

Prognostische factoren bij neuro-endocriene tumoren

Kevin Sarti, Ivan Borbath

Dienst gastro-enterologie, Clin. Univ. St-Luc, Brussel

De prevalentie en de incidentie van neuro-endocriene tumoren stijgen gestaag. Er zijn grote verschillen tussen die tumoren onderling, o.a. wat de prognose betreft. De belangrijkste prognostische factoren zijn van pathologisch-anatomische aard, meer bepaald de mate van vermenigvuldiging gemeten met de Ki67-index en de mate van differentiatie. Andere factoren die invloed hebben op de overleving, zijn de ligging, het TNM-stadium, de leeftijd en de *performance score* van de patiënt op het ogenblik van de diagnose. We beschikken over meerdere biomarkers, maar die vertonen toch heel wat beperkingen. Functionele beeldvorming met ⁶⁸Ga-DOTA-NOC/TATE/TOC en FDG-PET-scan is belangrijk bij het ramen van het risico. Er zijn meerdere biomarkers in het bloed en de weefsels in onderzoek. Mogelijk zullen die ons in de toekomst een beter idee van het risico geven en helpen bij de keuze van de behandeling.

Inleiding

“Heterogeen” is ongetwijfeld het adjectief dat in de literatuur het vaakst wordt gebruikt om neuro-endocriene tumoren (*neuroendocrine neoplasm*, NEN) te beschrijven. Neuro-endocriene tumoren verschillen onderling qua ligging, klinische presentatie, snelheid van vermenigvuldiging van de cellen en differentiatie. Vandaar dat ook de kliniek, de behandeling en de prognose zeer variabel zijn.

Deze kankers werden vroeger als zeldzaam beschouwd, maar de incidentie en de prevalentie ervan stijgen. Dat is ten dele toe te schrijven aan het feit dat veel meer endoscopische en beeldvormingsonderzoeken worden aangevraagd. Over het algemeen gaat het om indolente tumoren, waarvoor tal van behandelingen bestaan. Dat verklaart waarom de prevalentie momenteel hoog is, hoger dan die van maag- en pancreasadenocarcinoom samen.

Ook de prognose is zeer uiteenlopend. De vijfjaarsoverleving van patiënten met een weinig gedifferentieerde

neuro-endocriene tumor is zeer laag. In dit korte literatuuroverzicht beschrijven we de belangrijkste prognostische factoren en de toekomstperspectieven.

Patiëntgebonden kenmerken

Volgens meerdere epidemiologische studies correleert het mannelijke geslacht met een slechte prognose, ongeacht het stadium en de graad van de tumor (1, 2). Het is nog niet duidelijk of dat komt doordat die tumoren agressiever zijn bij mannen, dan wel of dat gewoon toe te schrijven is aan het feit dat mannen later op spreekuur komen, zodat de diagnose later wordt gesteld. In een groot Europees retrospectief cohortonderzoek bleek de prognose echter niet slechter te zijn bij mannen (3). De prognose is slechter als de diagnose op een hoge leeftijd wordt gesteld. Dat komt doordat oudere patiënten minder vaak een optimale behandeling krijgen en misschien ook doordat de tumor bij hen agressiever is. Net zoals bij andere kankers moet rekening worden gehouden met de *performance score* op het ogenblik van de diagnose en de voedingstoestand. Ondervoeding en een metabool syndroom zouden kunnen meespelen bij de pathogenese en zouden ook een invloed kunnen hebben op de prognose van NEN (4).

Kenmerken van de tumor

Een primaire locatie in de longen correleert met een slechtere prognose. De overleving van patiënten met een neuro-endocriene tumor van de maag, de darmen of het pancreas (*gastro-entero-pancreatic NEN*, GEP-NEN) zou het hoogst zijn in geval van een tumor van de dunne darm of de appendix, en het laagst in geval van een tumor van de maag, het colon, het rectum of de pancreas (3). Het TNM-stadium (*tumor, nodus, metastase*) is een onafhankelijke prognostische factor, vooral bij neuro-endocriene tumoren G1 en G2: de overleving is 223 maanden in geval van een plaatselijke tumor, 111

maanden in geval van een plaatselijk gevorderde tumor en 33 maanden in geval van metastasen op afstand (3, 5).

