

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-16-18

Цитирование: Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю. НЭО G3 — новая подгруппа, новые подходы. Злокачественные опухоли 2021; 3s1: 16–18

НЭО G3 — НОВАЯ ПОДГРУППА, НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Е.В. Евдокимова, Е.В. Артамонова, В.В. Делекторская, Г.Ю. Чемерис

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Введение: Подгруппа нейроэндокринных опухолей (НЭО) G3 впервые была выделена в 2017 году. Данная подгруппа опухолей отличается от смежных групп НЭО G2 и крупноклеточных нейроэндокринный карцином (КНЭК) по своим молекулярным и морфологическим свойствам. Эта группа характеризуется индексом $ki-67 > 20\%$ и отсутствием мутаций $p53$ и Rb , которые характерны для нейроэндокринных карцином (НЭК), но отсутствуют в группе НЭО. Опухоли группы НЭО G3 характеризуются менее благоприятным течением, чем опухоли группы НЭО G2, но, тем не менее, протекают значительно более благоприятно, нежели НЭК. К сожалению, на сегодняшний день не существует единого стандарта лечения для данной группы пациентов.

Цели и задачи: 1) определение иммуногистохимического статуса рецепторов соматостатина в новой группе НЭО G3; 2) оценка эффективности режимов химиотерапии 1-й линии в комбинации с терапией аналогами соматостатина.

Материалы и методы: В исследование включено 53 пациента с диагнозом НЭО G3 (медиана $ki-67$ 36,4% [21,0–60,0%]). В 1 линию лечения пациентам проводилась химиотерапия (ХТ) 1-й линии Аранозой ($n=19$) или в режиме XELOX ($n=8$) или ТемCAP ($n=11$) или платиносодержащими режимами ($n=10$) в комбинации с аналогами соматостатина (АС). Анализ базы данных проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0.

Заключение: Экспрессия РСС 2 и/или 5 типа выявлена в 64,1% ($n=34$) случаев НЭО G3. Наличие экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли позволило добавить терапию АС к системной ХТ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы + АС составила $12,0 \pm 5,1$ месяцев (95%ДИ: 1,9–22,0), в группе XELOX + АС — $5,0 \pm 2,0$ месяцев (0,9–9,0), в группе ТемCAP + АС — $11,0 \pm 8,4$ месяцев (1,6–27,4) и в группе платиносодержащих комбинаций + АС — $4,0 \pm 1,3$ месяца (1,4–6,6), статистическая значимость не достигнута ($p=0,3$). Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы + АС составила 73,6%, частота объективных ответов (ЧОО) — 36,8%, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1% случаев. В группе XELOX + АС ЧОО составила 62,5%, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0% случаев, ПЗ в 25,0%. В группе ТемCAP + АС ЧКЗ составила 63,6%, ЧОО наблюдался в 9,1%, ПЗ в 18,2% случаев. В группе платиносодержащих режимов + АС стабилизация болезни наблюдалась в 40,0% случаев, ПЗ было отмечено в 50,0% случаев ($p=0,05$). В результате комбинированного действия двух групп препаратов была достигнута максимальная эффективность лечения данных пациентов.

Ключевые слова: нейроэндокринные неоплазии, НЭО Grade 3, высокодифференцированные, высокозлокачественные, нейроэндокринные опухоли

В 2017–19 гг. Международным Агентством по Изучению Рака (IARC, International Agency for Research on Cancer) и экспертами Всемирной организации здравоохранения была выделена новая подгруппа нейроэндокринных опухолей (НЭО) пищеварительной системы, НЭО G3. Эта группа характеризуется индексом $ki-67 > 20\%$ и отсутствием мутаций $p53$ и Rb , которые характерны для нейроэндокринных карцином (НЭК), но отсутствуют в группе НЭО. Опухоли группы НЭО G3 характеризуются менее благоприятным течением, чем опухоли группы НЭО G2, но, тем не менее, протекают значительно более благоприятно, нежели НЭК.

В настоящее время для группы НЭО G3 не существует как такового единого стандарта лечения. Выбор химиотерапевтического режима основывается на скорости роста опухоли (пролиферативной активности). Согласно рекомендациям Российского Общества Клинической

Онкологии (RUSSCO) для терапии НЭО G3 применяются те же режимы таргетной и химиотерапии, что и для НЭО G1/G2. По рекомендациям Национальной сети по внедрению знаний в области онкологии США (NCCN Guidelines Version 2.2020. Neuroendocrine tumors of the Pancreas. NCCN Evidence Blocks TM, PanNET-7, y) лечение НЭО G3 может включать опции, рекомендованные как для НЭК, так и для НЭО G1/2. По данным, представленным в рекомендациях Европейского Общества Медицинской Онкологии (Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020), лечение панкреатических НЭО G3 с умеренным значением пролиферативной активности может быть схожим с лечением панкреатических НЭО G2; как правило, это режимы, включающие Стрептозоцин (СТЗ) или режим ТемCAP.

Согласно консенсусу ENETS [1] и по данным исследования NORDIC NEC [2], платино-содержащие режимы являются более эффективными для низкодифференцированных нейроэндокринных неоплазий (НЭН): частота ответов составила 15% против 42% для групп нейроэндокринных неоплазий со значением Ki-67 < 55% и > 55%, соответственно.

Как показали ретроспективные исследования, частота объективных ответов при применении СТЗ-содержащих режимов достигает 30–45%, а частота контроля заболевания составляет 71% [3–7]. По данным немецких исследователей [8], частота объективных ответов при применении комбинации СТЗ/5-Фторурацил составляет 45,0%, а медиана выживаемости без прогрессирования достигает 4,8 месяцев, что не противоречит данным, полученным ранее. Этот препарат одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения метастатических высокодифференцированных НЭО ПЖ в США, Франции, Канаде и Израиле, однако, в РФ препарат СТЗ не зарегистрирован, что уменьшает число возможных лечебных опций. Препаратом, обладающей близкой к СТЗ структурой является Араноза, недавно зарегистрированная для клинического применения при НЭО в РФ.

Комбинация ТемCAP так же является приоритетным режимом 1-й линии химиотерапии НЭО G3. По литературным данным частота объективных ответов для пациентов НЭО G3, получивших ТемCAP в 1-й линии ХТ, достигает 51% [9].

Важным вопросом является необходимость определения статуса рецепторов соматостатина в опухолевой ткани, так как наличие рецепторов соматостатина в опухоли позволяет применить дополнительную терапевтическую опцию в виде пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) [10] и биотерапии аналогами соматостатина. Возможно комбинированное лечение пациентов новой подгруппы НЭО G3 с использованием системной химиотерапии и радионуклидной терапии, направленной на рецепторы соматостатина, или с использованием АС позволит улучшить клинические исходы. К сожалению, существующие исследования по применению аналогов соматостатина (АС) в лечение высокозлокачественных НЭН крайне ограничены в виду малого количества пациентов, а также несистемного применения АС. Тем не менее, по некоторым данным наблюдалась благоприятная тенденция при добавлении Октреотида к основному химиотерапевтическому лечению: медиана общей выживаемости для группы пациентов НЭР, получающих только ХТ составила 16 месяцев против 40,2 в группе комбинации ХТ с Октреотидом ($p=0,091$) [10]. Так же АС показали некоторую эффективность в качестве поддерживающей терапии у пациентов НЭР с положительными рецепторным статусом [11–13].

Целью нашей работы были определение иммуногистохимического статуса рецепторов соматостатина в новой группе НЭО G3, а также оценка эффективности режимов

химиотерапии 1-й линии в комбинации с терапией аналогами соматостатина. В исследование включено 53 пациента с диагнозом НЭО G3 (медиана Ki-67 36,4% [21,0–60,0%]). В 1 линию лечения пациентам проводилась химиотерапия (ХТ) 1-й линии Аранозой ($n=19$) или в режиме XELOX ($n=8$) или ТемCAP ($n=11$) или платиносодержащими режимами ($n=10$) в комбинации с аналогами соматостатина (АС). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы + АС составила $12,0 \pm 5,1$ месяцев (95% ДИ: 1,9–22,0), в группе XELOX + АС — $5,0 \pm 2,0$ месяцев (0,9–9,0), в группе ТемCAP + АС — $11,0 \pm 8,4$ месяцев (1,6–27,4) и в группе платиносодержащих комбинаций + АС — $4,0 \pm 1,3$ месяца (1,4–6,6), статистическая значимость не достигнута ($p=0,3$). Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы + АС составила 73,6%, частота объективных ответов (ЧОО) — 36,8%, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1% случаев. В группе XELOX + АС ЧОО составила 62,5%, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0% случаев, ПЗ в 25,0%. В группе ТемCAP + АС ЧКЗ составила 63,6%, ЧОО наблюдался в 9,1%, ПЗ в 18,2% случаев. В группе платиносодержащих режимов + АС стабилизация болезни наблюдалась в 40,0% случаев, ПЗ было отмечено в 50,0% случаев ($p=0,05$).

Согласно полученным результатам, комбинация Араноза + АС является наиболее эффективным режимом 1 линии терапии НЭО G3. Целесообразность применения АС для данной группы пациентов подтверждена результатами иммуногистохимического исследования рецепторов соматостатина (РСС) 2 и 5 типов в ткани НЭО G3 в сравнении с НЭО G2 и НЭР. Экспрессия РСС 2 и/или 5 типа выявлена в 64,1% ($n=34$) случаев НЭО G3: экспрессия РСС 2 типа была выявлена в 45,3% случаев, РСС 5 типа в 39,6% случаев. В группе НЭО G2 экспрессия РСС 2 типа выявлена в 74,0% ($n=37$) случаев, экспрессия РСС 5 типа — 45,0% ($n=22$). В группе НЭР: экспрессия РСС 2 типа составила 30,0% ($n=15$), РСС 5 типа — 15,0% ($n=7$).

Таким образом, нами впервые был определен рецепторный статус опухолей НЭО G3. Наличие экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли позволило добавить терапию АС к системной ХТ. В результате комбинированного действия двух групп препаратов была достигнута максимальная эффективность лечения данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172–85.
2. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark, L. W., Holt, N., Osterlund, P., Knigge, U. (2012). Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology*, 24 (1), 152–160;

3. Shibuya, H., Hijioka, S., Sakamoto, Y., Ito, T., Ueda, K., Komoto, I., Okusaka, T. (2018). Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus on weekly regimens and monotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*.
4. Dilz, L.-M., Denecke, T., Steffen, I. G., Prasad, V., von Weikersthal, L. F., Pape, U.-F., Pavel, M. (2015). Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer*, 51 (10), 1253–1262
5. Ono, H., Kudo, A., Akahoshi, K., Ogura, T., Ogawa, K., Ban, D., Tanabe, M. (2019). Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*
6. Clewemar Antonodimitrakis, P., Sundin, A., Wassberg, C., Granberg, D., Skogseid, B., & Eriksson, B. (2015). Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*, 103 (3–4), 345–353
7. Krug, S., Boch, M., Daniel, H., Nimphius, W., Müller, D., Michl, P., Gress, T. M. (2015). Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms — Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. *PLOS ONE*, 10 (12), e0143822.
8. Apostolidis, L.; DalBuono, A.; Merola, E.; Jann, H.; Jäger, D.; Wiedenmann, B.; Winkler, E. C.; Pavel, M. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3). *Cancers* 2021, 13, 1936
9. David L. Chan, Emily k. Bergsland, Jennifer A. Chan, Rujuta Gadgil, Thorvardur R. Halfdanarson, Kathleen Hornbacker, Virginia Kelly, Pamela L. Kunz, Patrick W. Mcgarrah, Nitya P. Raj, Diane L. Reidy, Alia Thawer, Julia Whitman, Linda Wu, Christoph Becker, Simron Singh. Temozolomide in Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Retrospective Review. *The Oncologist* 2021;25:1–6
10. Yerci O, Sehitoglu I, Ugras N, Cubukcu E, Yuce S, Bedir R, Cure E. Somatostatin receptor 2 and 5 expressions in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16 (10):4377–81.
11. Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Öberg K, Kaltsas G, Tsolakis AV. Expression of Somatostatin Receptors 1–5 and Dopamine Receptor 2 in Lung Carcinoids: Implications for a Therapeutic Role. *Neuroendocrinology*. 2015;101 (3):211–22.
12. Suk-young Lee, Yoon Ji Choi, Won Jin Chang, Sang Won Shin, Yeul Hong Kim, Seung Tae Kim. The role of chemotherapy and/or octreotide in patients with metastatic gastroenteropancreatic and hepatobiliary neuroendocrine carcinoma. *Gastrointest Oncol* 2014;5 (6):457–462
13. Li J, Lu M, Lu Z, Li Z, Liu Y, Yang L, Li J, Zhang X, Zhou J, Wang X, Gong J, Gao J, Li Y, Shen L. Irinotecan plus cisplatin followed by octreotide long-acting release maintenance treatment in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: IPO-NEC study. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8 (15):25669–25678.