



# G3 Nöroendokrin Tümörlere Yaklaşım

## Approach to G3 Neuroendocrine Tumors

© Hande Turna

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

G3 nöroendokrin tümörler (G3 NET) Ki-67 oranı %20'den fazla ve mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında 20'den fazla olan ama nöroendokrin karsinomlardan (NEK) farklı olarak iyi diferansiye tümör morfolojisine sahip bir gruptur. Prognozları G2 NET'ten daha kötü NEK'lerden daha iyidir. Bu derlemede G3 NET'lerin özellikleri ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin tümör, grad 3, nöroendokrin karsinom

### Abstract

G3 neuroendocrine tumors (G3 NET) have >20% Ki-67 index and >20 mitoses/10 high-power field but have well-differentiated tumor morphology compared to neuroendocrine carcinomas. They have poor prognosis compared to G2 tumors but have better prognosis than G3 carcinomas. In this review characteristics and clinical approach to G3 NET is summarized.

**Keywords:** Neuroendocrine tumor, grade 3, neuroendocrine carcinoma

### Giriş

Nöroendokrin tümörler biyolojik davranışları, prognozları ve tedavi yanıtları çok değişken olabilen bir tümör grubudur. Bu geniş spektrumun bir ucunda metastatik evrede dahi çok yavaş ve kronik bir hastalık seyri izleyen iyi diferansiye nöroendokrin tümörler; bir diğer ucunda ise tedavi edilmez ise sağkalımı aylar hatta günler ile sınırlı olabilen nöroendokrin karsinomlar (NEK) yer alır. İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde biyolojik ajanlar, okreotid analogları radyonüklid yöntemler gibi çeşitli tedavi seçenekleri kullanılabilirken; NEK'lerde tedavi kemoterapi ilaçları ile sınırlı kalabilmektedir (1,2).

Nöroendokrin tümörler Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasında mitoz ve Ki-67 oranlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması nöroendokrin tümörlerin prognoz ve tedavi yanıtları açısından embriyolojik kökenleri ve yerleşim yerlerine göre yapılan önceki sınıflama çeşitlerine göre daha kullanışlı bir sınıflamadır (Tablo 1) (1,3).

G3 nöroendokrin neoplaziler tüm nöroendokrin neoplazilerin %18'ini oluşturmaktadır. G3 olan tümörlerin %18'i iyi diferansiye morfolojik özelliği olan tümörler %79'u ise az diferansiye karsinomlardır.

G3 Nöroendokrin tümörler (G3 NET) NEK'lere göre daha genç olgularda görülen ve daha yüksek oranda fonksiyonel özelliği olan tümörlerdir (G3 NET'lerin %14'ü NEK'ların %3'ü) (1,2).

G3 nöroendokrin tümörler (G3 NET) Ki-67 indeksleri %20'den, mitoz sayıları ise 10 büyük büyütme alanında 20'den fazla olan ama morfolojik olarak iyi diferansiye özelliklere sahip tümörlerdir. G3 NET prognoz ve tedavi yanıtları açısından iyi diferansiye G1, G2 nöroendokrin tümörler ile NEK'ler arasında ara bir gruptur. G3 NET'ler NEK'lere göre daha iyi ama G2 NET'lere göre daha kötü bir prognoza sahiptir (1,2,4). G2 ve G3 NET olgularının sağkalım oranları birbirine yakınken (ortanca 68-54 ay), NEK olgularının sağkalımları oldukça düşüktür (ortanca 11 ay) (1).

G3 nöroendokrin tümörlerde Ki-67 oranı çoğunlukla %20-50 arasında ve medyan %30 iken NEK'lerde %100 kadar yüksek ve medyan %80 olabilmektedir (1).

G3 NET'lerin en sık yerleşim yeri pankreas, mide ve kolon/rektumdur. NEK'lerle, G3 NET'lerin morfolojik ve moleküler özellikleri de farklılık göstermektedir. G3 NET'lerde immünohistokimyasal olarak kromogranin A boyanma oranı %91-100 iken NEK'lerde bu oran %75-

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Hande Turna, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** hande.turna@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0558-9371

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Tablo 1. 2019 Dünya Sağlık Örgütü nöroendokrin tümör sınıflaması**

İyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET)	Ki-67 (%)	Mitoz (10 büyük büyütme alanında)
G1 nöroendokrin tümör	<3	2
G2 nöroendokrin tümör	3-20	2-20
G3 nöroendokrin tümör	>20	>20
<b>Az diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK)</b>		
Küçük hücreli tip	>20	>20
Büyük hücreli tip		
<b>Miks nöroendokrin ve nöroendokrin olmayan tümörler MINEN</b>	İyi veya az diferansiye	

89'dur. Pankreatik NEK'lerde sık görülen TP53 ve Rb gen değişiklikleri G3 nöroendokrin tümörlerde çok nadiren görülür. Buna karşın pankreatik G3 nöroendokrin tümörlerde ise *DAXX*, *ATRX* ve *MEN-1* genlerinde ve PI3K/mTOR sinyal ileti yolağında yer alan PTEN, DEPDEC5 ve PIK3CA moleküllerinde mutasyonlar görülebilir (1,2,4).

G1 ve G2 NET'lerde 18 FDG tutulumu görülmezken NEK'lerde ve G3 NET tümörlerde 18 FDG pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir. NEK'lerde 18 FDG tutulumu ön planda iken G3 NET'lerde Ga-68 Okreotid tutulumu (%87-92) görülebilir. Yüksek dereceli bir nöroendokrin neoplazide somatostatin reseptör ekspresyonu veya biyolojik amin salgılayan fonksiyonel bir tümör olması NEK dan çok G3 NET olduğunu düşündürür (1,2).

### Tedavi Yaklaşımları

#### Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan nöroendokrin tümörlerde veya gastrointestinal NEK'lerde cerrahi tedavi en küratif tedavi şeklidir. İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde adjuvan tedavi önerilmezken NEK'ler için cerrahi sonrası adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Prognozları G2 NET'lerden kötü olan G3 NET'ler için adjuvan tedavi uygulanması önerilebilir. Metastatik G3 NET'lerde cerrahinin standart bir yeri yoktur. G1, G2 NET'lerde debulking cerrahisi seçilmiş olgularda gündeme gelebilirken G3 NET'lerde bu yaklaşımın yararı gösterilememiştir (1,2,4).

#### Somatostatin Analogları

İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerinin tedavisinde somatostatin analoglarının antiproliferatif ve fonksiyonel olan tümörlerde hormon ve biyolojik amin salınımını azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Somatostatin analoglarının etkinliğini gösteren PROMID ve CLARINET çalışmaları G1 ve G2 NET'lerde yapılmıştır. G3 tümörlerde somatostatin analoglarının etkisini gösteren randomize bir çalışma

yoktur. Somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren ve fonksiyonel hormonal salınımı olan G3 NET'lerde somatostatin analoglarının etkileri yakından izlenerek kullanılabilir (1,2,4,5,6).

#### Kemoterapi

Pankreatik NET'ler bağırsak kaynaklı NET'lere göre kemoterapi duyarlılığı daha fazla olan tümörlerdir. Pankreatik G1 ve G2 tümörlerde Streptozotodin-doksorubisin ve streptozotodin 5-FU ve 5-FU Dakarbazin ve Bevasizumabın 5-FU-Streptozotodine eklendiği kemoterapiler kullanılmıştır. Temozolamide-Kapesitabine (CAPTEM) rejimi ise son dönemde kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilen kombinasyon olmuştur. (1,2,4,7,8,9,10,11,12).

İkinci basamakta ise kolorektal ve gastrointestinal tümörlerin tedavisinde kullanılan FOLFIRI, XELOX GEMOX gibi rejimler kullanılabilir. Bu kemoterapi rejimleri G3 NET'lerin tedavisinde de kullanılabilir (12,13,13,14,15).

NEK'lerde ise birinci basamak tedavide küçük hücreli akciğer karsinomunun tedavisinde kullanılan platin-etoposid kombinasyonu tercih edilen kombinasyondur. İkinci basamakta ise FOLFOX FOLFIRI ve CAPTEM kullanılabilir. Platin bazlı kemoterapiler Ki-67 oranı >%55 olan tümörlerde daha etkin iken G3 NET'lerde ve Ki-67 oranlarının <%55 olan olgularda etkinliği sınırlı kalabilmektedir. G3 NET'lerde G1, G2 tümörlerde kullanılan CAPTEM, bevasizumab ve kemoterapi kombinasyonları tercih edilen kemoterapi rejimleri olabilir (1,2,4,9,10,11,12,16).

#### Hedef Tedaviler

Pankreatik G1 ve G2 NET'lerin ikinci basamak tedavisinde mTOR inhibitörü everolimus ve sunitinibin etkinliği faz III randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Everolimusun pankreas dışı NET'lerde etkinliği RADIANT 4 çalışması ile, BETTER çalışmasında ise bevasizumabın

kemoterapiye eklenmesinin pankreas dışı NET'lerde etkin olabileceği gösterilmiştir. Sunitinib ve everolimusun sınırlı sayıdaki olguyu içeren çalışmalarda G3 NET'lerde yararlı olabileceği görülmüştür (1,2,4,9,17,18,19,20,21).

#### Radionüklid Tedaviler

Lutetium-177 (Lu-177) Dotatate tedavisi faz III çalışmada iyi diferansiye NET'lerde plasebo ve okreotid analogları ile kıyaslandığında progresyonsuz sağkalım avantajı gösteren bir tedavi olmuştur. G3 NET'ler NEK'lere kıyasla daha fazla oranda okreotid reseptörü ekspres eden tümörlerdir. Somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren ve Ki-67 oranları %55'ten küçük olan G3 NET ve NEK olgularında Lu-177 (Lu-177) Dotatate tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda %31-41 cevap oranları ve %68-78 hastalık kontrol oranları saptanmıştır (1,2,4,22,23,24,25).

#### İmmünoterapi

İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörleri melanom, akciğer kanseri, baş boyun, mesane gastroözofajial bileşke tümörleri gibi birçok farklı tümörde birinci ve ikinci basamak tedavilerde etkinliğini göstermiş ve kılavuzlarda yerini almış tedavilerdir. İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye NET'lerde anti PD1 tedavinin etkinliği gösterilememiştir. Anti PDL1 ve PD1 moleküller olan avelumab ve pembrolizumab ise derinin yüksek dereceli bir nöroendokrin tümörü olan merkel hücreli karsinomda etkinliği gösterilmiştir. Anti- CTLA-4 ve PD1 kombinasyon tedavisinin G3 NET'lerde etkinliği DART basket çalışmasında gösterilmiştir. G3 NET ve NEK'lerde anti-PD1 ve PDL1 tedavilerin etkinliğini araştıran faz II çalışmalar sürmektedir. İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin G3 NET ve NEK'lerde veya mikrosatelite instabilitesi yüksek nöroendokrin tümörlerde etkin bir tedavi yöntemi olabileceği görülmüştür (1,2,4,26,27,28,29).

#### Sonuç

G3 Nöroendokrin tümörler prognoz ve biyolojik davranış açısından G2 NET ve NEK arasında yer alan ara bir gruptur. İyi diferansiye NET tedavisinde kullanılan hedef tedaviler, radyonüklid tedaviler ve kemoterapi tedavisinden yarar görebilmektedir. NEK tedavisinde kullanılan platin bazlı kemoterapilerden daha fazla ölçüde CAPTEM ve bevasizumab -kemoterapi kombinasyonlarının etkin olabileceği gösterilmiştir. G1ve G2 NET'lerde immün sistemin kontrol noktası inhibitörleri çok etkin bulunmaz iken G3NET'lerin immünoterapiden

yarar gördüğü gösterilmiştir. G3 NET'lerde immün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin çalışmaları sürmektedir.

#### Kaynaklar

1. Pellat A, Coriat R. Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors of the Digestive Tract: A Narrative Review. *J Clin Med* 2020;9:1677.
2. Sonbol MB, Halfdanarson TR. Management of Well-Differentiated High-Grade (G3) Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:74.
3. Rinke A, Gress TM. Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers. *Digestion* 2017;95:109-114.
4. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
5. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
6. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
7. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
8. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998;83:372-378.
9. Ducreux M, Dahan L, Smith D, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50:3098-3106.
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-275.
11. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced tumors: A trial of the ECOG- pancreatic neuroendocrine ACRIN Cancer Research Group (E2211). *JCO* 2018;36:4004.
12. Rogowski W, Wachuła E, Gorzelak A, et al. Capecitabine and temozolomide combination for treatment of high-grade, well-differentiated neuroendocrine tumour and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma - retrospective analysis. *Endokrynol Pol* 2019;70:313-317.

13. Brixi-Benmansour H, Jouve JL, Mitry E, et al. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:912-916.
14. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637-642.
15. Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer* 2015;121:3428-3434.
16. 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;24:152-160.
17. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
18. Fonseca PJ, Uriol E, Galván JA, et al. Prolonged clinical benefit of everolimus therapy in the management of high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Oncol* 2013;6:441-449.
19. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
20. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28:339-343.
21. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2018;107:24-31.
22. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
23. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:227-239.
24. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:923-930.
25. Thang SP, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:262-277.
26. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2124-2130.
27. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180077.
28. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542-2552.
29. Patel SP. A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) S1609: the neuroendocrine cohort. 2019. Presented at the 2019 Annual Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) in Atlanta, Georgia, USA, 2019.