Histologische kenmerken

De mate van differentiatie en de proliferatie-index hebben een prognostische waarde. De prognose van gedifferentieerde tumoren is over het algemeen goed, zelfs als er metastasen zijn. De vijfjaarsoverleving wordt dan geraamd op 60-90% (6, 7). Aan het andere uiteinde van het spectrum bevinden zich de neuro-endocriene carcinomen (*neuroendocrine carcinoma*, NEC). Die tumoren zijn duidelijk agressiever. Meestal zijn er al metastasen op het ogenblik dat de diagnose wordt gesteld. De mediane overleving wordt dan geraamd op 9-12 maanden (2, 3).

De histologische graad wordt bepaald door de Ki67, zijnde het percentage met de antistof MIB-1 gemarkeerde tumorcellen op minstens 500-2.000 cellen in de zones met de sterkste markering (*hot spot*). De mitotische index (nu optioneel) is het aantal mitosen in tien velden bij sterke vergroting (2mm²), in de zone met het hoogste aantal mitosen. De classificatie van de WGO onderscheidt drie histologische graden: G1 (Ki67 ≤ 2%), G2 (Ki67 3 tot 20%) en G3 (Ki67 > 20%). Die laatste graad is een bonte groep van goed en weinig gedifferentieerde tumoren. Dat is bevestigd in de laatste herziening van de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), die neuro-endocriene tumoren van graad 3 (*neuroendocrine tumor* [NET] G3) onderscheidt van neuro-endocriene carcinomen (NEC) (**Tabel 1**). NET G3 hebben over het algemeen een Ki67-index van 20 tot 50% en zijn altijd goed gedifferentieerd. De prognose ervan ligt ergens tussen die van NET G2 en NEC. De mediane overleving is tweemaal hoger dan bij NEC (3, 8).

De Ki67-index heeft een bijzonder interessante prognostische waarde. Er is een negatieve correlatie tussen de Ki67 en de overleving, zowel bij een plaatselijke als bij een gemetastaseerde tumor (5, 9). Een aantal auteurs kijkt dan ook bij tumoren van eenzelfde graad naar de Ki67. Bij NEC wordt een afbreekwaarde van 55% voorgesteld. Die correleert met een minder goede prognose, een hoger responspercentage op een chemotherapie op basis van een platinaverbinding en meer bijwerkingen bij toediening van temozolomide (3, 10, 11).

Hooggradige NEN (NEC en NET G3) vormen een zeer heterogene groep te oordelen naar de proliferatie-index. Een onderverdeling van G2-tumoren volgens de Ki67-index zou weleens relevant kunnen zijn, te oordelen naar de resultaten van een analyse van Spaanse en Europese registers (3, 12). In het Europese register verschilden de overleving in drie subgroepen van NET G2 naargelang de Ki67-index (3 tot 6%, 6 tot 10% en 10 tot 20%). Dat wijst erop dat ook die groep zeer heterogeen is.

Er is een negatieve correlatie vastgesteld tussen de expressie van somatostatinerceptoren bij immunohistochemie (IHC) en de tumorgraad. Een sterke expressie van somatostatinerceptoren correleert met een betere overleving en een betere respons op behandeling met somatostatineanalogen en metabole radiotherapie (13).

Het uitdoven van chromogranine A bij IHC is een onafhankelijke prognostisch ongunstige factor (5) die wijst op een geringe differentiatie van de tumor. Of het onderscheid tussen “grote cellen” (LC NEC) en “kleine cellen” (SC NEC) binnen de groep van de NEC een prognostische waarde heeft, moet nog

Tabel 1: WGO-classificatie van neuro-endocriene tumoren.

Benaming	Mate van differentiatie	Graad	Ki67	Mitotische index
NET G1	Goed gedifferentieerd	1	< 2	< 3
NET G2	Goed gedifferentieerd	2	2 tot 20	3 tot 20
NET G3	Goed gedifferentieerd	3	> 20	> 20
NEC met kleine cellen	Weinig of niet gedifferentieerd	3	> 20	> 20
NEC met grote cellen	Weinig of niet gedifferentieerd	3	> 20	> 20
Mengvorm van neuro-endocriene en andere tumoren	Neuro-endocriene en niet-neuro-endocriene component (adenocarcinoom)	Variabel		

worden uitgezocht. Volgens retrospectieve studies zou de overleving slechter zijn in geval van een SC NEC (14).

Bestaande biomarkers

Chromogranine A

Chromogranine A (CgA) is een eiwit dat in de secretiekorrels van normale en tumorale neuro-endocriene cellen zit. Een hoog CgA-gehalte wordt vooral gezien bij een goed gedifferentieerde tumor en correleert met een hogere tumorlast. Een stijging van het CgA-gehalte correleert met de mate van leverinvasie. Door monitoring van het CgA-gehalte zouden we dus de overleving en de respons van de tumor kunnen voorspellen (15). De meeste studies die de prognostische waarde van CgA hebben onderzocht, zijn uitgevoerd bij patiënten met een gevorderde tumor. Er is veel minder bekend over het CgA-gehalte bij plaatselijke tumoren. In een cohort van goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren van de pancreas was het preoperatieve CgA-gehalte significant hoger bij de patiënten die snel een recidief hadden ontwikkeld (16).

Het CgA-gehalte kan echter in meerdere situaties verhoogd zijn zonder dat de evolutie daarom ongunstig zal zijn. Bij een niet-gemetastaseerd gastrinoom kan de hypergastrinemie eenzelfde stijging van het CgA-gehalte veroorzaken als bij gemetastaseerde niet-functionele NEN. Vaak stijgt het CgA-gehalte tijdelijk na een eerste cyclus van metabole radiotherapie (PRRT, *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*) als gevolg van tumorlyse door de straling. Het CgA-gehalte kan ook verhoogd zijn bij inname van protonpompremmers, bij atrofische gastritis (via hypergastrinemie) en bij nierinsufficiëntie.

Een daling van het CgA-gehalte kan omgekeerd ook wijzen op een verlies van neuro-endocriene differentiatie (17), wat prognostisch ongunstig is. Bovendien kan de diagnostische waarde verschillen naargelang de kit voor bepaling van CgA (17).

Neuronspecifiek enolase

Dit eiwit wordt tot expressie gebracht door neuronen, neuro-endocriene en paraneuronale cellen. De betrouwbaarheid van de plasmaconcentratie van neuronspecifiek enolase als diagnostische en prognostische marker en bij de follow-up van de patiënt is het hoogst bij kleincellige longkanker. De plasmaconcentratie is verhoogd bij 40% van de GEP-NEN, vooral in geval van een hooggradige tumor, en correleert met de mate van differentiatie, de agressiviteit en de grootte van de tumor (18). De sensitiviteit is echter te laag, ook bij neuro-endocriene carcinomen (sensitiviteit van slechts 60%). Bepaling van de plasmaconcentratie van neuronspecifiek enolase wordt dan ook niet aanbevolen.

“Heterogeen” is ongetwijfeld het adjectief dat in de literatuur het vaakst wordt gebruikt om neuro-endocriene tumoren te beschrijven. Neuro-endocriene tumoren verschillen onderling qua ligging, klinische presentatie, snelheid van vermenigvuldiging van de cellen en differentiatie.

N-terminal pro-brain natriuretic peptide

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is een peptide dat de myocardcellen produceren als de wandspanning toeneemt, zoals bij hypervolemie en/of een stijging van de druk in het hart. Bepaling van de NT-proBNP-spiegel is nuttig bij de evaluatie van carcinoïdklelijden (sensitiviteit 92% en specificiteit 91% bij een afbreekwaarde van 260pg/ml) (19). Bij patiënten met een carcinoïdsyndroom wordt aanbevolen om de NT-proBNP-spiegel te meten en een echocardiografie uit te voeren. Als zowel de NT-proBNP-spiegel als het CgA-gehalte verhoogd is, is de totale overleving minder goed dan als enkel het CgA-gehalte verhoogd is (20).

