

# *ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ*

К.м.н. А.Е. Кузьминов  
ФГБУ НМИЦ онкологии  
им.Н.Н.Блохина МЗРФ

# НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

## НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

### Эмбриологическая классификация

#### 1963 Уильямс & Сэндлер



#### Foregut (~40%)

- Lungs
- Thymus
- Stomach
- Pancreas
- First part of duodenum

#### Midgut (~25%)

- Second part of duodenum
- Jejunum
- Ileum
- Right colon

#### Hindgut (~20%)

- Transverse, left, sigmoid colon
- Rectum

#### Pancreatic NETs (~6%)

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- Somatostatinoma
- VIPoma
- Pancreatic polypeptidoma
- Non-functioning tumours

subgroup

карциноидный синдром

10-30% функционирующие  
70-90%  
нефункционирующие

# СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ КЛАССИФИКАЦИИ НЭО

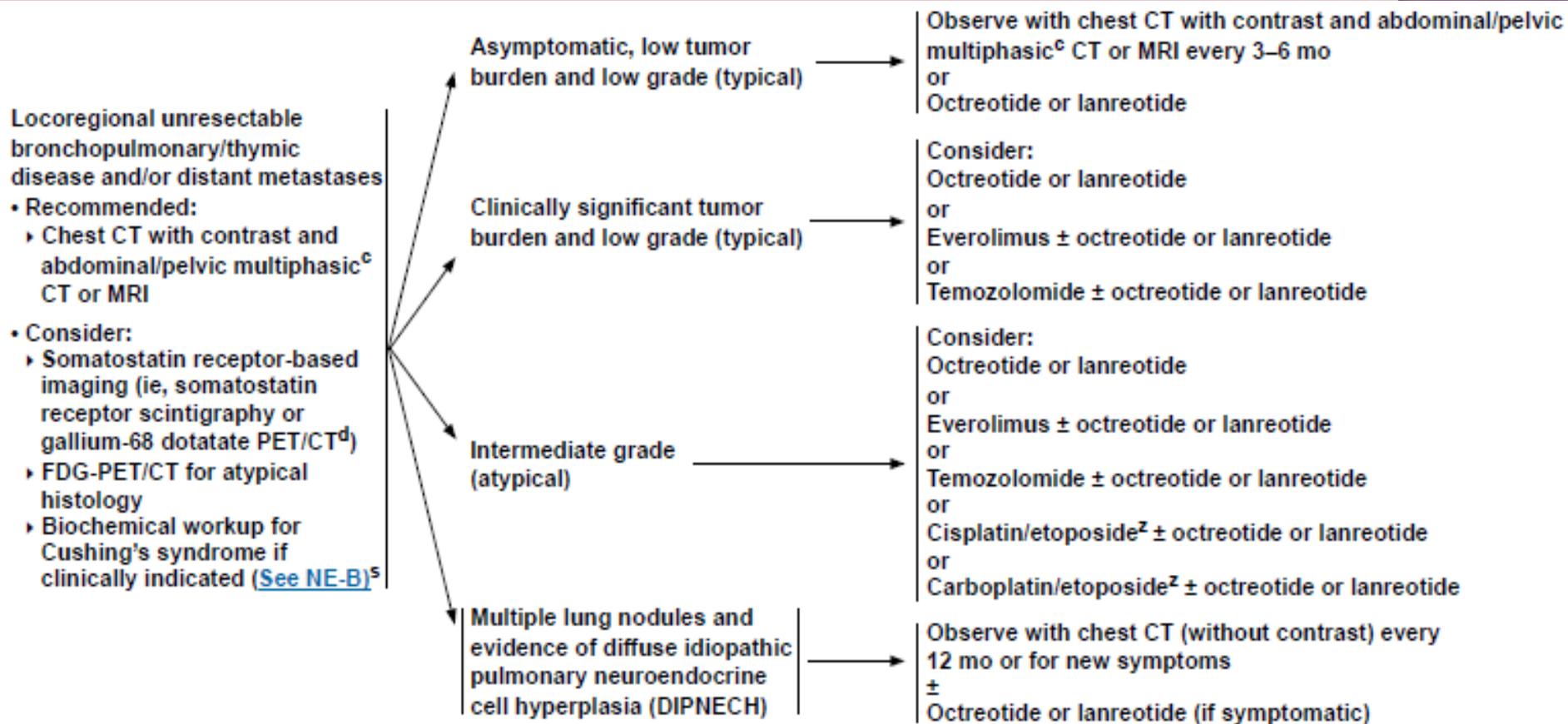
Основаны на:

- ◎ **локализации первичной опухоли,**
- ◎ **функциональной активности**  
**(функционирующие, нефункционирующие),**
- ◎ **степени дифференцировки опухоли**  
**(G1, G2, G3)**

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НЭО

- ①. НЭО легких и тимуса
- ②. НЭО поджелудочной железы
- ③. НЭО желудка
- ④. НЭО тонкой и толстой кишки

# РЕКОМЕНДАЦИИ НССН ПО СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ КАРЦИНОИДОВ ЛЕГКИХ И ТИМУСА



# РЕКОМЕНДАЦИИ ENETS НЭО ЛЕГКИХ И ТИМУСА

Характеристика	Октреотид или ланреотид	Эверолимус	Химиотерапия	PRRT
Уровень рекомендации	Может рассматриваться как 1 линия терапии	Рекомендовано в качестве 1 линии терапии	Может рассматриваться после прогрессирования на других видах лечения	Один из вариантов лечения
Опухоль	ТК или АК	ТК или АК	АК	ТК или АК
Ki67	Предпочтительно <10%	Не уточняется	>15%	Не уточняется
SSTR	Выраженная экспрессия	Позитивные или негативные	Негативные	Выраженная экспрессия во всех очагах
Скорость роста опухоли	Медленная	Умеренная	Агрессивная	Умеренная

# ИССЛЕДОВАНИЕ LUNA - КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА МТОР И АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА В СРАВНЕНИИ С ИХ МОНОТЕРАПИЕЙ ПРИ КАРЦИНОИДАХ ТИМУСА И ЛЕГКОГО

Рандомизированное  
многоцентровое  
исследование НЭО  
тимуса и легких  
124 пациента

