

Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии

Е. В. Евдокимова¹, Е. В. Артамонова^{1,2}, В. В. Делекторская¹, Г. Ю. Чемерис¹, Г. С. Емельянова³, С. Г. Багрова¹, А. А. Маркович¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Впервые подгруппа нейроэндокринных опухолей (НЭО) III степени злокачественности (G3) была выделена в 2017 году для опухолей поджелудочной железы. НЭО G3 – это группа новообразований, схожих по морфологическим признакам с НЭО низкой и средней степени злокачественности, но со скоростью пролиферации, превышающей пороговые значения для НЭО G1/2. В то же время НЭО G3 клинически и генотипически отличаются от подгруппы низкодифференцированных нейроэндокринных карцином (НЭК). В то время как для нейроэндокринных карцином характерны мутации генов TP53, DAXX/ATRX/MEN1, в НЭО G3 эти мутации отсутствуют. В НЭО G3, как правило, определяется экспрессия RB1 при отсутствии мутации TP53. Также НЭО G3 обладают более высокой лекарственной чувствительностью и индолентным течением заболевания. Так, в 2019 году подгруппа НЭО G3 была включена в патоморфологическую классификацию Всемирной организации здравоохранения опухолей желудочно-кишечного тракта с целью унификации данных и выработки единой стратегии подходов к лечению данной группы пациентов. Однако к настоящему моменту подгруппа НЭО G3 находится в так называемой серой зоне, так как тактика лекарственной терапии для данной группы опухолей до сих пор не определена.

Цели и задачи. Целью исследования является: 1) выработать оптимальную стратегию лекарственного лечения первой линии НЭО G3; 2) оценить эффективность и переносимость новой опции терапии НЭО препаратом Араноза; 3) определение рецепторного статуса НЭО G3 в сравнении со смежными группами НЭО G2 и крупноклеточными нейроэндокринными карциномами (КНЭК) 4) оценить эффективность других режимов химиотерапии и биотерапии аналогами соматостатина.

Материалы и методы. В исследование включено 153 пациента с НЭН различных локализаций. Методом иммуногистохимии больные были подразделены на группы: НЭО G3 (n = 53, медиана ki-67 36,4% [21,0–60,0%]), НЭО G2 (n = 50, медиана ki-67 15,7% [2,1–20,0%]), КНЭК (n = 47, медиана ki-67 69,0% [38,0–96,0%]). Пациентам НЭО G3 проводилась химиотерапия (ХТ) первой линии Аранозой (n = 19) в режиме XELOX (n = 8), TemCAP (n = 11) и платиносодержащими режимами (n = 10). Анализ базы данных проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. Из 153 пациентов НЭН в группу НЭО G3 вошли 53 (34,6%) пациента. Нами проведен проспективный анализ данной подгруппы пациентов. При оценке эффективности лечения получены следующие данные: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы составила 19,3 ± 5,9 месяца (95% ДИ: 7,7–30,8), в группе XELOX – 10,8 ± 3,6 месяца (3,7–17,8), в группе TemCAP – 14,8 ± 4,2 месяца (6,6–23,1), и в группе платиносодержащих комбинаций – 4,4 ± 1,9 месяца (0,6–8,2), результат статистически значим (p = 0,01). Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы составила 73,6%, частота объективных ответов (ЧОО) – 36,8%, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1% случаев. В группе XELOX ЧОО составила 62,5%, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0% случаев, ПЗ – в 25,0%. В группе TemCAP ЧКЗ составила 63,6%, ЧОО наблюдался в 9,1%, ПЗ – в 18,2% случаев. В группе платиносодержащих режимов стабилизация болезни наблюдалась в 40,0% случаев, ПЗ было отмечено в 50,0% случаев (p = 0,05).

Заключение. Согласно полученным данным, наиболее эффективными режимами первой линии с высокой медианой ВБП и ЧОО являются Араноза или режим TemCAP в комбинации с аналогами соматостатина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли, grade 3, нейроэндокринные неоплазии, высокодифференцированные, высокозлокачественные, НЭО G3, НЭН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment tactics of new NET G3 subgroup in first line of therapy

E. V. Evdokimova¹, E. V. Artamonova^{1,2}, V. V. Delectorskaya¹, G. Yu. Chemeris¹, G. S. Emelyanova³, S. G. Bagrova¹, A. A. Markovich¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Considering the fact that the group of neuroendocrine carcinomas (NECs) grade 3 is heterogenous, in the year of 2017 a new subgroup of well-differentiated neuroendocrine tumors grade 3 (NETs G3) was described. NETs G3 are tumors with more favorable prognosis and less sensitive to platinum-based chemotherapy regimens than NECs, they also have peculiar morphogenetical qualities: lower ki-67 index (mean 35.0%), higher somatostatin receptors expression, absence of DAXX/ATRX/MEN1 genes mutation, p53 expression in the absence of TP53 mutation. Nowadays treatment standard for NETs G3 subgroup is still remain unclear due to lack of prospective clinical trials. At the same time taking in note historical retrospective data, NETs G3 should be treated in line with NETs G1/G2 and only patients with higher ki-67 index can be treated as NECs with platinum-based chemotherapy. In our non-randomised phase II prospective trial, we assessed the efficacy of different chemotherapy regimens in combination with somatostatin analogues in new NETs G3 subgroup. 153 patients with IHC-confirmed neuroendocrine neoplasm diagnose were included: NETs G3 n = 53 mean ki-67 36.4% [21.0–60.0%], NETs G2 n = 50 mean ki-67 15.7% [2.1–20.0%], NECs n = 50 mean ki-67 69.0% [38.0–96.0%]). Patients from NETs G3 subgroup received 4 chemotherapy regimens: Aranose (n = 19), Aranose (arabinopiranosilomethyl nitrosocarbamide, ALK, – cytostatic drug with a chemical structure similar to Streptozotocin and Nitrosomethylurea, approved in Russian Federation for melanoma and well-differentiated neuroendocrine tumors treatment), XELOX (n = 8), TemCAP (n = 11), EP/EC (n = 10). mPFS in Aranose-subgroup was 19.3 ± 5.9 months (95% CI: 7.7–30.8), in XELOX – 10.8 ± 3.6 months (3.7–17.8), in TemCAP – 14.8 ± 4.2 months (6.6–23.1) and in platinum-based regimens – 4.4 ± 1.9 months (0.6–8.2) (p = 0.01). DCR in Aranose subgroup was 73.6% and ORR – 36.8%, PDR – 21.1%, in XELOX subgroup ORR was 62.5%, SDR was 50.0% and PDR – 25.0%, in TemCAP subgroup DCR was 63.6%, ORR – 9.1%, PDR – 18.2% and in platinum-based regimens SDR was 40.0%, PDR – 50.0% (p = 0.05).

KEY WORDS: neuroendocrine tumors, grade 3, neuroendocrine neoplasias, highly differentiated, high-grade, NET G3, NEN.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 1
Патоморфологическая классификация нейроэндокринных неоплазий ВОЗ 2019 года

Степень злокачественности НЭН (G)		Степень дифференцировки	Митотический индекс × 10 HPF	Индекс ki-67/%	Генетические характеристики
НЭО G1		Высокодифференцированные	< 2	< 3	Потеря экспрессии DAXX/ATRX
НЭО G2			2–20	3–20	
НЭО G3			> 20	> 20	
НЭК	Мелкоклеточный подтип	Низкодифференцированные	> 20	> 20	Потеря экспрессии Rb и аномальная экспрессия p53
	Крупноклеточный подтип				
Смешанные НЭ-неНЭ неоплазии (MiNEN)					

По итогам 2019 года в государственном раковом регистре Российской Федерации численность пациентов с нейроэндокринными неоплазиями (НЭН) составила 25 782 случая или 17,54 случая на 100 тысяч человек. За последние 10 лет контингент пациентов, состоящих на учете в онкологических диспансерах и имеющих подтвержденный диагноз «нейроэндокринная неоплазия», ежегодно увеличивался на 7,0%. Всего с 2010 по 2019 год этот показатель вырос на 83,9%.

НЭН могут быть представлены как высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (НЭО), так и нейроэндокринным карциномами (НЭК). Классификация НЭН за последние десятилетия претерпела ряд значимых изменений. Согласно классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2010 года, НЭО с пролиферативной активностью со значением ki-67 > 20% и митотическим индексом (МИ) > 20 × 10 HPF считались нейроэндокринными карциномами III степени злокачественности (Grade 3 NEC) [1]. Эта группа объединяла опухоли с относительно благоприятным прогнозом, более близким к G1 и G2, и опухоли с более агрессивным течением. Этот вопрос был впервые рассмотрен в классификации ВОЗ в 2017 году [2], и была выделена новая группа высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО G3).

В последней патоморфологической классификации ВОЗ 2019 года (табл. 1) группа НЭН желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразделяется на нейроэндокринные опухоли G1, G2, G3, нейроэндокринные карциномы (мелко- или крупноклеточного подтипов) и смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные неоплазии (Mixed Neuroendocrine-non-Neuroendocrine Neoplasms, MiNEN) [3].

Особое место в классификации НЭН занимают опухоли легких, в которых выделяют четыре основные категории: типичный карциноид (ТК), атипичный карциноид (АК), крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (КНЭК) и мелкоклеточная карцинома легкого (МКЛ) [4]. В последней классификации НЭН органов бронхопульмональной системы 2021 года изменений не произошло [5]. Учитывая данный факт, в нашем исследовании схемы лечения пациентов с АК легких и НЭО G3 ЖКТ не отличались.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей 2016 года (ENETS Consensus Guidelines January 5, 2016 [6]) при-

менение платиносодержащих режимов в первой линии нецелесообразно. Эти данные подтверждены в исследовании NORDIC NEC [7], где была показана статистически значимая разница в частоте ответов НЭО G3 (ki-67 < 55%) против НЭК (ki-67 > 55%), которая составляла 15% против 42% ($p < 0,001$). Кроме того, в группе НЭО G3 наблюдалась более высокая общая выживаемость по сравнению с группой НЭК (14 против 10 месяцев; $p < 0,050$ соответственно). Учитывая низкую эффективность платиносодержащих режимов, стратегия лечения НЭО G3, скорее, должна проводиться по аналогии с лечением НЭО G2.

По рекомендациям ENETS и ESMO, стрептозоцинсодержащие (СТЗ) режимы являются предпочтительными в лечении метастатических НЭО G3. Основываясь на данных предшествующих клинических исследований с учетом старой патоморфологической классификации и часто маленькой выборки пациентов НЭО G3, частота объективных ответов (ЧОО) при применении СТЗ-содержащих режимов составляет до 30,0%, частота контроля заболевания (ЧКЗ) – до 71,0% [8–11]. К сегодняшнему дню получены результаты крупного международного (Германия, Италия) ретроспективного анализа с включением 142 пациентов с НЭО G3 различных локализаций. 20 пациентов получали химиотерапию первой линии в режиме СТЗ/5-фторурацил, ЧОО составила 45,0%, ЧКЗ – 70,0%, частота прогрессирования заболевания (ЧПЗ) – 30,0% ($p = 0,0406$), медиана времени без прогрессирования (мВБП) составила 4,8 месяца (2,8–6,8 месяца; $p = 0,919$) [12].

Режим ТемCAP (темозоломид + капецитабин) также зарекомендовал себя в качестве режима первого выбора первой линии ХТ НЭО G3. По данным американского исследования [13], ЧОО у пациентов со значением ki-67 20–55% при применении режима ТемCAP составила 12%, ЧКЗ – 58%, мВБП – 7 месяцев (3–25 месяцев), медиана общей выживаемости (МОВ) – 33 месяца (14–46 месяцев). По данным другого крупного ретроспективного анализа пациентов НЭО G3 с применением режима ТемCAP, ЧОО составила 27,3%, ЧКЗ – 68,2%, ЧПЗ – 27,3% ($p = 0,028$), мВБП – 12,0 месяца (2,3–21,7 месяца, $p = 0,093$). По данным ретроспективного исследования [14], 6% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью, ЧОО составила 51,0% (41,0% у пациентов с НЭО поджелудочной железы; $p = 0,020$; $p = 0,040$).

Таблица 2
Характеристика статуса рецепторов
соматостатина в группе НЭО G3

Характеристики		Число пациентов (n = 53)	Процент
SSTR-статус	Негативный	7	17,5
	Позитивный	33	82,5
SSTR-2A-статус	Негативный	12	31,6
	Позитивный	26	68,4
SSTR-5-статус	Негативный	16	42,2
	Позитивный	22	57,8

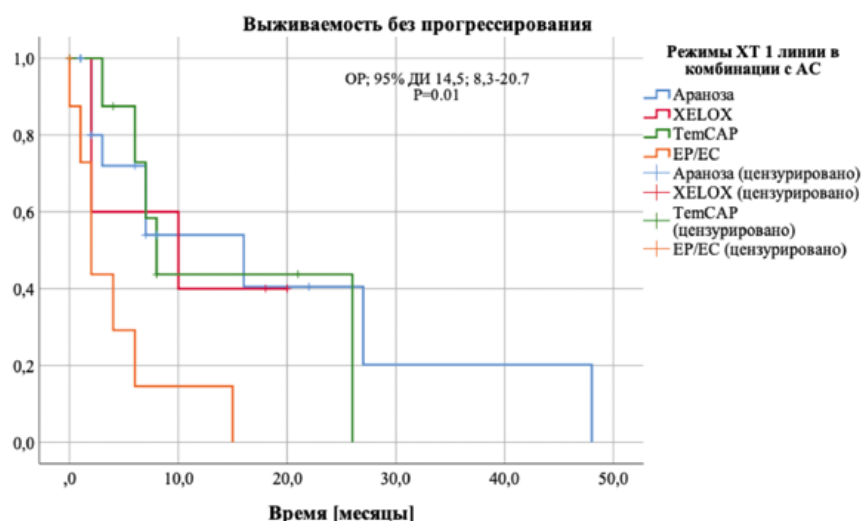


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима ХТ.

Говоря о таргетной терапии, важно упомянуть, что mTOR-ингибиторы и мультитирозинкиназные ингибиторы показали свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы в последующих линиях ХТ высокодифференцированных НЭО (RADIANT, RADIANT-2, RADIANT-3, RADIANT-4, NETTER-1, COMPETE и др.). Во французском исследовании [15] с включением пациентов с НЭН высокой степени злокачественности (по крайней мере 6 пациентов с НЭО G3) сунитиниб показал свою эффективность: 4 пациента достигли частичного ответа или стабилизации болезни. В исследовании на 15 пациентах НЭО G3 [16] при назначении эверолимуса удалось достигнуть стабилизации у 3 из 4 пациентов. В настоящее время их применение рекомендовано пациентам с прогрессированием заболевания на предыдущих линиях терапии НЭО G3.

Режимы FOLFOX/XELOX также могут быть эффективными в лечении НЭО G3, но, к сожалению, данные об их эффективности ограничены. Например, в международном ретроспективном исследовании [17] с участием 29 пациентов НЭО G3 ЖКТ, получавших ХТ первой линии в режиме XELOX ($n = 15$) или FOLFOX ($n = 14$) в комбинации с АС удалось достичь следующих результатов: мВБП составила 7,9 месяца (95 % ДИ: 6,2–11,4 месяца), мОВ – 44,8 месяца (95 % ДИ: 37,1–NA), ЧПЗ – 44,0 %.

Таким образом, СТЗ-содержащие режимы и режим TemCAP являются наиболее эффективными режимами первой линии химиотерапии распространенных НЭО G3. Однако препарат Стрептозотоцин не зарегистрирован в Российской Федерации. Его аналогом, зарегистрированным в РФ, является препарат ряда нитрозомочевин Араноза.

Определение статуса рецепторов соматостатина в опухоли и биотерапия аналогами соматостатина (АСС) являются важной опцией в лечении НЭН. По данным, полученным в ходе двух международных плацебо-контролируемых исследований (PROMID с применением Октреотида и CLARINET

с применением Ланреотида) [18, 19], АСС являются стандартом лечения нерезектабельных НЭО G1/2. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) с использованием радиоактивных изотопов (лютеций-177 или иттрий-90; DOTATOC Октреотид, DOTATE Октреотейт) доказала эффективность в исследовании III фазы NETTER-1: первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования, которая составила 20 месяцев (ОР: 0,21; 95 % ДИ: 0,12–0,33). Однако требуется дальнейшее исследование применения АСС в лечении новой подгруппы НЭО G3. По данным румынского исследования 2021 года, экспрессия рецепторов соматостатина (РСС) второго типа наблюдалась у 66,7 % пациентов НЭО G2 ($n = 18$) против 14,3 % у пациентов НЭО G3 ($n = 7$), экспрессия РСС пятого типа наблюдалась в 33,3 % НЭО G2 против 14,3 % НЭО G3 [20]. Согласно нашим данным, экспрессия РСС второго и (или) пятого типа выявлена в 64,1 % ($n = 34$) случаев НЭО G3: экспрессия РСС второго типа была выявлена в 45,3 % случаев, РСС пятого типа – в 39,6 % случаев (табл. 2). В группе НЭО G2 экспрессия РСС второго типа выявлена в 74,0 % ($n = 37$) случаев, экспрессия РСС пятого типа – в 45,0 % ($n = 22$). В группе КНЭР экспрессия РСС второго типа составила 30,0 % ($n = 15$), РСС пятого типа – 15,0 % ($n = 7$). Возможно, разница в полученных данных может быть связана с количеством пациентов в исследованных группах.

Нами проведен проспективный анализ пациентов НЭО G3, получавших химиотерапию первой линии (в комбинации с аналогами соматостатина) Аранозой ($n = 19$) по схеме XELOX ($n = 8$), по схеме TemCAP ($n = 11$) и платиносодержащими режимами ($n = 10$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Аранозы составила $19,3 \pm 5,9$ месяца (95 % ДИ: 7,7–30,8), в группе XELOX – $10,8 \pm 3,6$ месяца (3,7–17,8), в группе TemCAP – $14,8 \pm 4,2$ месяца (6,6–23,1) и в группе платиносодержащих комбинаций –

4,4 ± 1,9 месяца (0,6–8,2), результат статистически значим ($p = 0,01$), рисунок 1.

При сравнении групп пациентов НЭО G3 с положительным ($n = 28$) и отрицательным ($n = 7$) статусом рецепторов соматостатина было выявлено, что выживаемость без прогрессирования на первой линии ХТ + АС составила $9,0 \pm 3,0$ (3,2–14,8) и $16,5 \pm 5,5$ (5,8–27,2) месяца соответственно (рис. 2). Однако статистическая значимость ввиду малой выборки пациентов достигнута не была ($p = 0,70$), рисунок 2.

Частота контроля заболевания (ЧКЗ) в группе Аранозы составила 73,6 %, частота объективных ответов (ЧОО) – 36,8 %, прогрессирование заболевания (ПЗ) наблюдалось в 21,1 % случаев. В группе XELOX ЧОО составила 62,5 %, стабилизация болезни наблюдалась в 50,0 % случаев, ПЗ – в 25,0 %. В группе ТемСАР ЧКЗ составила 63,6 %, ЧОО наблюдался в 9,1 %, ПЗ – в 18,2 % случаев. В группе платиносодержащих режимов стабилизация болезни наблюдалась в 40,0 % случаев, ПЗ было отмечено в 50,0 % случаев ($p = 0,05$), таблица 3.

Частота любых нежелательных явлений (НЯ) в группе Аранозы составила 83,3 %, в группе XELOX – 97,3 %, в группе ТемСАР – 91,9 %, в группе платиносодержащих режимов – 98,4 %. При лечении Аранозой отмечалась нейтропения I–II степени (42,0 %), III–IV степени (17,6 %), явлений фебрильной нейтропении зарегистрировано не было; тромбоцитопения I–II степени (83,3 %), III–IV степени (38,5 %); анемия I–II степени (58,2 %), анемии III–IV степени

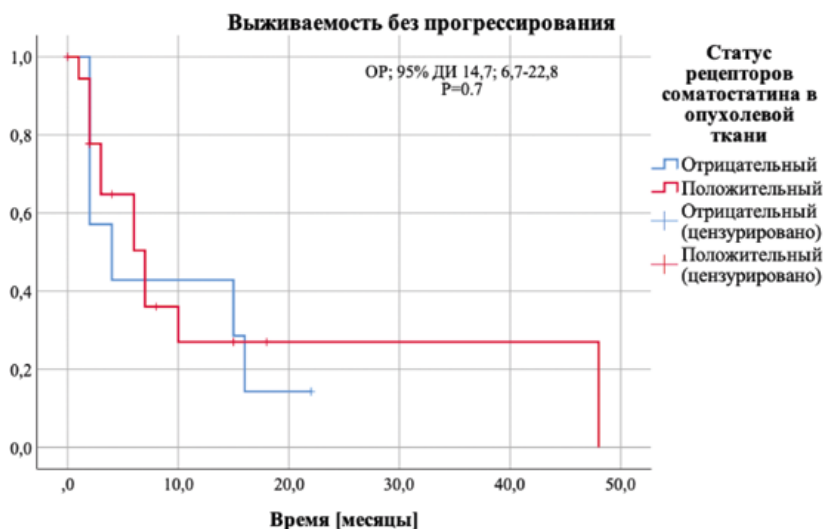


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования на первой линии ХТ + АС в зависимости от статуса рецепторов соматостатина.

зарегистрировано не было; тошнота и рвота (8,2 %); астения (19,4 %). В группе XELOX: нейтропения I–II степени (24,3 %), III–IV степени (9,3 %); тромбоцитопения I–II степени (35,6 %), III–IV степени (10,1 %); периферическая полинейропатия только I–II степени (83,4 %); тошнота и рвота (71,8 %); диарея (56,7 %); ладонно-подошвенный синдром (32,3 %); астения (61,3 %). В группе ТемСАР: нейтропения I–II степени (44,4 %), III–IV степени (13,2 %); тромбоцитопения I–II степени (11,8 %); анемия I–II степени (17,0 %); тошнота и рвота I–II степени (44,7 %); диарея I–II степени (10,1 %); ладонно-подошвенный синдром I–II степени (12,8 %); астения (25,2 %). В группе платиносодержащих режимов (EP/EC): нейтропения I–II степени (67,8 %), III–IV степени (24,4 %); анемия I–II степени (29,3 %), III–IV степени (8,1 %), тромбоцитопения I–II степени (24,6 %), III–IV степени (17,3 %); тошнота и рвота (84,2 %); астения (90,2 %). НЯ V степени не зарегистрировано.

В нашем исследовании мы впервые (в РФ и в мире) провели проспективный анализ новой подгруппы НЭО G3 и сравнили разные режимы химиотерапии в комбинации с аналогами соматостатина. В первой линии терапии может быть использован режим ТемСАР, однако он обладает большей токсичностью.

Впервые нами было показано, что наиболее эффективным и переносимым режимом первой линии терапии НЭО G3 является комбинация препарата Араноза с аналогами соматостатина.

НЭН относятся к орфанной группе опухолей, в результате чего наше исследование проводилось на небольшом количестве пациентов. Однако, учитывая важность данной проблемы, необходимо дальнейшее изучение химиотерапевтических режимов лечения этой группы больных.

Таблица 3
Эффективность режимов первой линии химиотерапии НЭО G3

	Араноза	Процент	XELOX	Процент	ТемСАР	Процент	EP/EC	Процент	p
ПО	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,05*
ЧО	7	36,8	1	12,5	1	9,1	0	0,0	
СЗ	7	36,8	4	50,0	6	54,5	4	40,0	
ПЗ	4	21,1	2	25,0	2	18,2	5	50,0	
NE	1	5,3	1	12,5	2	18,2	1	10,0	
ЧОО	7	36,8	1	12,5	1	9,1	0	0,0	
ЧКЗ	14	73,6	5	62,5	7	63,6	4	40,0	
ВБП, мес.	12,0		5,0		11,0		4,0		0,30

Список литературы / References

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
2. Lloyd RV, Osamura RY, Kloeppel G et al, eds. WHO classification of tumours of endocrine organs, vol. 10. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
3. Frizziero M., Chakraborty B., Nagy B., Lamarca A., Hubner R. A., Valle J. W., & McNamara M. G. (2020). Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (1), 273. DOI: 10.3390/jcm9010273.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2015.
5. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (10): 1599–1610.
6. Pavel M., O'Toole D., Costa F., Capdevila J., Gross D., ... Kianmanesh R. (2016). ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*, 103 (2), 172–185.
7. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W., Holt N., Osterlund P., ... Knigge U. (2012). Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology*, 24 (1), 152–160.
8. Coriat R., Walter T., Terris B., Couvelard A., & Ruszniewski P. (2016). Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *The Oncologist*, 21 (10), 1191–1199. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0476.
9. Shibuya H., Hijioka S., Sakamoto Y., Ito T., Ueda K., Komoto I., ... Okusaka T. (2018). Multi-center clinical evaluation of streptozocin-based chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Japan: focus on weekly regimens and monotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. DOI: 10.1007/s00280-018-3656-y.
10. Dilz L.-M., Denecke T., Steffen I. G., Prasad V., von Weikersthal L. F., Pape U.-F., ... Pavel M. (2015). Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *European Journal of Cancer*, 51 (10), 1253–1262.
11. Ono H., Kudo A., Akahoshi K., Ogura T., Ogawa K., Ban D., ... Tanabe M. (2019). Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.
12. Apostolidis L., DalBuono A., Merola E., Jann H., Jäger D., Wiedenmann B., Winkler E. C., Pavel M. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3). *Cancers* 2021, 13, 1936.
13. Thomas K., Voros B. A., Meadows-Taylor M., Smeltzer M. P., Griffin R., Boudreaux J. P., ... Ramirez R. A. (2020). Outcomes of Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs). *Cancers*, 12 (1), 206.
14. Chan D. L., Bergsland E. K., Chan J. A., Gadgil R., Halfdanarson T. R., Hornbacker K., Kelly V., Kunz P. L., McGarrath P. W., Raj N. P., Reidy D. L., Thawer A., Whitman J., Wu L., Becker C. and Singh S. (2021). Temozolomide in Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Retrospective Review. *The Oncol*.
15. Pellat A., Dreyer C., Couffignal C., Walter T., Lombard-Bohas C., Niccoli P., ... Raymond E. (2018). Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, 107 (1), 24–31.
16. Panzuto F., Rinivillo M., Spada F., Antonuzzo L., Ibrahim T., Campana D., ... Delle Fave G. (2017). Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas*, 46 (3), 302–305.
17. Lamberti G., Pusceddu S., Ibrahim T., Bongiovanni A., Berardi R., Tornai M., ... Campana D. (2020). 1169P First-line fluoropyrimidine and oxaliplatin chemotherapy in gastro-entero-pancreatic grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumours (NET G3). *Annals of Oncology*, 31, S776.
18. Rinke A., Müller H.-H., Schade-Brittinger C., Klose K.-J., Barth P., Wied M., ... Arnold R. (2009). Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report from the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (28), 4656–4663.
19. Effects of lanreotide autogel/depot (LAN) in pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): A subgroup analysis from the CLARINET study. Alexandria T., Phan, Martyn E., Caplin, Marianne E., Pavel, Jaroslaw B Cwikla, Markus Raderer, Eva Sedláčková, Guillaume Cadiot, Edward M. Wolin, Jaume Capdevila, Lucy Wall, Guido Rindi, Alison Langley, Edda Gomez-Panzani, Philippe B. Ruszniewski, and on behalf of the CLARINET Study Group *Journal of Clinical Oncology* 2015 33: 3 suppl, 233–233.
20. Oana Popa, Sorina Maria Taban, Stelian Pantea, Andrei Dorel Ploeanu, Robert Alexandru Barna, Marioara Cornianu, Anca-Ariana Pascu and Alis Liliana Carmen Demai. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Experimental and therapeutic medicine* 22: 1179, 2021.

Статья поступила / Received 12.11.21
Получена после рецензирования / Revised 19.11.21
Принята в печать / Accepted 26.11.21

Сведения об авторах

Евдокимова Екатерина Вадимовна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹.
E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Делекторская Вера Владимировна, д.м.н., зав. отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Чемерис Галина Юрьевна, к.б.н., с.н.с. отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0003-0019-3765

Емельянова Галина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры ФПДО³. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., н.с. отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹. ORCID: 0000-0002-5548-1724

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Евдокимова Е.В. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

Для цитирования: Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю., Емельянова Г.С., Багрова С.Г., Маркович А.А. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии. *Медицинский алфавит*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>

About authors

Evdokimova Ekaterina V., post-graduate student of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor at Oncology and Radiotherapy Dept², head of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Delektorskaya Vera V., DM Sci (habil.), head of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics Dept¹. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Chemeris Galina Y., PhD Bio Sci, senior researcher at Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics Dept¹. ORCID: 0000-0003-0019-3765

Emelyanova Galina S., PhD Med, associate professor at Oncology Dept of Faculty of Continuing Professional Education³. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Bagrova Svetlana G., PhD Med, researcher at Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 Dept¹. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Scientific Advisory Dept¹. ORCID: 0000-0002-5548-1724

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia;
³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Evdokimova Ekaterina V. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com

For citation: Evdokimova E. V., Artamonova E. V., Delektorskaya V. V., Chemeris G. Yu., Emelyanova G. S., Bagrova S. G., Markovich A. A. Treatment tactics of new NET G3 subgroup in first line of therapy. *Medical alphabet*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>