5-hydroxindolazijnzuur

5-hydroxindolazijnzuur (5-HIAA) is een metaboliet van serotonine. De hoeveelheid 5-hydroxindolazijnzuur in 24 uren urine wordt gemeten bij de diagnose en de follow-up van een carcinoïdsyndroom, al dan niet samen met meting van de NT-proBNP-spiegel (20). De hoeveelheid 5-HIAA correleert niet direct met de ernst van de symptomen, en die verschilt sterk van de ene patiënt tot de andere. Bij meting van het 5-HIAA-gehalte mag de patiënt bepaalde voedingsmiddelen niet eten. Voedingsmiddelen die veel tryptofaan en serotonine bevatten, kunnen immers een foutpositieve uitkomst geven. Of het 5-HIAA-gehalte een prognostische waarde heeft, is nog niet duidelijk. Studies hebben tegenstrijdige resultaten

opgeleverd (21-23). Toch raden de internationale verenigingen aan om 5-HIAA in de urine te bepalen bij de diagnose en de follow-up van patiënten met een carcinoïdsyndroom. De urine van 24 uur verzamelen is echter niet altijd makkelijk. Misschien kan dat probleem worden omzeild door het 5-HIAA-gehalte in het serum te bepalen (24), maar dat is nog niet aan de orde.

Pancreatisch polypeptide en peptide YY

Een stijging van pancreatisch polypeptide (PP), dat weliswaar niet specifiek is, met meer dan 50% bij de follow-up van patiënten met een GEP NET correleert met de radiologische progressie volgens de RECIST 1.1-criteria (25).

Een verhoogde serumspiegel van peptide YY, dat op moleculair vlak erg lijkt op PP, wordt meestal teruggevonden bij patiënten met een rectale NEN en correleert dan met een agressievere tumor en een slechtere prognose (26).

Lactaatdehydrogenase (LDH) en aspartaataminotransferase

Bij meerdere kankers (longen, borstklier) correleert een verhoogd LDH-gehalte met een slechtere prognose. Dat is ook zo bij NEC. In tegenstelling tot goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren worden NEC gekenmerkt door meer glycolyse, een sterkere vermenigvuldiging en een geringe vascularisatie, waardoor er hypoxie ontstaat in de tumor, en daardoor stijgt het LDH-gehalte.

De GI-NEC-score is een bredere prognostische score die gebaseerd is op de ECOG-score (*Eastern Cooperative Oncology Group*), de Ki67-index, levermetastasen, het LDH-gehalte en het aspartaataminotransferasegehalte (**Tabel 2**). Met die score kunnen patiënten met een NEC in twee prognostisch verschillende groepen worden ingedeeld (27).

Toekomstige biomarkers

P53 en retinoblastoom

De WGO-classificatie van 2019 maakt een onderscheid tussen NET G3 en NEC. Dat onderscheid is van cruciaal belang en bepaalt het therapeutische beleid en de prognose. Het stoelt op morfologische criteria (necrose, verhouding kern/cytoplasma, georganiseerd uitzicht van de tumorcellen). In een aantal gevallen kan het onderscheid tussen die twee entiteiten niet worden gemaakt louter en alleen op grond van morfologische criteria. Het moleculaire profiel van NEC verschilt van dat van NET G3. Bij IHC worden mutaties van het RB1- en het TP53-gen gevonden bij NEC, maar niet bij NET. Daarmee zou dus het onderscheid tussen beide kunnen worden gemaakt.

Tabel 2: GI-NEC-score.

LDH IE/L	≤ 827: 0 ≥ 828: 1
AST IE/L	≤ 82: 0 83-289: 1 ≥ 290: 2
Levermetastasen	afwezig: 0 aanwezig: 1
Ki67 in %	≤ 80: 0 > 80: 1
ECOG-score	0 of 1: 0 ≥ 2: 1
Totaal	0-2: groep A (goede prognose) 3-6: groep B (slechte prognose)

Zowel bij kleincellige longkanker als bij pancreatische NEC correleert een verlies van RB1 met een betere respons op een behandeling met een platinaverbinding. Bij colorectale NEC correleert een markering van p53 daarentegen met een slechtere prognose en een minder goede respons op platinaverbindingen (28).

