

Uitgebreide analyse van grootcellig neuro-endocriene longkanker: nieuwe inzichten in de diagnostiek en de behandeling

Comprehensive analysis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: new insights to guide diagnosis and treatment

dr. J.L. Derks

SAMENVATTING

Op 8 december 2017 promoveerde Jules L. Derks cum laude aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift getiteld 'Comprehensive analysis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma, new insights to guide diagnosis and treatment'. Het onderzoek werd verricht in het MUMC+ onder begeleiding van promotoren prof. dr. A-M.C. Dingemans (afdeling Longziekten) en prof. dr. E-J.M. Speel (afdeling Pathologie). De belangrijkste bevindingen van het proefschrift staan hieronder beschreven. (NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:110-12)

SUMMARY

On the 8th of December, 2017, Jules L. Derks obtained his PhD cum laude from the University of Maastricht with the thesis entitled 'Comprehensive analysis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma, new insights to guide diagnosis and treatment'. The research was carried out in the MUMC+ under supervision of prof. A-M.C. Dingemans, MD, PhD, (department of Pulmonary Diseases) and prof. E-J.M. Speel, MD, PhD, (Pathology department). The most important findings of the thesis are described below.

INLEIDING

Neuro-endocriene tumoren van de long, met uitzondering van het kleincellige longkanker (SCLC)-subtype, komen maar zelden voor in Nederland ($\pm 5\%$).¹ Een vorm van deze zeldzame longkanker is het grootcellig neuro-endocriene carcinoom (LCNEC). Dit is een zeer agressieve snel delende tumor (hooggradig) met een niet-kleincellige morfologie. De gerapporteerde incidentie van LCNEC is ongeveer 3% en de diagnose wordt meestal pas gesteld wanneer de kanker al is uitgezaaid.² De diagnose van LCNEC kan pas definitief worden vastgesteld wanneer bij pathologisch onderzoek op een chirurgisch verkregen stuk tumorweefsel de volgende tumorkenmerken worden

gevonden: 1) cytologische eigenschappen van een niet-kleincellige tumor, 2) een hooggradige tumor op basis van mitose (>10 per 10 gezichtsvelden van 40x, en grote zones van necrose), 3) neuro-endocriene morfologie en 4) neuro-endocriene differentiatie bevestigd door immuunhistochemische kleuringen (IHC).³ Dit klinkt erg overzichtelijk, maar in de huidige klinische praktijk worden zowel pathologen als (long)oncologen met verschillende problemen met betrekking tot de diagnose en behandeling van LCNEC geconfronteerd.

De twee voornaamste problemen kunnen als volgt worden samengevat:

1. Door het ontbreken van diagnostische criteria voor LCNEC

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.L. Derks, aios longziekten, afdeling Interne Geneeskunde, Zuyderland Medisch Centrum, Dr. H. van der Hoffplein 1, 6162 BG Sittard-Geleen, tel.: 043 387 50 47, e-mailadres: j.derks@maastrichtuniversity.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit onderzoek is financieel ondersteund door een KWF Kankerbestrijding Grant aan A-M.C. Dingemans (MUMC 2014-7110) en een European Respiratory Society (ERS) en European Molecular Biology Organization (EMBO) Joint Research Fellowship aan J.L. Derks (Nr. STRTF 2016-7178).

Trefwoorden: behandeling, chemotherapie, grootcellig neuro-endocrien carcinoom, longkanker

Keywords: chemotherapy, LCNEC, lung cancer, neuroendocrine carcinoma, treatment

op een biopsiepreparaat en overlappende diagnostische classificatiecriteria met SCLC, kan het lastig zijn de diagnose LCNEC te stellen in de dagelijkse kliniek.^{4,6}

2. Doordat er onvoldoende vergelijkende studies zijn verricht, ontbreekt een duidelijk advies vanuit een consensusrichtlijn voor systemische behandeling van patiënten met gemetastaseerde LCNEC.⁷ In de huidige praktijk is de behandeling voor deze patiënten onduidelijk en niet gestandaardiseerd.

Deze probleemstellingen hebben wij onderzocht met behulp van gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) van ongeveer 1.000 patiënten met LCNEC gediagnosticeerd tussen 2003 tot 2013. Vervolgens werd een uitvoerige pathologische revisie van LCNEC-tumoren uitgevoerd, gevolgd door additionele moleculaire tumoranalyses.