Пасиреотид 60  
мг в/м q4w

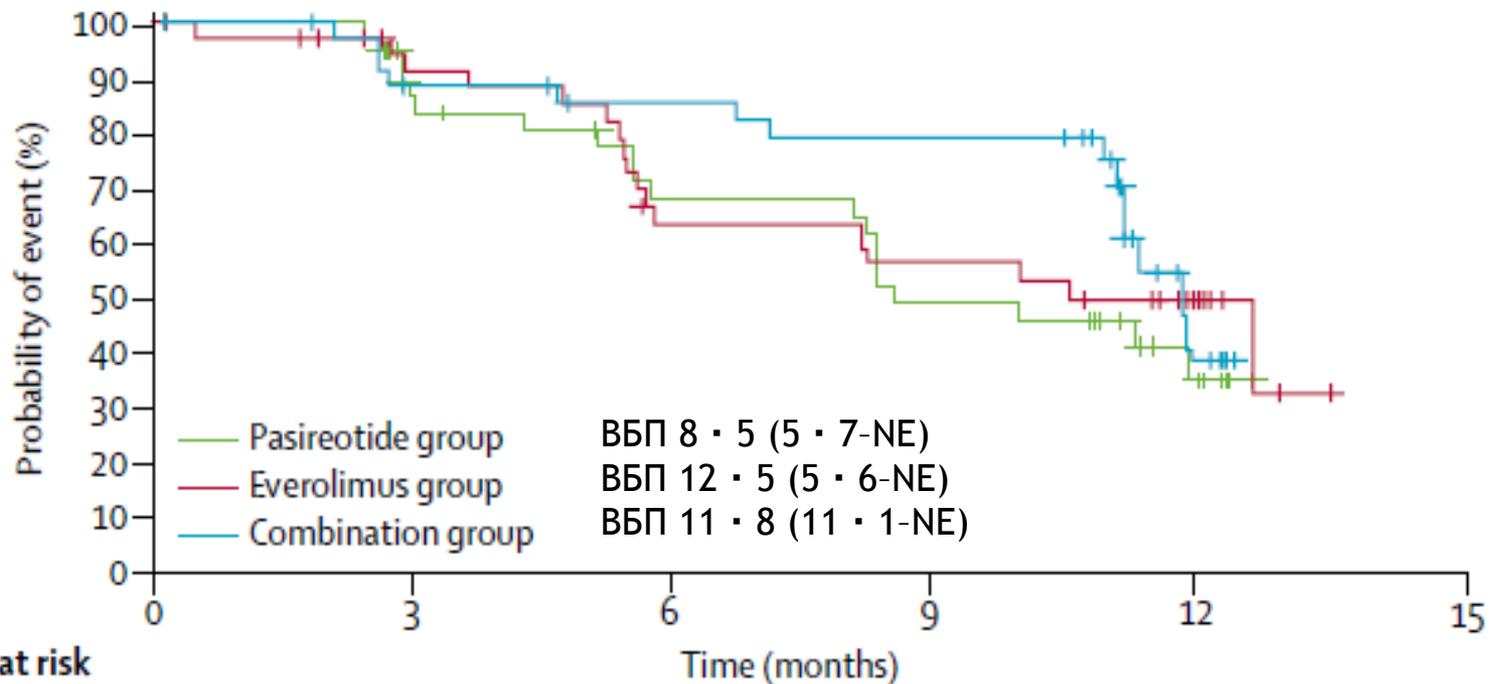
Эверолимус 10  
мг в день po

Пасиреотид 60 мг  
в/м q4w +  
эверолимус 10 мг в  
день po

# LUNA: ВКЛЮЧЕННЫЕ ПАЦИЕНТЫ

	Пасиреотид ЛАР (N=41)	Эверолимус (N=42)	Пасиреотид ЛАР+эверолимус (N=41)
<b>Гистологический тип</b>			
Типичный карциноид	14 (34%)	12 (29%)	13 (32%)
Атипичный карциноид	27 (66%)	30 (71%)	28 (68%)
<b>Локализация п/о</b>			
Легкое	13 (92%)	39 (93%)	39 (95%)
Тимус	3 (7%)	3 (7%)	2 (5%)
<b>Опухоль</b>			
Функционирующая	12 (29%)	7 (17%)	9 (22%)
Не функционирующая	29 (71%)	35 (83%)	32 (78%)

# LUNA: ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ



Number at risk  
(number censored)

Pasireotide group	41 (0)	29 (6)	22 (8)	16 (8)	5 (16)	0 (21)
Everolimus group	42 (0)	30 (9)	19 (11)	17 (11)	7 (19)	0 (25)
Combination group	41 (0)	30 (7)	27 (9)	25 (9)	4 (23)	0 (27)

# LANREOTID AG ПРИ ЛЕГОЧНЫХ НЭО (SPINET)

## SPINET

Международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование ланреотида аутожель фаза III

- Пациенты с НЭО
  - легких
  - локально прогрессирующие или с метастазами (неоперабельные)
  - SSTR положительные
  - высокодифференцированные (атипичные или типичные)
  - митотический индекс  $< 10/2\text{мм}^2$



Вторичные конечные точки: частота объективных ответов опухоли; общая выживаемость; хромогранин А, безопасность, ФК

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЭО ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ



Химиотерапия может быть назначена в случае распространенной НЭО тонкой кишки при прогрессировании после нескольких вариантов стандартной терапии.

# ХИМИОТЕРАПИЯ НЭО ТОНКОЙ И ТОСТОЙ КИШКИ G1/G2/G3

## 1. Для G1/G2:

Химиотерапия на основе темозоломида (Т)

А. Т 150 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни каждые 4 нед.

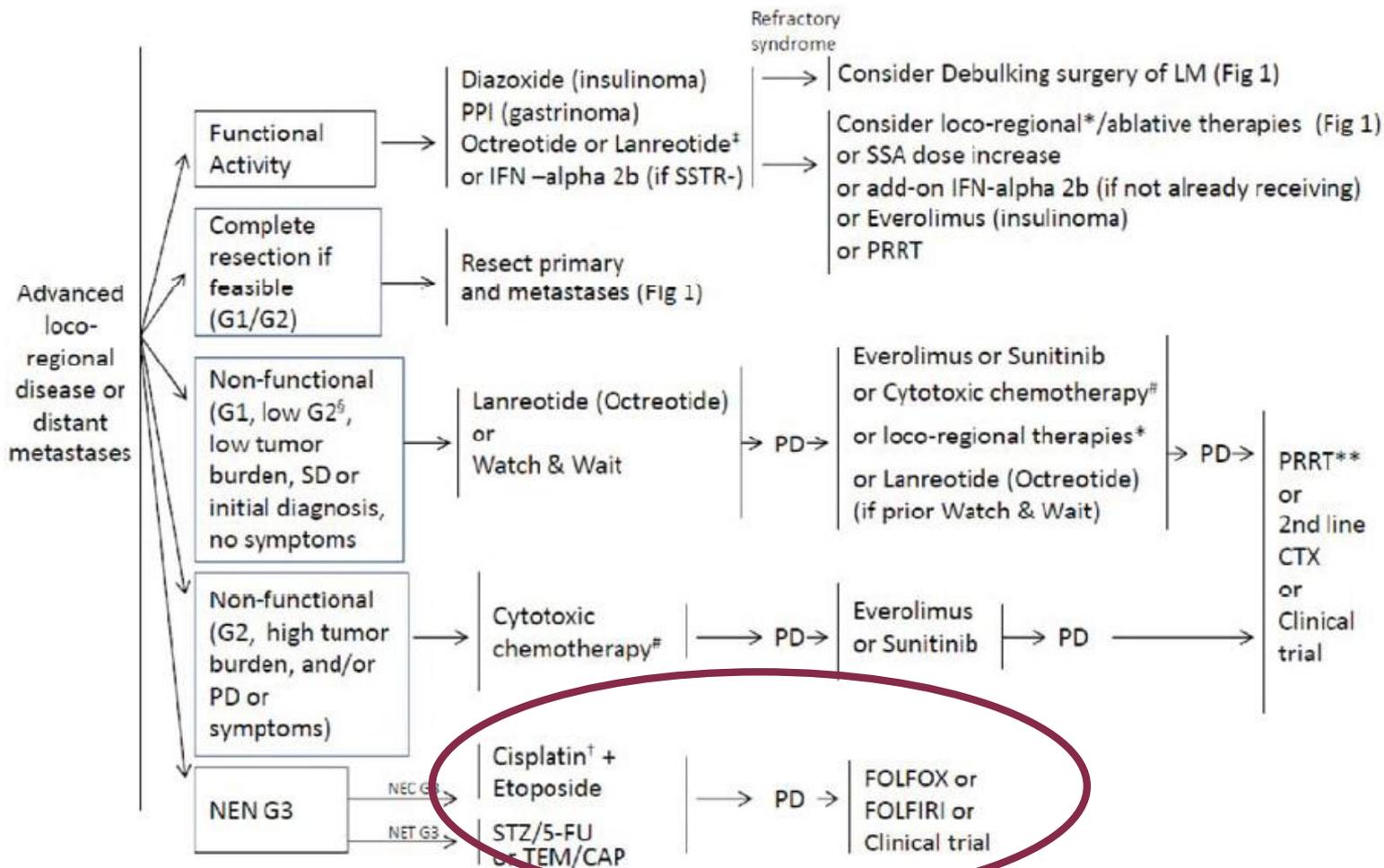
Б. Темозоломид в комбинации с  
капецитабином (Т 150 мг/м<sup>2</sup> 10-14 дни +  
капецитабин 2 г/м<sup>2</sup> 1-14 дни)

2. Для G3: Этопозид + цисплатин → FOLFOX,  
FOLFIRI, ТемCap)

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЭО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ НЭО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



# ФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ НЭО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ - 20%

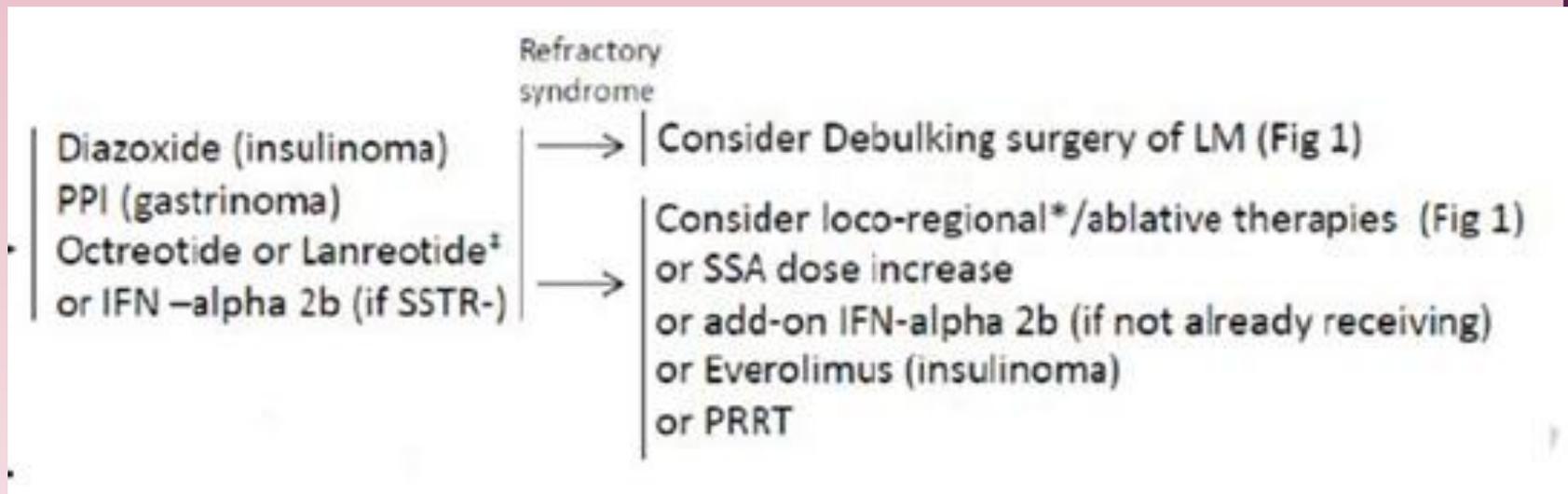
Инсулинома 70%

Глюкагонома 15%

Гастронома 10%

ВИПома

Соматостатинома



# ТЕРАПИЯ НЭО РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

	Аналоги соматостатина		Эверол имус	Сунитини б	Интерферон альфа	Химиотерапия
	Ланреотид	Октреотид				
НЭО легких	+	+	+		+	+
НЭО ПЖ	+	+	+	+		+
НЭО кишечника	+	+	+		+	+
Гастро-дуоденальные НЭО	+	+	+			+

**+ Эффективность доказана в рандомизированных исследованиях**

+ Эффективность доказана в исследованиях 2 фазы и ретроспективных оценках

Достоверно установленные показания применения аналогов соматостатина на основании исследования PROMID (октреотид LAR)

## Результаты

Антипролиферативный эффект октреотида LAR:

- Опухоли Midgut
- Незначительный объем поражения печени (<10%)
- Опухоли Grade 1

## Вопросы

Эффективность аналогов соматостатина не известна:

- Foregut и hindgut опухоли
- Большой объем поражения печени (>25%)
- Опухоли Grade 2

Будет ли повторен антипролиферативный эффект ланреотида на большей и более разнородной группе больных ГЭП-НЭО?

Rinke A, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(28): 4656-4663.

# CLARINET, исследование фазы III при НЭО поджелудочной железы и кишечника

## CLARINET

### Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response In NET

Контролируемое исследование антипролиферативного влияния Ланреотида на НЭО)

## Цель

Сравнить влияние препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг с плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО

## Дизайн

Международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III

\* Средней и задней кишки (по классификации, основанной на эмбриональном происхождении)

1. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33

# CLARINET базовое исследование: критерии включения и исключения

## Критерии включения

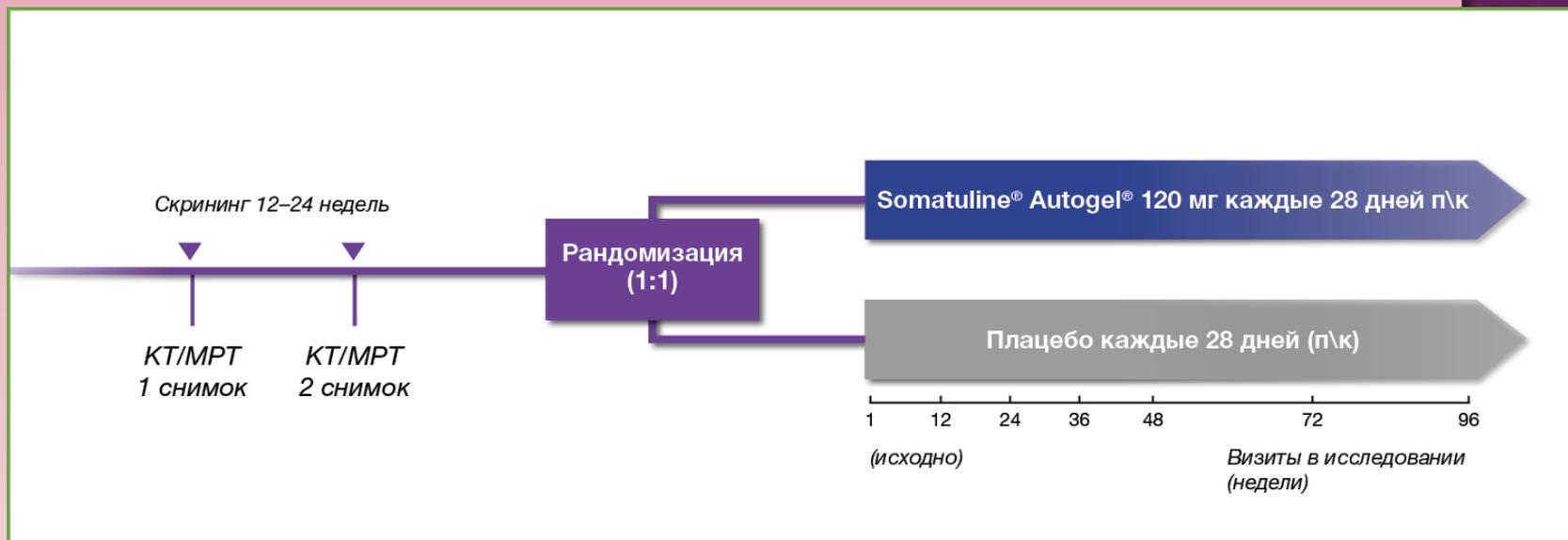
- **Возраст 18 лет и старше**
  - **Нефункционирующие НЭО** (включая гастриномы, контролируемые с помощью ингибиторов протонной помпы и НЭО без выявленного первичного очага)
  - **Метастатические и/или местнораспространенные нерезектабельные НЭО**
  - **Высоко или умеренно дифференцированные НЭО**
  - **Ki-67 < 10% или митотический индекс  $\leq 2$  митозов в 10 полях зрения при большом увеличении (X400)**
  - **Оценка сцинтиграфии рецепторов соматостатина  $\geq 2$  степень поглощения по шкале Креннинга в течении предшествующих 6 месяцев**
- Оценка общего состояния по шкале ECOG-ВОЗ  $\leq 2$ ).

## Критерии исключения

- **Терапия интерфероном, химиоэмболизация и химиотерапия в анамнезе**
- **Терапия радионуклидами в любой период**
- **Терапия АСС**  
(за исключением < 15 суток и > 6 месяцев ранее)
- **Крупные хирургические вмешательства по поводу НЭО в течение 3 месяцев до включения в исследование**
- **Синдром MEN**
- **Злокачественная опухоль в анамнезе**
- **Исходные нарушения или состояния, способные поставить под угрозу безопасность или помешать точности исследования**

1. PFS, progression free survival; PK, pharmacokinetics.  
2. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014; 371(3): 224–33.

# CLARINET, базовое исследование фазы III при НЭО поджелудочной железы и ЖКТ\*



\* Средней и задней кишки (по классификации, основанной на эмбриональном происхождении)

1. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33

# CLARINET, базовое исследование фазы III при НЭО поджелудочной железы и ЖКТ\*

- CLARINET является единственным клиническим исследованием Нейроэндокринных опухолей, включающим широкую выборку (n=204):
- НЭО поджелудочной железы и ЖКТ, а также других локализаций
  - ГЭП-НЭО 1 степени и 2 степени (с Ki-67 до 10 %)
  - Более 30 % пациентов со значительным поражением печени (более 25 %)

Происхождение опухоли (%)	
Поджелудочная железа	45 %
Средняя кишка	36 %
Задняя кишка	7 %
Неизвестно\другое	13 %

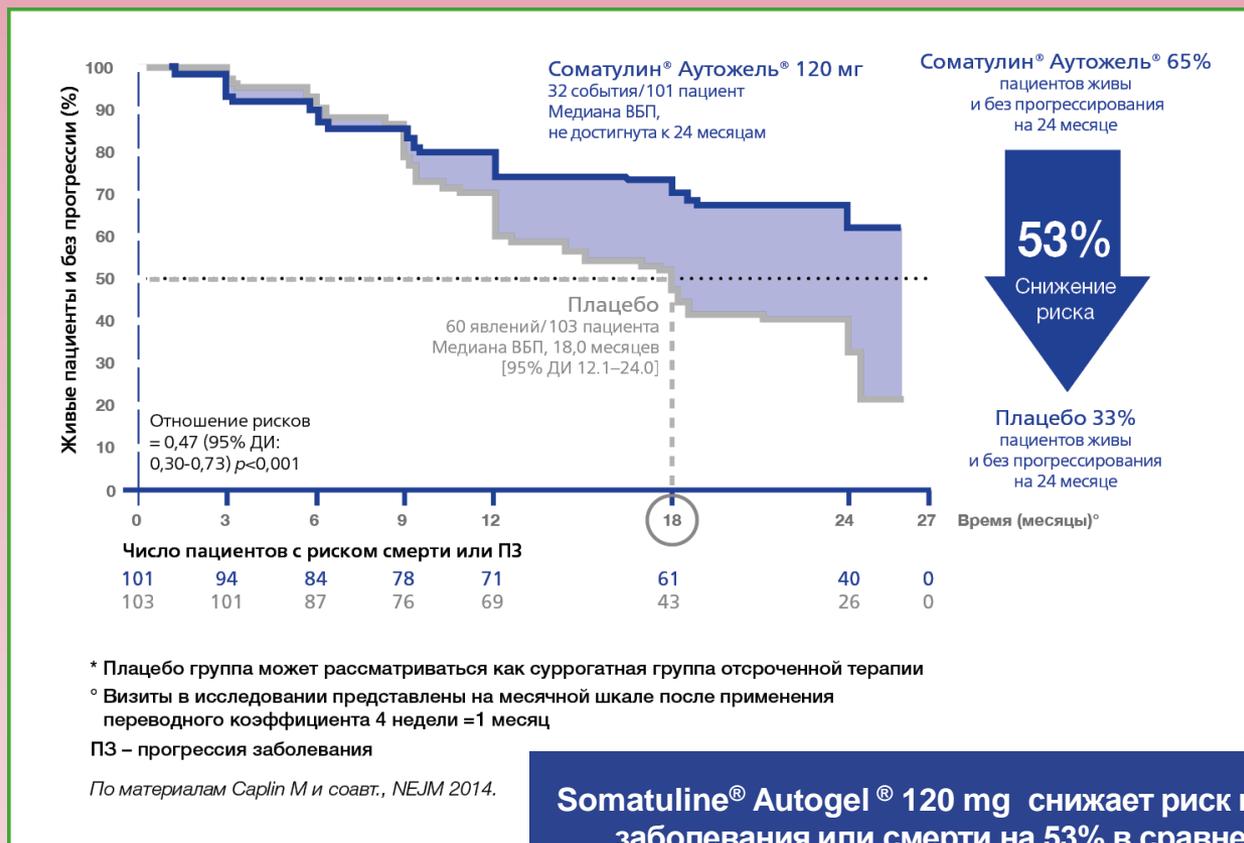
Grade опухоли (%)	
Grade 1	69 %
Grade 2 (Ki-67 up to 10 %)	30 %
Неизвестен	1 %

Опухолевое поражение печени (ОПП) (%)	
0	16 %
> 0 % – ≤ 10 %	35 %
> 10 % – ≤ 25 %	15 %
> 25 % – ≤ 50 %	17 %
> 50 %	17 %

Исходные характеристики сопоставимы между двумя группами, за исключением пациентов с ОПП > 25 % – < 50 %, которая была выше в группе Соматулин® Аутожель® 120 мг (23 %) чем в группе плацебо (12 %).

\* Средней и задней кишки (по классификации, основанной на эмбриональном происхождении)  
1. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014; 371(3): 224–33.

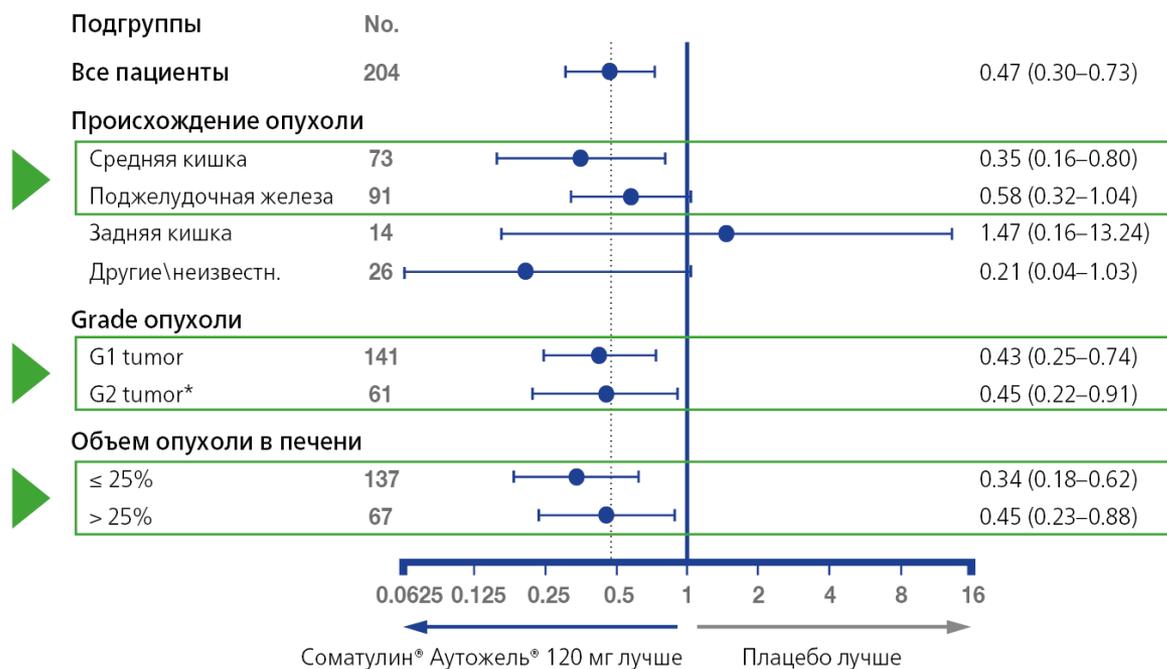
# Соматулин® Аутогель® 120 мг достоверно увеличивает медиану ВБП у пациентов с ЭП-НЭО по сравнению с плацебо



1. Данные получены на выборке ИТТ. P-величина получена на основании стратифицированного log-рангового критерия; отношение рисков получено на основании модели пропорциональных рисков Кокса.
2. ОР (HR) – отношение рисков; ИТТ – выборка всех рандомизированных пациентов.

# Преимущество в отношении ВБП продемонстрировано в подгруппах CLARINET

Отношение рисков: НР (ДИ 95%)



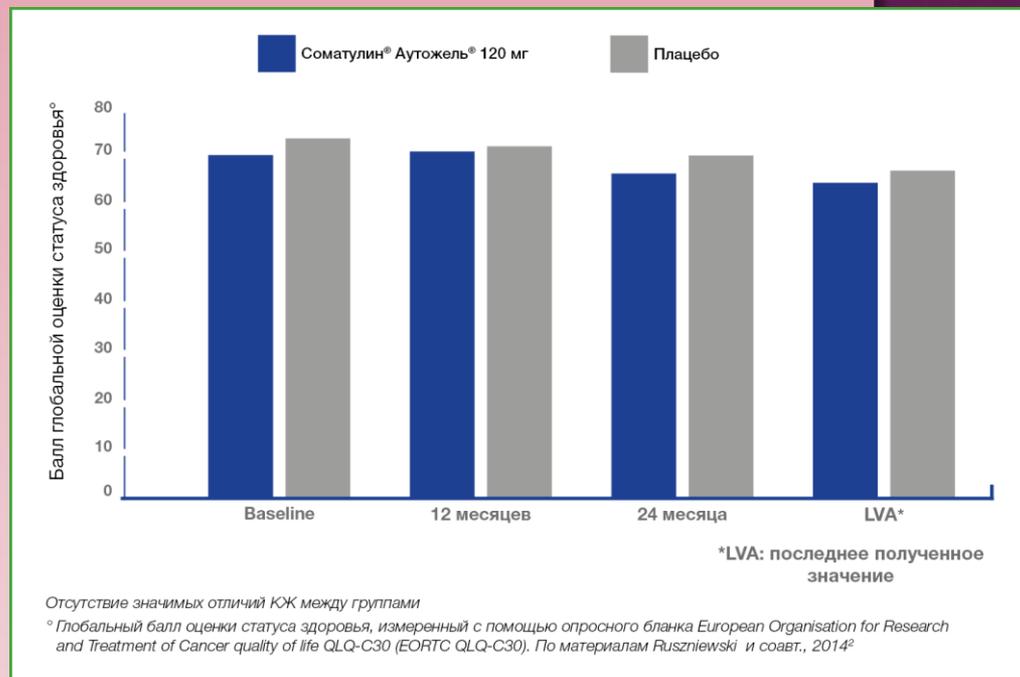
\* Ki-67 до 10%

1. Подгруппы были предварительно определены, несмотря на то, что число категорий по объему опухоли в печени по результатам анализа post hoc были уменьшены с пяти до двух.
2. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2014;371(3):224-33.

# Соматулин® Аутогель® 120 мг позволяет достичь контроля опухоли без нарушения качества жизни

➤ Отсутствие значимых отличий качества жизни между группами

Исследование CLARINET не выявило нарушений качества жизни в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо. Это доказывает положительное соотношение профиля польза/риск для Соматулин® Аутогель® 120 мг, и подтверждает место данного препарата в ряду ранней терапии в алгоритме лечения пациентов с НЭО-ГЭП



1. Ruszniewski, P. Poster 1136 PD presented at ESMO Congress, September 26-30, 2014, Madrid, Spain  
"Quality of life with lanreotide Autogel vs. placebo in patients with enteropancreatic neuroendocrine tumours: results from the CLARINET phase III study
2. Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014; 371(3): 224–33.

# Открытое продленное исследование CLARINET (OLE)

- Пациенты из базового исследования могли войти в одногрупповую (Соматулин® Аутожель® 120 мг) открытую продленную фазу: данные представлены по результатам первого запланированного анализа

## Цель

Для пациентов с нефункционирующими ЭП-НЭО, получавших Соматулин® Аутожель® 120 мг:

- Изучить долгосрочную безопасность (первичная цель)
- Дополнительно оценить эффективность (вторичная цель)

## Дизайн

- Международное открытое продолжение исследования фазы 3
- Пациенты получали ланреотид Аутожель® до выхода из исследования или прекращения исследования (ожидаемая максимальная длительность 8 лет)

PD (ПЗ) – прогрессирование заболевания;

ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования;

SD (СЗ) – стабилизация заболевания; п/к – подкожно.

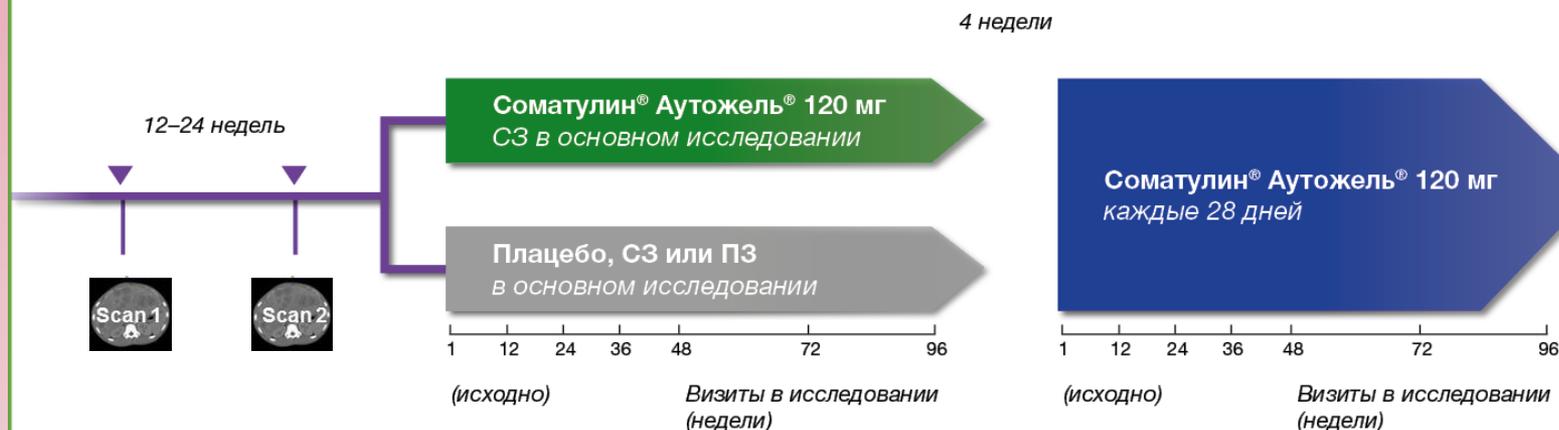
1. Caplin M et al. J Clin Oncol 2014; 32 (18 suppl): abstr 4107. [Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/>]

2. Caplin M et al. Endocrine Reviews 2014; 35 (suppl): abstr MON-0320. [Available at <https://endo.confex.com/endo/2014endo/webprogram/programs.html>]

# Открытое продленное исследование CLARINET (OLE)

## CLARINET базовое исследование

## CLARINET OLE продленное исследование

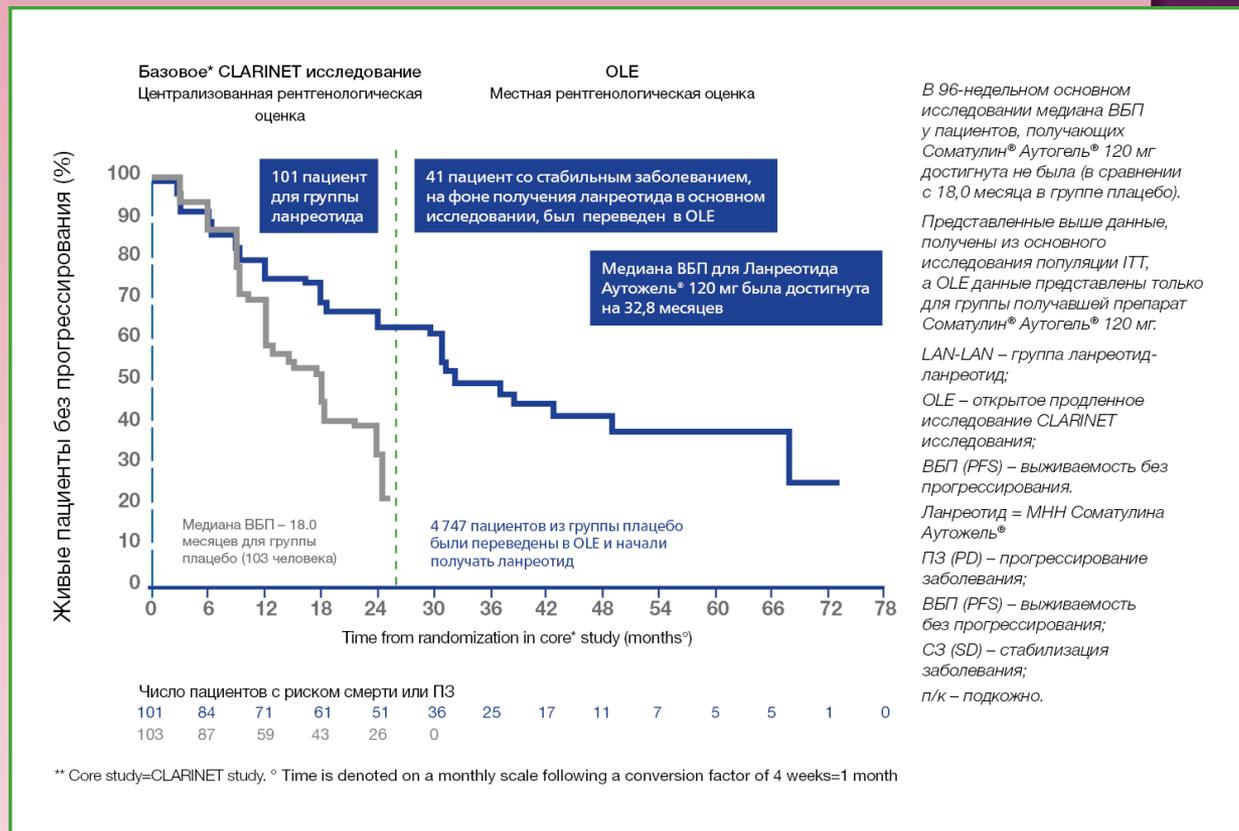


PD (ПЗ) – прогрессирование заболевания;  
ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования;  
SD (C3) – стабилизация заболевания; п/к – подкожно.

1. Caplin M et al. J Clin Oncol 2014; 32 (18 suppl): abstr 4107. [Available at: <http://meetinglibrary.asco.org>]
2. Caplin M et al. Endocrine Reviews 2014; 35 (suppl): abstr MON-0320. [Available at <https://endo.confex.com/endo/2014endo/webprogram/programs.html>]

# Продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества в рамках ВБП: медиана ВБП достигнута на 32,8 месяцев

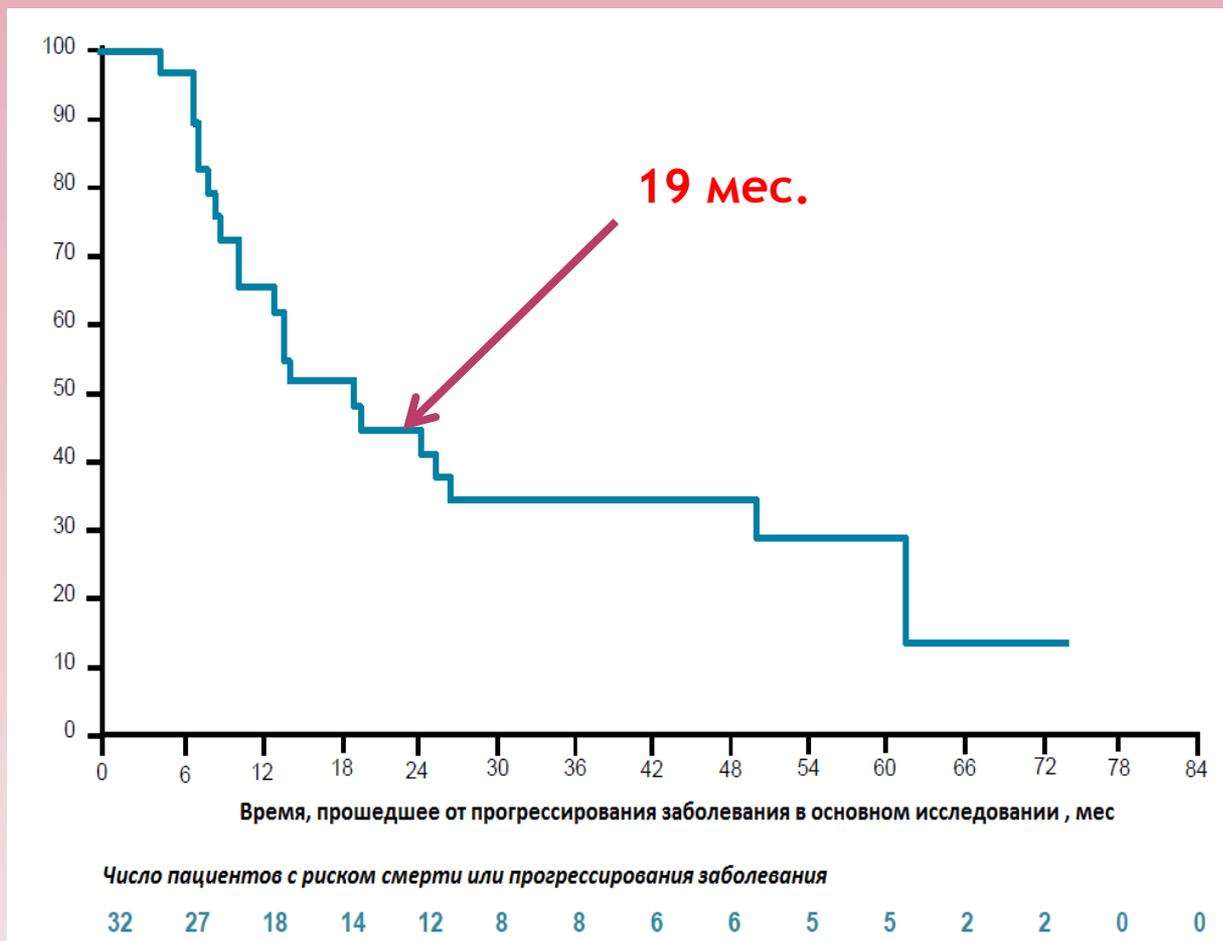
- Исследование OLE показало результаты, расширяя доказательные данные исследования CLARINET, без каких-либо новых рисков в отношении безопасности



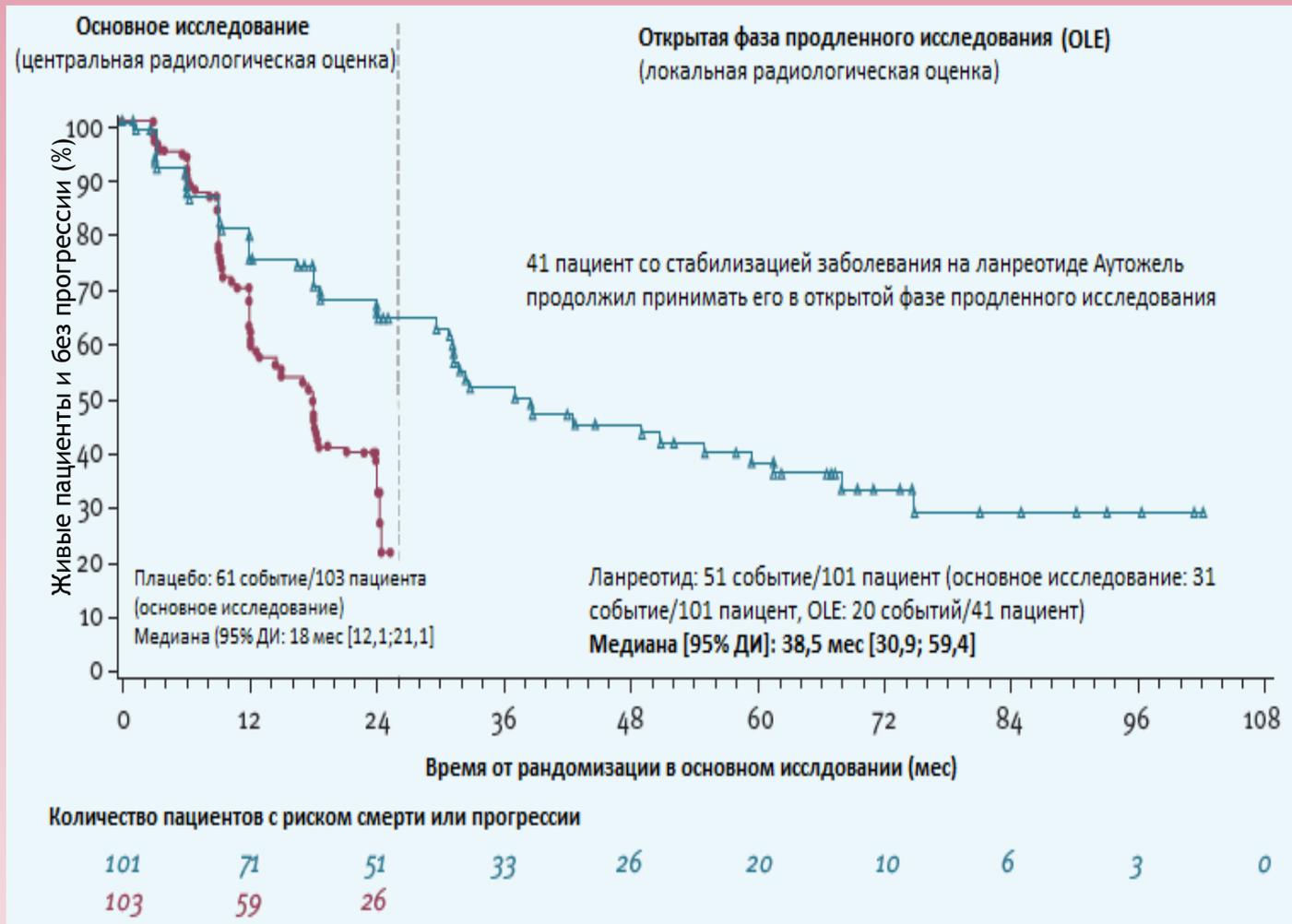
Lanreotide = INN of Somatuline PD, progressive disease;  
PFS, progression-free survival; SD, stable disease; sc, subcutaneous.

1. Caplin M et al. J Clin Oncol 2014; 32 (18 suppl): abstr 4107. [Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/>]
2. Caplin M et al. Endocrine Reviews 2014; 35 (suppl): abstr MON-0320. [Available at <https://endo.confex.com/endo/2014endo/webproqram/proqrams.html>]

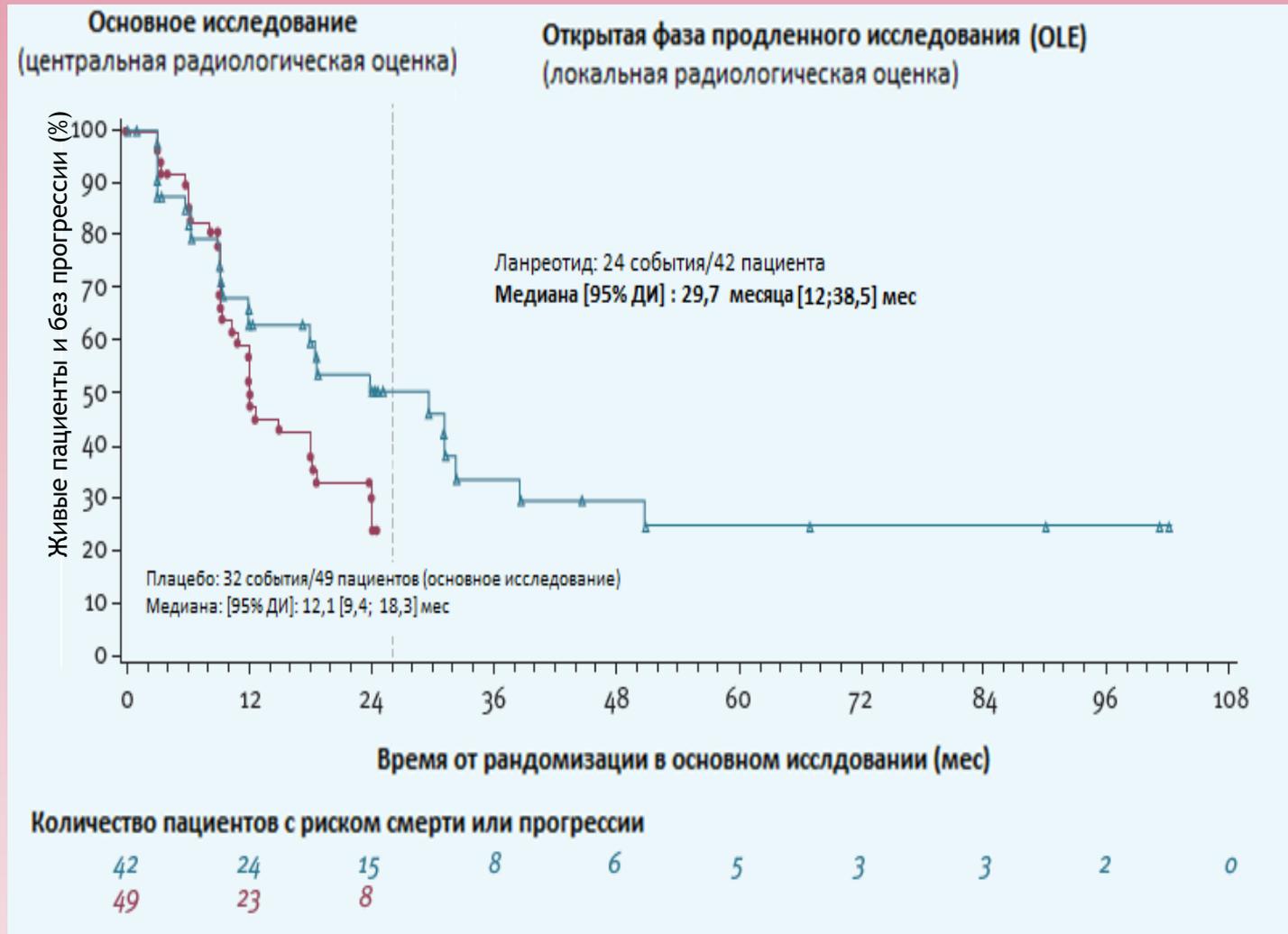
# CLARINET OLE: ВБП У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ НА ПЛАЦЕБО И ПЕРЕШЕДШИХ В ОТКРЫТУЮ ФАЗУ НА ЛАНРЕОТИД



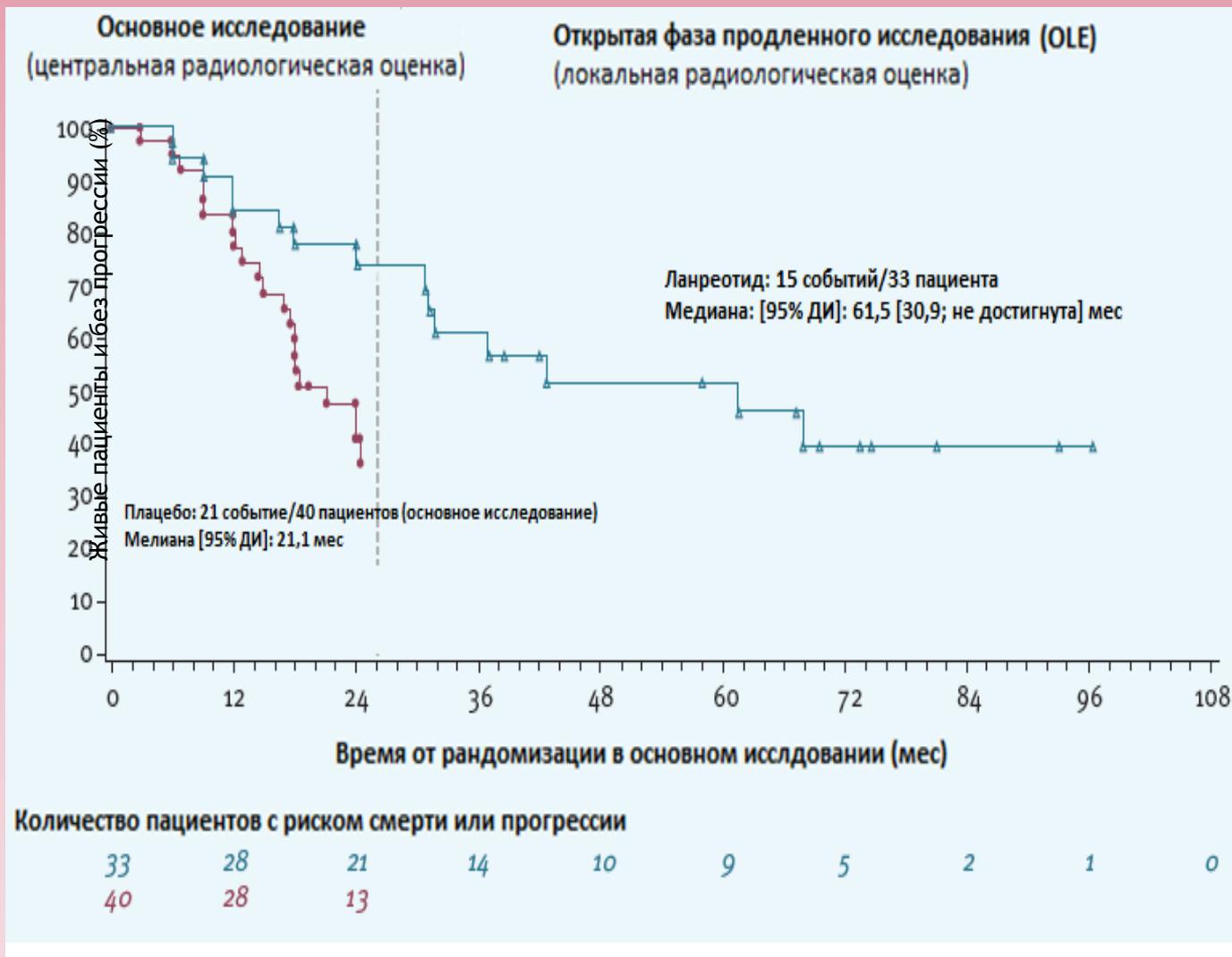
# Соматулин® Аутогель® 120 мг достоверно увеличивает медиану ВБП у пациентов с ЭП НЭО по сравнению с плацебо: медиана 38,5 месяца



# Соматулин® Аутогель® 120 мг достоверно увеличивает медиану ВБП у пациентов с НЭО ПЖ по сравнению с плацебо: медиана 29,7 месяца



Соматулин® Аутогель® 120 мг достоверно увеличивает медиану ВБП у пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки по сравнению с плацебо: **медиана 61,5 месяца**



## Соматулин® Аутожель® 120 мг **выводы:**

- **Соматулин® Аутожель® 120 мг** в исследованиях при ГЭП НЭО демонстрирует:
  - 53% снижение риска прогрессирования заболевания или смерти<sup>2</sup>,
  - Достоверное удлинение медианы ВБП в сравнении с отсроченной терапией<sup>\*2</sup>,
  - Положительные влияния на медиану ВБП независимо от локализации первичной опухоли, степени дифференцировки (G1, G2) и объема опухолевого поражения печени,
  - улучшение отдаленных результатов лечения (ВБП) при длительной терапии<sup>3</sup>,
  - Контроль опухолевого роста без нарушения КЖ<sup>2,4</sup>,
  - Ежемесячные, глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата в уникальной лекарственной форме, обеспечивают стойкую терапевтическую концентрацию ланреотида с крайне быстрым достижением максимальной терапевтической концентрации<sup>1,5,6</sup>

(\*) Плацебо является суррогатным вариантом отсроченной терапии

1. Somatuline Autogel UK SmPC 2015
2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224-233
3. Caplin M et al., OLE, CLARINET extension study data poster MON-0320 presented at the ENDO/ICE meeting, June 21-24, 2014, Chicago, IL, USA
4. Ruszniewski PB et al., Somatuline® Autogel® 120 mg Quality of Life data poster 1136PD presented at the ESMO Congress; September 26-30, 2014; Madrid, Spain
5. Adelman DT et al., Medical Devices: Evidence and Research 2012;5:103-109
6. Marty R et al., Medical Devices: Evidence and Research 2012:539-44

# НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ CLARINET ЗАРЕГИСТРИРОВАНО НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ ДЛЯ СОМАТУЛИН АУТОЖЕЛЯ® 120 МГ В США, ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ И РОССИИ

- **Соматулин® Аутожель® 120 mg** показан для лечения grade 1 и grade 2 (Ki-67 до 10 %) нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, кишечника или без выявленного первичного очага.

В России досье Соматулина Аутожель® на регистрацию нового показания подано 13.07.2015

- Показание одобрено 27.10.2015

\* Средней и задней кишки (по классификации, основанной на эмбриональном происхождении).  
1. Caplin M.E. et al, N Engl J Med, 2014, 371: 224–33.