Mutatie van DAXX en ATRX

DAXX en ATRX zijn tumorsuppressorgen. De transcripten van die genen spelen mee bij de biologie van de telomeren. Bijna 40% van de pancreatische NET vertoont een mutatie van die genen, wat leidt tot een alternatieve verlenging van de telomeren (ALT), en dat correleert met een agressievere tumor, een hogere graad en meer metastasering (29). Het verdwijnen van de eiwitten die normaal worden gecodeerd door DAXX en ATRX, kan worden gedocumenteerd door IHC op tumorweefsel, wat praktischer is dan het opsporen van ALT door FISH (fluorescentie-in-situhybridisatie).

Circulerend tumorale DNA

Aanwezigheid van circulerend tumorale DNA in een vloeibaar biopt correleert significant met een slechtere totale overleving en een slechtere progressievrije overleving (30). De hoeveelheid circulerend tumorale DNA correleert met de grootte van de tumor, eventuele metastasering, de mate van necrose en differentiatie en is het hoogst bij NEC. Omgekeerd vermenigvuldigen de cellen zich minder snel bij neuro-endocriene tumoren G1 en G2, wat een verklaring kan vormen voor negatieve resultaten bij deze goed gedifferentieerde tumoren.

Circulerend micro-RNA

Circulerende micro-RNA's (miRNA) zijn kleine strengen niet-coderend RNA, die een cruciale rol spelen bij de pathogenese van kanker. Volgens meerdere studies zouden ze een prognostische waarde kunnen hebben bij verschillende kankers, vooral long-, colon-, borst- en prostaatkanker.

Volgens de literatuur zouden micro-RNA's in de weefsels een prognostische waarde kunnen hebben bij neuro-endocriene tumoren. De rol van circulerend RNA in die indicatie moet echter nog worden bewezen. Volgens sommige studies is bepaling van circulerende miRNA's (31) technisch haalbaar bij patiënten met een neuro-endocriene tumor, maar die studies zeggen niets over de prognose van de patiënten.

Functionele beeldvorming

Functionele beeldvorming is essentieel bij de evaluatie van NEN. Positronemissietomografie met gallium 68 gekoppeld aan een somatostatineanaloog (⁶⁸Ga-DOTA-NOC/TATE/TOC) is gevoeliger dan een ¹¹¹In-pentetreotidescintigrafie en is het standaardonderzoek geworden bij het evalueren van de expressie van somatostatinereceptoren, de staging en de monitoring van NEN. Dat onderzoek is van kapitaal belang bij de keuze van de behandeling. Op grond daarvan kunnen de patiënten worden geselecteerd die in aanmerking komen voor een behandeling met somatostatineanalogen en PRRT. Bovendien heeft die scan ook een prognostische waarde: een lage SUV (*standardized uptake value*) correleert met een minder goede progressievrije overleving, een minder goede totale overleving en een vroeg

mislukken van somatostatineanalogen bij GEP-NET graad 1 en 2 (32).

Een FDG-PET-scan wordt klassiek uitgevoerd in geval van een tumor met een negatieve somatostatinereceptorscintigrafie, een hoge Ki67-index of een tumor die snel toeneemt. Een FDG-PET-scan zou ook relevant kunnen zijn bij laaggradige NET die somatostatinereceptoren tot expressie brengen. De totale overleving is immers drastisch slechter in geval van een sterke opname van ¹⁸FDG dan bij patiënten met een negatieve FDG-PET-scan, en dat geldt ook voor NET G1 (33). Die scan is ook interessant na behandeling met PRRT. Een positieve PET-scan correleert met een hoger risico op tumorprogressie. Die patiënten moeten dus intensiever worden behandeld (34).