INCIDENTIE EN DIAGNOSE VAN LCNEC IN NEDERLAND

Uit gegevens van de NKR blijkt dat de incidentie van patiënten met LCNEC tussen 2003-2009 en 2010-2012 met een factor twee is toegenomen. In 2012 ging het totaal om ongeveer 150 patiënten in Nederland.⁸ Analyse van de PALGA-databank wijst uit dat de diagnose LCNEC in de periode 2008-2012 2,5 keer vaker werd gesteld op een biopsiepreparaat vergeleken met 2003-2007.⁹ Bij meer dan de helft (56%; n=546) van de patiënten werd de diagnose vastgesteld op een biopsie of cytologiepreparaat, terwijl de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO, 2004) aangeeft dat de diagnose LCNEC uitsluitend op chirurgisch verkregen weefsel kan worden gesteld.¹⁰ Het aandeel diagnoses op basis van een biopsie/cytologiepreparaat nam echter in Nederland toe van 43% in de periode voor 2007 tot 62% na 2008.⁹

DIAGNOSE LCNEC OP EEN BIOPT

De aangepaste WHO-classificatie voor longtumoren geïntroduceerd in 2015 geeft wel de mogelijkheid LCNEC te diagnosticeren op een biopt, de voorgestelde criteria zijn echter nog niet getoetst.⁴ Om de waarde van LCNEC gediagnosticeerd op een biopt te onderzoeken, hebben we onderzocht of er verschillen bestaan tussen de diagnose gesteld op preoperatieve biopsiepreparaten in vergelijking met resectiepreparaten die tijdens een operatie zijn verkregen, waarop de diagnose LCNEC is bevestigd (n=32). Bij 22% van de patiënten kon LCNEC preoperatief worden gediagnosticeerd tegenover 47% gediagnosticeerd door een revisiepanel van pathologen. In 44% van de preoperatieve biopten werd de diagnose (ongedifferentieerd) niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld, zowel in de originele diagnose als door het revisiepanel. Bij de helft van de preoperatieve biopten was de neuro endocriene morfologie, die later wel

werd geobserveerd in het resectiepreparaat, afwezig. De biopsiepreparaten lieten dus een adequate evaluatie van de (neuro-endocriene) morfologie vaak niet toe.

Het toepassen van neuro-endocriene markers in tumoren zonder neuro-endocriene morfologie (ongedifferentieerd NSCLC) is volgens de huidige WHO-classificatie discutabel. Desalniettemin was het toepassen van een 'cut-off' van neuro-endocriene IHC-marker aankleuring van ≥ 2 van drie toegepaste markers (CD56, chromogranine-A en/of synaptofysine) nuttig om LCNEC van NSCLC te onderscheiden. Het retrospectief toepassen van deze 'cut-off' verbeterde de identificatie van LCNEC preoperatief van 47% tot 93%. Na prospectieve validatie kan dit onderzoek op termijn tot een aanpassing van de WHO-classificatie van longtumoren leiden.

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET LCNEC

Vervolgens onderzochten we verschillen in klinische kenmerken, zoals leeftijd, tumorlocatie en prognose bij patiënten met LCNEC (n=952) versus NSCLC (n=43.886) en SCLC (n=11.844).⁸ Op basis van deze studie kunnen we concluderen dat de klinische kenmerken van patiënten met LCNEC vergelijkbaar zijn met een vroeg stadium van NSCLC. Bij gemetastaseerd LCNEC zijn de klinische kenmerken echter vergelijkbaar met SCLC. Indien een patiënt met LCNEC een behandeling zou krijgen die vergelijkbaar is met een patiënt met SCLC, dan zou de overleving vergelijkbaar zijn met die van patiënten met SCLC, maar slechter ten opzichte van patiënten met NSCLC.

BEHANDELING VAN GEMETASTASEERD LCNEC

De studies door ons verricht naar de behandeling van patiënten met LCNEC laten zien dat het beleid rond het geven van chemotherapie de afgelopen jaren in Nederland is veranderd.¹¹ Zo steeg het aandeel patiënten met gemetastaseerd LCNEC dat platinum-etoposide kreeg (vergelijkbaar met patiënten met SCLC) van 31% (2003-2009) naar 53% in de periode 2010-2013. Onze retrospectieve gegevens van 128 met eerstelijnschemotherapie behandelde patiënten met pathologisch gereviseerde LCNEC suggereren echter een mogelijk behandelvoordeel bij het gebruik van platinum-gemcitabine- en platinum-taxaan-chemotherapiecombinaties ('NSCLC-type').

De totale overleving voor LCNEC-patiënten behandeld met NSCLC-type chemotherapie was 8,5 maanden (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 7,0-9,9) ten opzichte van SCLC-type chemotherapie met 6,7 maanden (95%-BI 5,0-8,5), wat een hazardratio (HR) geeft van 1,66 (95%-BI 1,08-2,56; p=0,020). Bovendien hadden patiënten die werden behandeld met platinum-pemetrexed chemotherapie een slechtere overleving van 5,9 (95%-BI 5,0-6,9) maanden ten

opzichte van de overige NSCLC-type chemotherapie (HR 2,51; 95%-BI 1,39-4,52; $p=0,002$). Een prospectieve studie moet uitwijzen of NSCLC (gemcitabine-cisplatinum)-type chemotherapie inderdaad de overleving van patiënten met LCNEC verbetert in vergelijking met SCLC (etoposide-cisplatinum)-type chemotherapie.¹¹

MOLECULAIRE ANALYSE VAN LCNEC

Ten slotte werd een literatuurstudie naar de invloed van moleculaire veranderingen op de behandeling van LCNEC en mogelijke implicaties van recent beschreven moleculaire subtypen in LCNEC op de eerstelijnschemotherapiebehandeling onderzocht. Behandelbare moleculaire afwijkingen, zoals een *EGFR*-mutatie of *ALK*-herrangschikking, komen voor bij minder dan 1% van alle patiënten met LCNEC met wisselend therapeutisch effect. Het recent geïdentificeerde LCNEC-subtype met inactivatie van *TP53*- en *RBI*-genen kan van belang zijn, evenals het subtype met geïnactiveerde *STK11/KEAP1*-genen en/of *RBI*-wildtype.¹²

RBI-mutaties werden gedetecteerd in 47% van de door ons onderzochte LCNEC-tumoren ($n=79$) en kwamen niet voor in combinatie met *STK11*-mutaties.¹³ Patiënten met LCNEC-*RBI*-wildtype hadden een superieure overleving bij behandeling met een NSCLC-type chemotherapie (platinum-gemcitabine of taxanen) ten opzichte van SCLC-type chemotherapie (platinum-etoposide) met een overleving van 9,6 (95%-BI 7,7-11,6) maanden en 5,8 (95%-BI 5,5-6,1) maanden ($p=0,026$). Verlies van het *RBI*-eiwit werd geïdentificeerd bij 72% van de patiënten met LCNEC en bij 93% van de *RBI*-gemuteerde tumoren. Analyses van de overleving van patiënten met behoud van *RBI*-eiwitexpressie liet wederom overlevingsvoordeel zien na chemotherapie volgens het NSCLC-type vergeleken met behandeling volgens het SCLC-type. Identieke uitkomsten werden gevonden voor de progressievrije overleving. Deze uitkomsten suggereren dat moleculaire subtypen van LCNEC met een andere vorm van chemotherapie dienen te worden behandeld.

CONCLUSIE

De resultaten uit de diverse verrichte studies geven aan dat LCNEC een zeldzame ziekte is die steeds frequenter wordt gediagnosticeerd in Nederland. De door ons gepresenteerde nieuwe inzichten zullen mogelijk leiden tot een aanpassing van de diagnostiek van LCNEC, waarbij de toepassing van multipole neuro-endocriene immuunhistochemische markers kan helpen de herkenning van LCNEC op een biopt te verbeteren. Ondanks de toename van behandeling van patiënten met LCNEC met SCLC-type chemotherapie tonen onze resultaten aan dat NSCLC-type chemotherapie een eerstelijnsbehandelvoordeel oplevert bij gemetastaseerde ziekte. Dit effect is groter bij patiënten met een LCNEC-

tumor zonder *RBI*-genmutatie en/of een functioneel *RBI*-eiwit. Het toepassen van deze nieuwe inzichten in de dagelijkse praktijk kan de diagnostiek en behandeling van LCNEC in Nederland verbeteren.

REFERENTIES

1. Korse CM, Taal BG, Van Velthuysen ML, et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1975-83.
2. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:285-92.
3. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-53.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Fourth edition. WHO Classification of Tumours 2015;Volume 7.
5. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol* 2017;12(2):334-46.
6. Den Bakker MA, Willemsen S, Grunberg K, et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010;56:356-63.
7. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488-515.
8. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J* 2016;47:615-24.
9. Derks JL, Van Suylen R, Thunnissen E, et al. A population-based analysis of application of WHO nomenclature in pathology reports of pulmonary neuroendocrine tumors. *J Thorac Oncol* 2016;11(4):593-602.
10. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press 2004; pp.19-25.
11. Derks JL, Van Suylen RJ, Thunnissen E, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J* 2017;49.
12. Rekhman N, Pietanza MC, Hellmann M, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 2016;22(14):3618-29.
13. Derks J, Leblay N, Thunnissen E, et al. Molecular subtypes of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome. *Clin Cancer Res* 2018;24(1):33-42.

ONTVANGEN 8 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 16 JANUARI 2018.