden			
Tumor	Kenmerkend hormoon	Kenmerkende klinische symptomen	Diagnostische markers
Carcinoïd syndroom	Serotonine	Flushing, secretoire diarree, bronchospasme	CgA ^a , 5-HIAA ^b , serotonine bloed
Syndroom van Cushing	ACTH	o.a. gewichtstoename (romp), vollemaansgezicht, spierzwakte, huidstriae	24 uur vrij urine Cortisol, ACTH Bloed
GHRH producerend carcinoïd	GHRH, IGF-1	Acromegalie (neus/oren)	GH, GHRH, IGF-1

a) CgA kan vals verhoogd zijn bij gebruik van protonpompremmers (14 dagen vooraf staken). Andere oorzaken kunnen zijn chronische atrofische gastritis, chronisch nierlijden, levercirrose, hartfalen of andere chromogranine-A producerende tumoren.

b) Voedingsmiddelen (zoals alcohol, blauwe kaas, avocado's en walnoten) kunnen de uitscheiding van serotonine en daarmee het afvalproduct 5-HIAA in de urine 'vals' verhogen tot 48uur vooraf het verzamelen van de urine.

Zie bijlage 1 advies aanvragen 5-HIAA 24uurs urine.

Pathologische diagnostiek

- Standaardbeoordeling dient volgens het classificatiesysteem van de World Health Organization (WHO) te worden uitgevoerd [8]. Voor de gradering van het longcarcinoïd wordt het aantal mitosen per 2 mm² bepaald (zie Tabel 2 hieronder) in het meest actieve mitotische gebied. Ook wordt het necrose gehalte bepaald. Mitosen worden geteld in ten minste 2 mm². Het hoogst behaalde criterium (mitose of necrose) is leidend in de classificatie.
- Een neuroendocrien groeipatroon (organoid, trabeculair, rozetten of palliserende cellen) is essentieel voor de diagnose. Bij longcarcinoïd wordt sterke positiviteit verwacht van neuro-endocriene IHC (NCAM/CD56, Chromogranine-A of Synaptofysine).
- De Ki-67 (Mib-1) proliferatie index is geen diagnostisch criterium voor de classificatie van longcarcinoïd. Een Ki-67 proliferatie index kan wel van additionele waarde zijn in kleine biopten of bij twijfel tussen hoog/laag gradige tumoren en wordt om deze reden aangeraden te verrichten. Hierbij kan een afkapwaarde van >20% worden overwogen voor het hooggradige neuro-endocriene carcinoom [9].
- Differentiaal diagnostisch kan positiviteit van IHC markers TTF-1 en CK-7 helpen het onderscheid te maken tussen van origine longcarcinoïd versus gastro-intestinale of pancreas NET. TTF1 is weinig sensitief, maar sterk specifiek; ±20-30% van longcarcinoïd is TTF1 negatief. CDX-2 (gastro-intestinaal) en Islet-1 (pancreas) positiviteit is zeldzaam in longcarcinoïd maar kan voorkomen bij LCNEC. Tevens kunnen blaas/prostaat/schildklier neuroendocriene tumoren/carcinomen en schildklier carcinomen TTF-1 positief zijn.
- Orthopedia homeobox (OTP) is een specifieke marker voor het longcarcinoïd, en Orthopedia homeobox (OTP) is een specifieke marker voor het longcarcinoïd, en samen met CD44 en Ki-67 is het mogelijk om te voorspellen welke patiënten een recidief hebben na een operatie [10]. Bij twijfel over de primaire NET origine kan OTP worden toegepast als marker voor longcarcinoïd [11]. Toepassing voor prognostische voorspelling in de dagelijkse praktijk wordt buiten expertisecentra nog niet geadviseerd.
- Bij twijfel over de classificatie of wanneer deze niet eenduidig is, is het aan te raden een revisie aan te vragen via een expertisecentrum voor longcarcinoïd.

Tabel 2: Histologische classificatie van longcarcinoïd		
Type carcinoom	Mitosen / 2 mm²	Necrose
Typisch carcinoïd	< 2	Afwezig
Atypisch carcinoïd	2 – 10	Focaal
Neuro-endocrien carcinoom (LCNEC/SCLC)	> 10	Grote zones

Echocardiografie en longfunctie onderzoek:

Langdurige blootstelling aan serotonine kan leiden tot fibrose van de tricuspidaal- en/of pulmonaalklep, resulterend in hartfalen, bekend als carcinoïd hartziekte. Hierbij komen natriuretische peptiden vrij, zoals NT-proBNP.