Met een combinatie van deze twee technieken van functionele beeldvorming kan de tumor misschien beter worden gekarakteriseerd, aangezien de biologische aspecten van die tumoren verschillen. Goed gedifferentieerde NEN nemen ⁶⁸Ga-DOTA op, en minder goed FDG. Bij weinig of niet gedifferentieerde NEN is dat net omgekeerd. Er zijn scores opgesteld die uitgaan van een combinatie van een ⁶⁸Ga- en een ¹⁸FDG-PET-CT-scan, zoals de NETPET-score en het *Three-scale grading system* (35, 36). Die scores hebben een prognostische waarde, maar kunnen ook helpen bij de keuze van de behandeling. Ze zijn echter gebaseerd op retrospectieve studies en moeten dus nog in prospectieve studies worden gevalideerd.

Conclusies

NEN zijn een heterogene groep tumoren waarvan de respons op de behandeling en de prognose sterk kunnen verschillen. Tal van factoren hebben een invloed op de overleving, waaronder epidemiologische, pathologisch-anatomische, biologische en genetische factoren en de resultaten van beeldvormingsonderzoeken.

De belangrijkste prognostische elementen zijn de graad en de differentiatie van de tumor, maar op grond daarvan kan de prognose niet goed worden geraamd. Goed gedifferentieerde GEP NEN, die klassiek een indolent ziektebeloop vertonen, kunnen soms minder goed evolueren en vergen dan een agressievere behandeling. Het is echter nog niet duidelijk wat de optimale sequentie van de behandeling is.

Ook hooggradige NEN vormen een heterogene groep. De herziene WGO-classificatie van 2019 maakt een onderscheid tussen NET G3 en NEC, maar soms is het moeilijk om het onderscheid tussen beide te maken bij pathologisch-anatomisch onderzoek. In voorkomend geval moeten moleculaire

Er is een negatieve correlatie vastgesteld tussen de expressie van somatostatinereceptoren bij immunohistochemie en de tumorgraad. Een sterke expressie van somatostatinereceptoren correleert met een betere overleving en een betere respons op behandeling met somatostatineanalogen en metabole radiotherapie.

afwijkingen worden opgespoord met IHC. De NEC kunnen met de GI NEC-score worden opgesplitst in twee groepen, waarvan de prognose sterk verschilt.

Met een combinatie van een FDG- en een ⁶⁸Ga DOTA-NOC/DATE/TATE-PET-CT-scan kunnen agressieve tumoren in beeld worden gebracht, ook als de tumor een lage Ki67-index heeft en somatostatine receptoren tot expressie brengt.

Referenties

1. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TÅ, Thiis-Evensen E. Survival in neuroendocrine neoplasms: A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018;142(6):1139-47.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
3. Borbath I, Garcia-Carbonero R, Bikhmetov D, et al. The European Neuroendocrine Tumour Society registry, a tool to assess the prognosis of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2022;168:80-90.
4. Santos AP, Santos AC, Castro C, et al. Visceral Obesity and Metabolic Syndrome Are Associated with Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)* 2018;10(9):293.
5. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):1083-97.
6. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):1083-92.
7. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011;117(15):3332-41.
8. Vélazquez-Céphas FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013;20(5):649-57.
9. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40(9):1262-8.
10. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117(20):4617-22.
11. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152-60.
12. Nuñez-Valdivinos B, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, et al. Neuroendocrine tumor heterogeneity adds uncertainty to the World Health Organization 2010 classification: real-world data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). *Oncologist* 2018;23(4):422-32.
13. Mehta S, de Reuver PR, Gill P, et al. Somatostatin receptor SSTR-2a expression is a stronger predictor for survival than Ki-67 in pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1281.
14. Abdel-Rahman O, Fazio N. Outcomes of small-cell versus large-cell gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: A population-based study. *J Neuroendocrinol* 2021;33(5):e12971.
15. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):820-7.
16. Nanno Y, Toyama H, Matsumoto I, et al. Baseline plasma chromogranin A levels in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas: A potential predictor of postoperative recurrence. *Pancreatology* 2017;17(2):291-4.
17. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):473-82.
18. van Adrichem RC, Kamp K, Vandamme T, Peeters M, Feelders RA, de Herder WW. Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2016;27(4):746-7.
19. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102(7):938-42.
20. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e435-e446.
21. Formica V, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. The prognostic role of WHO classification, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and liver function tests in metastatic neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. *Br J Cancer* 2007;96(8):1178-82.

