

# Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований

3 ноября в г. Виннице в рамках межобластного съезда онкологов состоялась научно-практическая конференция «Современные подходы в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Гормонотерапия рака молочной железы – метод выбора или альтернатива». Конференция была посвящена актуальным вопросам хирургического и медикаментозного лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО), а также гормонотерапии рака молочной железы (РМЖ).



Хирург-онколог, старший научный сотрудник Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Николай Геннадиевич Зубарев, говоря о роли хирургического лечения нейроэндокринных опухолей

(НЭО) желудка и тонкого кишечника, отметил, что за последние 10 лет заболеваемость НЭО возросла. Такая картина, по мнению многих ученых, обусловлена улучшением диагностики этой патологии. По данным Национального онкологического регистра Украины, ежегодно выявляется примерно 150-160 пациентов с НЭО различных локализаций. В НИР за период 1987-2017 гг. было прооперировано 47 больных с НЭО желудка, медиана общей выживаемости которых составила 113 мес.

Н.Г. Зубарев подчеркнул, что хирургическое лечение – это единственный метод, который позволяет вылечить пациента с НЭО. Отсутствие признаков опухоли в месте резекции (R0) и отдаленных метастазов гарантирует 100% излечение. Важным аспектом является адекватный объем лимфодиссекции, а также удаление всех видимых первичных опухолей. При тщательном отборе пациентов возможно хирургическое лечение рецидивирующей НЭО, метастазов, первично нерезектабельной опухоли, которая регрессировала на фоне терапии.

При метастатической форме большую роль играют циторедуктивные операции, поскольку они позволяют предотвратить такие осложнения НЭО, как кровотечение или непроходимость. При метастатическом поражении печени возможно удаление метастазов в пределах здоровой паренхимы, в редких случаях допускаются большие объемы резекции (сегмента или доли). Стоит отметить, что перед проведением хирургического лечения пациентов с функционирующими НЭО с целью профилактики карциноидного криза следует парентерально вводить октреотид за сутки до операции и после ее проведения.

Подход к хирургическому лечению НЭО в первую очередь зависит от степени градации и дифференциации опухоли, а в меньшей степени от стадии согласно классификации TNM. Согласно классификации, НЭО желудка делятся на 3 типа и стандарты их лечения заключаются в следующем. При НЭО желудка I типа пациенты подлежат наблюдению, если опухоль <1 см высокой степени дифференциации с низкой степенью пролиферации. Эндоскопическое удаление проводится, если размер опухоли <20 мм и она не распространяется за пределы подслизистой оболочки. При размере опухоли >20 мм или мультифокальном росте с распространением на мышечную оболочку или наличии метастазов в лимфатических узлах выполняется полноценная резекция с лимфодиссекцией. При НЭО желудка II типа проводится резекция желудка, а в случае НЭО желудка III типа – гастрэктомия в комбинации с химиотерапией (ХТ).

При НЭО двенадцатиперстной кишки (ДПК) степень градации тоже имеет значение, но решающей является функциональность опухоли. При локальных нефункционирующих НЭО размером <20 мм проводится эндоскопическая или открытая резекция. В случае нефункционирующих НЭО со степенью дифференцировки G1 и G2 и высоким метастатическим потенциалом показана парциальная или расширенная

резекция. Пациентам с НЭО большого дуоденального сосочка (ампула ДПК) G1 размером 10-20 мм проводится эндоскопическая резекция и при необходимости лимфодиссекция. Если опухоль с низкой степенью градации прорастает в мышечный слой или серозную оболочку, сохранить целостность ДПК, не нарушив кровоснабжения, сложно, что оправдывает применение панкреатодуоденальной резекции.

Так, на I, II и даже III стадии НЭО тонкой кишки можно добиться излечения путем проведения резекции. Удовлетворительных отдаленных результатов можно достичь даже на IV стадии заболевания при наличии метастазов печени заболевания, если удается провести радикальную резекцию первичной опухоли, диссекцию лимфатических узлов вдоль верхней мезентеральной вены в комбинации с удалением метастазов. Паллиативная резекция позволяет избежать локальных осложнений (непроходимость, кровотечение) и улучшить прогноз пациента. Лапароскопические операции могут проводиться при всех видах НЭО, за исключением опухолей, локализованных в тонкой кишке вследствие мультифокального роста. Основным преимуществом таких вмешательств является меньшее количество осложнений.



Говоря о медикаментозной терапии пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева

отметила, что НЭО занимают 2-е место по частоте встречаемости среди всех опухолей ЖКТ и на момент постановки диагноза чаще всего представляют собой распространенный процесс. При постановке диагноза применяется комплексный подход, учитываются данные анамнеза, синдромы НЭО, биохимические маркеры (хромагрин А, синаптофизин), а также данные инструментальных методов исследования. Визуализация НЭО может производиться с использованием сцинтиграфии к рецепторам соматостатина, при этом чувствительность метода составляет 84%.

Лечение таких пациентов должно осуществляться в рамках мультидисциплинарной команды и включает использование хирургических методов лечения и медикаментозное воздействие на опухолевый процесс. У пациентов с НЭО без метастазов (30-40%) основным методом лечения является хирургический, пациенты с метастазами (60-70%) подлежат хирургической циторедукции, также проводится биотерапия при степени злокачественности G1, а при наличии симптомов гормональной активности и при G2, G3 применяются локальные методы воздействия, химио- и радионуклидная терапия.

При низкодифференцированных НЭО ХТ эффективна и включена в стандарты первой линии терапии. Высокодифференцированные НЭО слабо отвечают на ХТ, что объясняется высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости и низкой митотической активностью. При НЭО используется широкий спектр химиопрепаратов, схемы на основе препаратов платины являются стандартом лечения при генерализованных низкодифференцированных НЭО. Медиана выживаемости в этом случае составляет 15-19 мес.

Для НЭО характерна высокая экспрессия рецепторов соматостатина, которые являются мишенью в лечении НЭО с использованием синтетических аналогов соматостатина (АСС). Ингибирование клеточного цикла, модуляция иммунитета и индукция апоптоза являются ключевыми эффектами воздействия АСС, что в конечном итоге приводит к уменьшению пролиферации опухолевых клеток.

Так, первым исследованием, показавшим преимущество АСС, было исследование PROMID, в ходе которого обнаружилось, что октреотид ЛАР у пациентов без карциноидного синдрома увеличивает время до прогрессирования на 8,4 мес, при этом риск прогрессирования снижается на 66%. Наиболее благоприятный прогноз был у пациентов с поражением печени <10% и удаленной первичной опухолью. В то же время препарат эффективен независимо от функционального статуса опухоли.

Важную роль аналогов соматостатина в алгоритме лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО подтвердили результаты исследования CLARINET. Так, было установлено, что ланреотид (Соматулин Аутожел) при сравнении с плацебо, у пациентов с метастатическими нефункционирующими хорошо/умеренно дифференцированными НЭО значительно улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП). На момент анализа в группе ланреотида медиана ВБП не была достигнута, а группе плацебо составила 18 мес. Также было отмечено 53%-е снижение риска прогрессирования опухоли и смерти на фоне терапии ланреотидом. У пациентов с опухолями G1 и G2 при поражении ими печени и прогрессировании заболевания ланреотид оказывал антипролиферативное действие. Еще один препарат из этой группы – пасиреотид – в настоящее время проходит клинические исследования.

Показанием для назначения аналогов соматостатина являются распространенные формы НЭО происхождения из средней кишки. При метастазах низкодифференцированных опухолей аналоги соматостатина показаны только в случае наличия карциноидного синдрома. Широкое клиническое применение в Украине имеет терапия ланреотидом и октреотидом.

Биотерапия интерфероном ингибирует ангиогенез, стимулирует экспрессию соматостатиновых рецепторов, активизирует Т-клеточный иммунитет, наиболее эффективна она при высокодифференцированных формах НЭО. Противопухольный эффект сопоставим с аналогами соматостатина, симптоматический реализуется несколько позже.

Таргетная терапия эверолимусом (ингибитор mTOR) применяется в клинической практике для лечения метастатических высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы (ПЖ) на основании результатов исследования RADIANT-3. Ингибитор тирозинкиназы сунитиниб также одобрен в качестве антипролиферативной терапии хорошо дифференцированных НЭО ПЖ.

В лечении пациентов с метастатическими НЭО, которые не подлежат хирургической резекции и прогрессируют на фоне медикаментозной терапии, может быть использована пептидорецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ). Радиоактивный октреотид, связываясь с рецепторами соматостатина, внедряется в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект. Обязательным условием назначения ПРРТ является положительный рецепторный статус опухоли по данным сцинтиграфии с меченым октреотидом.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с НЭО зависит от использования современных методов терапии, а основные цели лечения включают удаление первичной опухоли, торможение опухолевого процесса и подавление гормональной секреции.



Ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская выступила с докладом «Эскалация показаний к овариальной

супрессии у больных РМЖ в пременопаузальном возрасте». В этом возрасте находятся около 30% пациенток с РМЖ. Следует отметить, что, невзирая на то что у этих пациенток прогноз изначально хуже, чем у больных менопаузального возраста, есть отдельные факторы, которые ассоциируются с улучшением у них показателей выживаемости. Одним из таких факторов является аменорея, возникающая на фоне проведения курсов ХТ по поводу РМЖ. Прогностическое значение аменореи было отмечено еще в 1990-х гг. На данный момент не только проводят ассоциацию между улучшением отдаленных показателей лечения и аменореей после ПХТ, но и включили медикаментозную овариальную супрессию в стандарты лечения пациенток с эстрогенпозитивным (ER+) РМЖ из группы среднего и высокого риска развития рецидива. Особое значение это приобрело у пациенток молодого возраста с ER+ РМЖ и метастазами в ≥4 лимфатических узлах. Таким пациентам, согласно рекомендациям Сент-Галленского консенсуса, рекомендовано назначать ингибиторы ароматазы в комбинации с аналогом ГнРГ для адьювантной эндокринотерапии РМЖ. Также эскалация длительности приема препаратов для эндокринотерапии до 10 лет демонстрирует лучшие отдаленные результаты и захватывает 2-й пик прогрессирования заболевания (6-7-й год) с момента постановки диагноза.

Согласно результатам исследования ATLAS, в котором оценивалось преимущество 10-летнего приема тамоксифена над 5-летним, длительность терапии тамоксифеном была прямо пропорциональна эффективности – риск рецидива РМЖ снизился на 12%, однако у больных старше 60 лет риск смерти от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы возрастал на 20%. Также следует отметить, что увеличение длительности приема тамоксифена ассоциировалось с возрастанием риска развития рака эндометрия на 1,5%. Это объясняется механизмом действия селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, к которым относится тамоксифен. Препараты этой группы обладают свойствами антагониста к ER ткани молочной железы и агониста к ER эндометрия. Таким образом, при блокировании одних рецепторов происходит стимуляция других и, соответственно, активируются пролиферативные процессы, которые приводят к гиперплазии.

Для лечения тамоксифен-ассоциированных гиперплазий эндометрия у менструирующих больных, получающих тамоксифен, независимо от группы риска развития рецидива целесообразно использовать аналоги ГнРГ на протяжении не менее 2 лет. Возможны также хирургические опции, а именно гистероскопическая абляция эндометрия или гистерэктомия. Следует отметить, что использование аналогов ГнРГ дает возможность сохранить репродуктивную функцию у пациенток этой группы, в то же время применение даже органосберегающих хирургических манипуляций приводит



## Международный день борьбы с нейроэндокринными опухолями

**Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа редких медленно прогрессирующих опухолей, образующихся из нейроэндокринных клеток и вырабатывающих биогенные амины. НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать либо не секретировать биологически активные вещества. По данным экспертных групп, в среднем в Украине ежегодно регистрируется 3 случая НЭО на 100 000 населения. На момент постановки диагноза у 50% пациентов диагностируется распространенная форма, из них у 27% уже есть отдаленные метастазы. 10 ноября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция, посвященная Международному дню борьбы с НЭО, организованная Ассоциацией онкологов Киева и Киевской области. Специалисты рассмотрели новейшие подходы к диагностике НЭО, проблемные вопросы медикаментозного и хирургического лечения, пути оптимизации ведения пациентов с НЭО.**



**Хирург-онколог Киевского городского клинического онкологического центра (КГКОЦ), доктор медицинских наук Дмитрий Сергеевич Осинский** напомнил, что НЭО – это группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, способных продуцировать регуляторные пептиды и амины, которые вызывают типичные гормональные синдромы. По данным за 2004 г., заболеваемость составляет 5,25 на 100 000 населения. Наиболее часто встречаются бронхопульмональные (25%) и НЭО ЖКТ (>60%).

В настоящее время НЭО классифицируют по локализации, степени дифференцировки, функциональности, биологическим особенностям и злокачественному потенциалу. Для определения степени злокачественности необходимо провести гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением пролиферативного индекса Ki-67. Индекс Ki-67 также является предиктивным показателем: опухоль с высоким индексом с большей вероятностью ответит на ХТ, а с низким – на гормонотерапию.

Специфическим проявлением функционирующих опухолей является карциноидный синдром, который чаще развивается у пациентов с метастазами в печени. Типичный карциноидный синдром обусловлен выбросом серотонина, тахикининов, калликрина, простагландинов. Вероятность метастазирования зависит от размера опухоли: 15% при размере опухоли <1 см, 95% – при ≥2 см.

Диагностика НЭО включает проведение гистологического исследования, ИГХ с определением индекса Ki-67, выявление специфических маркеров (серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, хромогранина А (ХгА), гастрина), а также инструментальные методы исследования.

ХгА – белок, выделяемый вместе с катехоламинами во время эндочитоза из симпатических нервных терминалей и хромаффинных клеток. Это ранний маркер карциноидных опухолей (чувствительность 89%), который позволяет получить информацию о прогнозе и осуществить мониторинг терапевтического ответа. Необходимо учитывать, что другие состояния могут вызывать увеличение содержания ХгА и приводить к ложноположительным результатам.

Топическая диагностика включает проведение УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфии с аналогами соматостатина, мечеными индием-111, и ангиографии.

Хирургическое вмешательство остается основным методом, который позволяет добиться полного излечения. Показания к операции, однако, нередко ограничиваются нерезектабельностью опухоли из-за ее значительных размеров, вовлечения жизненно важных органов или множественных метастазов.

Целью медикаментозного лечения НЭО является подавление гормональной секреции функционирующих активных опухолей, улучшение качества жизни, подавление роста опухоли и профилактика осложнений. Ранее считалось, что медикаментозное лечение с использованием синтетических АСС позволяет воздействовать на клинические проявления НЭО и карциноидного синдрома и в 30-50% стабилизировать рост новообразований. Однако в исследовании CLARINET было установлено, что именно ланреотид (Соматулин Аутожел) обладает противоопухолевой активностью и продлевает ВБП при лечении пациентов с метастатическими нефункционирующими хорошо/умеренно дифференцированными НЭО. В исследовании III фазы CLARINET проводилось сравнение ланреотида (1200 мг) с плацебо по ВБП при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО, пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали ланреотид либо плацебо каждые 28 дней. Результаты исследования показали

снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 53% на фоне терапии ланреотидом (M. Caplin et al., 2014). Таким образом, ланреотид обеспечивает эффективный контроль над симптомами, стабилизирует прогрессирование опухоли, улучшает качество жизни пациентов, а также эффективен у пациентов с непереносимостью октреотида. В клинических рекомендациях ESMO в 2012 г. синтетические АСС были включены в алгоритм лечения и на сегодняшний день применяются у таких пациентов наряду с ХТ.

Докладчик также отметил, что успех лечения пациентов с НЭО в первую очередь зависит от мультидисциплинарного подхода к выбору терапевтической тактики. Так, в постановке диагноза, а также выборе тактики лечения должны участвовать онколог, хирург, патоморфолог, врач лучевой диагностики, эндокринолог, врач ядерной медицины, гастроэнтеролог.



**Профессор кафедры онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Богдан Викторович Сорокин** посвятил свой доклад историческим аспектам изучения НЭО, а также специфичным для НЭО синдромам.

Он напомнил, что еще в 1831 г. Рене Ланнек впервые описал карциноидную

Продолжение на стр. 36.

к бесплодию. По рекомендациям Американской коллегии акушерства и гинекологии (ACOG), раздельное диагностическое выскабливание эндометрия целесообразно проводить при толщине линейного эндометрия >15 мм у женщин в менопаузе на фоне приема тамоксифена либо при толщине эндометрия >10 мм, но при наличии признаков кистозных изменений, неровности контура, инвазии в миометрий, или при сонографических признаках полипа эндометрия и толщине эндометрия <15 мм. Также выскабливания полости матки целесообразно проводить при наличии кровянистых выделений у женщин в менопаузе. Аменорея не всегда является синонимом менопаузы. Особенно это касается пациенток с аменореей после проведения курсов ПХТ. Практическому врачу необходимо помнить о неполной овариальной супрессии, возможной у пациенток в пременопаузе, у которых прекратились менструации на фоне проведения ПХТ и которые с целью эндокринотерапии получают тамоксифен. Неполная овариальная супрессия может привести к снижению эффективности лечения у больных РМЖ. На фоне селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов у пациенток с аменореей после ПХТ могут развиваться множественные перестиривающие кисты в яичниках, которые приводят к стойкому повышению эстрогенов в крови. Гиперэстрогемия может негативно влиять на отдаленные результаты лечения больных ER+ РМЖ. Что касается применения ингибиторов ароматазы, подавляющих экстрагенитальное образование эстрогенов, у пациенток с аменореей после ХТ без подтвержденной менопаузы, то эти препараты путем обратной связи обуславливают повышение синтеза гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), которые в свою очередь стимулируют фолликулогенез в яичниках. Это может привести к созреванию фолликулов, восстановлению овариального эстрогеногенеза и возобновлению менструальной функции у женщин в пременопаузальном периоде, у которых на фоне ХТ возникла аменорея с неполной овариальной супрессией. В то же время применение аналогов ГнРГ позволяет полностью подавлять овариальную функцию, что дает возможность избежать развития функциональных кист в яичниках, гиперстимуляции яичниковой ткани при применении ингибиторов ароматазы и выбрать необходимую группу препаратов для эндокринотерапии (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов или ингибиторы ароматазы) пациенткам, которые получают лечение по поводу РМЖ в репродуктивном возрасте. По результатам рандомизированных исследований SOFT и TEXT, у больных репродуктивного возраста из группы среднего и высокого риска развития рецидива использование ингибиторов ароматазы в сочетании с овариальной супрессией приводит к улучшению отдаленных результатов лечения. Также следует отметить, что только у 35-56% пациенток репродуктивного возраста, у которых наступила аменорея на фоне проведения ПХТ, овариальная функция полностью восстанавливается. Для больных, которых можно выделить в подгруппу «еще не рожали, но уже заболели РМЖ», вопрос деторождения и сохранения овариального резерва на фоне противоопухолевого лечения стоит чрезвычайно остро. Поэтому применение аналогов ГнРГ у больных, желающих сохранить репродуктивную функцию, до начала и во время химиотерапевтического лечения РМЖ, независимо от рецепторного статуса опухоли, позволяет снизить частоту яичниковой недостаточности на фоне ХТ, увеличить частоту восстановления менструальной функции и избежать ранней менопаузы у больных трижды отрицательным РМЖ. Также отмечается положительное влияние применения аналогов ГнРГ на фоне ХТ с целью предотвращения яичниковой недостаточности на отдаленные показатели лечения, что демонстрируют результаты, полученные в международном клиническом исследовании РОЕМ.

Подготовила Екатерина Марушко



### ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

**Соматулин Аутожел 120 мг** имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с метастатическим или метастазирующим типом заболевания<sup>1</sup>

**Соматулин Аутожел 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания<sup>2</sup>**

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ\***  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожел, 120 мг, инструкция и информация по применению. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г. (актуально). Інформація про ліки: Соматулін Аутожел, 120 мг. Система. Докладчик: «Відомості» (Київ). 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

\*значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственных средствах для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональных целях. Соматулин Аутожел 120 мг. Регистрационное удостоверение № ДУ/13422/01/01. Состав: действующее вещество – ланреотид; 1 пролонгируемая инъекционная форма (линейный вид) – лиофилизат (порошок); 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в преддверительно наполненной шприце. Для глубокого подкожного введения. Фармакофармакологическая группа. Группы: замедляющие рост. Код АТС: N01C B03. Клинические характеристики. Показания: Лечение соматостатином (или повышением уровня циркулирующего гормона роста (GH) и искусственного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказано оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение симптоматических, выходящих за пределы железы, гемочелюстных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-НЭО) 1-й степени дифференцировки и подмножества опухоли 2-й степени дифференцировки (индекс Ki-67 до 10%) с локальной локализацией в стадии вынужденной железы или с неясной локальной локализацией, при массивном локальном или системном метастазировании. Противопоказания: метастатическое или метастазирующее заболевание. Лечение клинически симптоматического карциноидного синдрома. Противопоказания: ГЭП-НЭО ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Место нахождения: Рязь, проспект Павлова, 50/а. Контактный телефон: +7 495 338 70 30 30 30 30. Более подробная информация о препарате Соматулин Аутожел, 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен-Фарма»  
Украина, 01004 г. Киев, ул. Пушанская, 36  
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipse.ua  
SOM-UA-000008