- Een transthoracale echocardiografie is geïndiceerd bij patiënten met verhoogd 5-HIAA (>300 µmol/24 uur; 57 mg/24 uur) of bij een klinische indicatie (NT-proBNP >260 pg/ml; 31 pmol/L) vóór een geplande chirurgische resectie [12].
- Bepaling van operabiliteit, waaronder longfunctie, wordt geadviseerd conform richtlijn voor longchirurgie bij NSCLC.

Genetische diagnostiek

Bij 2-8% van de patiënten is het longcarcinoïd onderdeel van het MEN-1 syndroom, daarnaast heeft 13-18% van de patiënten een somatische MEN-1 mutatie [13]. Een verwijzing naar de klinische genetica is geïndiceerd in geval van meerdere, al dan niet synchrone NETs, een verhoogd calciumgehalte op basis van primaire hyperparathyreoïdie, of een familiegeschiedenis van een NET.

5. Stadiering longcarcinoïd

80-90% van de patiënten met het typische carcinoïd heeft stadium I ziekte bij presentatie. Ongeveer 15% van de patiënten heeft reeds (lokaal) gemetastaseerde ziekte, veelal beperkt tot de regionale lymfeklieren. Van de patiënten met atypisch carcinoïd hebben 40-50% stadium I ziekte bij diagnose, en 15% op afstand gemetastaseerde ziekte [1, 3] (IKNL).

- Stadiering van longcarcinoïd volgt die van het niet-kleincellige long carcinoom (UICC, 8th TNM).

6. Behandeling loco-regionale ziekte

Alle patiënten met een pre-operatief bewezen (of hoog verdachte) betrokkenheid van mediastinale lymfklieren (N2-3) dienen te worden verwezen naar een expertisecentrum voorafgaand aan behandeling.

Chirurgie

Als er sprake is van een longcarcinoïd bestaat de behandeling in het algemeen uit radicale resectie met lymfeklier dissectie met een zo veel mogelijk longsparende ingreep. Bij overweging van longsparende chirurgie dient men er zich van bewust te zijn dat er een grote pre-operatieve diagnostische onzekerheid is in het onderscheiden van typisch van atypisch carcinoïd op een (pre-operatief) biopt [5].

Gelocaliseerde ziekte (perifeer)

Patiënten met een perifeer gelegen longcarcinoïd moeten een complete anatomische resectie ondergaan (lobectomie of segmentectomie met anatomische lymfeklieren dissectie). Beperkte sublobaire resecties kunnen de lokale recidief kans bij atypische carcinoïd verhogen.

Gelocaliseerde ziekte (centraal)

Longsparende ingrepen hebben de voorkeur bij centraal gelegen tumoren zoals een bronchus sleeve resectie of een sleeve lobectomie ten opzichte van een pneumonectomie. Endobronchiale resecties via een starre scopie zijn geïndiceerd voor het verhelpen van een distale atelectase/postobstructiepneumonie voorafgaand aan een longsparende ingreep of ten behoeve van palliatieve therapie. In zeldzame gevallen kan er bij kleine centrale carcinoïd worden volstaan met endobronchiale resecties [14]. Dit vindt plaats in een expertisecentrum.

Lymfeklier sampling

Het aantal gesampelde (of te verwijderen) lymfeklieren is conform de IASLC/ESTS adviezen (minimaal 6 stations, waarvan 3 mediastinaal inclusief de subcarinale lymfeklier).

Chirurgisch behandelen N2

Chirurgie is ook de voorkeursbehandeling bij N2 ziekte. Neoadjuvante (immuno) therapie heeft geen plaats in de behandeling van het longcarcinoïd.

7. Adjuvante systemische behandeling na initiële behandeling

Bij een onforseen N2 dient patiënt verwezen te worden naar een expertisecentrum voor advies ten aanzien van eventuele adjuvante therapie.