De biomarkers die nu in de klinische praktijk worden gebruikt, vertonen heel wat beperkingen. Naar alle waarschijnlijkheid zullen in een nabije toekomst nieuwe markers in het bloed en de weefsels worden ontwikkeld die het ziektebeloop beter voorspellen en op grond waarvan een optimaal therapeutisch beleid kan worden uitgedokterd bij patiënten met NEN.

22. Van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2651-7.
23. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;89(3):296-301.
24. de Mestier L, Savagner F, Brixi H, et al. Plasma and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid measurements in patients with midgut neuroendocrine tumors: a GTE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):e1673-e1682.
25. Walter T, Chardon L, Chopin-Ialy X, et al. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors? *Eur J Cancer* 2012;48(12):1766-73.
26. Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N, Shimoda T, Iwashita A, Ito S. Peptide YY immunoreactive cells in gastrointestinal carcinoids: Immunohistochemical and ultrastructural studies of 60 tumors. *Hum Pathol* 1986;17:291-6.
27. Lamarca A, Walter T, Pavel M, et al. Design and validation of the GI-NEC score to prognosticate overall survival in patients with high-grade gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(5).
28. Ali AS, Gronberg M, Federspiel B, et al. Expression of p53 protein in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *PLoS One* 2017;12(11):e0187667.
29. Hackeng WM, Brosens LAA, Kim JY, et al. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ATRX/DANEURO-ENDOCRINE TUMOREN and alternative lengthening of telomeres (ALT) are prognostically independent from ARX/PDX1 expression and tumour size. *Gut* 2022;71(5):961-73.
30. Boons G, Vandamme T, Mariën L, et al. Longitudinal copy-number alteration analysis in plasma cell-free DNA of neuroendocrine neoplasms is a novel specific biomarker for diagnosis, prognosis, and follow-up. *Clin Cancer Res* 2022;28:338-49.
31. Li A, Yu J, Kim H, Wolfgang CL, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls. *Clin Cancer Res* 2013;19:3600-10.
32. Lee DY, Kim YI. Prognostic value of maximum standardized uptake value in ⁶⁸Ga-somatostatin receptor positron emission tomography for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2019;44(10):777-83.
33. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of ¹⁸F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med* 2014;55(11):1786-90.
34. Severi S, Nanni O, Bodei, et al. Role of ¹⁸FDG PET/CT in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(6):881-8.
35. Chan DL, Pavlakos N, Schembri GP, et al. Dual somatostatin receptor/¹⁸F-FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a novel grading scheme with prognostic significance. *Theranostics* 2017;7(5):1149-58.
36. Karfis I, Marin G, Levillain H, et al. Prognostic value of a three-scale grading system based on combining molecular imaging with ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasias. *Oncotarget* 2020;11(6):589-99.

Ontvangen: 05/12/2022 – Aanvaard: 06/12/2022

NIEUWS UIT DE MEDISCHE INDUSTRIE

BODY OF EVIDENCE GROWS FROM ZUMA-7 STUDY SUPPORTING INITIAL TREATMENT WITH YESCARTA® CAR T-CELL THERAPY FOR PATIENTS WITH R/R LBCL

Kite, a Gilead Company, announced findings from two new analyses of the landmark ZUMA-7 trial of Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), the largest and longest follow-up of a CAR T-cell therapy versus standard of care in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (r/r LBCL). These results include an analysis of outcomes for patients who received subsequent treatment for their lymphoma following second-line Yescarta therapy or SOC therapy, as well as an exploratory analysis of the association between metabolic tumor volume and clinical

outcomes. The data were presented orally at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition on December 11 and 10, respectively (Abstracts #659 and #259). Data from the pivotal ZUMA-7 trial supported the U.S. Food and Drug Administration's expanded approval of Yescarta in April 2022 as initial treatment in adults with r/r LBCL that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy, and led to a similar approval by the European Medicines Agency in October 2022.