

Новое в рекомендациях ENETs 2016 года в лечении распространенных и метастатических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ и из первично не выявленного очага

Надежда Федоровна Орел
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Consensus Guidelines update for the management of distant
metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchialИзменения Консенсусных рекомендаций по лечению
распространенных и метастатических нейроэндокринных опухолей
поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ и из первично не выявленного
очага

Pavel M^a, O'Toole D^b, Costa F^c, Capdevila J^d, Gross D^e, Kianmanesh R^f, Krenning E^g, Knigge U^h, Salazar Rⁱ, Pape U-F^j, Öberg K^k and all other Vienna Consensus Conference participants^l
^a Charité Virchow Klinikum, Berlin, Germany, ^b St James' Hospital & St Vincent's University Hospital & Trinity College, Dublin, Ireland, ^c Oncoclin Medicos Asociados S/S Ltda, Sao Paulo, Brazil, ^d Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, ^e Hadassah University Hospital, Mevasseret Tzion, Israel, ^f CHU Robert Debré, Reims, France, ^g Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands, ^h Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ⁱ Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain, ^j Charité Virchow Klinikum, Berlin, Germany, ^k University Hospital Uppsala, Uppsala, Sweden

Pathology, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy); Ruszniewski, P (Department of Gastroenterology, Beaujon Hospital, Clichy, France); Sedlackova, E (Department of Oncology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic); Sorbye, H (Department of Oncology Haukeland University Hospital, Bergen, Norway); Sundin, A (Department of Radiology, Section for Molecular Imaging, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden); Taal, B (Netherlands Cancer Centre, Lijnden, Netherlands); Toumpanakis, C (Neuroendocrine Tumour Unit, Royal Free Hospital, London, United Kingdom); Weber, W (Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA); Wiedenmann, B (Department of Hepatology and Gastroenterology, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany); Zheng-Pei, Z (Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital)

Цель публикации новых рекомендаций- рассмотрение изменений, произошедших с публикации рекомендаций 2012 года¹

Introduction

The goal of this manuscript is updating a more extensive review and guidelines paper published in 2012 [1]. Generally, any pertinent update pertaining to the diagnosis and staging of individual primary tumours has been provided in the relevant sections elsewhere published in these updated guidelines reviews. More specific issues with respect to therapy of stage IV NEN disease (focusing on G1/G2 tumors) is given below. A separate guideline is provided for poorly differentiated neoplasms (NEN G3). As some new large phase III trials have been published since the previous guidelines this has indeed led to specific modifications in our approach to therapy.

Публикация отдельных рекомендаций по лечению метастатических и распространенных опухолей обусловлено тем, что у 40-50% вновь диагностированных пациентов уже имеются метастазы¹

Изменения в подходах к терапии связаны с публикацией крупных исследований III фазы¹.

¹Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

Исследования, результаты которых привели к изменению алгоритмов лечения:

- CLARINET и CLARINET OLE(ланреотид vs плацебо: ЖКТ, поджелудочная железа и невыявленный первичный очаг)
- RADIANT-4 (эверолимус vs плацебо: легкие, ЖКТ, невыявленный первичный очаг)
- NETTER-1(177Lu-DOTATATE vs высокая доза октреотида при НЭО с происхождением из средней кишки)
- TELESTAR(телотристат vs плацебо при устойчивом карциноидном синдроме)
- Новая информация о применении таргетных препаратов стала доступна вне исследований III фазы

Данные изменения концентрируются на ведении пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ, а также из первично невыявленного очага

This review will focus on intestinal and pancreatic NEN and it will provide a therapeutic algorithm for both subtypes. The management of typical and atypical lung NET is similar to GEP NEN taking into consideration pathological features (mitotic count, Ki-67), somatostatin receptor expression, growth rate and disease extent. Best practice recommendations for the management of typical and atypical bronchial NET is reported in a separate recently published ENETS consensus paper [13].

1. Менеджмент типичных и атипичных НЭО легких ведется по таким же принципам как ГЭП-НЭО и из невыявленного первично очага
2. Во внимание принимается Ki-67 и число митозов
3. Стадия заболевания
4. Скорость роста опухоли
5. Опубликованы рекомендации Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1604-20.

