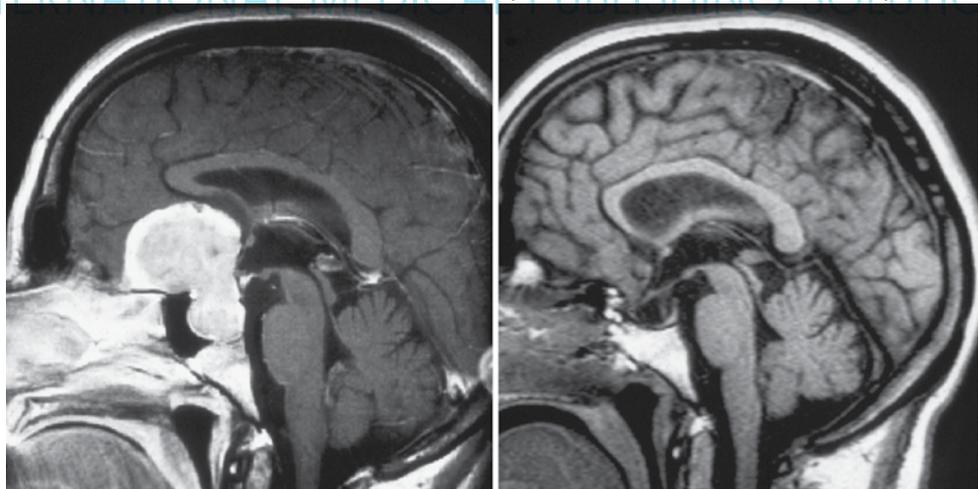


Neuro -endocrinology

Reprint from:
Neuroendocrinology.
2016;103(1):172-185.

Пересмотр консенсусных рекомендаций ENETS по лечению метастатических нейроэндокринных опухолей кишечника, поджелудочной железы, легких и нейроэндокринных опухолей без выявленного первичного очага

M. Pavel, D. O'Toole, F. Costa, J. Capdevila,
D. Gross, R. Kianmanesh, E. Krenning, U. Knigge,
R. Salazar, U.-F. Pape, K. Öberg и все прочие
участники Венской консенсусной конференции





Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS

129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 8, стр. 2

Тел. +7 (499) 391 17 62

admin.ru@contenednet.com

Оригинальная статья:

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site by Pavel et al., Neuroendocrinology, 2016;103:172–185.

Данная публикация была составлена ООО «Контент Эд Нэт», в соответствии с лицензией от издателя. Хотя большое внимание было уделено при составлении данной публикации, S. Karger AG и ООО «Контент Эд Нэт» не несут ответственности или каким-либо образом не отвечают за достоверность информации, любые ошибки, упущения, неточности или любые последствия, вытекающие из них. Подтвержденная информация о продукте должна быть пересмотрена до назначения препарата.

Данная статья была переведена с оригинала. ООО «Контент Эд Нэт» и SL. C. Karger AG не несут ответственности за любые ошибки или неточности, которые могут иметь место в процессе перевода.

Copyright материал воспроизведен в соответствии с лицензией от S. Karger A. G.

Пересмотр консенсусных рекомендаций ENETS по лечению метастатических нейроэндокринных опухолей кишечника, поджелудочной железы, легких и нейроэндокринных опухолей без выявленного первичного очага

M. Pavel^a, D. O'Toole^b, F. Costa^c, J. Capdevila^d, D. Gross^e, R. Kianmanesh^f, E. Krenning^g, U. Knigge^h, R. Salazarⁱ, U.-F. Pape^a, K. Öberg^j и все прочие участники Венской консенсусной конференции

^aКафедра гепатологии и гастроэнтерологии, кампус клиники им. Вирхова, университетская клиника Шарите, г. Берлин, Германия;

^bЦентр НЭО, университет св. Винсента и кафедра клинической медицины, клиника св. Джеймса и колледж Троицы, г. Дублин, Ирландия;

^cOncoclin Medicos Associados S/S Ltda, г. Сан-Паулу, Бразилия; ^dОнкологический институт, университетская клиника Vall d'Hebron, г. Барселона, Испания;

^eКафедра эндокринологии и метаболизма, университетская клиника Hadassah, г. Мевасерет-Цион, Израиль; ^fКафедра хирургии, университетская клиника Robert Debré, г. Реймс, Франция; ^gКафедра внутренних болезней, медицинский центр Erasmus, г. Роттердам, Нидерланды;

^hЭкспертный центр лечения нейроэндокринных опухолей, Королевская университетская клиника г. Копенгаген, Дания; ⁱКаталонский онкологический институт, г. Барселона, Испания; ^jКафедра научно-медицинских исследований, подразделение эндокринной онкологии, университетская клиника, г. Уппсала, Швеция.

Content Ed Net
INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS

Введение

Задача данной публикации – внести изменения в публикацию 2012 года, содержащую подробный обзор и клинические рекомендации [1]. В целом, любые значимые пересмотры, относящиеся к диагностике и стадированию индивидуальных первичных опухолей, представлены в соответствующих разделах, других обновленных рекомендаций. Ниже представлены частные аспекты, относящиеся к терапии нейроэндокринных опухолей (НЭО) IV стадии (при этом особое внимание уделяется опухолям степени злокачественности (грейд) 1 и 2). Представлено отдельное руководство по низкодифференцированным опухолям (НЭО грейд 3). Поскольку с момента выхода предыдущих руководств опубликован ряд новых исследований III фазы, некоторые частные подходы к терапии были пересмотрены.

Метастазы весьма распространены при НЭО кишечника и поджелудочной железы [2–4]. К моменту первичного диагноза у 40–50% пациентов с НЭО уже имеются отдаленные метастазы, при этом их распространенность растёт по мере увеличения стадии заболевания на момент постановки диагноза. Метастазы преимущественно встречаются в печени и/или в лимфатических узлах. В то же время костные метастазы встречаются в < 15% случаев [5, 6]; вместе с тем, истинная распространенность костных метастазов, скорее всего, недооценивается, поскольку представленные значения не основаны на таких наиболее чувствительных визуализационных методах как МРТ костей или ПЭТ/КТ с 68 Ga-DOTATOC/NOC/TATE. Другие очаги могут встречаться в лёгких, головном

Список всех прочих участников Венской консенсусной конференции приведён в Приложении.

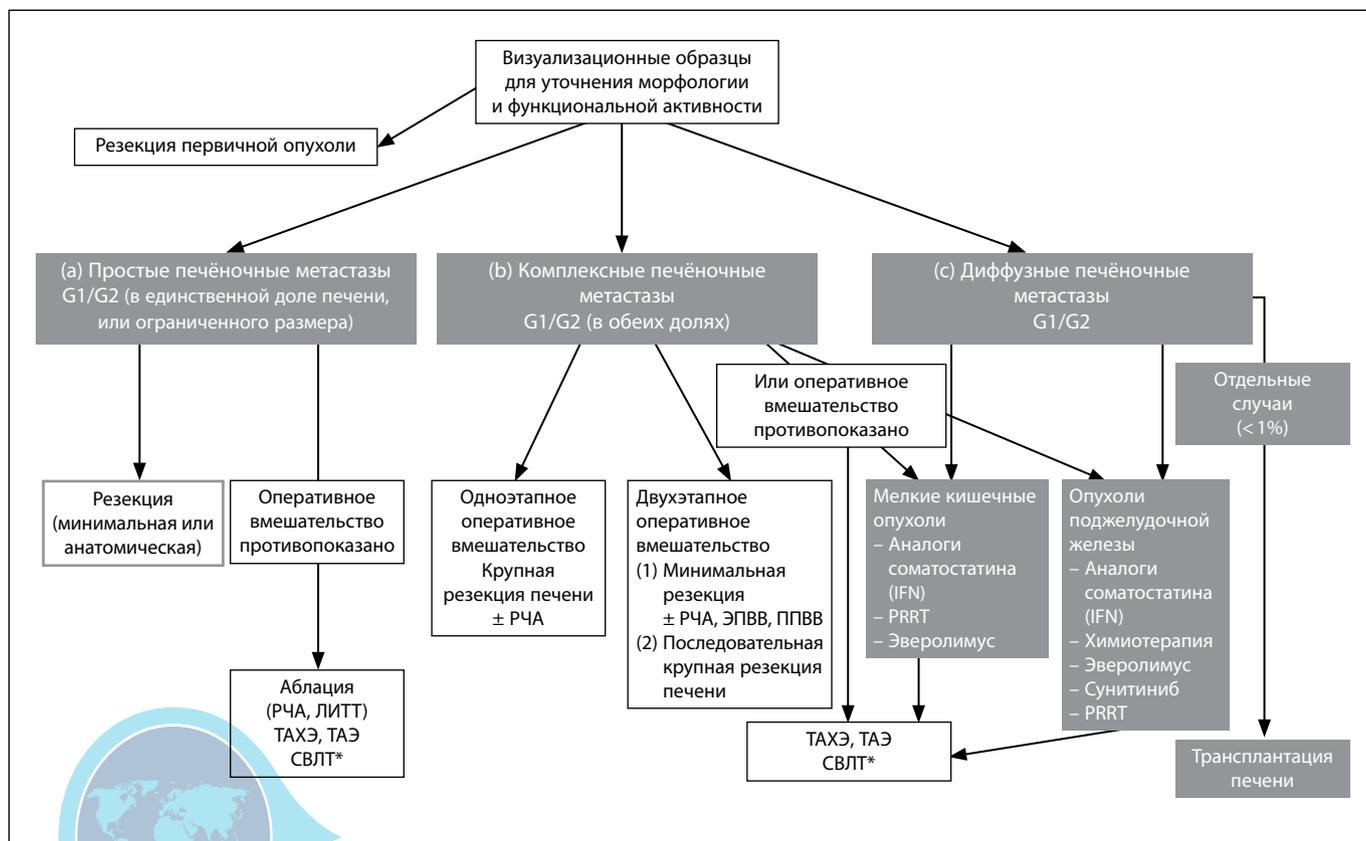


Рисунок 1. Лечение печёночных метастазов НЭО грейд G1/G2 в отсутствие внепечёночных проявлений заболевания.

* СВЛТ (селективная внутренняя лучевая терапия [SIRT]) остаётся исследуемым методом лечения. ЛИТТ = лазер-индуцированная термотерапия; РЧА = радиочастотная абляция; ЭПВВ = эмболизация правой ветви воротной вены; ППВВ = перевязка правой ветви воротной вены; ТАХЭ = трансартериальная хемэмболизация; ТАЭ = трансартериальная эмболизация; PRRT = пептидно-рецепторная радионуклидная терапия

мозге или брюшине; они также рассмотрены в руководствах [6–9].

Возможности лечения метастатического заболевания заключаются в оперативном вмешательстве на печени и/или в локорегионарной терапии и абляции (см. рисунок 1). В целом, к этим подходам прибегают при исключении опухолевых очагов вне печени или, в случае функционально активных опухолей, если основная опухолевая нагрузка приходится именно на печень. Учитывая редкость рассматриваемой нозологии, число проспективных рандомизированных исследований ограничено, и большинство рекомендаций основано на неконтролируемых исследованиях, представляющих экспертные заключения. В особенности актуальна эта проблема применительно к хирургическим методам лечения, различным локорегионарным видам терапии или абляции

[эмболизации, хемэмболизации, радиочастотной абляции и селективной внутренней лучевой терапии (СВЛТ)], а также к системной химиотерапии. Аналоги соматостатина и принципиально новые таргетные препараты, к которым относятся сунитиниб, ингибирующий сразу несколько тирозинкиназ, и эверолимус, представляющий собой ингибитор mTOR – единственные препараты, применение которых для лечения НЭО изучено в плацебо-контролируемых исследованиях. На основании результатов этих исследований аналоги соматостатина, сунитиниб и эверолимус одобрены и зарегистрированы в качестве антипролиферативной терапии при различных подтипах нейроэндокринных опухолей (НЭО), исключая нейроэндокринный рак (НЭР). В недавно проведенном плацебо-контролируемом исследовании ланреотида (CLARINET) и для энтеропанкреатических НЭО были

получены новые данные, подтверждающие антипролиферативную активность аналогов соматостатина. Более того, недавно было сообщено о достижении первичных конечных точек в трёх крупных рандомизированных контролируемых исследованиях лекарственных препаратов (сравнения эверолимуса и плацебо в лечении НЭО лёгких и кишечника, а также НЭО с неизвестной первичной локализацией опухоли – RADIANT-4; сравнение ¹⁷⁷Lu-DOTATATE и высоких доз октреотида при НЭО с происхождением из средней кишки – NETTER-1; а также сравнение телотристата этипрата и плацебо при рефрактерном карциноидном синдроме – TELESTAR) [10–12]. Эти исследования III фазы с хорошим дизайном послужили основанием для пересмотра современных рекомендаций и алгоритма лечения НЭО. Кроме того, получены новые данные по применению таргетных препаратов и вне рамок рандомизированных клинических исследований.

Учитывая многообразие существующих возможностей лечения, гетерогенность НЭО и сложность индивидуальных проявлений заболевания, настоятельно рекомендуется (или даже должно считаться обязательным) обсуждать конкретные случаи НЭО после тщательных визуализационных оценок и патоморфологического изучения в составе междисциплинарной онкологической группы для выработки оптимальной стратегии дальнейшего лечения, в особенности – с целью использования возможностей хирургического лечения потенциально резектабельных НЭО, с изучением возможности проведения локорегионарной терапии с самого начала. Выбор антипролиферативной терапии также представляет сложность, в зависимости от первичной локализации опухоли, статуса функциональной активности, скорости роста, степени злокачественности и общих показателей опухолевой нагрузки, а также от задач индивидуальной терапии с учётом предпочтений самого пациента и его общего состояния. Выбор возможностей лечения также зависит от опыта врача, возможностей онкологического центра и доступа к принципиально новым видам терапии. В таблице 1 обобщены рекомендации по предпочтительному применению таргетных препаратов или химиотерапевтических средств в качестве терапии первой линии.

В данном обзоре уделяется основное внимание НЭО кишечника и поджелудочной железы, с изложением алгоритма лечения обеих разновидностей (см. рисунки 2, 3). Подходы к лечению как типичных, так и атипичных НЭО лёгких схожи с таковыми в случае НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, с учётом патоморфологических особенностей

(митотической активности, Ki-67), экспрессии соматостатиновых рецепторов (SSTR), скорости роста и опухолевой нагрузки. Практические рекомендации по оптимальным подходам к лечению типичных и атипичных бронхиальных НЭО изложены в отдельном консенсусном заявлении ENETS, опубликованном недавно [13].

Варианты лечения

При НЭО грейд 1 (G1) и грейд 2 (G2) всегда следует рассматривать возможность радикального оперативного вмешательства, даже при наличии метастазов в печени и/или в лимфатических узлах (см. рисунок 1). При нерезектабельном заболевании следует рассмотреть перечисленные ниже возможности лечения с целью контроля симптоматики, обусловленной гиперсекрецией пептидных гормонов/аминов, вызывающей функциональный синдром (карциноидный синдром, диарею и прочую симптоматику, связанную с функционально активными НЭО поджелудочной железы) и/или для контроля опухолевого роста. У некоторых пациентов может потребоваться комбинированное лечение, например, применение аналогов соматостатина для подавления симптоматики в добавление к локорегионарной терапии или к другим антипролиферативным препаратам.

Локорегионарная терапия

Учитывая отсутствие каких-либо крупных сравнительных исследований различных локорегионарных видов терапии или абляции (простой эмболизации, хемоэмболизации, радиоэмболизации, радиочастотной абляции или микроволнового разрушения опухоли) или системной терапии, выбор лечения основывается на индивидуальных характеристиках конкретного пациента (например, на размере, распределении и количестве опухолевых очагов в печени, васкуляризации, индексе пролиферации) и на опыте врача [14]. Возможность локорегионарной терапии следует использовать на раннем этапе, после применения аналогов соматостатина, для предотвращения карциноидного кризиса при функционально активных НЭО (в особенности – при НЭО с происхождением из средней кишки, при наличии классического карциноидного синдрома); у пациентов с функционально неактивными опухолями, если проявление заболевания ограничено печенью, локорегионарная терапия может представлять собой альтернативу системной. Возможность локорегионарной терапии можно рассматривать многократно на всем протяжении заболевания. Согласно имеющемуся

Таблица 1. Возможности лечения и состояния, при которых предпочтительно выбирать ту или иную терапию первой линии при распространённых НЭО

Препарат	Функциональная активность	Степень злокачественности	Первичная опухоль	Статус соматостатиновых рецепторов	Особые факторы
Октреотид	±	G1	Средняя кишка	+	Низкая опухолевая нагрузка
Ланреотид	±	G1/G2 (-10%)	Средняя кишка, поджелудочная железа	+	Низкая и высокая (>25%) опухолевая нагрузка в печени
IFN-α-2b	±	G1/G2	Средняя кишка		При отрицательном статусе SSTR
Стрептозотоцин/ 5-фторурацил	±	G1/G2	Поджелудочная железа		Прогрессирование за короткий срок*, либо высокая опухолевая нагрузка, либо наличие симптоматики
Темозоломид/ капецитабин	±	G2	Поджелудочная железа		Прогрессирование за короткий срок*, либо высокая опухолевая нагрузка, либо наличие симптоматики; если стрептозотоцин противопоказан или не доступен
Эверолимус	±	G1/G2	Лёгкое		Атипичная карциноидная опухоль и/или отрицательный статус SSTR
			Поджелудочная железа		Инсулинома или противопоказания к назначению химиотерапии
			Средняя кишка		При отрицательном статусе SSTR
Сунитиниб	±	G1/G2	Поджелудочная железа		Противопоказания к химиотерапии
Радионуклидная таргетная терапия	±	G1/G2	Средняя кишка	+ ()	Распространённая опухоль; внепечёночные, например, костные метастазы
Цисплатин § / этопозид	±	G3	Любые		Любые низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы

* ≤6–12 месяцев. § Цисплатин можно заменить карбоплатином.

консенсусу, применение селективной внутренней лучевой терапии (СВЛТ) до сих пор носит экспериментальный характер; существует необходимость в проведении исследования, где сравнивалась бы СВЛТ с простой эмболизацией, а также требуется получить дополнительные данные безопасности по долгосрочной переносимости СВЛТ, прежде чем эта процедура сможет применяться рутинно для лечения НЭО [14–18].

Циторедуктивные оперативные вмешательства

Данный подход представляет собой альтернативу локорегионарной терапии и может быть рассмотрен у пациентов с отсутствием адекватного контроля над функционально активными опухолями,

в особенности при наличии карциноидного синдрома, рефрактерной инсулиномы, глюкагономы или випомы, либо опухолей, секретирующих паратгормон-родственный пептид. Возможность циторедуктивных оперативных вмешательств можно рассмотреть у пациентов с функционально неактивными опухолями в отсутствие прогрессирования заболевания на протяжении 6 месяцев, и если пациентам причиняет выраженный дискомфорт симптоматика, обусловленная высокой опухолевой нагрузкой. Хотя результаты некоторых ретроспективных исследований говорят об улучшении выживаемости при проведении оперативного вмешательства по поводу печёночных метастазов [19–22], остаётся неясным вопрос о том, приносят ли циторедуктивные вмешательства пользу бессимптомным пациентам,

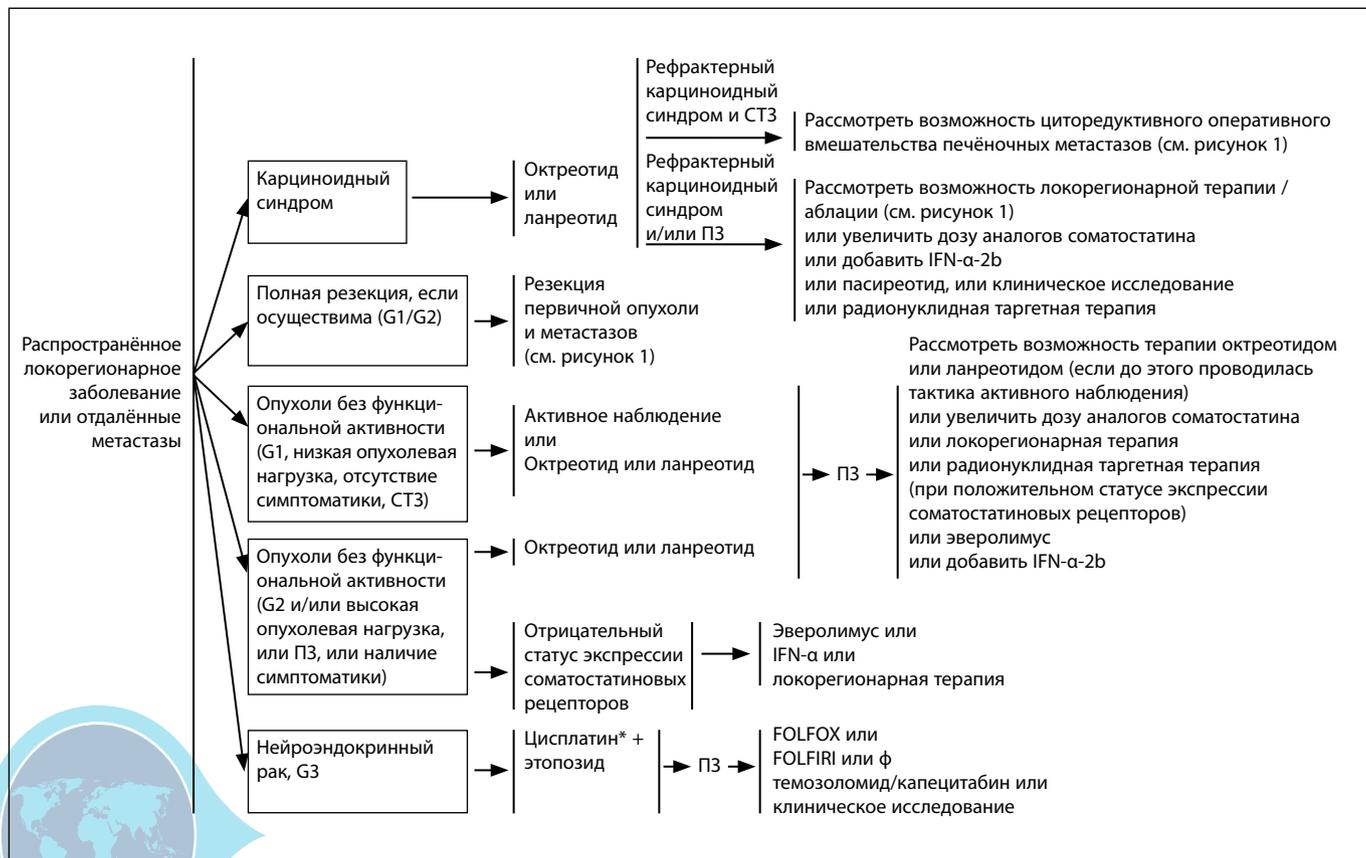


Рисунок 2. Алгоритм лечения НЭО кишечника (с происхождением из средней кишки) с локорегионарным распространением и/или отдалёнными метастазами. ПЗ = прогрессирование заболевания; СТЗ = стабильное течение заболевания. * Цисплатин можно заменить карбоплатином.

учитывая отсутствие исследований, в которых проводилось бы их сравнение с системной терапией. Даже если оперативное вмешательство выполняется по радикальным показаниям, частота рецидивирования заболевания остаётся высокой в течение 3–5 лет [4, 23]. У пациентов с карциноидным синдромом важно до проведения оперативного вмешательства добиться контроля гиперсекреции серотонина путём применения аналогов соматостатина, с целью предотвращения карциноидного криза.

Трансплантация печени

Как правило, при распространённых НЭО трансплантация печени не рекомендуется в качестве одного из возможных методов лечения; вопрос о её проведении может быть рассмотрен в узкоселективных популяциях с карциноидным синдромом или с прочими функционально активными НЭО при выраженном поражении тканей печени, при ранней рефрактерности к различным видам системной

терапии, включая аналоги соматостатина, интерферон (IFN)-α, к локорегионарной терапии и к радионуклидной таргетной терапии (РТТ) [4]. Тщательный предварительный отбор пациентов (например, с высокодифференцированными НЭО, с исключением внепечёночных проявлений заболевания на основании оптимизированного стадирования, с низкими уровнями общего билирубина в сыворотке) перед трансплантацией печени потенциально позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость у тех пациентов с НЭО, которым она выполняется [24–26].

Минимальное консенсусное заключение по возможным подходам к лечению

Возможность радикального оперативного вмешательства и/или локорегионарной терапии или абляции следует рассматривать на момент первоначальной постановки диагноза, а также во время заболевания в качестве альтернативы системной терапии. У пациентов с функционально активными

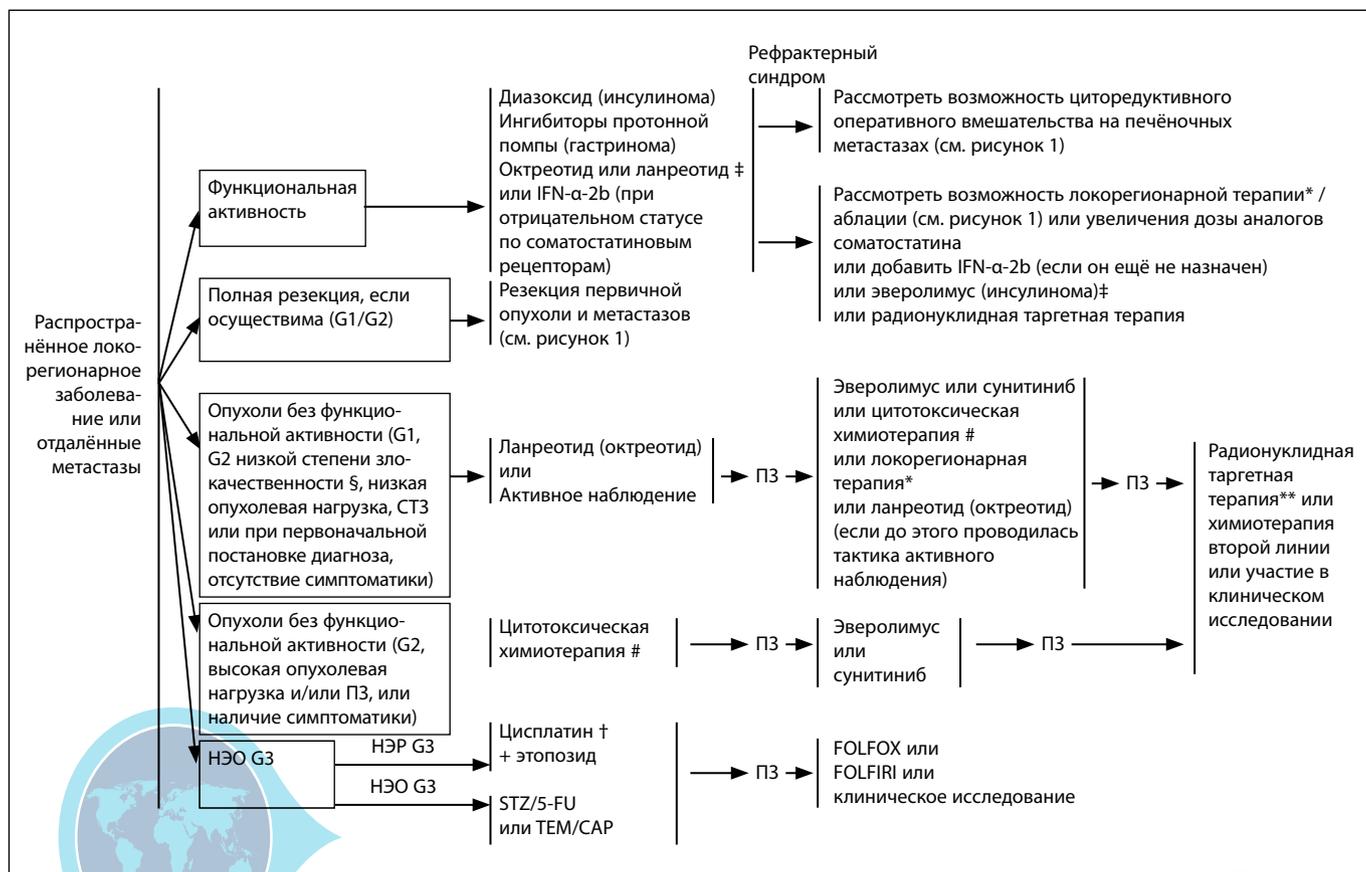


Рисунок 3. Алгоритм лечения НЭО поджелудочной железы с локорегионарным распространением и/или отдалёнными метастазами. § Ki-67 < 5–10%; * локорегионарная терапия противопоказана после процедуры Уиппла; # рекомендованная химиотерапия включает STZ/5-FU или STZ/доксорубици; альтернативным режимом химиотерапии является TEM/CAP, если проведение химиотерапии на основе стрептозотоцина не представляется возможным; ** при положительных результатах визуализационных оценок на экспрессию SSTR; ‡ за пациентами следует тщательно наблюдать на предмет возможного развития парадоксальной реакции (включая гипогликемию); † цисплатин можно заменить карбоплатином; НЭО G3 соответствует опухолям с Ki-67 > 20%, однако с умеренно или высокодифференцированной морфологией.

STZ = стрептозотин; 5-FU = 5-фторурацил; ПЗ = прогрессирование заболевания; СТЗ = стабильное течение заболевания; TEM/CAP = темозоломид/капецитабин; НЭР = нейроэндокринный рак. Термин «или» означает целесообразность рассмотрения вопроса о применении других возможностей терапии при дальнейшем прогрессировании, например, пациентам с НЭО G1 или G2 низкой степени злокачественности и/или при низкой опухолевой нагрузке, ранее получавшим эверолимус, можно провести стандартную цитотоксическую химиотерапию при прогрессировании до решения вопроса о назначении незарегистрированных препаратов, химиотерапии второй линии или участия в клиническом исследовании.

НЭО обязательным условием проведения каких-либо методов лечения, специфичных в отношении печени, является предварительное начало терапии аналогами соматостатина (или иными специфичными видами терапии для контроля симптоматики). Циторедуктивное оперативное вмешательство показано отдельным пациентам с функционально активными НЭО в случае преобладания проявлений

заболевания в печени, с целью улучшения синдрома контроля, даже если уменьшить опухолевую нагрузку в печени можно лишь менее чем на 90%. Возможность трансплантации печени следует рассматривать лишь в высокоселективной популяции, предпочтительно – у молодых пациентов с функциональными синдромами, свидетельствующими о ранней резистентности к медикаментозной

Системная терапия

Аналоги соматостатина и новые препараты для контроля имеющихся синдромов

Аналоги соматостатина – терапия первой линии при функционально активных НЭО, включая опухоли, связанные с карциноидным синдромом и НЭО поджелудочной железы с активной эндокринной функцией (в частности, при ВИПоме или глюкагономе). Такие представленные на рынке препараты как октреотид и ланреотид считаются в равной степени эффективными в отношении контроля симптоматики. В целом, длительнодействующие лекарственные формы (октреотид замедленного высвобождения [ЛАР] по 10–30 мг внутримышечно в месяц; ланреотид Аутожель по 60–120 мг глубоко подкожно в месяц) применяются в течение среднего и долгосрочного периодов. Рекомендовано начинать терапию с более низкой дозы лекарственных форм длительного действия или с октреотида в дозах 50–100 мкг подкожно на протяжении 7–10 дней 2–3 раза в сутки [27–29], в особенности – у пациентов с тяжёлой симптоматикой.

В случае рефрактерности имеющихся синдромов можно рассмотреть вопрос о повышении дозы выше максимального уровня, заявленного в инструкции по медицинскому применению препарата [30, 31]. В целом, повышение дозы в случае длительнодействующих аналогов соматостатина осуществляется путём укорочения интервала между инъекциями с 4 до 3 недель. Достигнут консенсус о возможности рекомендовать повышение доз в случае рефрактерного карциноидного синдрома с целью улучшения контроля симптоматики.

Пасиреотид – принципиально новый универсальный лиганд соматостатина, связывающийся с 4 из 5 соматостатиновых рецепторов и не зарегистрированный для лечения карциноидного синдрома или прочих функционально активных НЭО; показанием к его назначению является лечение опухолей гипофиза, сопровождающихся болезнью Кушинга или акромегалией. В исследовании II фазы у 27% пациентов с карциноидным синдромом было достигнуто улучшение контроля симптоматики при применении пасиреотида после неэффективности стандартных доз октреотида ЛАР [32]; вместе с тем, в сравнительном исследовании не было установлено превосходства пасиреотида ЛАР в дозе 60 мг над октреотидом ЛАР в дозе 40 мг/месяц [33]. Учитывая ограниченность существующих методов лечения рефрактерного карциноидного синдрома, возможность применения пасиреотида следует

рассматривать у отдельных высокоселективных пациентов после неэффективности других видов лечения или при невозможности их проведения, в зависимости от доступности, включая локорегионарную терапию, циторедуктивное оперативное вмешательство, интерферон- α и новые препараты, изучаемые в клинических исследованиях.

Потенциальным новым подходом к лечению рефрактерного карциноидного синдрома является применение телотристата этипрата, представляющего собой пероральный ингибитор синтеза серотонина [34, 35]. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы (TELESTAR) терапия телотристат этипратом значительно снижала выраженность диареи у пациентов с рефрактерным карциноидным синдромом, получавших терапию аналогами соматостатина [12]. В случае регистрации телотристата этипрат можно рекомендовать при рефрактерной диарее у пациентов с карциноидным синдромом в качестве добавления к аналогам соматостатина.

Применение аналогов соматостатина для контроля опухолевого роста

Аналоги соматостатина являются общепринятым видом антипролиферативной терапии НЭО кишечника, на основании двух плацебо-контролируемых исследований (исследования PROMID и исследования CLARINET). Оба препарата, октреотид ЛАР и ланреотид Аутожель, рекомендованы в качестве первой линии системной терапии при НЭО с происхождением из средней кишки с целью контроля опухолевого роста [36, 37]. Согласно имеющемуся консенсусу, аналоги соматостатина можно использовать в качестве системной терапии первой линии при НЭО поджелудочной железы (Ki-67 < 10%), учитывая отсутствие проявлений токсичности, и, хотя антипролиферативные эффекты аналогов соматостатина считаются характерными для всего данного класса препаратов, на основании результатов исследования CLARINET предпочтительным препаратом для лечения НЭО поджелудочной железы следует считать именно ланреотид Аутожель, учитывая недостаточный объём проспективных данных по применению октреотида ЛАР при НЭО поджелудочной железы [37, 38]. При этом имеются ретроспективные данные, обосновывающие применение октреотида ЛАР в лечении НЭО поджелудочной железы низкой степени злокачественности [39].

Аналоги соматостатина можно рекомендовать для предотвращения или замедления опухолевого роста при НЭО как кишечника, так и поджелудочной железы. В равной степени, на основании результатов исследования CLARINET, применение аналогов соматостатина для лечения НЭО желудочно-кишечного

тракта и поджелудочной железы рекомендовано при значениях Ki-67 до 10% [37]. Вместе с тем, если говорить о всей совокупности НЭО, среди экспертов отсутствует консенсус по выбору конкретного порогового значения, при котором можно было бы рекомендовать применение аналогов соматостатина с антипролиферативной целью. Обсуждая возможность применения аналогов соматостатина в качестве первой линии терапии НЭО кишечника или поджелудочной железы, некоторые эксперты отмечают потенциальную предпочтительность порогового уровня Ki-67 в 5%. Для определения адекватного порогового значения Ki-67, которое можно было бы использовать для стратификации лечения между аналогами соматостатина или более агрессивными методами терапии, требуется проспективная валидация. Рекомендации по применению аналогов соматостатина распространяются на пациентов с высокой опухолевой нагрузкой печени (с поражением >25% печени); они основаны на анализе соответствующей подгруппы в исследовании CLARINET [37]. Эффект на показатель общей выживаемости не может быть продемонстрирован в плацебо-контролируемых исследованиях с аналогами соматостатина, так как во время проведения открытой фазы исследования осуществлялся переход из группы плацебо в группу активного препарата АС, таким образом ожидается, что использование плацебо на первом этапе и АС далее окажет влияние на исходы для этих пациентов [40]. Вместе с тем, остаётся противоречивым вопрос о целесообразности начала терапии аналогами соматостатина на момент первоначальной постановки диагноза или после выявления спонтанного опухолевого роста, а также в случае прогрессирования заболевания. Достигнут консенсус, согласно которому терапию аналогами соматостатина следует начинать в случаях высокой опухолевой нагрузки в печени и большой распространённости опухолевых очагов, поскольку эти факторы коррелируют с худшим прогнозом. Другим фактором в пользу раннего начала терапии аналогами соматостатина является наличие первичного очага в поджелудочной железе, поскольку общая 5-летняя выживаемость на IV стадии заболевания не превышает 40–60% [41, 42]. Отсутствуют какие-либо данные в поддержку долгосрочного применения аналогов соматостатина у пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим во время такой терапии (вместе с тем, их применение может потребоваться для дальнейшего подавления функциональной активности опухоли).

Аналоги соматостатина также могут применяться для лечения НЭО других локализаций (например, прямокишечных или бронхиальных) при положительном

статусе рецепторов соматостатина (на основании визуализационных оценок или гистологического исследования), если подобные опухоли медленно прогрессируют, относятся к грейд G1 или G2, предпочтительно – с Ki-67 < 10%. Для уточнения роли аналогов соматостатина (ланреотида Аутожель и пасиреотида соответственно) при типичных и атипичных НЭО лёгких требуются проспективные клинические исследования, проводимые в настоящее время (www.clinicaltrials.gov).

Можно рассмотреть возможность применения аналогов соматостатина в лечении НЭО с отрицательным статусом по SSTR, если объём заболевания небольшой, и если предполагается возможность ложноотрицательного результата определения статуса по SSTR на основании визуализационной оценки. Может также принести пользу иммунная фиксация антителами к SSTR2 [43, 44].

Минимальное консенсусное заключение по системной терапии

Аналоги соматостатина, октреотид и ланреотид, эффективны для контроля имеющихся синдромов при функционально активных НЭО. При рефрактерном карциноидном синдроме или при недостаточном контроле имеющихся синдромов при НЭО поджелудочной железы можно рекомендовать повышение дозы аналога соматостатина. Можно рассмотреть вопрос о применении нового аналога соматостатина, пасиреотида, при рефрактерном карциноидном синдроме, если прочие возможности лечения, включая процедуры абляции, трансартериальную эмболизацию и применение интерферона- α , оказались неэффективными, и если участие в клиническом исследовании не представляется возможным. Телотриптата этипрат, пероральный ингибитор синтеза серотонина, в случае регистрации будет представлять собой принципиально новый подход к лечению рефрактерного карциноидного синдрома.

Аналоги соматостатина можно использовать с антипролиферативной целью при стабильном или прогрессирующем течении заболевания либо у пациентов с неизвестным поведением опухоли. Аналоги соматостатина рекомендованы в качестве терапии первой линии при НЭО средней кишки; кроме того, вопрос об их назначении можно рассматривать в качестве первой линии лечения НЭО поджелудочной железы (при значениях Ki-67 до 10%). Хотя антипролиферативная эффективность обоих имеющихся аналогов соматостатина считается характерной для всего данного класса препаратов, более высокий уровень доказательности получен по применению ланреотида Аутожель для лечения НЭО поджелудочной железы;

на основании проведенных ретроспективных исследований октреотид ЛАР зарегистрирован для контроля НЭО, имеющих происхождение из средней кишки, в то время как ланреотид Аутожель зарегистрирован для лечения НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Вопрос о применении аналогов соматостатина можно использовать для лечения НЭО низкой степени злокачественности других локализаций. Порогового уровня Ki-67 для решения вопроса о назначении аналогов соматостатина не установлено; предпочтительно использовать аналоги соматостатина при значениях Ki-67 \leq 10%.

Интерферон- α

Интерферон- α представляет собой вторую линию терапии НЭО с функциональной активностью. Рекомендовано добавлять интерферон- α к аналогам соматостатина для лечения функционально активных опухолей. Рекомендованная доза интерферона- α -2b составляет 3 раза по 3–5 миллионов единиц в неделю подкожно [28, 45]. У пациентов с плохой переносимостью стандартного режима в качестве альтернативы можно использовать пегилированный интерферон- α (в дозе 50–180 мкг в неделю подкожно) [46]. Интерферон- α обладает антипролиферативной активностью и можно рассматривать вопрос о его применении с антипролиферативной целью, если недоступны другие зарегистрированные препараты, в особенности для лечения НЭО, относящихся к средней кишке. Интерферон- α сравнивался с бевацизумабом в качестве антипролиферативной терапии в условиях крупного рандомизированного исследования, где участвовали 400 пациентов с карциноидными опухолями (в том числе с различными первичными локализациями), получавшие в качестве фоновой терапии октреотид ЛАР (исследование SWOG); по первичной конечной точке, которой являлась медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), различий между интерфероном- α и бевацизумабом выявлено не было [47]. Вместе с тем, в этом исследовании подтверждена антипролиферативная активность интерферона- α -2b при распространенных НЭО грейд G1/G2, а также при НЭО с прогрессирующим течением или с прочими неблагоприятными прогностическими факторами; в группе интерферона- α достигнута медиана ВБП в 15,4 месяца.

Минимальное консенсусное заявление

Интерферон- α – общепринятый и зарегистрированный вид терапии для контроля синдромов, в основном используемый в качестве второй линии терапии рефрактерного карциноидного синдрома или функционально активных НЭО поджелудочной железы, путём добавления к уже проводящейся

терапии. Интерферон можно применять для подавления опухолевого роста, а также, учитывая ограниченный выбор видов терапии для лечения НЭО средней кишки, с антипролиферативной целью (в меньшей степени – для лечения НЭО поджелудочной железы).

Новые таргетные препараты

Новые таргетные препараты (эверолимус и сунитиниб) зарегистрированы для лечения НЭО поджелудочной железы на основании результатов двух плацебо-контролируемых исследований, где они применялись по данному показанию у пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Медиана ВБП составила около 11 месяцев при применении каждого из этих препаратов, при этом ремиссия опухоли имела место у 5% и < 10% пациентов, получавших эверолимус и сунитиниб соответственно. При прогрессирующих НЭО поджелудочной железы грейд G1/G2 применение эверолимуса или сунитиниба рекомендовано вне зависимости от значений Ki-67 и опухолевой нагрузки печени. Стандартная доза эверолимуса составляет 10 мг/сут, а сунитиниба – 37,5 мг/сут для непрерывного приёма. При наличии нежелательных явлений может потребоваться снизить дозу эверолимуса до 5 мг/сут, а сунитиниба – до 25 мг/сут [48, 49]. Несмотря на отсутствие сравнительных данных по обоим препаратам, выбор таргетного препарата основан на анамнезе пациента, профиле побочных эффектов каждого из этих препаратов, а также на основании доступности соответствующей терапии.

Таргетные препараты, эверолимус и сунитиниб, представляют собой один из различных методов лечения НЭО поджелудочной железы; они могут использоваться в качестве терапии первой и второй линии по отношению к химиотерапии или после применения аналогов соматостатина (см. таблицу 1). Хотя таргетные препараты можно рассматривать в качестве предпочтительного варианта терапии первой линии при НЭО поджелудочной железы, существует консенсус, согласно которому таргетные препараты не следует широко применять в качестве терапии первой линии, учитывая потенциальную токсичность. На данный момент отсутствуют достоверные данные, которые могли бы точно определять последовательность применения различных режимов терапии НЭО поджелудочной железы. При выборе последовательности терапии необходимо принимать во внимание потенциальные проявления токсичности, о чём говорит ретроспективное многоцентровое исследование с участием 169 итальянских пациентов, где отмечалось выраженное нарастание токсичности при применении эверолимуса в популяции, ранее получавшей радионуклидную таргетную терапию и/

или химиотерапию [50]. В то же время, в ретроспективном исследовании меньшего размера, проведенном в Нидерландах с участием 24 пациентов, было установлено, что ранее проводившаяся радионуклидная таргетная терапия не оказывает влияния на безопасность применения эверолимуса [51]. В настоящее время проводится исследование SEQTOR, где изучается антипролиферативная эффективность эверолимуса, по сравнению со стрептозотоцином/5-фторурацилом (STZ/5-FU) при НЭО поджелудочной железы с прогрессирующим течением; дизайном этого исследования предусмотрен перекрест между терапевтическими группами при прогрессировании заболевания (www.clinicaltrials.gov).

Эверолимус можно рекомендовать для лечения распространенных НЭО, не связанных по происхождению с поджелудочной железой, в случае прогрессирования заболевания (например, при НЭО кишечного или легочного происхождения). Его же можно использовать в качестве второй или третьей линии терапии НЭО средней кишки после неэффективности аналогов соматостатина и/или интерферона- α или радионуклидной таргетной терапии. Эта рекомендация основана на результатах исследования RADIANT-4 [10], где была достигнута первичная конечная точка и установлено превосходство эверолимуса над плацебо по ВВП в лечении функционально неактивных НЭО кишечного или легочного происхождения; кроме того, эта рекомендация подтверждается результатами исследования RADIANT-2, где участвовали пациенты с распространенными НЭО на фоне карциноидного синдрома (где отмечена тенденция к схожим результатам) [52].

Определение оптимального места эверолимуса в последовательности лечения распространенных кишечных НЭО (между второй и третьей линиями) зависит также и от прочих факторов, включая доступность радионуклидной таргетной терапии. Важно индивидуально подходить к отбору пациентов. Обязательным условием достижения наилучших результатов радионуклидной таргетной терапии является интенсивная экспрессия SSTR, определяемая при визуальной оценке, в то время как выраженное поражение ткани печени и/или костей, наряду с снижением функции почек могут ограничивать её применение. В то же время применение эверолимуса может быть ограничено такими сопутствующими заболеваниями как, в частности, неконтролируемое течение сахарного диабета или болезни лёгких. Выбор лечения между назначением эверолимуса или радионуклидной таргетной терапии после неэффективности аналогов соматостатина должен основываться на всестороннем изучении анамнеза пациента,

патоморфологических данных и результатов визуализационных оценок.

В отсутствие каких-либо препаратов, зарегистрированных для лечения метастатических НЭО лёгких, эверолимус можно рекомендовать в качестве терапии первой линии при прогрессирующем течении заболевания. Вместе с тем, у пациентов с низкой пролиферативной активностью (G1, типичный карциноид) при интенсивной экспрессии SSTR, согласно данным визуализационных оценок, можно рассмотреть возможность применения аналогов соматостатина в качестве первой линии. Несмотря на отсутствие подробных клинических данных по применению аналогов соматостатина в лечении лёгочных НЭО, можно предполагать, что клиническое поведение типичных карциноидных опухолей (с числом митозов < 2 на 10 полей зрения при высоком увеличении; НЭО G1) схоже с НЭО G1 в других локализациях. В клинических исследованиях, продолжающихся в настоящее время и планируемых в будущем (LUNA; сравнение ланреотида и плацебо) будет дополнительно уточнена роль аналогов соматостатина при распространенных НЭО лёгких (www.clinicaltrials.gov).

Объём данных, которые позволяли бы рекомендовать применение других таргетных препаратов, включая бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб или акситиниб, для лечения НЭО поджелудочной железы или других локализаций, на данный момент недостаточен. Эти препараты, наряду с сунитинибом в лечении НЭО средней кишки (исследование SUNLAND) в настоящее время изучаются в проспективных рандомизированных клинических исследованиях, однако их результаты на данный момент ещё не доступны, а их использование остаётся экспериментальным.

Стандартной практикой стало применение комбинации таргетных препаратов с аналогами соматостатина в лечении функционально активных НЭО. Задача комбинированной терапии эверолимусом и аналогами соматостатина может заключаться не только в подавлении опухолевого роста, но также в достижении лучшего контроля симптоматики, например, у пациентов с рецидивирующей гипогликемией, обусловленной метастатической инсулиномой. Несмотря на отсутствие проспективных исследований эверолимуса, где было бы продемонстрировано снижение выраженности гормонально обусловленных синдромов, раннее назначение эверолимуса может быть оправдано в качестве метода, позволяющего предотвратить госпитализацию и последствия гипогликемии, на основании опыта подобного применения у небольшого числа пациентов (см. рисунок 3).

Хотя нельзя исключить целесообразность комбинированной терапии таргетными препаратами

и аналогами соматостатина при функционально неактивных НЭО, учитывая экспрессию SSTR у большинства пациентов с НЭО, к настоящему времени отсутствуют убедительные данные, которые позволяли бы говорить о превосходстве комбинации таргетных препаратов с аналогами соматостатина над монотерапией либо эверолимусом, либо сунитинибом, с антипролиферативной целью. В исследовании, где сравнивалась терапия эверолимусом с комбинацией эверолимуса и пасиреотида – нового аналога соматостатина с более широкой аффинностью к SSTR, с аналогами первого поколения в лечении прогрессирующих НЭО поджелудочной железы (COOPERATE-2), не удалось продемонстрировать превосходство комбинированной терапии по показателю ВВП [53]. Хотя нельзя исключить потенциальную пользу комбинированной терапии с другим аналогом соматостатина, в частности, ланреотидом или октреотидом, а в недавно проведенном открытом исследовании II фазы установлены благоприятные ответы (частота контроля заболевания составила > 90%) при применении эверолимуса в комбинации с октреотидом в качестве первой линии лечения НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [54], в отсутствие исследования, где сравнивалась бы комбинация таргетных препаратов с октреотидом или ланреотидом с монотерапией таргетными препаратами, не представляется возможным рекомендовать комбинированную терапию таргетных препаратов с аналогами соматостатина в качестве первой линии лечения. Кроме того, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать применение аналогов соматостатина в комбинации с таргетными препаратами и после прогрессирования заболевания.

Минимальное консенсусное заявление

Эверолимус и сунитиниб – одобренные для антипролиферативной терапии при прогрессирующих НЭО поджелудочной железы и представляющие собой один из возможных методов лечения, по предпочтительности выбора стоящие между аналогами соматостатина и системной химиотерапией. Их можно рассматривать в качестве терапии первой линии, если аналоги соматостатина не показаны, а системная химиотерапия не требуется с клинической точки зрения или её проведение не представляется возможным, либо при её плохой переносимости. Как правило, эверолимус или сунитиниб рекомендованы в лечении НЭО поджелудочной железы после неэффективности аналогов соматостатина или химиотерапии. При НЭО кишечника эверолимус можно использовать в качестве терапии второй линии после неэффективности аналогов соматостатина или

в качестве третьей линии терапии после неэффективности радионуклидной таргетной терапии; в то же время при прогрессирующем течении НЭО лёгких эверолимус рекомендован в качестве терапии первой линии, если аналог соматостатина не представляется возможным рассматривать в качестве терапии первой линии (например, при типичных карциноидах с медленным ростом и низкой экспрессией SSTR). Комбинированная терапия таргетными препаратами с аналогами соматостатина с антипролиферативной целью не рекомендована в лечении НЭО без функциональной активности. Антиангиогенные препараты, включая сунитиниб, не рекомендованы в лечении НЭО, не связанных с поджелудочной железой, вне рамок клинических исследований.

Системная химиотерапия

Системная химиотерапия показана при прогрессирующем течении или при крупных опухолевых очагах НЭО поджелудочной железы, а также при НЭО грейд G3. Термин «НЭО грейд G3» включает высоко- или среднедифференцированные опухоли с Ki-67 > 20%, не рассматриваемые в качестве отдельной категории согласно классификации ВОЗ от 2010 года, а также крупно- или мелкоклеточные опухоли с Ki-67 > 20% (нейроэндокринный рак грейд G3; подробно изложено в других источниках). Можно рассмотреть вопрос о проведении химиотерапии при НЭО других локализаций (лёгких, тимуса, желудка, ободочной или прямой кишки) при определённых обстоятельствах [например, при высоком значении Ki-67 (соответствующем верхней границе диапазона, характерного для G2), при быстром прогрессировании заболевания и/или после неэффективности других видов терапии, либо при отрицательных результатах визуализационных оценок на экспрессию SSTR].

Химиотерапия – один из возможных методов лечения НЭО поджелудочной железы, который может использоваться при опухолях грейд G1 или G2. Комбинации цитотоксической терапии включают: стрептозотоцин/5-фторурацил (представляющая собой общепринятый вариант терапии) и доксорубицин со стрептозотоцином в качестве альтернативного варианта; вместе с тем, применение доксорубицина ограничивается кумулятивной дозой в 500 мг/м² (учитывая риск кардиотоксичности). Возможные рекомендации включают режимы терапии согласно Moertel et al. (циклами раз в 6 недель) или Fjallskog et al. (циклами раз в 3 недели) [55–57]. Имеющиеся данные не дают оснований рекомендовать трёхкомпонентные режимы с цисплатином или заменять 5-фторурацил капецитабином [58–60]. Системную химиотерапию можно рассматривать у пациентов с высокой опухолевой

нагрузкой без предшествующего прогрессирования заболевания. Общепринятый пороговый уровень Ki-67, который можно было бы использовать для рекомендации химиотерапии, отсутствует. Химиотерапию можно проводить пациентам с НЭО поджелудочной железы при значениях Ki-67 5–20%. Прочие факторы, при которых химиотерапия предпочтительнее таргетных препаратов, включают: высокий объём опухолевых очагов, наличие симптоматики, быстрое прогрессирование опухоли в течение ≤ 6 –12 месяцев, а также возможную вероятность достижения ответа, который позволит провести оперативное вмешательство (неоадьювантная терапия).

Хотя замена стрептозотоцина/5-фторурацила комбинацией темозоломида/капецитабина приобретает всё большую популярность, данный подход не представляется возможным однозначно рекомендовать в качестве универсального, учитывая ограниченный объём данных по темозоломиду. Вместе с тем, терапию темозоломидом \pm капецитабином можно рассматривать в качестве альтернативного режима, в зависимости от доступности стрептозотоцина/5-фторурацила. Отмеченная в небольших проспективных и ретроспективных исследованиях частота объективных ответов, достигаемых при применении темозоломида в комбинации с антиангиогенными препаратами или капецитабином, составляла от 15% до 70% [61–63]. Польза применения темозоломида как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций с капецитабином или антиангиогенными препаратами, дополнительно изучается в проспективных клинических исследованиях (www.clinicaltrials.gov). В нескольких исследованиях установлена корреляция между статусом MGMT и ответом опухоли на алкилирующие препараты [64–66]; вместе с тем, определение экспрессии MGMT или статуса метилирования на данный момент не представляется возможным рекомендовать в качестве критерия принятия решений по выбору химиотерапии при НЭО, учитывая небольшой размер исследований и отсутствие проспективной валидации данных.

После неэффективности химиотерапии на основе стрептозотоцина при НЭО поджелудочной железы альтернативные варианты химиотерапии следующие: темозоломид \pm капецитабин и химиотерапия на основе оксалиплатина + 5-фторурацил или капецитабин. Остаётся неясным, какой из видов терапии при этом лучше; вместе с тем, ряд данных позволяет предполагать предпочтительность применения темозоломида \pm капецитабина при НЭО поджелудочной железы, на основании многообещающей частоты ответов при благоприятном профиле токсичности [62, 67, 68].

Системная химиотерапия не рекомендована при локализации НЭО вне поджелудочной железы, за исключением опухолей G2 (Ki-67 > 15%), опухолей с агрессивным биологическим поведением (прогрессирование по RECIST в течение 3–6 месяцев), либо опухолей с отрицательным статусом SSTR. В качестве альтернативного варианта можно рассмотреть возможность проведения метронормной химиотерапии с темозоломидом и/или капецитабином \pm аналогом соматостатина при НЭО G2 или при НЭО с отрицательным статусом SSTR, или капецитабина + бевацизумаба после неэффективности других видов терапии (в частности, локорегионарной терапии, интерферона- α или эверолимуса) [69–72]. Учитывая ограниченные возможности лечения бронхиальных карциноидных опухолей, одним из вариантов терапии является темозоломид, что основано на данных, полученных в небольших исследованиях [73, 74]. Требуется проспективная валидация, наряду с определением оптимальной последовательности смены терапии при бронхиальных НЭО, включая аналоги соматостатина, эверолимус и темозоломид. При нейроэндокринном раке грейд G3 стандартом является химиотерапия на основе цисплатина (например, цисплатин/этопозид), рекомендованная в качестве первой линии (см. руководства по низкодифференцированным опухолям). Цисплатин можно заменить карбоплатином, на основании данных исследования Nordic NEC [75]. Несмотря на высокую частоту объективной ремиссии (40–67%), медиана ВБП ограничена лишь 4–6 месяцами [76–78]. Возможные варианты системной терапии второй линии включают FOLFOX и FOLFIRI [79, 80], в то время как топотекан не обладает эффективностью в отношении нейроэндокринного рака грейд G3 [81]. Химиотерапию на основе темозоломида предпочтительно следует использовать в лечении НЭО G3 или нейроэндокринного рака желудочно-кишечного тракта с Ki-67 < 55% [67, 78]; в настоящее время проводятся проспективные исследования для оценки активности темозоломида по данному показанию. В клинических исследованиях изучаются таргетные препараты в комбинации с химиотерапией для лечения НЭО G3. Более подробные сведения по лечению НЭО G3, включая рекомендации по различным локализациям первичной опухоли, обобщены в недавно опубликованном подробном обзоре, посвящённом нейроэндокринному раку грейд G3, и изложены в отдельном консенсусном заключении [82, 83].

Минимальное консенсусное заключение

Химиотерапия на основе стрептозотоцина – один из методов лечения НЭО поджелудочной железы G1/G2, по предпочтительности выбора стоящий сразу

за аналогами соматостатина и новыми таргетными препаратами. Преимущественно её следует рекомендовать к применению у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой, с наличием соответствующей клинической симптоматики или без неё, и/или у пациентов со значимым прогрессированием опухоли в течение $\leq 6-12$ месяцев. Хотя объём данных по химиотерапии на основе темозоломида к настоящему времени остаётся ограниченным, ей можно заменить режим терапии стрептозотоцином/5-фторурацилом при невозможности его проведения в лечении НЭО поджелудочной железы; кроме того, вопрос о проведении подобной терапии можно рассматривать при НЭО G3 и при НЭО высокого риска в других первичных локализациях (например, при НЭО лёгких). При нейроэндокринном раке грейд G3 в качестве терапии первой линии рекомендована химиотерапия на основе препаратов платины.

Радионуклидная таргетная терапия

Радионуклидная таргетная терапия – один из возможных методов лечения прогрессирующих НЭО с положительным статусом по SSTR, если экспрессия SSTR носит гомогенный характер (при положительном статусе всех очагов). В целом, радионуклидную таргетную терапию следует проводить после неудачи медикаментозной терапии первой линии. Чаще всего в лечении НЭО используется радионуклидная терапия с аналогами соматостатина, мечеными ^{90}Y и/или ^{177}Lu , однако в последнее время всё чаще используются именно аналоги соматостатина с ^{177}Lu , из-за меньшей нефротоксичности. Минимальные требования к проведению радионуклидной таргетной терапии изложены в отдельном консенсусном руководстве [84]. Вплоть до недавнего времени отсутствовали результаты проспективных рандомизированных исследований. В регистрационном исследовании ^{177}Lu -DOTATATE при прогрессирующих НЭО средней кишки (NETTER-1) была достигнута первичная конечная точка в виде значимого увеличения интервала ВВП, по сравнению с октреотидом в высоких дозах (60 мг в месяц). На основании этого исследования, наряду со всей совокупностью данных проспективных и ретроспективных исследований за последние 15 лет, радионуклидную таргетную терапию можно рекомендовать в качестве второй линии терапии НЭО средней кишки после неэффективности аналогов соматостатина, если при этом имеются и другие обязательные условия, которые должны быть выполнены при проведении радионуклидной таргетной терапии [84–87], либо в качестве терапии третьей линии после неэффективности эверолимуса.

Учитывая наличие различных общепринятых

и зарегистрированных методов терапии НЭО поджелудочной железы, наряду с отсутствием проспективного исследования применения радионуклидной таргетной терапии по данному показанию, в целом, радионуклидную таргетную терапию (при возможности её выполнения) рекомендовано проводить при НЭО G1/G2 после неэффективности лекарственной терапии, включающей аналоги соматостатина, химиотерапию или новые таргетные препараты. Вместе с тем, необходимо учитывать потенциальную возможность увеличения токсичности, например, после ранее проводившейся химиотерапии или таргетной терапии, в связи с чем требуется тщательное наблюдение за пациентами; по этой причине у отдельных пациентов может оказаться целесообразным проводить радионуклидную таргетную терапию на более ранних этапах (см. таблицу 1).

Минимальное консенсусное заявление

Радионуклидная таргетная терапия рекомендована после неудачи лекарственной терапии. Данные проспективного исследования при НЭО средней кишки подтверждают роль этого метода в качестве возможного варианта второй линии лечения НЭО кишечника, если имеются все необходимые условия проведения радионуклидной таргетной терапии, в качестве альтернативы эверолимусу. Когда появляются данные проспективных рандомизированных исследований применения радионуклидной таргетной терапии при НЭО поджелудочной железы, требуется уточнить оптимальную последовательность применения различных видов терапии по этому показанию, включая таргетные препараты и/или химиотерапию.

Лечение НЭО при неизвестной локализации первичной опухоли

Примерно у 13% пациентов с диагнозом НЭО первичная локализация опухоли остаётся неизвестной. Чаще всего в подобных случаях опухоль локализуется в кишечнике или в лёгком. Для выявления первичной опухоли следует использовать дополнительные методы обследования. Они включают иммуногистохимические анализы факторов транскрипции (CDX-2, Islet-1, TTF-1) [88], ПЭТ/КТ (например, с ^{68}Ga -SR, ^{11}C -5-гидрокситриптофаном или ^{18}F -DOPA) [89, 90], наряду с эндоскопией верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и, в качестве одного из возможных вариантов, капсульную эндоскопию [91, 92]. Если локализация первичной опухоли остаётся неизвестной, решения по выбору терапии

в целом основываются на оценке степени злокачественности, функциональной активности, статуса SSTR, объема опухоли и опухолевой нагрузки печени.

В пересмотренных консенсусных руководствах по другим НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы содержится дополнительная информация [83, 93–97, данный выпуск].

Приложение

Все прочие участники Венской консенсусной конференции

Anlauf, M. (институт патологии и цитологии, клиника св. Винсента, г. Лимбург, Германия); Bartsch, D.K. (кафедра хирургии университета Philipps, г. Марбург, Германия); Baudin, E. (институт Gustave Roussy, г. Вильжюиф, Франция); Caplin, M. (отделение нейроэндокринных опухолей, Королевская бесплатная клиника, г. Лондон, Великобритания); Swikla, J.V. (отделение радиологии, факультет научно-медицинских исследований, университет Варминьско-Мазурского региона, г. Ольштын, Польша); De Herder, W.W. (кафедра внутренних болезней, медицинский центр Erasmus, г. Роттердам, Нидерланды); Delle Fave, G. (кафедра заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, клиника Sant'Andrea, г. Рим, Италия); Eriksson, B. (отделение эндокринной онкологии, университетская клиника, г. Уппсала, Швеция); Falconi, M. (хирургическое отделение клиники San Raffaele, университет биомедицинских исследований, г. Милан, Италия); Ferolla, P. (центр НЭО, региональная онкологическая сеть региона Умбрия, научно-исследовательский университет г. Перуджа, Италия); Ferone, D. (кафедра эндокринных и метаболических исследований, университет г. Генуя, Италия); Garcia-Carbonero, R. (отделение медицинской онкологии, университетская клиника им. 10 октября, г. Мадрид, Испания); Ito, T. (отделение заболеваний поджелудочной железы, университетская клиника Кюсю, г. Фукуока, Япония); Jensen, R.T. (отделение заболеваний пищеварительного тракта, национальный институт здоровья, г. Бетесда, штат Мэриленд, США); Kaltsas, G. (кафедра патофизиологии, подразделение эндокринологии, государственный афинский

университет, г. Афины, Греция); Kelestimur, F. (кафедра эндокринологии, медицинский факультет при университете Erciyes, г. Кайсери, Турция); Kos-Kudla, V. (кафедра эндокринологии, слезский медицинский университет, г. Катовице, Польша); Kwekkeboom, D. (кафедра внутренних болезней, отделение ядерной медицины, медицинский центр Erasmus, г. Роттердам, Нидерланды); Niederle, V. (кафедра хирургии, венский медицинский университет, г. Вена, Австрия); O'Connog, J. (отделение клинической онкологии, институт им. Александра Флеминга, г. Буэнос-Айрес, Аргентина); Pascher, A. (кафедра хирургии внутренних органов и трансплантологии, висцеральной хирургии, кампус клиники им. Вирхова, университетская клиника Шарите, г. Берлин, Германия); Perren, A. (институт патологии при бернском университете, г. Берн, Швейцария); Ramage, J.K. (кафедра гастроэнтерологии, траст хэмпширских клиник при NHS, г. Хэмпшир, Великобритания); Raymond, E. (отделение терапевтической онкологии северной университетской клиники Парижа, Val de Seine, г. Париж, Франция); Reed, N. (онкологический центр Beatson, многопрофильная клиника Gartnavel, г. Глазго, Великобритания); Rindi, G. (институт патологической анатомии, многопрофильная клиника A. Gemelli, католический университет св. Сердца, г. Рим, Италия); Ruzniewski, P. (кафедра гастроэнтерологии, клиника Beaujon, г. Клиши, Франция); Sedlackova, E. (кафедра онкологии, первый медицинский факультет и клиническая больница в г. Прага, Чешская Республика); Sorbye, H. (кафедра онкологии, университетская клиника Haukeland, г. Берген, Норвегия); Sundin, A. (кафедра радиологии, центр молекулярных визуализационных исследований, университетская клиника г. Уппсала, Швеция); Taal, B. (нидерландский онкологический центр, г. Лийнден, Нидерланды); Toumpanakis, S. (отделение нейроэндокринных опухолей, Королевская бесплатная клиника, г. Лондон, Великобритания); Weber, W. (отделение радиологии, онкологический центр памяти Sloan Kettering, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США); Wiedenmann, B. (отделение гепатологии и гастроэнтерологии, кампус клиники им. Вирхова, университетская клиника Шарите, г. Берлин, Германия); Zheng-Pei, Z. (кафедра эндокринологии, клиника при медицинском факультете пекинского университета, г. Пекин, Китай).

Литературные источники

- 1 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
- 2 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–918.
- 3 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1–18, vii.
- 4 Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau WY, Klersy C, Vilgrain V, Davidson B, Siegler M, Caplin M, Solcia E, Schilsky R; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases: Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15: e8–e21.
- 5 Van Loon K, Zhang L, Keiser J, Carrasco C, Glass K, Ramirez MT, Bobiak S, Nakakura EK, Venook AP, Shah MH, Bergsland EK: Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. *Endocr Connect* 2015; 4: 9–17.

- 6 Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Klöppel G, Sundin A, et al: ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 341–350.
- 7 O'Toole D, Rindi G, Plöckinger U, Wiedenmann B: ENETS consensus guidelines for the management of patients with rare metastases from digestive neuroendocrine tumors: rationale and working framework. Introduction. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 324–325.
- 8 Pavel M, Grossman A, Arnold R, Perren A, Kaltsas G, Steinmüller T, et al: ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 326–332.
- 9 Kianmanesh R, Ruzsniewski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape UF, Kulke M, et al: ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 333–340.
- 10 Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group: Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015; Epub ahead of print.
- 11 Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Mittra E, Hobday T, Hendifar A, Oberg K, Lopera Sierra M, Ruzsniewski P, Kwekkeboom D: 177-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: results of the phase III NETTER-1 trial. *Eur J Cancer* 2015; 51(suppl 3): S710.
- 12 Kulke MH, Hörsch D, Caplin M, Anthony L, Bergsland E, Oberg K, Welin S, Warner R, Lombard-Bohas C, Kunz P, Grande E, Valle J, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Wheeler D, Zambrowicz B, Sands A, Pavel M: Telotristat etiprate is effective in treating patients with carcinoid syndrome that is inadequately controlled by somatostatin analog therapy (the phase 3 TELESTAR clinical trial). *Eur J Cancer* 2015; 51(suppl 3): S728.
- 13 Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants: Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26: 1604–1620.
- 14 de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, Berdelou A, Leboulleux S, Elias D, Baudin E: GEP-NETS update: interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEPNETs. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R151–R166.
- 15 Fiore F, Del Prete M, Franco R, Marotta V, Ramundo V, Marciello F, Di Sarno A, Carratù AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A: Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014; 47: 177–182.
- 16 Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O, Hammel P, Ruzsniewski P: Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012; 96: 294–300.
- 17 Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, Sharma N, Sun S, O'Dorisio TM, Howe J, Button A, Zamba G, Halfdanarson TR: Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution. *Pancreas* 2014; 43: 219–225.
- 18 Benson AB 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, Cunningham J, Houghton B, Ross M, Memon K, Andrews J, Fleming CJ, Herman J, Nimeiri H, Lewandowski RJ, Salem R: Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3122–3130.
- 19 Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ: Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 541–548.
- 20 Yuan CH, Wang J, Xiu DR, Tao M, Ma ZL, Jiang B, Li ZF, Li L, Wang L, Wang H, Zhang TL: Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 244–249.
- 21 Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, Lang H, Musholt TJ: Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 349–358.
- 22 Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, Bhagat N, Kamel I, Geschwind JF, Pawlik TM: Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 123–134.
- 23 Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG: Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29–37.
- 24 Nobel YR, Goldberg DS: Variable use of model for end-stage liver disease exception points in patients with neuroendocrine tumors metastatic to the liver and its impact on patient outcomes. *Transplantation* 2015; 99: 2341–2346.
- 25 Chung H, Chapman WC: Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Adv Surg* 2014; 48: 235–252.
- 26 Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, Frilling A: Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 23–28.
- 27 Kvols LK: Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733: 464–470.
- 28 Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors – well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.
- 29 Ruzsniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, et al: Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 244–251.
- 30 Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH: Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist* 2014; 19: 930–936.
- 31 Al-Efraji K, Aljama MA, Kennecke HF: Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med* 2015; 4: 864–870.
- 32 Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, Mohideen P, de Herder WW, Arnold R, Hu K, Zhang Y, Hughes G, Anthony L, Wiedenmann B: Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 657–666. 33 Wolin E, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse M, Tomassetti P, et al: Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5075–5086.

- 34 Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, Freiman J, Frazier K, Jackson J, Yao JC, Kvols L, Lapuerta P, Zambrowicz B, Fleming D, Sands A: Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 705–714.
- 35 Pavel M, Hörsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, Banks P, Lapuerta P, Sands A, Zambrowicz B, Fleming D, Wiedenmann B: Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1511–1519.
- 36 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine mid-gut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
- 37 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224–233.
- 38 Martín-Richard M, Massuti B, Pineda E, Alonso V, Marmol M, Castellano D, Fonseca E, Galán A, Llanos M, Sala MA, Pericay C, Rivera F, Sastre J, Segura A, Quindós M, Maisonobe P; TTD (Tumores del Tracto Digestivo) Study Group: Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13: 427.
- 39 Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M: Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 137–143.
- 40 Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC: Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer* 2014; 120: 2039–2049.
- 41 Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al: TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 764–777.
- 42 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB: One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
- 43 Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sängler J, Prasad V, Kulkarni H, Haugvik SP, Hommann M, Baum RP: Molecular imaging with⁶⁸Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1659–1668.
- 44 Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G: Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461–475.
- 45 Oberg K: Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57(suppl 1):81–83.
- 46 Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T: Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 8–13.
- 47 Yao J, Guthrie K, Moran C, Strosberg J, Kulke M, Chan J, et al: SWOG S0518: phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl): abstr 4004.
- 48 Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–513.
- 49 Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523.
- 50 Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, de Braud F, Luppi G, Zatelli MC, et al: Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2014; 19: 966–974.
- 51 Kamp K, Gumz B, Feelders RA, Kwekkeboom DJ, Kaltsas G, Costa FP, de Herder WW: Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177) Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 825–831.
- 52 Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al; RADIANT-2 Study Group: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
- 53 Kulke MH, Ruszniewski P, Van Cutsem E, Valle J, De Herder W, Pavel M, Degtyarev E, Lam D, et al: A randomized open-label phase II study of everolimus alone or in combination with pasireotide LAR in advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): COOPERATE-2 Trial. 12th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, March 11–13, 2015, Barcelona, Spain.
- 54 Bajetta E, Catena L, Fazio N, Pusceddu S, Biondani P, Blanco G, et al: Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer* 2014; 120: 2457–2463.
- 55 Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762–4771.
- 56 Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–523.
- 57 Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, Vatn MH, Oberg KE, Eriksson BK: Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 53–58.
- 58 Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M: Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1253–1262.
- 59 Meyer T, Qian W, Caplin ME, Armstrong G, Lao-Sirieix SH, Hardy R, Valle JW, Talbot DC, Cunningham D, Reed N, Shaw A, Navalkisoor S, Luong TV, Corrie PG: Capecitabine and streptozocin ± cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2014; 50: 902–911.
- 60 Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, Papadopoulou A, Bell J, Kayani I, Toumpanakis C, Grillo F, Mayer A, Hochhauser D, Begent RH, Caplin ME, Meyer T: Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106–1112.
- 61 Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, Blaszkowsky L, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Zheng H, Fuchs CS, Kulke MH: Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2963–2968.
- 62 Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–275.

- 63 Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 401–406.
- 64 Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle JA, Molin Y, Lombard-Bohas C, Joly MO, Scoazec JY: O6Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer* 2015; 112: 523–531.
- 65 Schmitt AM, Pavel M, Rudolph T, Dawson H, Blank A, Komminoth P, Vassella E, Perren A: Prognostic and predictive roles of MGMT protein expression and promoter methylation in sporadic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 35–44.
- 66 Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS, Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Clark JW, Stuart K, Fuchs CS, Redston MS: O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 338–345.
- 67 Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K: Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 4617–4622.
- 68 Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, Moss RA, Schreiber S, Tsushima DA, Mowatt KB, Dinnen RD, Mao Y, Stevens PD, Schroppe B, Allendorf J, Lee JA, Sherman WH, Chabot JA: Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: the Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 663–670.
- 69 Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, Milanese E, Volante M, Castiglione F, Birocco N, Bombaci S, Perroni D, Ferretti B, Alabiso O, Ciuffreda L, Bertetto O, Papotti M, Dogliotti L: Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer* 2009; 9: 388.
- 70 Koumariou A, Kaltsas G, Kulke MH, Oberg K, Strosberg JR, Spada F, Galdy S, Barberis M, Fumagalli C, Berruti A, Fazio N: Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 274–288.
- 71 Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniwski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M: Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETS) tract (BETTER trial) – a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3107–3115.
- 72 Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D’Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L: Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014; 14: 184.
- 73 Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, Granberg D: Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 151–155.
- 74 Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986–2991.
- 75 Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslie E, Guren MG, Ohrling K, Birkemeyer E, Thiis-Evensen E, Biagini M, Gronbaek H, Soveri LM, Olsen IH, Federspiel B, Assmus J, Janson ET, Knigge U: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152–160.
- 76 Moertel CG, Kvols LK, O’Connell MJ, Rubin J: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–232.
- 77 Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC: Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814–2823.
- 78 Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O’Toole D, Walter T; other Knowledge Network members: Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 657–664.
- 79 Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A, Loriot Y, Duvallard P, Chougnet CN, Déandréis D, Schlumberger M, Borget I, Ducreux M, Baudin E: Post-firstline FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 289–298.
- 80 Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruzsniwski P: FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 751–757.
- 81 Olsen IH, Knigge U, Federspiel B, Hansen CP, Skov A, Kjaer A, Langer SW: Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *J Cancer* 2014; 5: 628–632.
- 82 Ilett E, Langer SW, Olsen I, Federspiel B, Kjaer A, Knigge U: Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: a comprehensive review. *Diagnostics* 2015; 5: 119–176.
- 83 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O’Toole D, Perren A; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103:186–194.
- 84 Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al: ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220–226.
- 85 Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, Mäcke HR, Rochlitz C, Müller-Brand J, Walter MA: Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–2423.
- 86 Bushnell DL Jr, O’Dorisio TM, O’Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA: 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652–1659.
- 87 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP: Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–2130.
- 88 Lin X, Saad RS, Luckasevic TM, Silverman JF, Liu Y: Diagnostic value of CDX-2 and TTF-1 expressions in separating metastatic neuroendocrine neoplasms of unknown origin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 407–414.

- 89 Nakamoto Y, Sano K, Ishimori T, Ueda M, Temma T, Saji H, Togashi K: Additional information gained by positron emission tomography with (68) Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2015; 29: 512–518.
- 90 Tan TH, Lee BN, Hassan SZ: Diagnostic value of (68) Ga-DOTATATE PET/CT in liver metastases of neuroendocrine tumours of unknown origin. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48: 212–215.
- 91 Frilling A, Smith G, Clift AK, Martin J: Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1038–1042.
- 92 Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, Nakakura EK: Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145: 276–280.
- 93 Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniwski P; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103:119–124.
- 94 Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103:125–138.
- 95 Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruzsniwski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103:139–143.
- 96 Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016; 103:144–152.
- 97 Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103:153–171.



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS



Content Ed Net

INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS