

Neuroendokrinní nádory

novinky z ESMO a ASCO 2021-22

PragueOnco 2022

Jiří Tomášek

Masarykův onkologický ústav, Brno

Témata sdělení

- Pankreatické NET 1-2 cm resekce nebo sledování ?
- Endoskopické resekce NET rekta ... dlouhodobé výsledky
- Přirozený průběh GEP-NET - observační studie, n=2067
- Temozolomid a dlouhodobá hematologická toxicita
- Hematologická toxicita při sekvenci CAPTEM a PRRT
- Finální výsledky studie NETTER-1
- 2 probíhající studie u NEN
- Jaké léčebné cíle preferují pacienti s NET v USA ...

Měly by být resekovány všechny NET pankreatu (pNET) >1cm ?

Doporučení ESMO 2020:

- For **NF-Pan-NETs ≤ 2 cm, a conservative approach** with surveillance consisting of yearly, high-quality imaging is suggested [IV, B].
- For **Pan-NETs >2 cm**, the risk of nodal metastases is increased, therefore, a **standard pancreatectomy** (pancreaticoduodenectomy or distal pancreatectomy) with regional lymphadenectomy is recommended [IV, A].

Měly by být resekovány všechny NET pankreatu (pNET) >1cm ?

- Retrospektivní analýza, pacienti Kaiser Permanente –Severní Karolína
- Pacienti s resekovanými pNET v letech 2010 – 2018
- n= 354

Tumor size (cm)	Localized disease (%)	Nodal disease (%)	Metastatic disease (%)	Overall survival at 60 months (%)
< 1	100	0	0	90
1-2	89	4	7	80
> 2	35	25	40	54

Riziko metastazování již u nádorů nad 1cm potvrzeno.

Dlouhodobé výsledky endoskopických resekcí NET rekta podle rizika stanoveného po resekcí

- Multicentrická studie, Jižní Korea
- Pacienti s NET rekta resekovány endoskopicky (2009-2018)
- n = 346
 - Vysoké riziko: $\geq 10\text{mm}$, lymfovaskulární invaze, invaze m. propria, R1, mitotický index $\geq 2/10$
 - Nízké, střední, **vysoké riziko** 144(41,6%), 121 (35,0%), **81 (23,4%)**
 - Jen 7 pacientů vysokého rizika podstoupilo salvage léčbu (submukózní disekce nebo resekcí)
 - Během follow-up celého souboru zjištěny metastázy u 4 pacientů (4/346, 1,1%), 3 z nich byli pacienti vysokého rizika bez salvage zákroku.
 - K relapsu došlo za 33 – 101 měsíců po iniciální léčbě
- Závěr: Prognóza endoskopických resekcí NET rekta je velmi dobrá, ale je nutné počítat i s vzácnými pozdními relapsy.

Obvyklý průběh NET GEP-NET – observační studie terciární onkol. centra USA, n=2067

Medián follow up 148,9 měsíců = 12,4 roku

Medián OS:

NET neznámé origo 55 měsíců

NET rekta 77

Žaludek 84

Pankreas 85

Duodenum 147

Tenké střevo 143

Operace pro metastatický NET: 155,7

Metastatický NET bez operace 98,3

Absolute overall survival estimates of GEP NET patients.		
	n	Median OS in Months (25 th – 75 th Percentile)
Total Cohort	2053	132 (61 - 241)
Distant Metastasis at Presentation		
Yes	1427	108 (52 – 220)
No	624	246 (105 – 418)
Primary Site		
Small bowel	888	156 (82 – 259)
Distant metastasis	720	143 (75 – 235)
Locoregional	168	318 (115 – 418)
Pancreas	664	112 (50 – 226)
Distant metastasis	417	85 (39 – 181)
Locoregional	247	212 (84 – NR)
Unknown	188	55 (21 – 132)
Distant metastasis	180	55 (22 – 132)
Locoregional	8	-
Stomach	112	NR (103 – NR)
Distant metastasis	34	84 (34 – NR)
Locoregional	78	NR (184 – NR)

Dlouhodobá léčba temozolomidem a sekundární hematologické malignity – review literatury

- Temozolomid je často používané cytostatikum v léčbě NET (režim CAPTEM)
- Nejsou jasná doporučení, jak dlouho má léčba trvat.
- Medián OS u NET je relativně dlouhý, proto má dlouhodobá myelotoxicita význam.
- Analyzováno 14 studií - popsáno 25 případů hematol. malignit.
 - Medián doby léčby temozolomidem 15 měsíců
 - Medián dávky 18 000mg/m²
 - Ve většině případů vznik hematologické malignity po 12 měsících léčby
- Doporučení: po 6 měsících zhodnotit efektivitu léčby, po 12 měsících zvážit další podávání

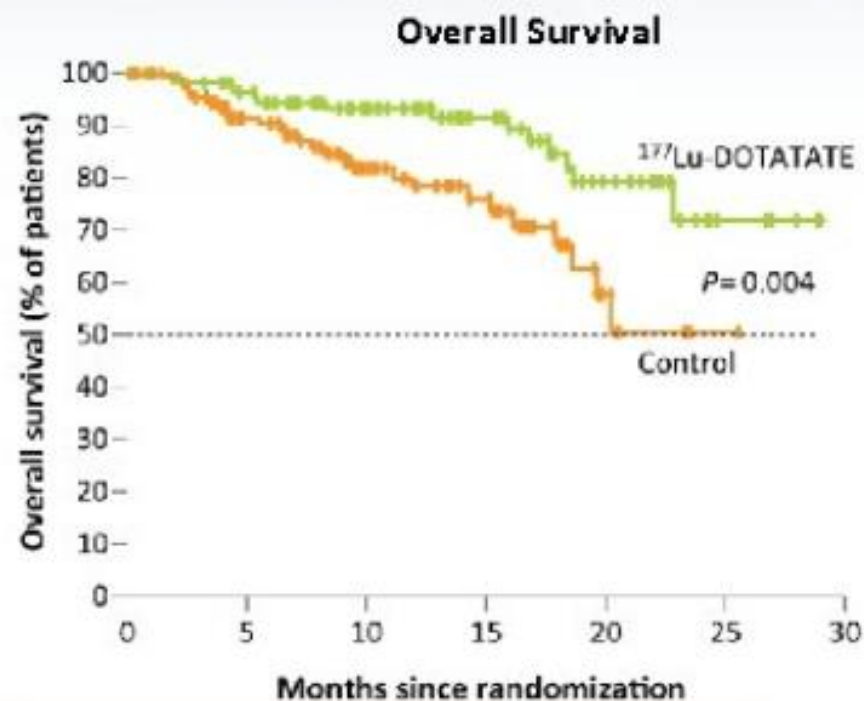
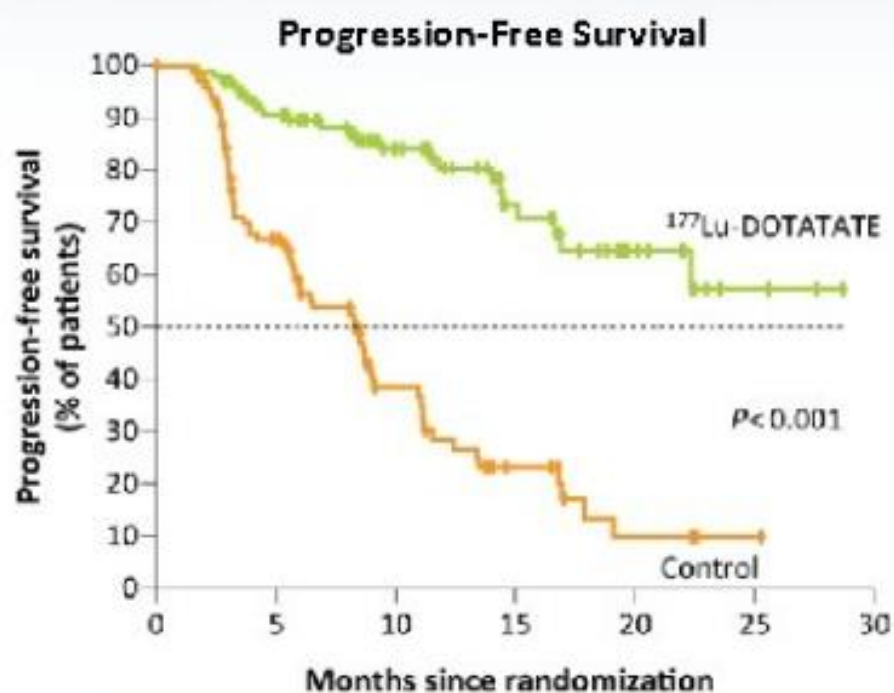
Riziko myelodysplastického syndromu/akutní leukemie při sekvenčním podání CAPTEM a PRRT

- Riziko sekundárního myelodysplastického sy/AML následně po PRRT (¹⁷⁷Lu) je asi 2-3%
- Analyzováno 462 pacientů léčených CAPTEM z nichž 49 bylo léčeno také PRRT (roky 2008-2019)
- U 4 pacientů vznikl MDS/AML
 - Všichni čtyři byli léčeni CAPTEM a PRRT (8% !)
 - U žádného pacienta léčeného pouze CAPTEM nevznikla při dlouhodobém sledování hematologická malignita
- Závěr: je nutné brát v úvahu kumulativní riziko sekvenční léčby NET

ASCO 2021: Finální výsledky studie 3. fáze NETTER-1, která testovala ^{177}Lu -DOTA-TATE u pacientů s midgut NET

- Studie fáze III NETTER-1 testovala lutecium jako PRRT u pokročilých progredujících midgut NET G1, G2.
- Kontrolní rameno Octreotid LAR 60mg á 4 týdny
- Primární cíl PFS splněn, ve 20. měsíci 65,2% vs 10,8%
- ORR 18% vs 3% ($p < 0,001$)

NETTER-1: Survival Analysis



Endpoint	$^{177}\text{Lu-Dotatate}$ (n = 116)	Control (n = 113)	Hazard ratio	p-value
Median PFS	Not reached	8.4 mo	0.21	<0.0001
20-mo estimated PFS	65.2%	10.8%		
Interim OS	14 deaths	26 deaths	0.40	0.004

ASCO 2021: Finální výsledky studie 3. fáze NETTER-1, která testovala ^{177}Lu -DOTA-TATE u pacientů s midgut NET

- Medián sledování 6,3 roku
 - OS medián **48** měsíců (95 % CI: 37,4- 55,2) vs **36,3** (95 % CI: 25,9- 51,7)
 - HR 0,84 (95 % CI: 0,60- 1,17; p = 0,30)
- Dlouhodobá bezpečnost : MDS u 2 z 112 pacientů (1,8%)
- SPC LUTATHERA:
 - 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.

Vybrané probíhající klinické studie prezentované na ASCO GI 2022

- Pivotal phase III COMPOSE trial will compare ^{177}Lu -edotreotide with best standard of care for **well-differentiated aggressive grade 2 and grade 3** gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.
 - 1. a 2. linie léčby
- Randomized phase II trial of **postoperative adjuvant capecitabine and temozolomide** versus observation in **high-risk pancreatic neuroendocrine tumors**: SWOG S2104.
 - Po resekci prim. TU nebo prim TU + metastazektomii

Léčebné cíle z pohledu pacientů s dg NET (v USA)

- Dotazníková akce u pacientů s NET (n = 60, 50% starší 65 let, 79% IV. klin. stadium)
- Nejdůležitější léčebný cíl z pohledu pacienta
 - **Jen 30% délka života**
 - 70%: udržení soběstačnosti: 46,7%, nemít bolest: 11,7%, symptomy :11,7%
- Souhlas s tvrzením:
 - 66,7% raději kratší život než ztratit soběstačnost
 - 85% důležitější je udržet si schopnost myslet než žít co nejdéle
 - 48% kvalitnější rok života v budoucnu je důležitější než aktuální kvalita života
- 40% pacientů věřilo, že délka života je nejdůležitější cíl onkologa
- 51% pacientů věřilo, že cíl léčby jejich onkologa je stejný jako jejich
- V dotazníku nebyly rozdíly podle věku
- **Závěr: Udržení nezávislosti je pro pacienty v USA důležitější než délka života**