Терапевтические опции (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага)(1):

- **Хирургическое лечение**, особенно для опухолей G1 и G2, даже в случае наличия метастазов в печень и/или лимфоузлы
- **Локо-регионарная терапия** (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация, радиочастотная абляция). В отсутствии крупных сравнительных исследований локо-региональной с системной терапией, решение должно быть принято индивидуально. В случае функционирования опухоли перед процедурой должны быть назначены АСС для предупреждения криза.

Терапевтические опции(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага)(2):

►► **Циторедуктивные операции**, метод альтернативный лого-регионарной терапии, особенно применим для пациентов с некупирующимся карциноидным синдромом, рефрактерной инсулиномой, глюкагономой или ВИПомой, у пациентов с нефункционирующими НЭО без прогрессии 6 мес и пациентов, страдающих от общего бремени болезни. Также в ретроспективных исследованиях было показано, что общая выживаемость выше в случае удаления печеночных мтс. Также необходимо назначение АСС перед операцией у пациентов с карциноидным синдромом для предотвращения развития карциноидного криза.

Терапевтические опции(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага)(3):

- ▶▶ **Трансплантация печени**, трансплантация в целом не рекомендуется, может быть выбрана как опция только для отдельных пациентов с карциноидным синдромом или другими функционирующими опухолями при множественных мтс печени при рефрактерности к системной терапии.
- ▶▶ **Принципы селекции:** высокодифференцированные НЭО, низкий уровень билирубина, отсутствие мтс в других органах
- ▶▶ **Общая выживаемость** может быть увеличена более чем на 5 лет для отдельных пациентов

Минимальное консенсусное заключение(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага):

► Хирургическое вмешательство и / или заменяющие методы следует учитывать при начальной диагностике и в ходе заболевания в качестве альтернативы системной терапии . У пациентов с функционирующими НЭО до инициирования любых процедур на печени требуется терапия АСС. С целью предупреждения карциноидного криза. Циторедуктивная хирургия показана отдельным пациентам с функционирующими НЭО с преимущественным поражением печени, что улучшает контроль синдрома, даже если нагрузка опухоли печени может быть снижена менее чем на 90%. Трансплантация печени является вариантом для очень тщательно отобранных пациентов, предпочтительно у молодых пациентов с функционирующими НЭО, которые демонстрировали раннее устойчивое к медикаментозной терапии

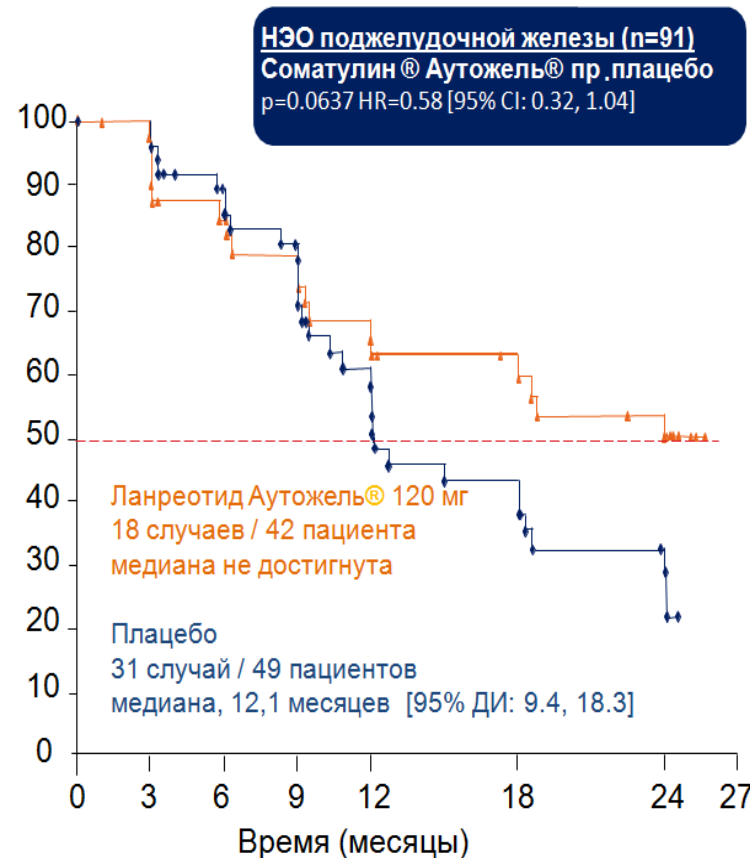
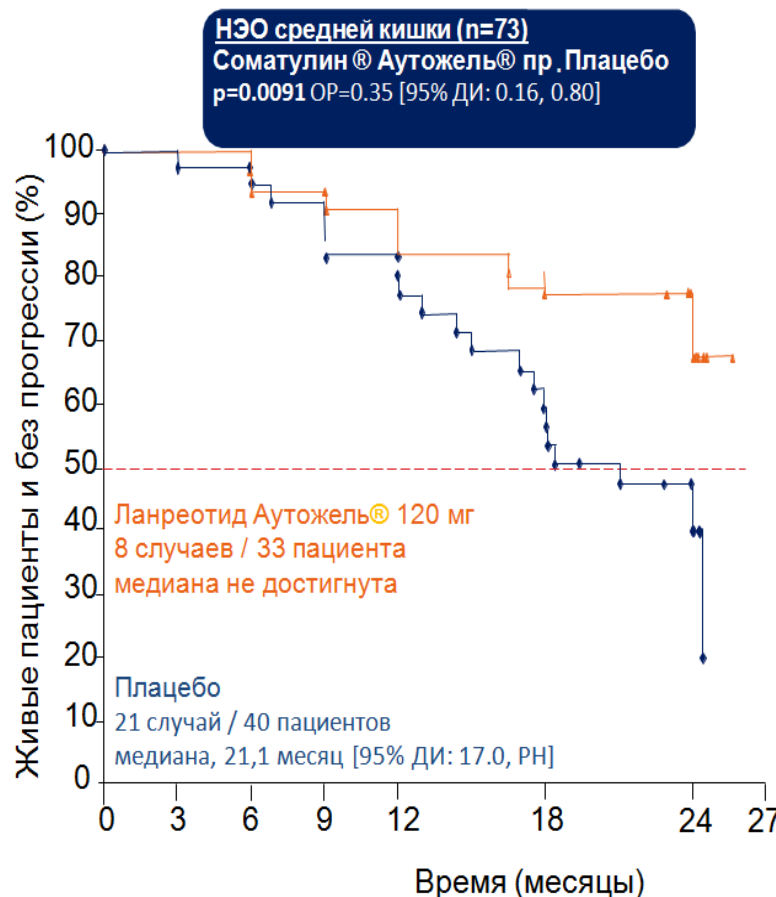
Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага): для контроля карциноидного синдрома

- **Аналоги соматостатина(АСС)** – первая линия терапии
- **В случае рефрактерности** увеличение дозы является опцией(даже если это не указано в инструкции):
 - Уменьшение интервала (раз в 3 нед) для пролонгированных форм АСС
- **Пасереотид-** новый универсальный лиганд к рецепторам СС, но не одобренный для лечения карциноидного синдрома.(В сравнительном исследовании с октеротидом 40 мг не было показано превосходства пасереотида 60 мг). Может быть использован как опция в случае с неудачей всех возможных иных вариантов, включая хир. лечение и препараты из текущих клин. исследований
- **Телотристата этипрат** (если одобрен) как дополнение в АСС в случае рефрактерной диареи

Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично не выявленного очага): для контроля роста опухоли(1)

- ▶ Октреотид и ланреотид одобрены для лечения НЭО ЖКТ с происхождением из средней кишки (исследования PROMID and CLARINET)
- ▶ Консенсусным соглашением является использование АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET
- ▶ Однако в случае НЭО ПЖ предпочтительным является использование ланреотида, данных по эффективности октреотида недостаточно
- ▶ Также основываясь на данных CLARINET можно рекомендовать использование АСС при $K_i < 10\%$
- ▶ Базируясь на этих же данных рекомендовано использовать АСС при объеме поражения печени $> 25\%$

Анализ выживаемости без прогрессирования в подгруппах исследования CLARINET



Значение P получено из логрангового критерия; OR получено из модели пропорциональных рисков Кокса.
РН, рассчитать невозможно.

Преимущество в рамках ВБП также продемонстрировано в релевантных подгруппах, включенных в базовое исследование CLARINET, в том числе, вне зависимости от грейда, объема опухолевого поражения печени

Отношение рисков: Hazard Ratio (ДИ 95%)



Системная терапия АСС : для контроля роста опухоли(2)

- Нет данных по увеличению общей выживаемости, тк плацебо-контролируемые исследования, позволяющие перекрестное применение не дают возможности оценить ОВ
- Консенсусным соглашением является, что АСС должны быть назначены сразу после установки диагноза в случае наличия метастазов в печени и другого метастатического поражения
- Нет данных за продолжение терапии АСС(при отсутствии карциноидного синдрома)при прогрессировании заболевания
- Консенсусным соглашением является назначение АСС при других локализациях(прямая кишка, легкие), когда имеется положительный рецепторный статус (SSTR), определенный гистохимически или при помощи радионуклеидных методов диагностики и грейд 1 или 2 (Ki <10%).

Сравнение двух исследований, в которых оценивали аналоги соматостатина (АСС)



Минимальное консенсусное заключение(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага)(1):

- АСС, октреотид и Ланреотид, являются эффективными лекарственными средствами для контроля карциноидного синдрома
- Пасереотид может быть использован в исключительных случаях при неуспехе других методов лечения
- Телотристата этипрат –новая опция для лечения карциноидного синдрома в случае устойчивого карциноидного синдрома
- С антипролиферативной целью АСС могут быть использованы для стабильного или прогрессирующего заболевания или у пациентов без первично выявленного очага

Минимальное консенсусное заключение(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага)(2):

- ▶▶ АСС рекомендуются как первая линия терапии для пациентов с происхождением НЭО из средней кишки, ПЖ($K_i < 10\%$), но более высокий уровень доказательности для ПЖ имеется у ланреотида, что подтверждается показаниями: октеротид- НЭО с происхождением из средней кишки, ланреотид- НЭО с происхождением из средней кишки и поджелудочной железы
- ▶▶ АСС могут быть назначены при иных локализациях при G1

Минимальное консенсусное заключение(НЭО ЖКТ, ПЖ и из
первично невыявленного очага):
α-Интерфероны- вторая линия терапии

- ▶▶ При функционирующих опухолях в комбинации с АСС
- ▶▶ Как антипролиферативный препарат в случае отсутствия других препаратов(менее всего для НЭО ПЖ)

Минимальное консенсусное заключение: таргетные препараты

- ▶▶ Эверолимус и сунитиниб одобрены как антипролиферативная терапия при прогрессирующих НЭО ПЖ как опция для лечения после АСС или ПХТ
- ▶▶ Как первая линия терапии может быть использована только, если АСС рассматривать нельзя, а ПХТ клинически не требуется или непереносится
- ▶▶ Эверолимус может быть также использован в третьей линии после радионуклеидной терапии
- ▶▶ Не рекомендуется использовать с антипролиферативной целью вместе с АСС(при нефункционирующих НЭО)
- ▶▶ Сунитиниб не рекомендуется при других локализациях НЭО(кроме ПЖ), за исключением клинических исследований

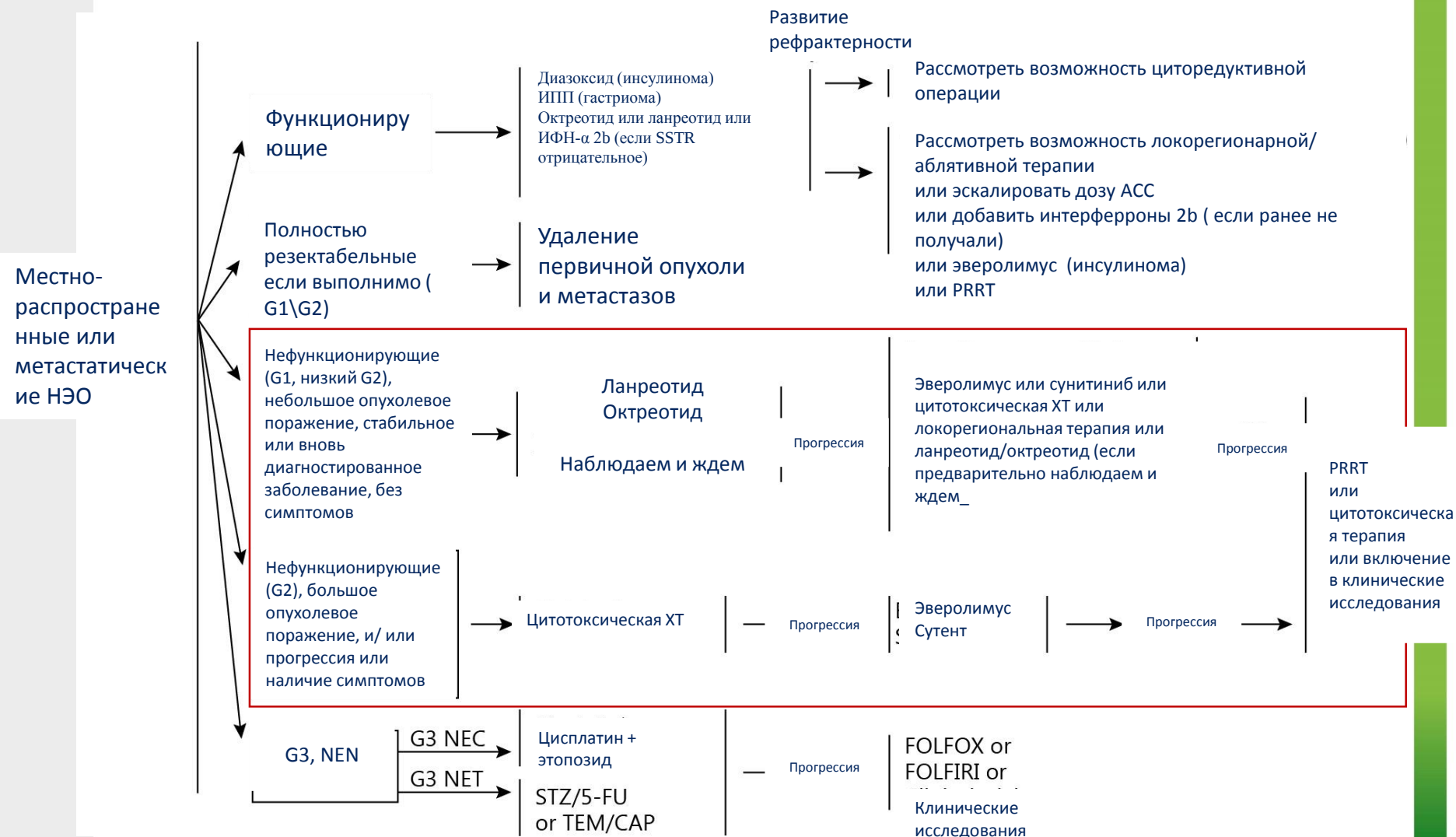
Минимальное консенсусное заключение: Системная ПХТ

- ▶▶ Стрептозотоцин рекомендуется после АСС и таргетных препаратов в случае выраженного прогрессирования заболевания в теч 6-12 мес, особенно с большим объемом поражения печени
- ▶▶ Данные по применению темозаломида остаются недостаточными, может заменять схему STZ/5FU при НЭО ПЖ или при легочных НЭО
- ▶▶ ПРИ G3 ПХТ на основе платины рекомендована как первая линия терапии

Минимальное консенсусное заключение: радионуклеидная терапия (PRRT)

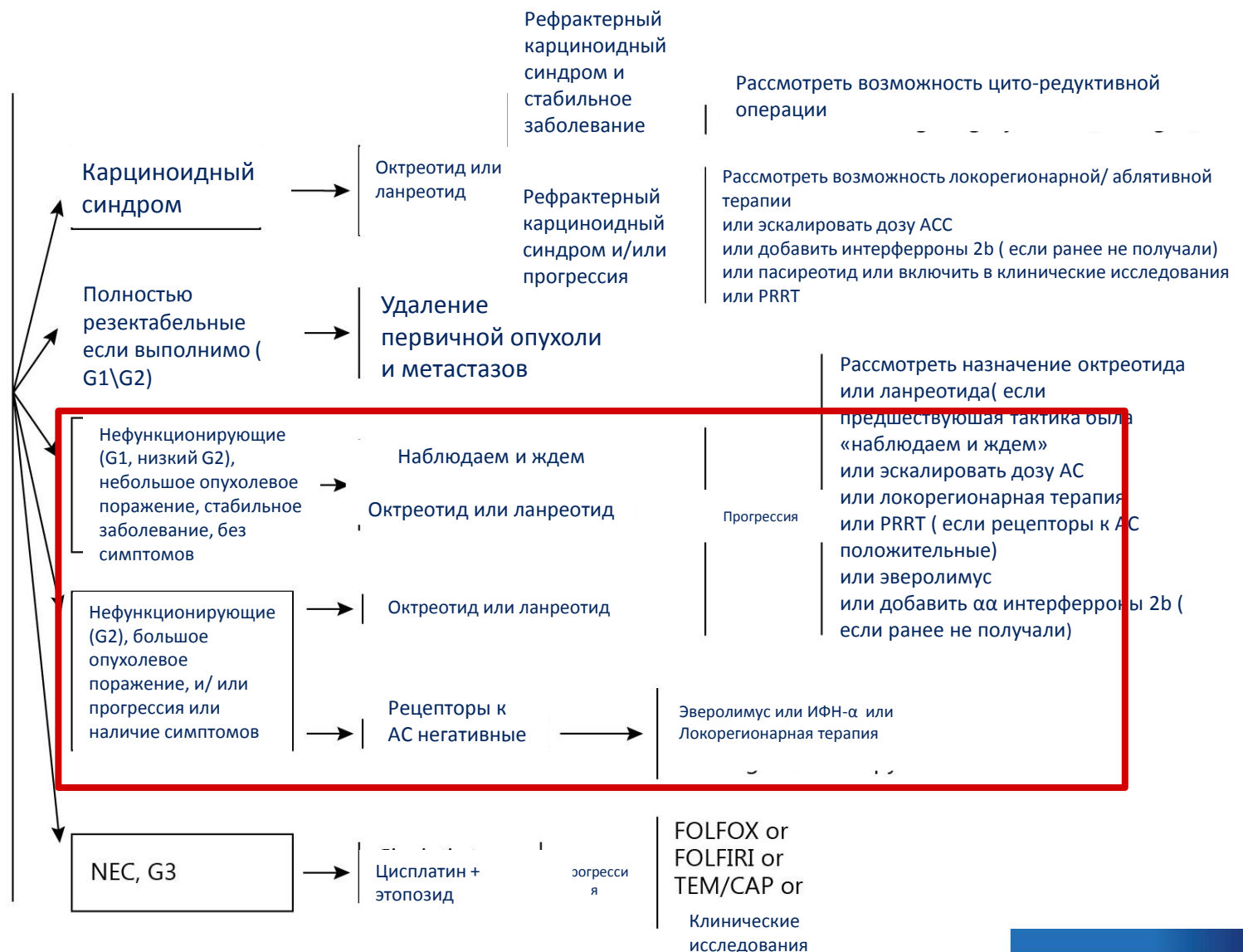
- ▶▶ PRRT рекомендуется после неудачи медикаментозной терапии
- ▶▶ Не определена четкая последовательность применения таргетных препаратов и PRRT

Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ПЖ



Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ЖКТ

Местно-распространенные или метастатические НЭО



Терапевтические опции для предпочтительного назначения в первой линии терапии

Препарат	Функциональная активность	Грейд	Первичная локализация	Рецепторный статус	Комментарии
Octreotide	Функциональная активность	2 (-10%)	Средняя кишка	+	Небольшой объем поражения печени
Lanreotide			Средняя кишка, ПЖ	+	Небольшой и более 25% объем поражения печени
Interferon-alpha 2b	+/-	G1/G2	Средняя кишка		Негативные рецепторы к АСС
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	ПЖ		Прогрессирующая в короткий период или большой объем поражения печени или симптомы
TEM/CAP	+/-	G2	ПЖ		Прогрессирующая в короткий период или большой объем поражения печени или симптомы, или STZ противопоказана или недоступна
Everolimus	+/-	G1/G2	Легкие ПЖ Средняя кишка		Атипичный карциноид или негативные рецепторы к АСС, инсулинома или противопоказания к СТХ если рецепторы негативные
Sunitinib	+/-	G1/G2	пж		противопоказания к СТХ
PRRT	+/-	G1/G2	Средняя кишка	+ (required)	Распространенное заболевание, внепеченочные метастазы, в том числе в кости
Cisplatin [§] /etoposide	+/-	G3	Любая		Все низкодифференцированные опухоли

CTX = Chemotherapy; STZ = streptozotocin; 5-FU = 5 fluorouracil; TEM = temozolomide; CAP = capecitabine; SSTR = somatostatin receptor; * 6 months; [§] cisplatin can be replaced by carboplatin.

Лекарственная терапия при высокодифференцированном НЭО легких (ТК,АК)

- ▶▶ Мало исследований, посвященных НЭО легких, поэтому рекомендации опираются на исследования при высокодифференцированных НЭО ЖКТ

- ▶▶ Параметры, отличные от НЭО ЖКТ:
 - Больше разнообразие гормональных симптомов
 - Специфический бронхиальный карциноидный синдром может быть и без наличия мтс в печени
 - Небольшое число отдаленных мтс в момент диагностики
 - Чаще мтс в кости, кожу, головной мозг
 - Низкая частота при MEN I синдроме

Одобрение и консенсусное заключение

	МРЩЖ	Легкие	ЖКТ	ПЖ
АСС	-	Консенсус	Одобрено	Одобрен ланреотид
ПХТ	-	Консенсус	-	Одобрено
Радионуклеидная терапия	-	Консенсус	Одобрено? Лютатера?	консенсус
Эверолимус	-	Одобрено	Одобрено	Одобрено
Ингибиторы TKI	Одобрено Вандетаниб Сабозатиниб	-	-	Одобрен сунитиниб

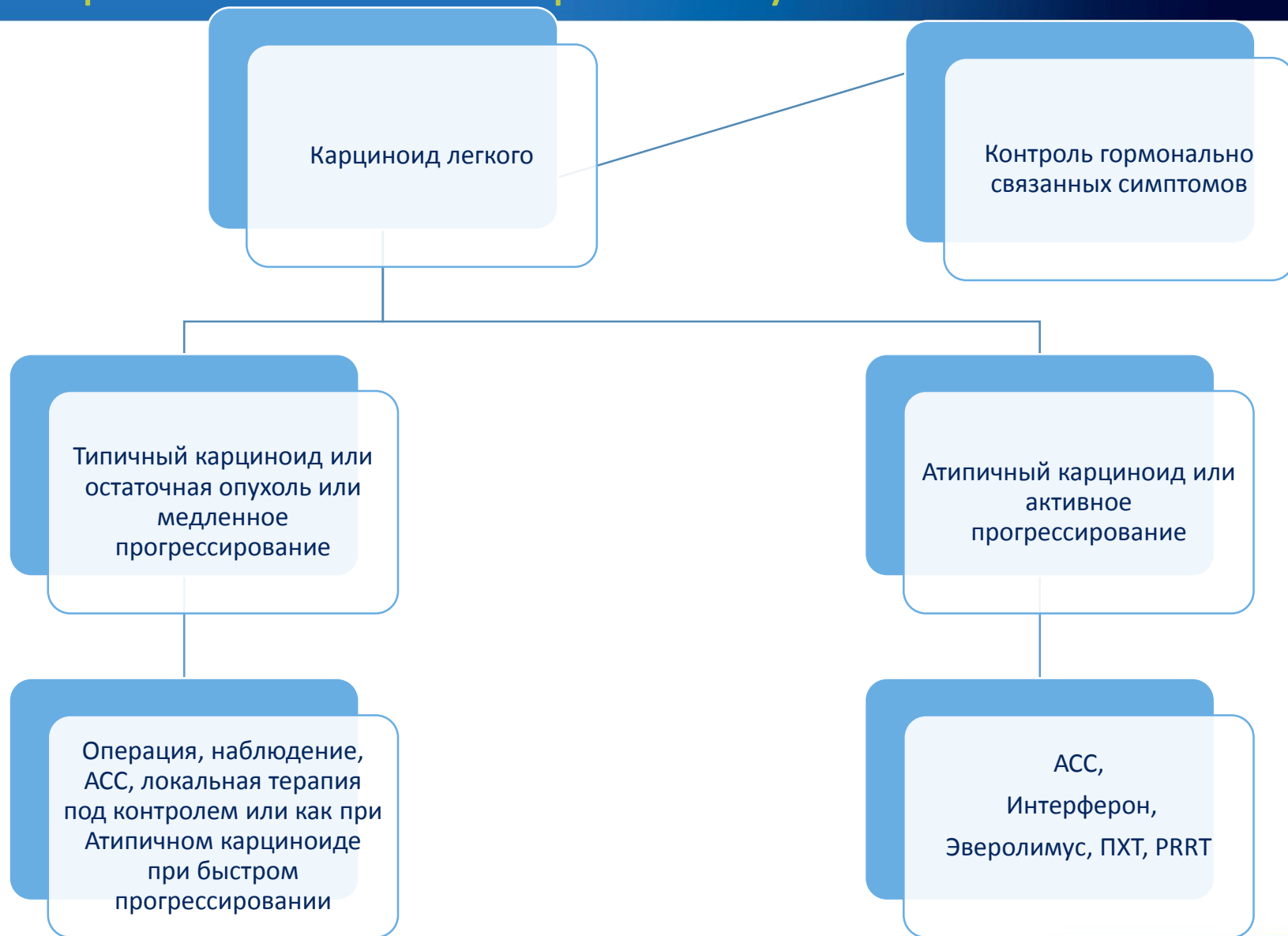
Антипролиферативная терапия при НЭО: обоснование выбора (J. Yao, 2015)

Локализация	Октериотид	Ланреотид	¹⁷⁷ Lu-DOTA TATE	Стрептозот оцин	Сунитиниб	Эверолимус
Состояние болезни	нелеченные	стабильные	прогрессирование		прогрессирование	прогрессирование
Легкие						RADIANT 2,4
Желудок						RADIANT 4
12типерстная кишка		CLARINET				RADIANT 4
ПЖ		CLARINET		исторический	Фаза III	RADIANT 1,3
Тонкая кишка, аппендикс	PROMID	CLARINET	NETTER-1			RADIANT 4
Ободочная кишка		CLARINET				RADIANT 4
Прямая кишка		CLARINET				RADIANT 4
НПО		CLARINET				RADIANT 4

Типичный и атипичный карциноид легкого. Контроль симптомов.ENETs 2015



Типичный и атипичный карциноид легкого. Контроль симптомов и роста опухоли. ENETs 2015



Лекарственная терапия при карциноидах легкого. Рекомендации для практики 2015(1).

- Ожидай и смотри для группы бессимптомных больных (в основном ТК) или АК с низким индексом пролиферации
- АСС- 1-я линия лечения при карциноидном синдроме и акромегалии
- При синдроме Кушинга необходим контроль кортизола
- При рефрактерном синдроме Кушинга- билатеральная адреналэктомия
- АСС- 1-я линия антипролиферативного лечения для неоперабельных карциноидов легкого (ТК и АК), хорошим прогнозом при низком индексе пролиферации, медленном прогрессировании, наличии рецепторов к СС
- Локорегионарное лечение при медленно прогрессирующих карциноидах

Лекарственная терапия при карциноидах легкого.

Рекомендации для практики 2015(2)

- Цитостатики при агрессивных метастатических карциноидах, тк изученные режимы демонстрируют ограниченный режим
- Темозоламид единственный, продемонстрировавший клиническое улучшение. Композиция этопозид+циспластин, в основном, используется при КЛ с высоким индексом пролиферации
- PRRT используется строго при наличии рецепторов
- Есть предварительные доказательства эффективности эверолимуса в лечении прогрессирующих КЛ. Ждем исследование III фазы LUNA
- Нет консенсуса по адъювантной терапии КЛ после радикальной резекции. Может обсуждаться для больных с высоки индексом пролиферации
- После первичного хирургического лечения больные с ТК и АК должны длительно наблюдаться

Спасибо за внимание!