8. Behandeling bij lokaal/locoregionaal recidief

Recent landelijk onderzoek (2003-2012 met opvolging tot 2020) in Nederland heeft aangetoond dat tot 11% van alle patiënten met longcarcinoïd die in opzet chirurgisch curatief zijn behandeld een recidief krijgen [10]. Vaker bij atypische carcinoïd (27%) dan bij typische carcinoïd (8%). De meeste recidieven treden locoregionaal, in de lever, bot of huid op. In ongeveer één derde betreft dit een lokaal recidief. Behandeling van een lokaal/locoregionaal recidief is gelijk aan de behandeling van de primaire tumor met voorkeur tot radicale resectie wanneer technisch mogelijk, bij voorkeur na overleg met een expertisecentrum.

Bij longcarcinoïd met een hoge Ki-67 proliferatie index kan een FDG-PET in plaats van SSRT-PET meer informatief zijn bij verdenking op een recidief. Dit hangt ook af van de expressie bij initiële beeldvorming.

9. Follow-up

Follow-up na een curatieve resectie is van belang gedurende ten minste 10 jaar, want anders dan bij NSCLC kunnen recidieven na lange tijd optreden, met als mediane tijd tot een recidief 5 jaar [10]. De intensiteit, modaliteit en duur van follow-up wisselt per richtlijn (ENETS, ESMO[1, 2]). Voor inschatting van het follow-up schema dient rekening te worden gehouden met het type carcinoid, de R-status en de TNM status ten tijde van de initiële diagnose. Op basis van Nederlandse data is het risico van het krijgen van een recidief evenredig over tijd tot 10 jaar bij patiënten met een klinisch verhoogd risico. Het recidiefpercentage is 25-30% bij hoog-risico tumoren, geduid als één van de volgende kenmerken: atypisch carcinoid, pT3-4, pN1-2, of een incomplete resectie. Dit is minder dan 10% voor een laag risico carcinoid (typisch carcinoid, pT1-2a/b, N0 en R0) [15]. In tabel 2 wordt de geadviseerde follow-up voor laag/hoog recidief risico beschreven.

De verwachting is dat we op afzienbare termijn patiënten kunnen selecteren met een zeer laag risico op een recidief (<5%), op basis van een immunohistochemisch profiel (OTP/CD44/Ki-67, [10]). Voor deze patiënten lijkt de langdurige follow-up niet bijdragend te zijn.

Tabel 2: geadviseerde follow-up na chirurgische resectie longcarcinoid													
	Maanden					Jaren							
	3	6	12	18	24	3	4	5	6	7	8	9	10 ^b
Laag recidief risico: typisch carcinoid & pT1-2a/b, N0, R0													
CT-thorax	X		X		X		X		X		X		X
CT-lever			X		X		X		X		X		X
Verhoogd recidief risico^a: atypisch carcinoid (alle) of typisch carcinoid & pT3-4 of pN1-2 of incomplete (R1-2) resectie													
CT-thorax	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT-lever		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

- a) Advies patiënten met een verhoogd risico op een recidief te verwijzen/overleggen met een expertisecentrum voor longcarcinoid (voor adequate follow-up strategie).
- b) In overleg met patiënt kan worden besloten de follow-up te verlengen tot een maximum van 15 jaar met een evaluatiemoment om de 2 jaar, met name te overwegen bij een verhoogde kans op een recidief.

10. Bronvermeldingen

1. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021.
2. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al. Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors: European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoid. *Ann Oncol* 2015.
3. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 1975-1983.
4. Dettnerbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 998-1005.
5. Moonen L, Derks JL, Hermans BCM et al. Preoperative Biopsy Diagnosis in Pulmonary Carcinoids, a Shot in the Dark. *J Thorac Oncol* 2020.
6. Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B et al. Evaluation of the role of [18F]FDG-PET/CT and [68Ga]DOTATOC-PET/CT in differentiating typical and atypical pulmonary carcinoids. *Cancer Imaging* 2011; 11: 70-75.
7. Vial MR, Nasim F, La Garza H et al. Endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration for mediastinal lymph node staging in patients with typical pulmonary carcinoids. *Lung Cancer* 2020; 147: 198-203.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2021
9. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch* 2017; 470: 153-164.
10. Moonen, L.. Pulmonary Carcinoids: Molecular signatures to refine clinical care. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University 2023
11. Moonen L, Derks J, Dingemans AM, Speel EJ. Orthopedia Homeobox (OTP) in Pulmonary Neuroendocrine Tumors: The Diagnostic Value and Possible Molecular Interactions. *Cancers (Basel)* 2019; 11.
12. Das S, Stockton SS, Hassan SA. Carcinoid Heart Disease Management: A Multi-Disciplinary Collaboration. *Oncologist* 2023; 28: 575-583.
13. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S et al. New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 752-766.
14. Reuling E, Dickhoff C, Plaisier PW et al. Endobronchial Treatment for Bronchial Carcinoid: Patient Selection and Predictors of Outcome. *Respiration* 2018; 95: 220-227.

11. Bijlage 1: 5-HIAA screening urine informatie

Patiënt informatie 5-HIAA

U moet gedurende 3 dagen een dieet volgen om te voorkomen dat bepaalde stoffen het onderzoek kunnen beïnvloeden. Op de ochtend van de derde dag moet u uitplassen. Deze portie gooit u weg. Daarna begint u met het verzamelen van uw urine gedurende 24 uur.

Vermijd de onderstaande producten de 3 dagen voor en de dag van urine verzameling:

- Tomaten
- Bananen
- Avocado
- Ananas
- Kiwi
- Rode pruimen
- Noten
- Schimmel/oude kaas

Ter overweging van de aanvragend arts beoordeling medicatie die kunnen interfereren met de 5-HIAA spiegel

Verhoging: Naproxen, paracetamol, diazepam, phenobarbital,

Daling: Aspirine, MAO remmers, tricyclische antidepressiva, heparine, isoniazide, methyldopa, levodopa, (chloor)promazine

12. Bijlage 2: Intake patiënt met bewezen carcinoid tumor van de long

Voor gebruik in een standaard verslaglegging. <||> te vervangen in ja/nee afhankelijk van EPD.

Anamnese:

- Is er sprake van bronchiale hyperreactiviteit <||>, aanvallen van bronchospasme <||>, of chronisch hoesten <||>
- Carcinoid syndroom: flushing <||>, secretoire diarree <||>, indien ja frequentie <||>/week.
- Cushing syndroom: onverklaarde gewichtstoename <||>, abnormaal vet rond de buik <||>, vollemaans gezicht met rode wangen <||>, dikte in de nek <||>, striae <||>, hoge bloeddruk <||>.
- Acromegalie <||>

Screening MEN-1 syndroom (via klinische genetica)

- Eerder carcinoid of gastro-intestinale NET <||>.
- Familie leden met carcinoid of gastro-intestinale NET <||>
- Aanwezigheid van hyperparathyreoïdie <||> (verhoogd PTH en hypercalciemie)

Laboratorium:

- Plasma ChromogranineA spiegels (CgA) <||>
- Calcium <||>

Op indicatie

Bij verdenking carcinoid syndroom:

- 24 uren urine 5-HIAA <||> of bloed serotonine <||>
- Indien verhoogd, NTproBNP <||>

Bij verdenking cushing syndroom (via endocrinoloog)

- Serum cortisol <||>
- 24 uren vrije cortisol <||>
- ACTH hormoon <||>

Bij verdenking acromegalie (via endocrinoloog)

- GH <||>, - GHRH, <||>, - IGF-1 <||>

Bij verdenking hyperparathyreoïdie (frequent geassocieerd met MEN-1 syndroom):

- Calcium <||>, parathyroid hormoon (PTH) <||> en prolactine <||>.

Diagnostiek genetica

- Indien hoge verdenking MEN-1 syndroom verwijzing klinische genetica/ expertisecentrum.

Diagnostiek beeldvorming (zijn onderstaande onderzoeken verricht?)

- Contrast CT-Thorax en portoveneuze met late arteriële fase CT-lever <||>
- DOTATATE/DOTATOC-pet scan <||> (indien negatief of atypisch carcinoid overweeg ook PET-FDG)
- Evaluatie mediastinale klieren (overweeg EBUS) <||>
- Echocardiografie (preoperatief bij functionele klachten/verhoogde 5HIAA of verhoogd pro-BNP <||>)

Pathologie

Diagnose:

Gesteld op:

Mitosen:

Necrose aanwezig:

Ki-67 proliferatie index: %.

OTP en CD44 IHC indien verricht:

DIPNECH aanwezig: