

Neuroendokrinní tumory novinky (také z) ASCO GI 2020

Jiří Tomášek

Masarykův onkologický ústav
PragueONCO 2020

Přehled:

1. Nová klasifikace GEP-NET 2017 běžná praxe
 - Účinnost SSA u NET G3
2. Účinnost PRRT + CAPTEM
3. NETest – tekutá biopsie
4. Chirurgické výkony u lokalizovaných pNET
5. Má smysl resekovat primum u metastat. NET tenkého střeva?
6. Na co vlastně umírají pacienti s NEN?

WHO klasifikace NEN 2017

Table 1. The 2017 World Health Organization classification of neuroendocrine neoplasms [2]

	Ki67, %	Mitotic index, mitoses per 10 high-power fields
Grade 1	<3	<2
Grade 2	3–20	2–20
Grade 3	>20	>20

	Grade	Differentiation
G1 neuroendocrine tumour	Grade 1	Well differentiated
G2 neuroendocrine tumour	Grade 2	Well differentiated
G3 neuroendocrine tumour	Grade 3	Well differentiated
G3 neuroendocrine carcinoma	Grade 3	Poorly differentiated
MiNEN	All grades	Association of a neuroendocrine and a non-neuroendocrine component

MiNEN: Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine tumors

(Dříve MANEC - mixed adenoneuroendocrine carcinoma)

Jaká je účinnost SSA u NET G3?

- Doposud žádná data o protinádorové účinnosti SSA u NET G3
- Retrospektivní analýza NET G3 z databáze Mayo Clinic 1992-2019
- Vstupní kritéria: pokročilý NET G3, monoterapie SSA, radiologická data k hodnocení odpovědi

- Z 90 hodnocených pacientů analyzováno **jen 14**

- Výsledky PFS: 4,4 měsíce, PR: (2)14%, SD: 5 (36%), PD: 7 (50%)
- OS nehodnoceno
- RESS: SSA je méně toxická alternativa k chemoterapii

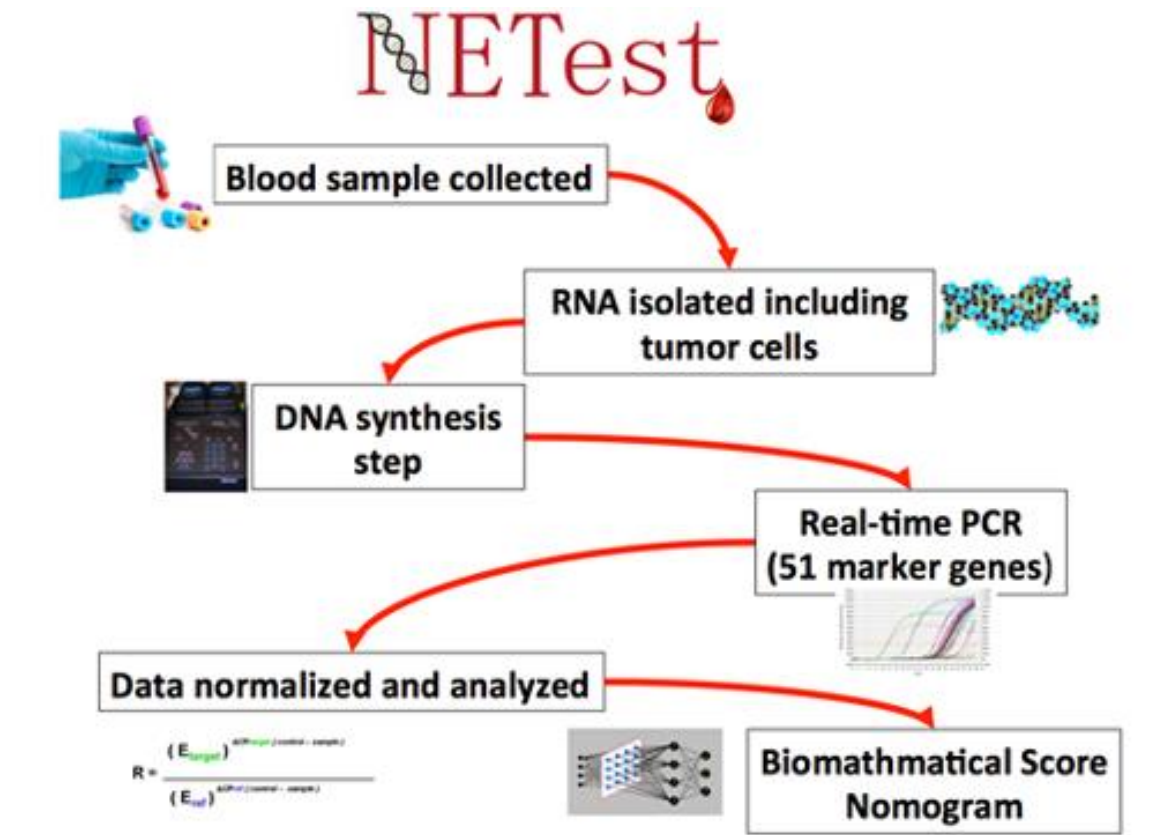
NETest – biomarker- mRNA, tekutá biopsie

- Metaanalýza 10 studií

- Závěr :

NETest vhodný k diagnostice a monitoraci efektu léčby v běžné praxi.

(zatím ne v ČR)



PRRT - Peptide Receptor Radionuclide Therapy

- Léčba izotopovým zářičem vázaným na nosič.
- LUTATHERA : ^{177}Lu - oxodotreotid Vysoká afinita k somatostatinovým receptorům SST2
- Registrační studie III. fáze NETTER-1 (LUTATHERA vs Octreotid LAR)
 - PFS: 28,4 měsíce vs 8,5, HR: 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33)
- **SPC:** Lutathera se indikuje k léčbě neresekovatelných nebo metastázujících, progresivních a dobře diferencovaných (G1 a G2) gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET), pozitivních na somatostatinový receptor, u dospělých.

Má smysl kombinace PRRT + CAPTEM?


- Randomizovaná otevřená studie f. II PRRT (177 LuTate) +/- CAPTEM
 - 2:1 , primární cíl : PFS
- N = 47 (33 PRRT/CAPTEM vs 14 PRRT)
- **PFS : 14 m vs 14 m Negat. studie**
- ORR: 25% vs 15%
- Toxicita : výraznější při kombinované léčbě

Pavlakis N et al.: First results for Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) control net study: Phase II study of 177Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy (LuTate PRRT) +/- capecitabine, temozolomide (CAPTEM) for midgut neuroendocrine tumors (mNETs). ASCO GI 2020, Abstract: 604

Lokalizovaný malý pNET – jaký typ operace?

- Analýza National Cancer Database
- N= 17921 pNET (<1cm: 1214 , 1-2cm: 4325, >2cm 12382)
- RESS: diferencované pNET <1cm Observace možnost, tendence k horšímu OS proti resekci , větší pNET jasný benefit z resekce (OS)
- Nebyl větší rozdíl OS mezi resekcí a enukleací pNET p=0.09
- Chirurgie metoda volby pro lokalizované pNET

Analýza SEER databáze - pNET v posledních 20 letech

- Analýza registru z let 2000 – 2016
- N= 8944 pNET
- Závěry:
 - stoupá incidence pNET 0,27/100 000  1,0/100 000
 - Migrace k časnějším stadiím
 - Zlepšuje se OS
 - 2000-2008: mOS 46 měsíců
 - 2009-2016 : mOS 85 měsíců (HR 0,66; p 0,001)

Má smysl upfront resekovat primární nádor u metastatického NET tenkého střeva?

- Upfront resekce primárního NET Do 6 měsíců od dg
- Analýza n= 1000 případů z let 2001 – 2017, Kanada
 - Upfront resekce : 78,5%

Závěr: primární operace byla spojena s nižším rizikem následných hospitalizací a intervencí a také s prodloužením OS

Časná resekce primárního nádoru u metastatického NET tenkého střeva zlepšuje prognózu.

Na co vlastně umírají pacienti s NEN?

- Analýza SEER databáze z let 2000 – 2016
- N=94399
- NEC G3 - většina úmrtí do roka od dg
- NET G1/2 – většina úmrtí do 1-5 let od dg

- Příčina úmrtí: metastatický NEN - většinou příčinou úmrtí bez závislosti na grade (diferenciaci)
- **Nemetastatický NET G1/2 : častější příčiny úmrtí jsou nenádorové !!**
- **Závěr: V časných stadiích NET dodržovat prevenci jiných onemocnění !!**

Kombinace atezolizumab + bevacizumab u předléčených pNET a NET mimo pankreas (epNET) studie II. fáze (basket trial)

- Doposud nejlepší terapie: ORR 10%, PFS: 11měsíců (placebo PFS: 4,5měsíce)
- Výsledek:
- pNET: ORR=20% (95% CI 6-44%) epNET 15% (95% CI 3-38%)
- pNET: PFS = 19,6m ((95% CI 10.6-NR) epNET 14,9% (95% CI 6.1-NR)

- Toxicita G3/4: hypertenze 20%, proteinurie 7,5%

Halperin DM et al.: A phase II trial of atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced, progressive neuroendocrine tumors (NETs)., ASCO GI 2020, Abstract 619