

Современные подходы к лечению высоко и умеренно дифференцированных НЭО поджелудочной железы и опухолей с происхождением из средней кишки: сегодня и завтра

Надежда Федоровна Орел

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.н. Блохина»

Минздрава России,

профессор кафедры онкологии РМАПО

Москва

Первая классификация НЭО

ED Williams and M Sandler, 1963

- НЭО классифицируют как опухоли передней (Foregut) , средней (Midgut) и задней кишки (Hindgut) в зависимости от их эмбрионального происхождения^{1,3}
 - Опухоли передней кишки развиваются в респираторном тракте, вилочковой железе, желудке, двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе
 - Опухоли средней кишки развиваются в тонком кишечнике, червеобразном отростке и восходящей ободочной кишке
 - Опухоли задней кишки развиваются в поперечной ободочной кишке, нисходящей ободочной кишке и прямой кишке



Номенклатура и классификация НЭО ЖКТ ВОЗ (WHO, 2010)

- WHO 1 - NET G1 (карциноид) - Высокодифференцированная эндокринная опухоль
 $Ki67 \leq 2\%$
- WHO 2 - NET G2 - Высокодифференцированная эндокринная карцинома
 $2 < Ki67 < 20\%$
- WHO 3 - NEC G3 (крупно- или мелкоклеточный рак) - Низкодифференцированная эндокринная карцинома
 $Ki67 > 20\%$
- MANEC - Смешанная экзокринно-эндокринная опухоль
- Гиперпластические и пренеопластические процессы



Лечение больных с нейроэндокринными опухолями

➤ Локализованные НЭО

- Операция
- Положительное влияние послеоперационной адъювантной терапии не доказано
- Только при G2 (атипичный карциноид) при N+ особенно с высоким пролиферативным индексом может обсуждаться мультидисциплинарно для индивидуальных больных

➤ Диссеминированные НЭО

A. Биотерапия

- Аналоги соматостатина
- Интерфероны

B. Цитотоксическая химиотерапия

C. Таргетные препараты



Лечение нейроэндокринных опухолей

I. Лечение опухоли

II. Лечение карциноидного и других эндокринных синдромов



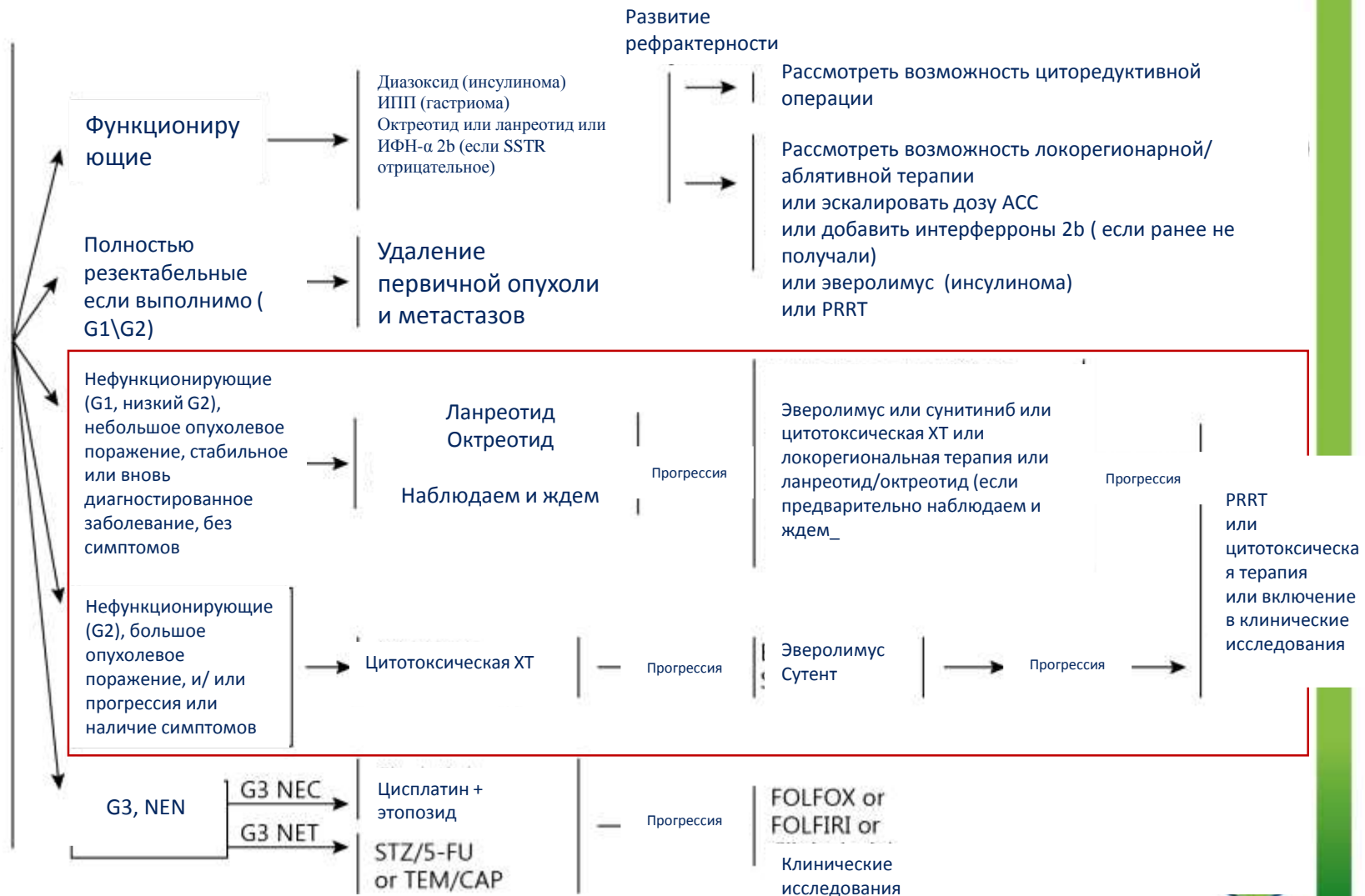
Критерии для выбора лечения при ГЭП НЭО

1. Гистологическая оценка на базе ВОЗ 2010
2. Наличие гормональных синдромов, которые могут вызвать значительное осложнение или фатальный исход (карциноидный синдром, гастринома, инсулинома)
3. Локализация первичной опухоли: ПЖ или ЖКТ
4. Наличие рецепторов к соматостатину, возможность получения изображения
5. Наличие внепеченочных проявлений процесса
 - Рекомендуется радикальная хирургия (удаление первичной опухоли и метастазов) R₀
 - Нет данных подтверждающих использование адъювантной терапии в этой ситуации
 - Возможно локорегиональное лечение метастазов в печени



Рекомендации ENETS 2016 НЭО поджелудочной железы

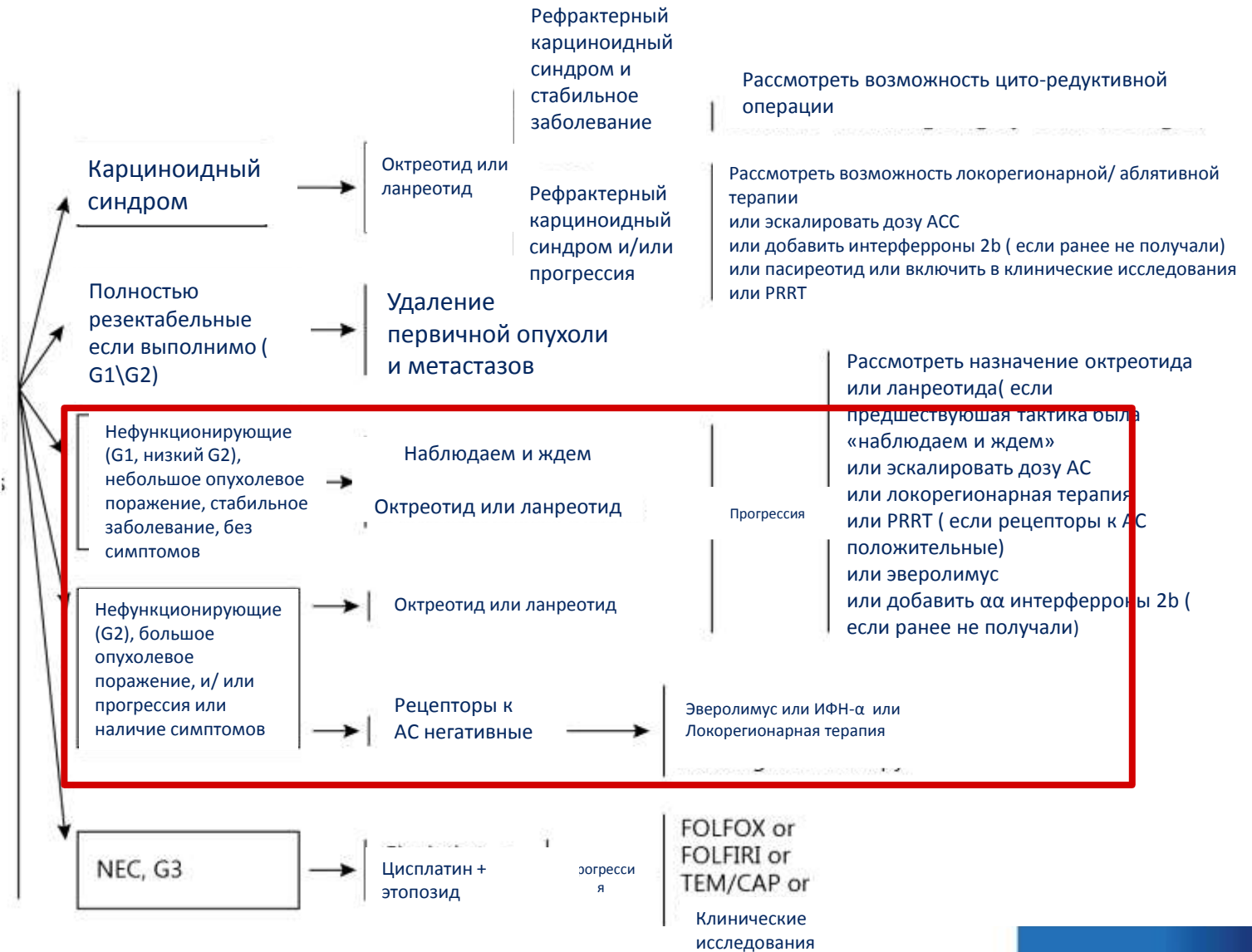
Местно-распространенные или метастатические НЭО



Рекомендации ENETS 2016

НЭО кишечника

Местно-распространенные или метастатические НЭО





Эволюция терапевтических подходов в НЭО

Эволюция терапии НЭОТР

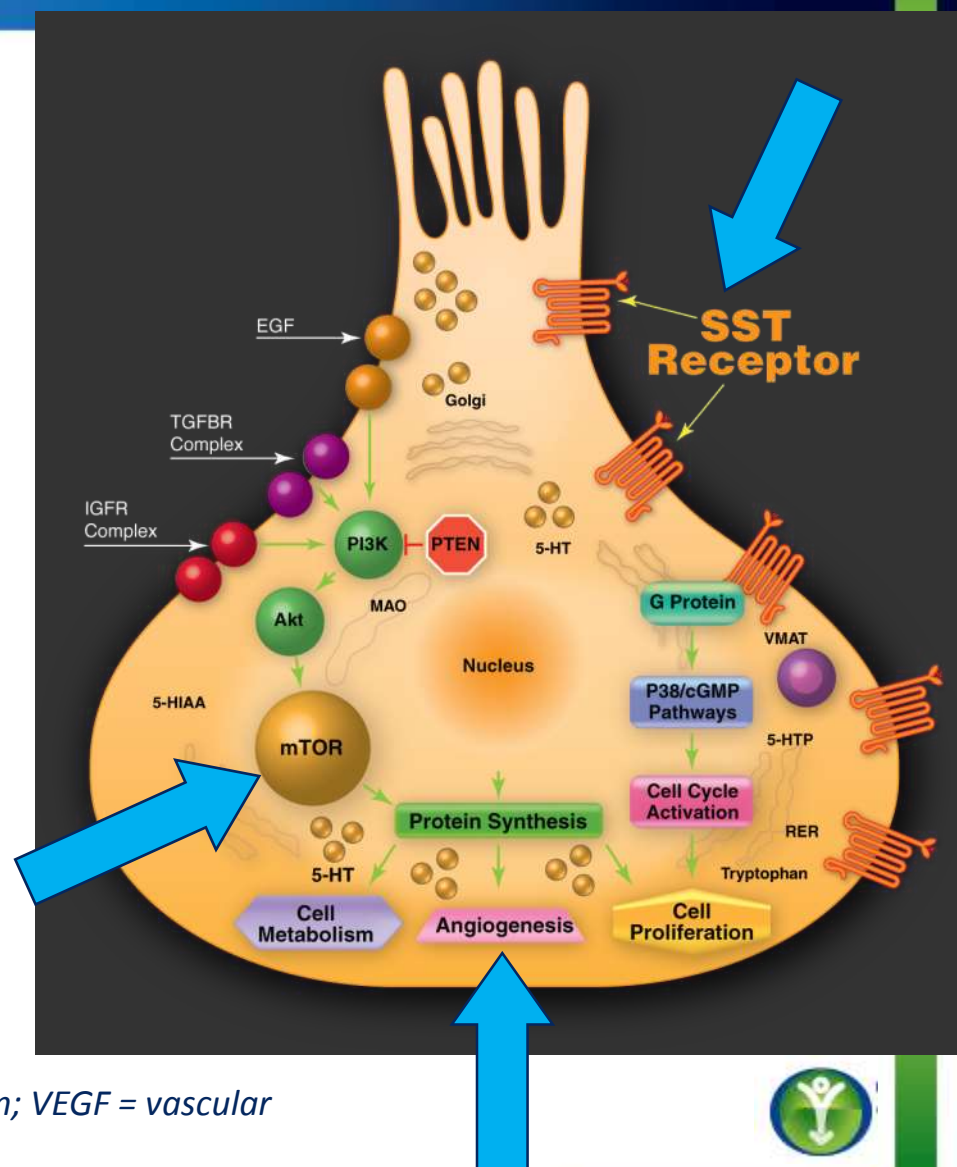


*СТР – стрептозотосин; 5ФУ – 5 фторурацил

Oberg K 2012 (модификация), Pavel M. 2015

Мишени при НЭО

- Соматостатиновые рецепторы часто присутствуют в НЭО
 - Таргетирование рецепторов АСС обеспечивает контроль симптомов и заболевания
- Новые мишени могут обеспечить изменение парадигмы лечения:
 - mTOR, PI3K, VEGF ингибиторы
 - Другие антиангиогенные агенты
- Высокий потенциал для комбинированной терапии



PI3K = phosphoinositide 3-kinase; SST = somatostatin; VEGF = vascular endothelial growth factor



Главные НЭО маркеры

- Хромогранин А
 - Воздействие АС, ингибиторов протонной помпы, функция почек, печени
- Неспецифическая енолаза (НСЕ)

Средняя кишка (тонкая кишка, аппендикс, слепая кишка)

5ОИУК (моча)

Серотонин (кровь; сильно вариабельный)

Другие маркеры при функционирующих опухолях



Влияние аналогов соматостатина на контроль симптомов

	Аналоги соматостатина	Альтернатива (2-й выбор)	Прочие
Карциноидный синдром	++++	ИНФ- α	Пасиреотид Lx 1606 (телотрилат) Локорегиональные/хирургия
Инсулинома	++ (50%)	Диазоксид	Эверолимус Локорегиональные/хирургия
Гастронома	ИПП (ингибиторы протонной)	Аналоги соматостатина	Локорегиональные/хирургия
ВИПОМА	+++	ИНФ- α	Локорегиональные/хирургия
Глюкагонома	+++	ИНФ- α	Локорегиональные/хирургия

Функционально активные НЭО, симптоматическое лечение 2-й линии

Аналоги соматостатина

прогрессирование

Мультидисциплинарное лечение

- Хирургия/локальная аблятивная терапия
- Химиоэмболизация/локальная аблятивная терапия
- ИФН + Аналоги соматостатина
- PRRT

Тахифилаксия*

12-18 мес.

1. Повышение дозы
2. Новые аналоги: пасиреотид
3. LX 1606 (телотристан) уменьшает периферическую продукцию серотонина

*Тахифилаксия – быстрое прогрессирующее снижение лечебного эффекта, наблюдающееся при длительном применении какого-либо лекарственного вещества или его периодическом повторном назначении

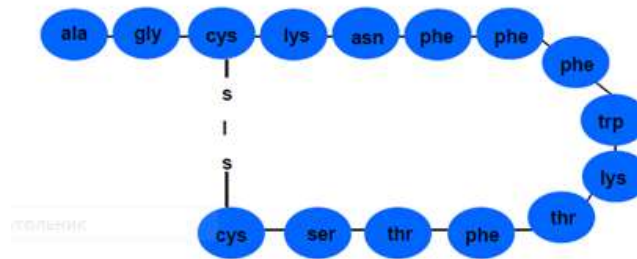


Эффективность аналогов соматостатина

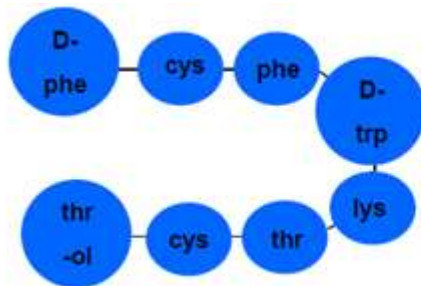
Симптоматический эффект	30-80% (дозозависимый)
Биохимический эффект	30-60% (дозозависимый)
Объективный эффект	< 10% (критерии ВОЗ) Стабилизация 37-80%



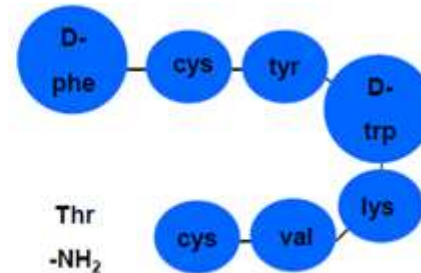
Биотерапия: аналоги соматостатина



Соматостатин



Октреотид

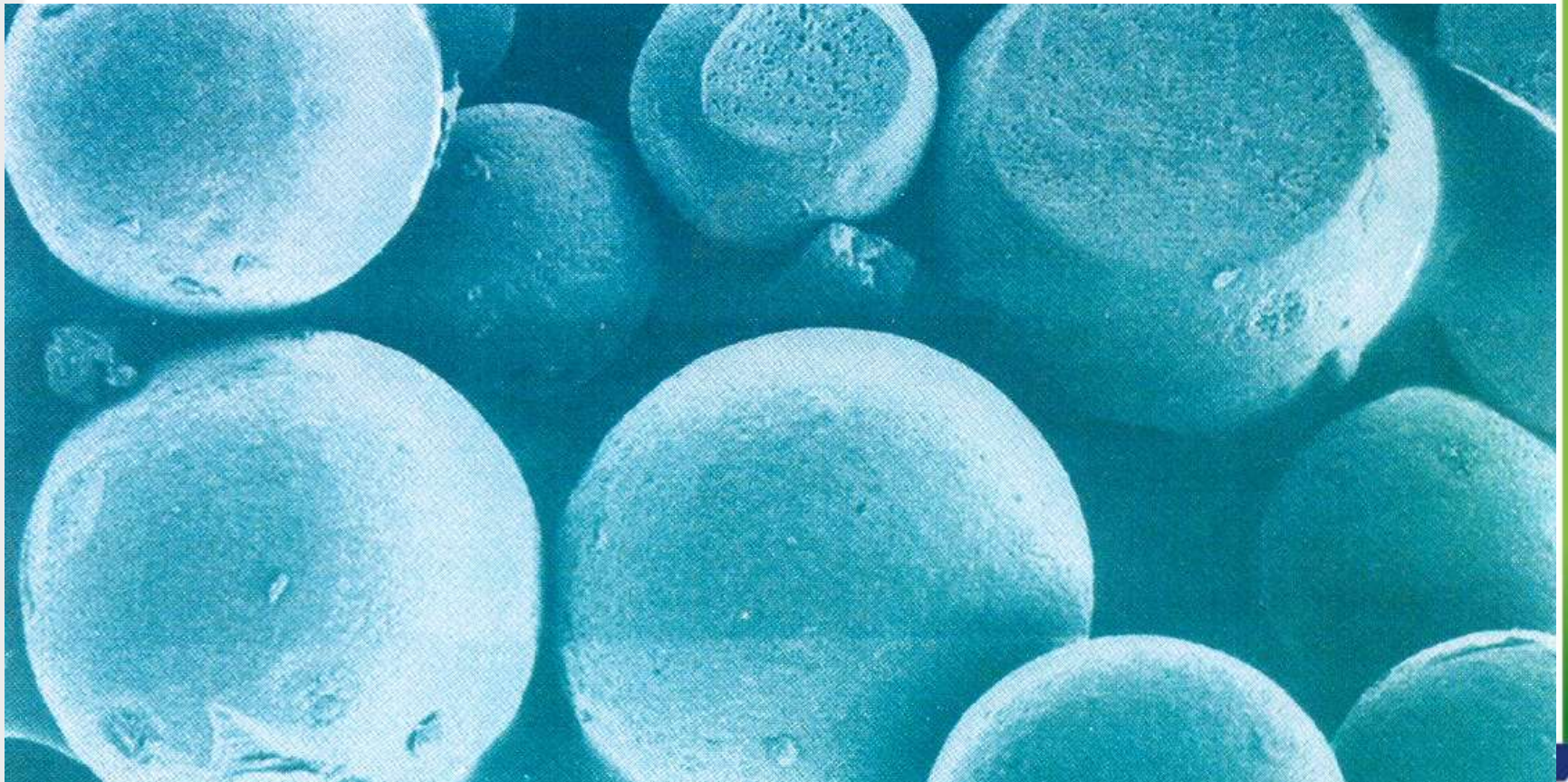


Ланреотид



Форма сандостатина ЛАР:

Октреотид инкорпорирован в микросферы из медленно высвобождающегося полимера поли(DL-лактид-ко-гликолид)



Соматулин® Аутожель® имеет уникальную лекарственную форму, отличающую его от других аналогов соматостатина

Молекулы ланреотида находятся в высокой концентрации в воде, образуя компактные, уникальные цилиндрические структуры, называемые нанотрубки

что обеспечивает стабильное высвобождение препарата

быстрое начало и стабильность действия Соматулина Аутожель®^{*,**,**}



^{*}Yale et al. PNAS # September 2, 2003 # vol. 100 # no. 18 # 10259 Biomimetic organization: Octapeptide self-assembly into nanotubes of viral capsid-like dimension 10258-10262 # PNAS # September 2, 2003 # vol. 100 # no. 18

^{**}Emile Pouget et al, Elucidation of the Self-Assembly Pathway of Lanreotide Octapeptide into α -Sheet Nanotubes: Role of Two Stable Intermediates 4230-9 J. AM. CHEM. SOC. 2010, 132, 4230-4241

^{***}M. Bronsath, N. Musolino[†], R. Jallad[†], J. M. Gendrossi, J. Palmist, R. Obacht, A. Leselbaum: and F. Casas, Pharmacokinetic profile of lanreotide Autogel[®] in patients with acromegaly after four deep subcutaneous injections of 60, 90 or 120 mg every 28 days, Clinical Endocrinology (2005) 63, 514-519



Соматулин® Аутожель®
ланреотид

Экспрессия рецепторов соматостатина на нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (%)

Опухоли	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Эндокринные опухоли поджелудочной железы					
Все опухоли	68	86	46	93	57
Инсулинома (злокачественная)	33	100	33	100	67
Гастронома	33	50	17	83	50
Глюкагонома	67	100	67	67	67
ВИПома	100	100	100	100	100
Гормонально неактивные	80	100	40	100	60
Нейроэндокринные опухоли из средней кишки	80	95	65	35	75

Аналоги соматостатина

Октреотид

Сандостатин

Ланреотид

Соматулин

Пасиреотид

SOM 230

Октреотид и ланреотид сравнимы по связыванию с рецепторами sst_2 и sst_5 , низкое сродство с sst_3 , нет сродства с sst_1 и sst_4

Oberg K et al 2004



Пролонгированные режимы аналогов соматостатина

Ланреотид

Соматулин® Аутожель® 120мг
подкожно каждые 4 недели

Октреотид

Сандостатин-ЛАР®, 20-30мг,
октреотид-ДЕПО, октреотид-
ЛОНГ внутримышечно
каждые 4 недели



Антипролиферативный эффект аналогов соматостатина



Антипролиферативный эффект аналогов соматостатина у больных без прогрессирования

Препарат	Доза	n	ПЭ	ЧЭ	Ст
Лантреотид	30мг/14д	31	-	2(7%)	25(81%)
Лантреотид	30мг/14д	39	-	4(10%)	19(49%)
Лантреотид	750-12000мгк/д	19	-	1(5%)	12(63%)
Лантреотид	30мг/10д	18	-	-	14(78%)
Октреотид	20мг/28д	16	-	-	14(88%)
Октреотид	20мг/28д	15	-	1(7%)	6(40%)
Октреотид	6000мгк/д	13	-	4(31%)	1(8%)



Антипролиферативный эффект аналогов соматостатина у больных при прогрессировании

Препарат	Доза	n	ПЭ	ЧЭ	Ст
Лантреотид	3000мкг/д	22	0	1	7
Лантреотид	15 000мгк/д	24	1	1	11
Лантреотид	30мг/2нед	35	0	1	20
Октреотид	600-2500мкг/д	52	0	0	19
Октреотид	1500-3000мгк/д	58	0	2	27
Октреотид	600мкг/д	10	0	0	5
		201	1(0,5%)	5(3%)	89(44%)

Медиана стабилизации 18-26 мес.



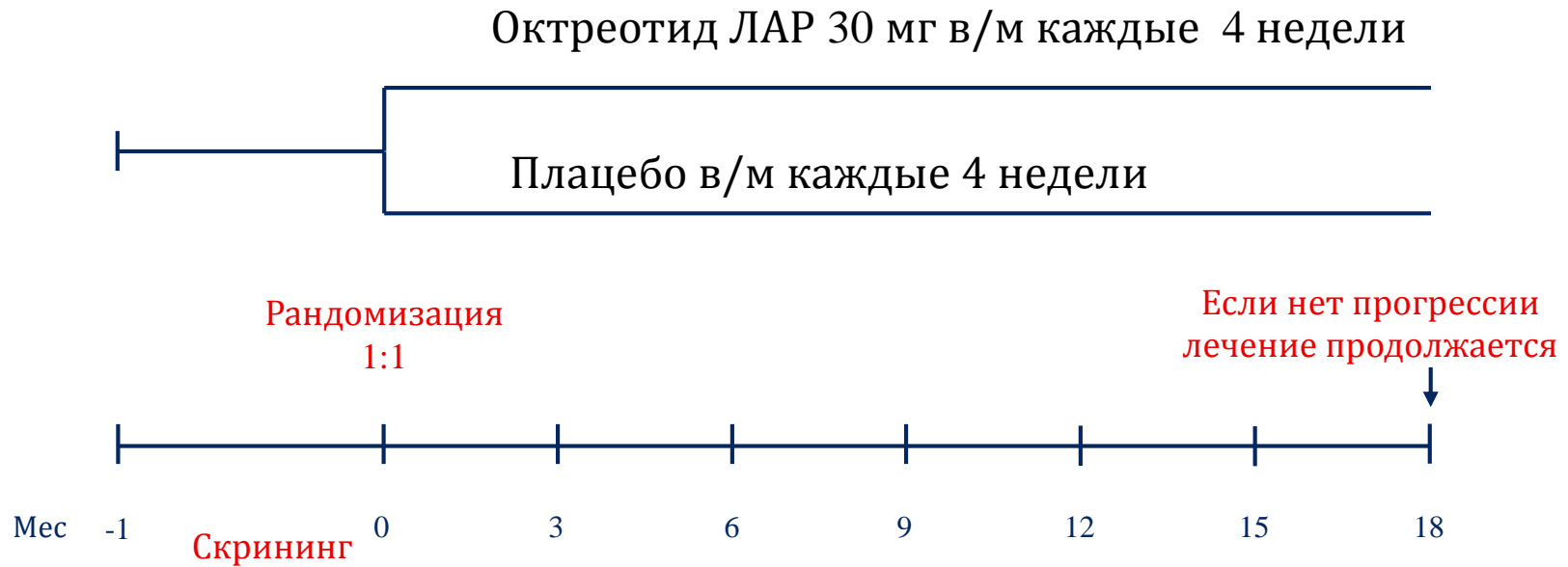
Карциноидный синдром и выживаемость больных

- При карциноидном синдроме выживаемость уменьшается:
- После первого приступа
 - 5-летняя выживаемость – 21%
 - Медиана выживаемости – 38 месяцев
- После повышения 5ОИУК
 - Медиана выживаемости – 23 месяца
- При наличии синдрома карциноидное сердце развивается у 30-65% больных.
- Вероятность повреждения сердца высока при длительном повышении 5ОИУК > 75мг/сут

Oberg K 1993, Ahlaman H 1996, Makridis C 1996



PROMID дизайн исследования



Основной оцениваемый показатель: время до прогрессирования

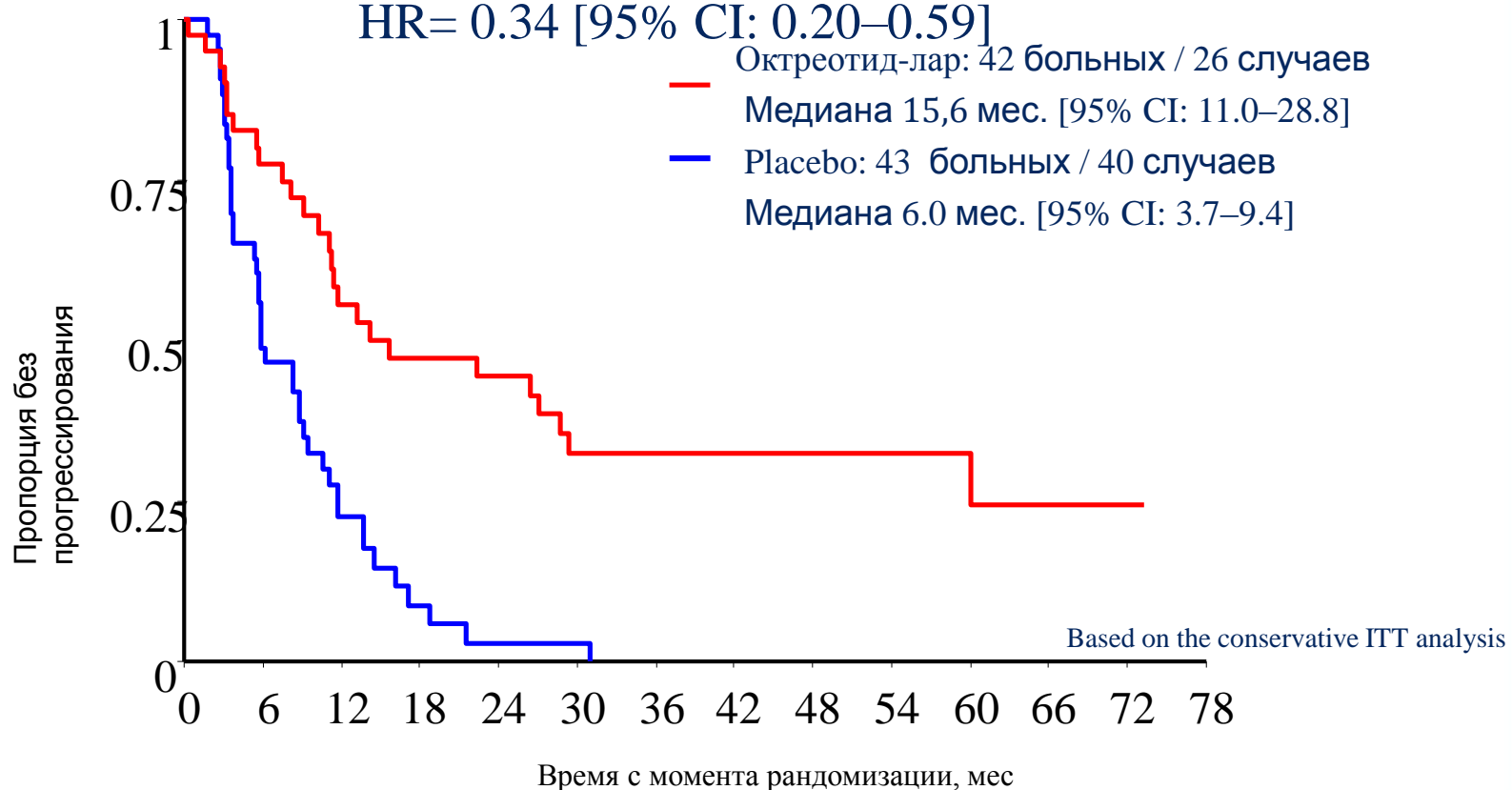
НЭО средней кишки



Октреотид ЛАР® значительно увеличивает время до прогрессирования PROMIDE

Octreotide LAR vs placebo $P=0.000072$

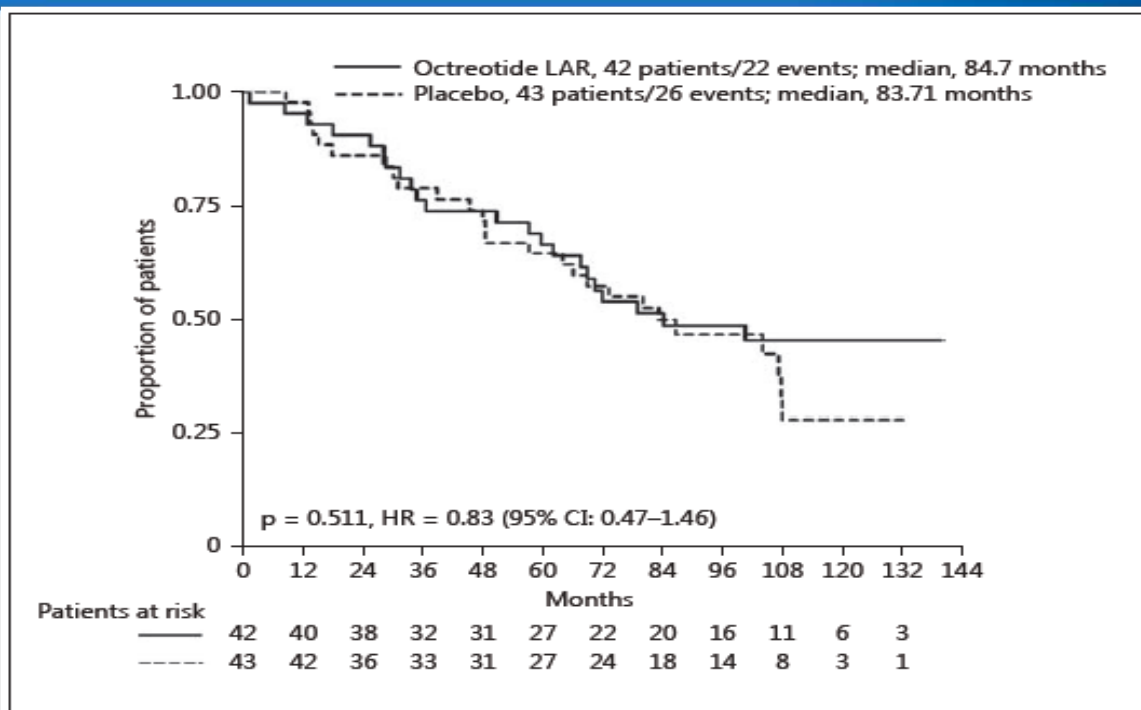
HR= 0.34 [95% CI: 0.20–0.59]



ОВ для всех 85 больных – 85 мес.		
	О	Р
ОВ	н/дост.	84 мес.
МТС печень ≤ 10%	н/дост.	80,5 мес.
МТС печень > 10%	84 мес.	35 мес.



Результаты исследования PROMID в отношении общей выживаемости



- Общая выживаемость (84,7 и 83,7 месяцев) лишь незначительно отличалась у пациентов в группе октреотида по сравнению с плацебо [OR = 0,83 (95% ДИ:0.47-1.46); $p = 0,51$].
- Медиана общей выживаемости составила 84,7 мес для всех 85 пациентов, 107,6 мес в группе с низкой опухолевой нагрузкой печени (П = 64) и 57,5 мес в группе с высокой опухолевой нагрузкой (n =21) [OR = 2,49 (95% ДИ: 1.36-4.55); $p = 0,002$].
- Была тенденция к улучшению общей выживаемости у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой печени, принимавших октреотид по сравнению с плацебо [медиана не достигнута и 87,2 мес; HR = 0,59 (95% ДИ: 0.29-1.2); $p = 0,142$].



Есть ли альтернативное лечение, если терапия октреотидом недостаточна?

- В случае непереносимости больными октреотида, может быть улучшение от ланреотида и наоборот
- В клинических исследованиях изучается Пасериотид (SOM 230)
- При рефрактерности к одному аналогу возможно получить эффект при использовании другого. Такая возможность показана для пролонгированных и коротких форм

Ricci S 2000, O'Tool D 2000, Raderer M 2001, K. Oberg 2004

Эффект при перекрестном использовании аналогов соматостатина

11 больных

Частичный эффект на ланреотиде после октреотида-ЛАР

Причины перевода
(6 больных)

Недостаточный контроль синдрома (у 67% - ЧЭ)

4 больных

Побочные реакции, на ланреотиде - нет

1 больной

Возможность самостоятельного введения, длительность 2-3 месяца



Рандомизированное исследование антипролиферативной активности ланреотида у больных гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями CLARINET

➤ N=204 больных, Ki67<10%, нефункционирующие

	Ланреотид	Плацебо
ВБП	Н/Д	18 мес.
К концу 2 года лечения без прогрессирования или не умерли	62%	22%
Осложнения	50%	28%
Диарея	26%	9%
Серьезные	3%	1%
Остановка лечения	3 больных	3 больных

Осложнения характерные для аналогов соматостатина



Продолжение CLARINET, открытое исследование ланреотида 120 мг при энтеропанкреатических НЭО

- N= 88 больных, Ki67 < 10%, нефункционирующие, без прогрессирования при лечении или при ПР в placebo
 - Если стабилизация при окончании лечения; ВБП – 32,8 мес. (41 б.)
 - Если прогрессирование или стабилизация в группе Placebo (47 б.)

Ланреотид вводился до прогрессирования или до смерти
ВБП 14 мес. (2-е прогрессирование), ранее placebo.

38% - поджелудочная железа

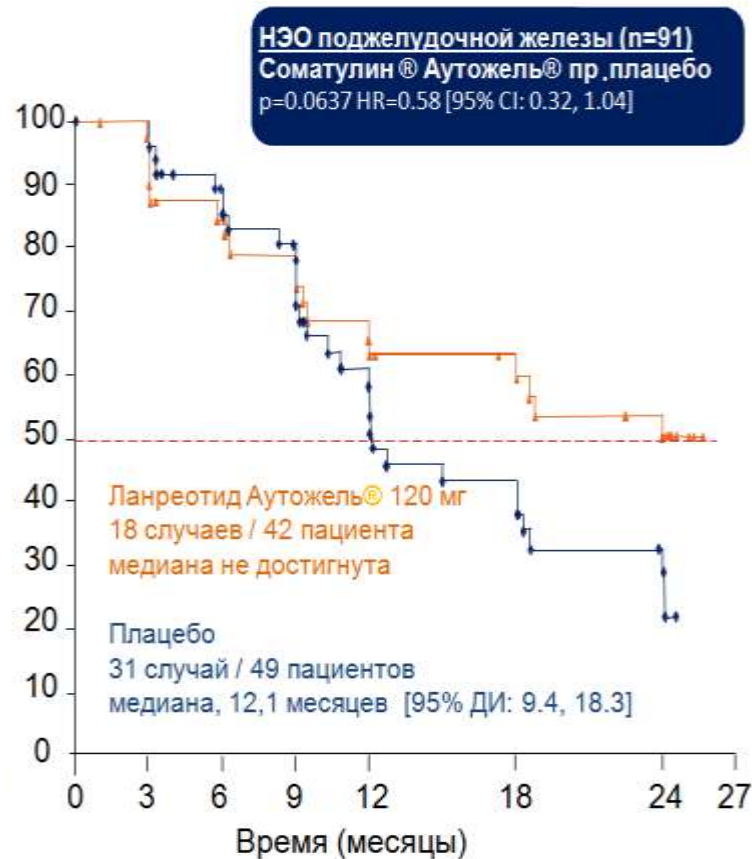
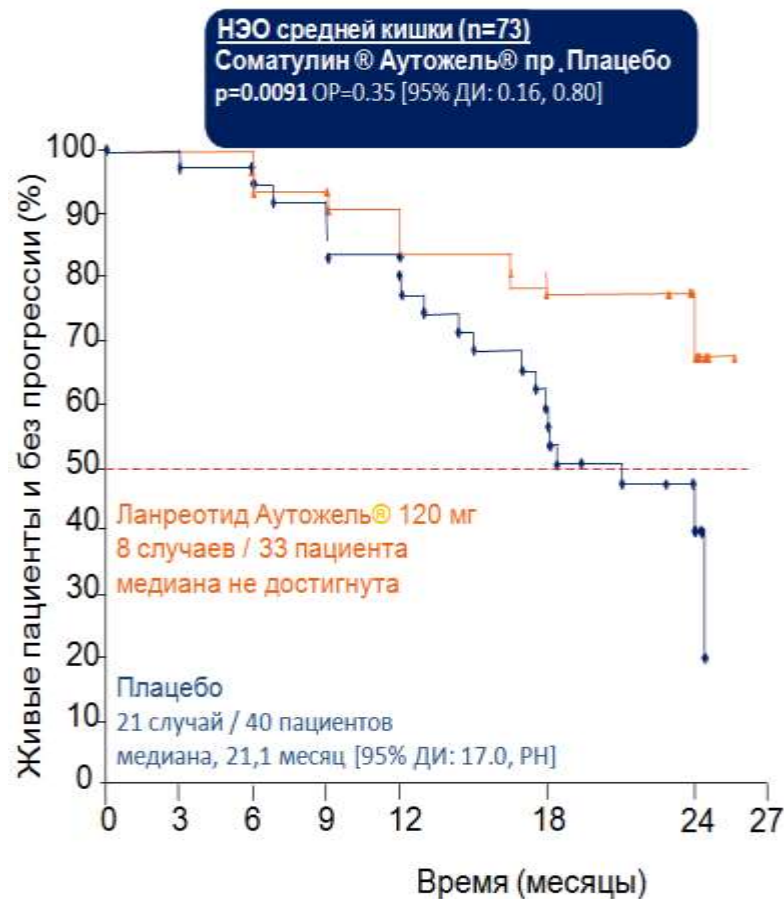
39% midgut

8% hindgut

Противоопухолевый эффект более 2-х лет может быть достигнут на ланреотиде; эффект также может быть достигнут в группе прогрессирования после placebo



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%)



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

CLARINET (КЛАРИНЕТ) ¹	PROMID (ПРОМИД) ³
Исследование	
Международное исследование, Фазы III (14 стран)	Национальное исследование Фазы IIIВ (Германия)
Пациенты (N)	
204	85 (планировалось включить 162)
Первичная конечная точка	
 Выживаемость без прогрессирования	 время до прогрессирования
Статус функционирующей опухоли (%)	
 100% нефункционирующие	 60% нефункционирующие, 40% функционирующие
Статус прогрессирования заболевания	
Документирован	Неизвестен
Происхождение опухоли	
 44% поджелудочная железа, 36% средняя кишка, 13% задняя кишка, 7% неизвестно	 75% средняя кишка, 25% неизвестно
Grade (степень)	
 G1-70%, G2-30%	 G1-95%
Опухолевое поражение печени	
Эффективность лечения не зависит от объема опухолевого поражения печени: результат лечения одинаков для групп с объемом метастатического поражения печени меньше и больше 25%	Эффективность лечения зависит от объема поражения печени: чем больший объем печени поражен, тем слабее эффект от лечения
Индекс КИ (KI-67)	
 0-10%	 0-2%



Высокие дозы аналогов соматостатина при НЭО

➤ Повышение дозы или уменьшение интервала между введениями

N=21 больной, прогрессирование на АС

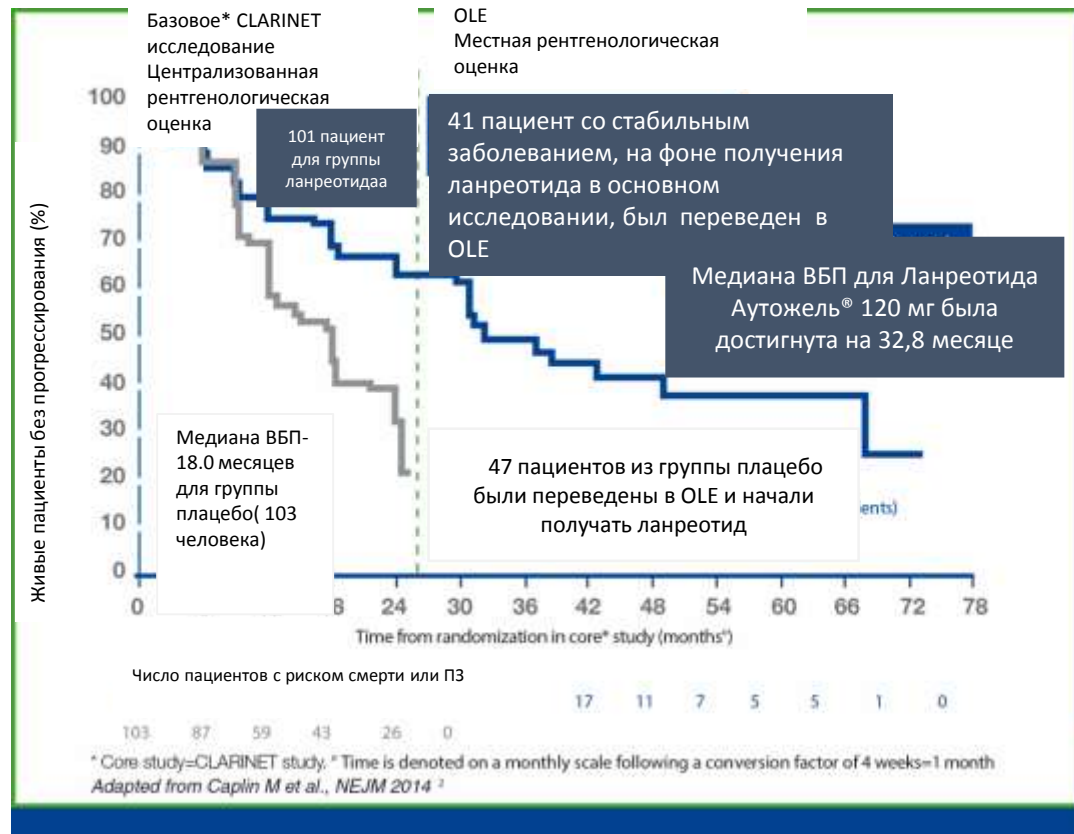
Октреотид-Лар – 73%, Ланреотид – 27%

	В.д.	Ст.д.
ВБП	32 мес.	8 мес.
ЧЭ	5%	
Ст	47,5%	
Симптоматический эффект		
ПЭ	6%	Симптомы
ЧЭ	57%	



Продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества : медиана ВБП достигнута на 32,8 мес

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



В 96-недельном основном исследовании медиана ВБП у пациентов, получающих Соматулин® Аутогель® 120 мг достигнута не была (в сравнении с 18,0 мес в группе плацебо). Представленные выше данные, получены из основного исследования популяции ИТТ, а OLE данные представлены только для группы получавшей препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг. LAN-LAN – группа ланреотид-ланреотид; OLE – открытое продленное исследование CLARINET исследования; ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования. Ланреотид = МНН Соматулина Аутожель®, ПЗ (PD) – прогрессирование заболевания; ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования; СЗ (SD) – стабилизация заболевания; п/к - подкожно.

Lanreotide = INN of Somatuline

PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; SD, stable disease; sc, subcutaneous.

Caplin M et al. J Clin Oncol 2014; 32 (18 suppl): abstr 4107.

[Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/>]

Caplin M et al. Endocrine Reviews 2014; 35 (suppl): abstr MON-0320. [Available at

<https://endo.confex.com/endo/2014endo/webprogram/progrms.html>]

Мультицентровое, проспективное

100 больных
50 ПЖ НЭО
50 midgut Метастатические
или
местнораспространенные
G1 и G2 (Ki67<20%)
Симптомные и нет
Прогрессирование на
ланреотиде 120 мг каждые
28 дней не менее 6 мес.

Ланреотид 120 мг
каждые 14 дней



До прогрессирования.
48 недель (ПЖ)
96 недель (midgut)



REMINET: ланреотид аутожелъ в поддерживающей терапии при G1/G2 12п-поджелудочные НЭО

118 больных



12п-поджелудочные НЭО в ремиссии (стабилизация или регрессия после таргетной терапии или химиотерапия)

Без прогрессирования 6 месяцев, 12 месяцев
Время до прогрессирования
Безопасность
Качество жизни
Биомаркеры

Учитывая профиль безопасности ланреотид представляется идеальным кандидатом для поддерживающей терапии



Ланреотид + темозоломид при прогрессировании гастроэнтеропанкреатических НЭО G1, G2

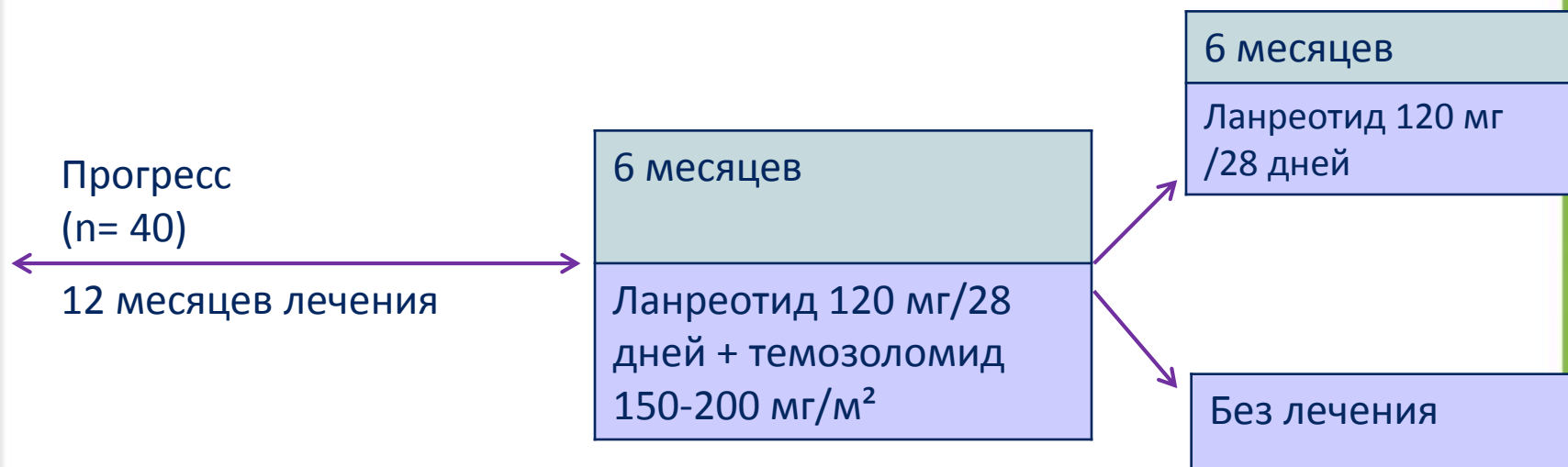
- ▶▶ N= 36 больных
- ▶▶ 4 месяца – КРО 15 больных
- ▶▶ 2 больных – ЧЭ
- ▶▶ 9 больных – стабилизация
- ▶▶ 4 больных – но
- ▶▶ Потенциальная комбинация при прогрессировании

Raderer M et al. 2016



SONNET: поддерживающая терапия после комбинации ланреотид + темозоломид

II фаза мультицентровое исследование G1 или G2 (Ki67 $\leq 20\%$)



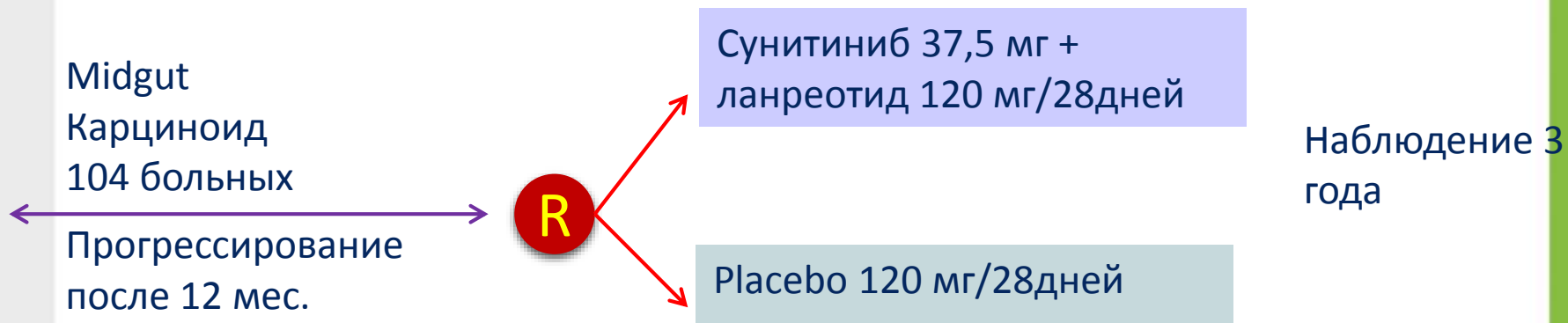
Результаты комбинаций АСС с другими препаратами – результаты неоднозначны

- Смешанные популяции больных
- Маленькие исследования
- Эверолимус + бевацизумаб + октреотид – лучше ВБП по сравнению с эверолимусом + октреотид, но больше осложнений (гипертензия 41 vs 12%) GALGB 80701
- α -интерферон + ланреотид vs ланреотид vs α -интерферон режимы сравнимы по эффекту независимо от функциональной активности опухоли
- Эверолимус + пасериотид vs эверолимус COOPERATE – нет значительного улучшения ВБП



SUNLAND: сунитиниб + ланреотид

Фаза II, рандомизированное мультицентровое



Pavel M. 2015



Мультикиназные ингибиторы тирозинкиназы – место в лечении других типов НЭО?

Сунитиниб
vs Placebo при midgut

SUNLAND

Ахитиниб + октреотид
vs Placebo + октреотид
при карциноидах

Пазопаниб
vs Placebo при
карциноидах

Pavel M. 2015



- Оптимальная антипролиферативная доза АСС пока не определена
- Повышение дозы может вызвать стабилизацию процесса
- Наблюдается индукция апоптоза
- Низкая регуляция факторов роста (VEGF)

Eriksson et al 1997, Faiss et al 1999

Pavel et al 2011, 2015

- Проводится мультицентровое проспективное исследование II фаза при прогрессировании ГЭП НЭО и торакальных НЭО с ланреотидом 180 мг каждые 28 дней.



Опыт ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» по применению пролонгированного октреотида в дозах 30-40мг при НЭО

N=31 больной

Поджелудочная железа	3 больных
Кишечник	15 больных
Легкое	1 больной
Почка	1 больной
НПО	11 больной

- G1 – 25,8%, G2 – 45,2%, G3 – 3,2%
- Карциноидный синдром + маркеры – 93,5%
Только маркеры – 6,5%
- **Причины повышения доз:**
 - прогрессирование – 61,3%
 - повышение маркеров и недостаточный контроль синдрома – 38,7%
- 30мг получали 58%, 40мг – 42%
- АС-монотерапия – 45,1%
 - +ИФН - 19,3%
 - +ХТ – 22,6%
- Все ЧЭ – 3,2%, Ст. – 80,7%, КРО – 83,9%, ВДП – 18 мес., МОВ – не достигнута, монотерапия АС – Ст. – 80,7%
ВДП – не достигнута
- 5% больных получают АС более 20 мес.

A. Markovich et al 2012



Использование ланреотида при непереносимости октреотида. Опыт ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

N=6 больных, синдромные G1,2

2 больных – НЭО поджелудочной железы (1 больной с АКТГ синдромом)

3 больных – НЭО тонкой кишки

1 больной – НЭО слепой кишки

Причины перехода на ланреотид:

- Учащение диареи, боль в животе - 4 больных
- Тошнота, рвота – 1 больная
- Двухсторонние абсцессы в мягких тканях ягодичной области – 1 больной

Получают Соматулин® Аутожель® более 6 месяцев



Аналоги соматостатина. *Проблемы.* Пролонгированные формы.

	Октреотид	Ланреотид
1. Разведение	Особые правила приготовления суспензии. Если осадок – то не вводить. в/м	Гель в предварительно заполненном шприце с защитным устройством. п/к Возможно самостоятельное введение
2. Повышение дозы при прогрессировании или уменьшение интервала между инъекциями до 2-3 недель		
3. При непереносимости октретида может использоваться ланреотид и наоборот. Ланреотид не входит в список ЖВНЛП		
4. Лечение длительно годами на повышающихся дозах		
5. Хранение и транспортировка t° 2-8 $^{\circ}$ в холодильнике не замораживать		
6. Отсутствие препарата, unplanned длительные перерывы, прогрессирование. Особенно опасно для больных с синдромами.		



α-интерферон при нейроэндокринных опухолях

- Прямой эффект:
 - на опухолевые клетки блокируя клеточное деление в G₁/S фазе
 - ингибирование синтеза белков и гормонов
 - снижение ангиогенеза за счет ингибирования ангиогенных факторов β-FGF и VEGF
- Непрямой эффект:
 - стимуляция иммунной системы, особенно Т-клеток и натуральных киллеров
 - вызывает интратуморальный фиброз, который не определяется при УЗИ и обычном КТ, поэтому размеры опухоли могут не меняться
 - увеличивает количество активных рецепторов соматостатина 2-го типа



Антипролиферативный эффект α -интерферонов при НЭО ЖКТ

Интерфероны	Больные	ЧЭ	Ст	Авторы
ИФН	14	-	9	Doberaner C 1991
ИФН- α	20	-	15	Tienss J 1992
ИФН- α	15	3	НИ*	Dirix L 1996
r-ИФН- α	20	4	НИ	Moertel C 1989
r-ИФН- α	12	2	9	Janson E 1992
r-ИФН- α 2в	17	-	16	Oberg K 1989
r-ИФН- α 2в	14	-	10	Smith D 1987
r-ИФН- α 2в	26	4	17	Schober C 1992
r-ИФН- α 2в	25	-	16	Jacobsen M 1995
h-ИФН- α /r-ИФН- α	111	16	74	Oberg K 1991
Всего	274	11%	70%	

НИ – интерферон нейтрализующие антитела

h - человеческий лейкоцитарный ИФН

Комбинации аналогов соматостатина и интерферона в лечении гастроэнтеропанкреатических опухолей

Автор	Тип опухоли	Лечение	Больные n	Эффект
Kolby 2003	Средняя кишка n = 68	Октреотид 450мкг/д	35	Ст 46%
		Октреотид + α-ИФН 3млнх3/н	33	Ст 82%
Faiss 2003	Передняя кишка n = 36	Ланреотид 3м/д	25	ЧЭ 4% Ст 28%
	Средняя кишка n = 30	α-ИФН 5млнх3/н	27	ЧЭ 4% Ст 26%
	Задняя кишка n = 3	Ланреотид +		
	Неизвестно n = 11	α-ИФН 3млнх3/н	28	ЧЭ 7% Ст 18%
Arnold 2005	Передняя кишка n = 17	Октреотид 600мкг/д	51	ЧЭ 2% Ст 16%
	Средняя кишка n = 25			
	Неизвестно n = 9	Октреотид + α-ИФН 4,5млнх3/н	54	ЧЭ 9% Ст 15%

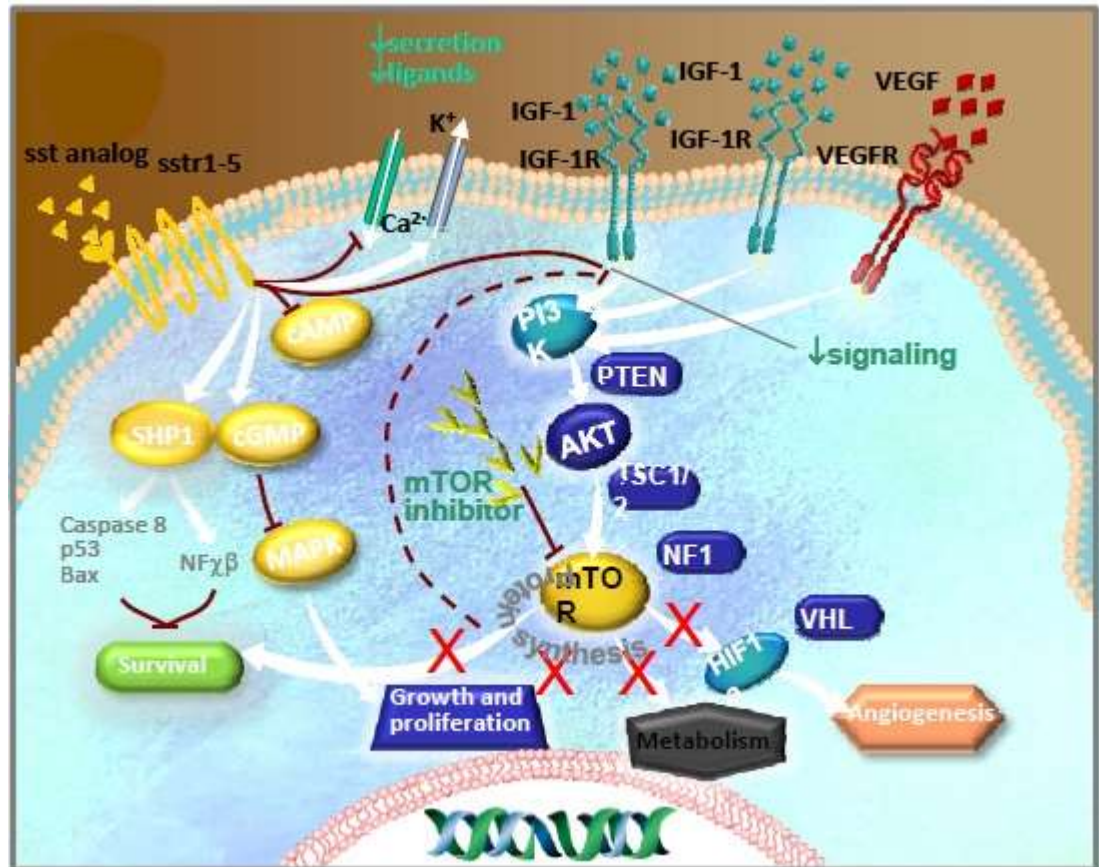
➤ N=50 больных, G1-G2

	ЧЭ	Ст	Пр	ВДП
ИФН n=19	10%	85%	5%	35 мес.
	p=0,11			
ИФН + октреотид n=31	6%	84%	10%	24 мес.
ВДП легкие 35 мес., ГЭП 23 мес. (p=0,2) Токсичность не различалась				



Обоснование комбинации эверолимуса и аналогов соматостатина

- Эверолимус ингибирует m-TOR
- Октреотид снижает активность IGF-1 внешний активатор PI3K/AKT/mTOR пути
- Эверолимус + октреотид-лар показали активность в исследовании II фазы
- ВБП лучше во втором рукаве RADIANT1 9,3 мес. vs 12,9 мес.



Исследование RADIANT-2 III фаза

➤ НЭО различных локализаций с карциноидным синдромом, прогрессирование на химиотерапии

N = 429



эверолимус+ октреотид ВБП 16,4 мес.

пласебо + октреотид ВБП 11,3 мес.

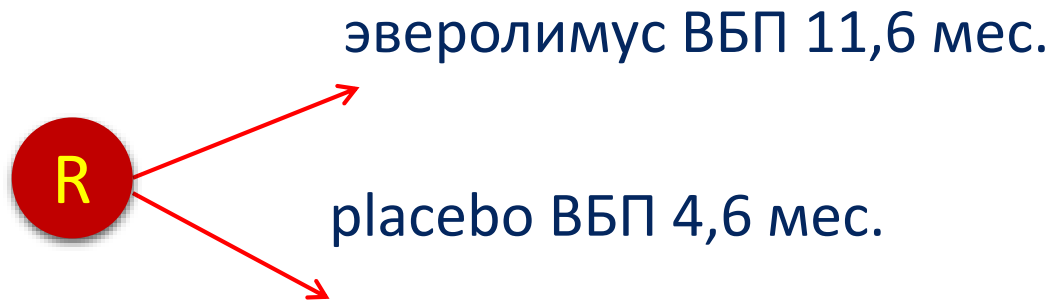
ВБП при НЭО:

	Э + О	Р + О
легких	13,6 мес.	5,6 мес.
тонкой кишки	18,6 мес.	14,0 мес.
толстой кишки	29,9 мес.	13,0 мес.
прочие	14,2 мес.	11,0 мес.



➤ НЭО поджелудочной железы прогрессируют на химиотерапии

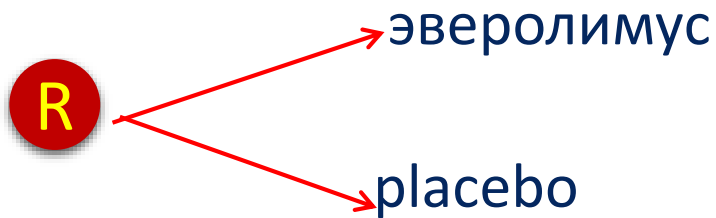
n=410



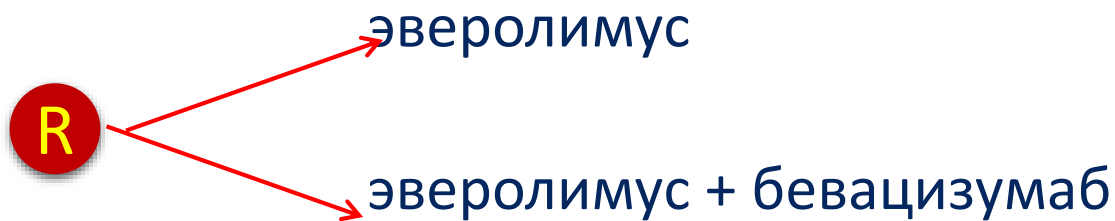
Эверолимус может улучшать гликемический контроль у больных с функционирующими инсулиномами.



➤ НЭО ЖКТ и легких G1,2. I-II линия



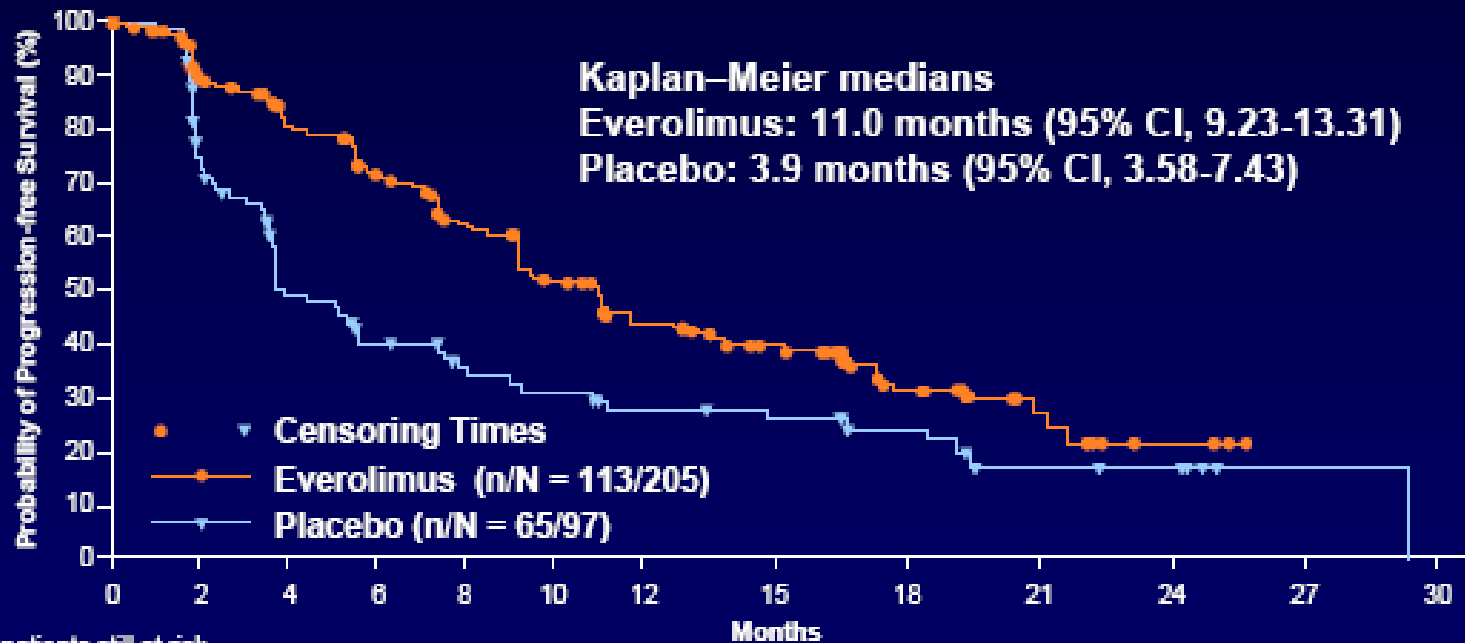
➤ CALBG 80731



RADIANT-4. Выживаемость без прогрессирования (центральная оценка)

52% снижение риска прогрессирования или смерти с эверолимусом по сравнению с плацебо

HR = 0.48 (95% CI, 0.35-0.67); $P < .00001$



No. of patients still at risk

	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	188	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

P-value is obtained from the stratified one-sided log-rank test; Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.

Yao JC, et al. ECC 2015. Abstract 5LBA.

II фаза исследования эверолимус ± пасиреотид при прогрессирующих НЭО поджелудочной железы. Исследование COOPERATE-2



N=160 больных G1/G2, 33% ранее получали АС

	Эверолимус + пасиреотид	Эверолимус
ВБП	16,8 мес.	16,6 мес.
ЧЭ	20,3%	6,2%
Ст	57%	77%

Добавление пасиреотида к эверолимусу не улучшило выживаемость без прогрессирования



II фазы исследования бевацизумаба при диссеминированных НЭО ЖКТ

Режим	Тип опухоли	n	ОЭ (%)	ВБП (мес.)	Автор
Бев + кап	Желудок, тонкая, толстая кишка G1-G2	49	18,4	23,4	Mitry 2012
Бев + ФУ + Стр	Поджелудочная железа G1-G2	34	56	23,7	Ducrex 2012
Бев + тем	Корциноид ЖКТ, поджелудочная железа G1- G2/3	34	15 КРО – 0% Под - 33%	11 7,3 14,3	Chan 2012
Бев + тем/метроном + октр	Поджелудочная железа G1-G2	15	64	н/о	Kaumarianous 2012
Бев + темзиролимус	Поджелудочная железа G1-G2	56	41	11,7	Hobday 2013



Бевацизумаб при НЭО

Режим	Вариант	ОЭ	ВБП	ОВ	Автор
Темодал + бевацизумаб II фаза	НЭО ПЖ	33%	14,3 мес.	41,7 мес.	Chan j.F. 2012
	Карциноид	0%	7,3 мес.	18,8 мес.	
	Карциноид + НЭО ПЖ	15%	11 мес.	33,3 мес.	
Октреотид + ПЕГИФН vs Октреотид + Бевацизумаб	Карциноиды	Ст. 68% 18% + Ст 77%	БР >8 нед . 68% 95%	н/д	Yao J.C. 2012



Сунитиниб при НЭО поджелудочной железы. Доза 37,5 мг/день

Режим	Вариант	ВДП	ОЭ		Автор
Сунитиниб vs Placebo II фаза	Поджелудочная железа Карциноид	11 мес. 5,5 мес.	Исследование закончено раньше		Raymond E. 2011
Сунитиниб Vs Placebo III	Поджелудочная железа	11,4 мес. 5,5 мес.	ОЭ 9,3%	ОВ 46мес 38мес	Kulke M.H. 2011 Vinik A. 2012

➤ N = 19 больных, оценены 14 больных G1, G2

➤ Все получали пролонгированные аналоги соматостатина

Возраст	55 лет
Пол	ж - 15, м - 4
Поджелудочная железа	16 больных (84%)
Почка	1 больной
Первично-множественные (поджелудочная железа + почка)	2 больных
Ki-67 3-20%	15 больных
Ki-6 > 20%7	2 больных
Циторедуктивные операции	9 больных
Более 3 линий химиотерапии	13/19 больных
1-я линия	3 больных



- ▶▶ N = 19 больных, оценены 14 больных G1, G2
- ▶▶ Все получали пролонгированные аналоги соматостатина

После эверолимуса	2 больных
ЧЭ	14,3%
Стабилизация	78,6%
Медиана стабилизации	13 мес.
Медиана ЧЭ	Не достигнута
Токсичность III-IV степени	
Гематологическая	8 больных
Гипертензия	4 больных
Кровотечение из вен пищевода	1 больной, лечение прекращено
Редукция дозы	4 больных (гипертензия)



Изучение новых препаратов при НЭО

Телотрилат. LX1606 (II)

Телотрилата этиплет уменьшает периферическую продукцию серотонина за счет подавления триптофан гидроксилазы при метастатических карциноидах.

Исследование у больных рефрактерных к аналогам соматостатина

Автор	n	Эффект
Kulke M et al 2012	23	В течение 4-х недель у 50% больных уменьшение ЖКТ симптомов, 56% уменьшение 5ОПУК
Pavel M. 2013	15	На 12-й неделе 43,5% уменьшение ЖКТ проявлений, 71,9% уменьшение 5ОПУК, 75% имели адекватный рельеф симптомов

В настоящее время проводится III фаза (TELESTAR)

Опыт лечения эверолимусом отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Результаты лечения

		РОНЦ N=33	RADIANT-2 N=216 ЭВ+ окт
	ОЭ	1 (3%)	5 (2%)
	ЧЭ	1 (3%)	5 (2%)
	Ст	25 (76%)	182 (84%)
	ВБП	8,6 мес.	16,4 мес.
ВБП > 3 л. ХТ	P=0,002	3,2 мес.	н/д
ВБП 0-2 л. ХТ		11,1 мес. не дост.	н/д
ВБП редукция дозы	p=0,029	17 мес.	н/д
ВБП без редукции дозы		4 мес.	н/д
Редукция дозы		19 (57,6%)	140 (65%)
Ан. соматостатина до лечения ВБП		30 8,6 мес.	178 (80%) н/д
Без октреотида до лечения ВБП		н/о	25,2 мес. (47 б-х)
Максимальная длительность лечения		22 мес.	163 нед. (40,8 мес.)



ENETs 2011 Consensus Guidelines (Neuroendocrinology 2, 2012)

Различные терапевтические возможности в 1-й линии лечения НЭО

Препарат	Действие	Gr	Первичная локализация	SSTR статус	Комментарии
Октреотид	+	G1	ЖКТ с происхождением из средней кишки(midgut)	+	Ограниченная распространенность опухоли
Ланреотид	+	G1,G2<10%	Поджелуд. Железа+ ЖКТ с происхождением из средней кишки(midgut)	+	Результаты плацебо-контролируемых исследований по антипролиферативной активности CLARINET
СТР+5ФУ	+/-	G1-G2	Поджелуд. железа		Прогрессирование через 3-6 мес. (короткий срок), большая распространенность опухоли или симптомные
ТЕМ + КАП	+/-	G2	Поджелуд. железа		----//---; противопоказания к режимам со СТР
Эверолимус	+/-	G1-G2	Поджелуд. железа		Инсулинома, противопоказания к ХТ
Сунитиниб	+/-	G1-G2	Поджелуд. железа		Противопоказания к ХТ
PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy)	+/-	G1-G2	Любые	+	Обширный процесс; внепеченочный процесс – МТС в кости, ограниченная распространность опухоли, большое число очагов на octreoscan и ограниченно операбельный после снижения стадии
ЕР	+/-	G3	Любые	+/-	Все низкодифференцированные НЭО

Системная антипролиферативная терапия при НЭО поджелудочной железы (G1/G2)

Химиотерапия
(на базе стрептозотоцина)

Стрептозотоцин + 5-фторурацил или Докс.
ЧЭ – 30-40%
Стаб. – 20-30%

Таргетная терапия (эверолимус)

Стаб/ЧЭ – 70%
Увеличение ВБП с 4,6 мес. до 11 мес.

Таргетная терапия (сунитиниб)

Стаб/ЧЭ – 70%
Увеличение ВБП с 5,5 мес. до 14 мес.

Химиотерапия
(на базе темозоломида)

Темозоломид + САР
ЧЭ – 40-70%
Стаб. – 20%

Химиотерапия
(на базе оксалиплатина)

FOLFOX или CAPOX
КРО – 30-40%

Биотерапия
(аналогами соматостатина)

Увеличение ВБП
vs placebo (CLARINET)

Таргетная терапия (бевацизумаб)

Увеличение ВБП в монотерапии или в комбинации с
АСС или Темозоломидом



Системная антипролиферативная терапия кишечника с происхождением из средней кишки (midgut)/подвздошной кишки (jejunum) НЭО Gr 1/2

Биотерапия
(аналогами соматостатина)

Увеличение стабилизации с 37% до 67%
и ВБП с 6,0 до 14,3 мес.
Октреотид-лар 30 мг
Ланреотид 120 мг

Таргетная терапия (эверолимус)

Уменьшение опухоли 75%, удлинение
ВБП с 11,3 до 16,4 мес. (RADIANT)

Таргетная терапия (сунитиниб)

Может быть общей для НЭО тонкой
кишки в будущем
Начато изучение в комбинации с АСС
(фаза III SUNLAND)

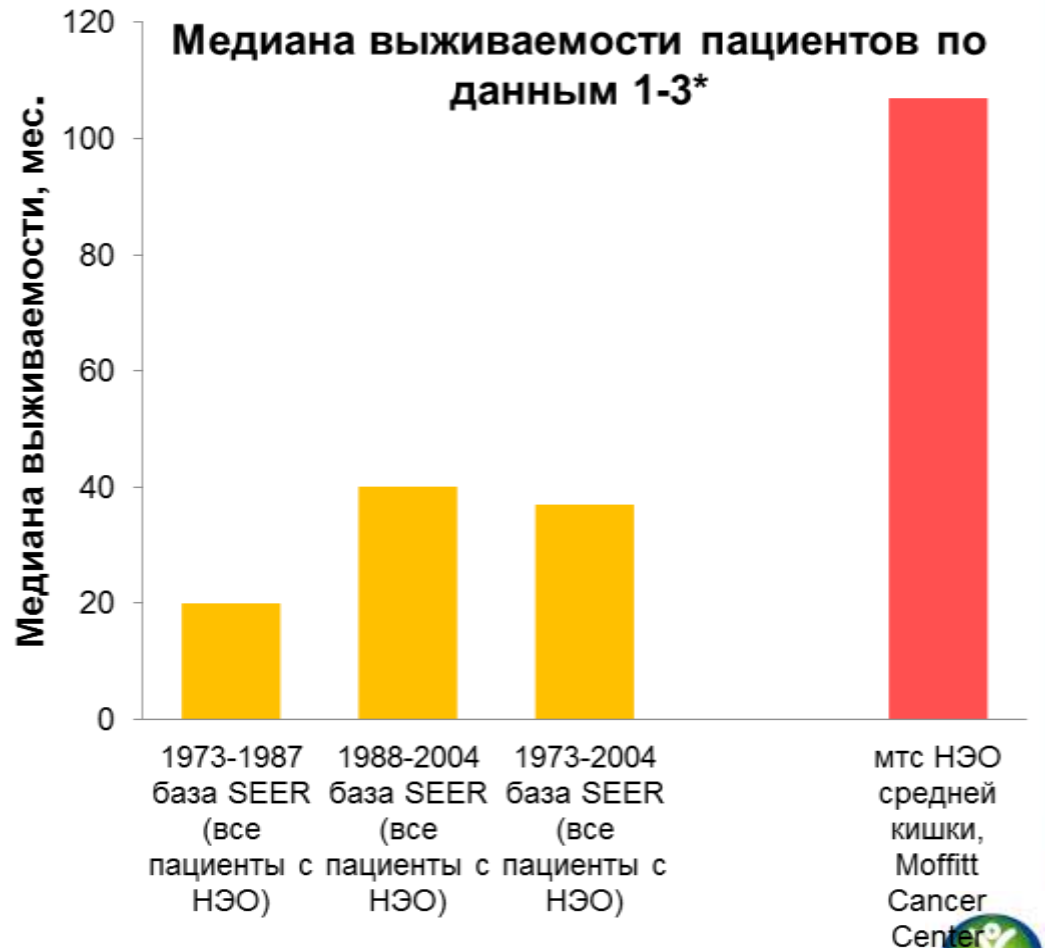
Химиотерапия
(на базе темозоломида)

Темозоломид моно или ТЕМСАР
контроль опухоли до 40% у леченных
НЭО тонкой кишки



Доступ к специализированной помощи улучшает результаты лечения пациентов

- Лечение в мультидисциплинарных центрах связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО
- Медиана выживаемости пациентов с метастатическими НЭО средней кишки, получавшие лечение в специализированных центрах (Uppsala Center, Швеция; Moffitt Cancer Center, США) более чем в 3 раза выше, чем медиана выживаемости пациентов с НЭО в базе SEER(США)



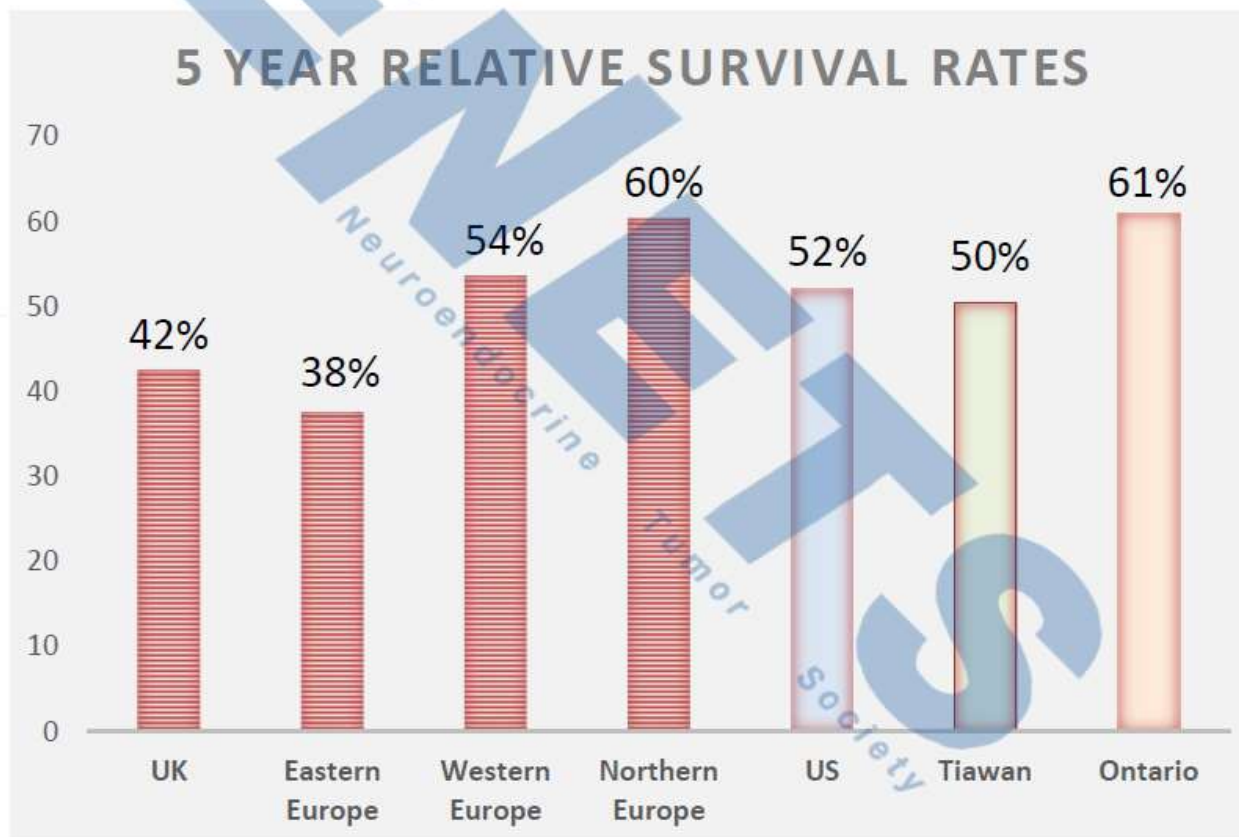
* 1.Yao JC, et al. J. Clin/ Oncol/ 2008;26:3063-3072
2.Oberg K. Oral presentations at ENETS, CCNETS and NANETS, 2008
3.Strosberg J/ Poster presented at ASCO G1 2008



5-летняя выживаемость при НЭО в зависимости от различных факторов

	Великобритания	Восточная Европа	Западная Европа	Северная Европа	Всего
Общая	42,5	37,6	53,6	60,3	47,5
Мужчины	42,7	28,1	48,3	63,0	45,5
Женщины	42,4	47,9	59,1	58,4	49,4
Пищевод	5,3	1,1	10,4	8,9	5,7
Желудок	34,3	36,5	49,9	74,4	45,6
Тонкая кишка	58,3	55,1	64,2	62,0	60,3
Колоректальный рак	57,0	49,9	67,6	63,0	59,6
Поджелудочная железа	39,7	8,5	38,8	49,3	37,1
Печень/желчный пузырь	22,2	16,5	31,9	15,7	24,2
Дифференцированные	56,9	48,0	60,3	62,5	58,1
Мелкоклеточные	7,7	6,3	11,3	7,4	8,3

5-летняя выживаемость при НЭО



Нуждается в изучении

- Углубленное изучение потенциальной роли АСС:
 - при легочных НЭО
 - в высоких дозах
 - в поддерживающей терапии
- Необходимо больше III ф. изучения таргетных препаратов, PRRT и комбинаций терапии в различных ситуациях

