



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, тахикитинов, калликрейна, 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 хромоафинных 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, скинтиграфии 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. Carlin 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.

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 заболевания¹

Соматулин Аутожел® 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания²

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ³ АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожел®, 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г. (заказчик) – Институт МЗ Украины №614 от 21.03.2015 г.
2. Carlin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.
* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в лечебных учреждениях: Соматулин Аутожел®, 120 мг. Регистрационное удостоверение № 13432/01/01. Состав: действующее вещество – ланреотид; 1 пролонгирующая инъекционная форма (инъекция в виде микрокапсул) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная, лецитин, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предельно насыщенном спирте. Для глубокого подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны. Замедляющие рост. Код АТС: H01C B03. Клинические характеристики. Показания: Лечение соматостатином (или аналогами) уровня циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства (или радиотерапии, или в случае, если противопоказано оперативное вмешательство) или радиотерапии. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-НЭО) 1-й степени дифференцировки и подмножества опухолей 2-й степени дифференцировки (метастазы Ki-67 до 10%) с метастатическим типом заболевания в стадии ремиссии, гиперандрогенной железы или нежелательной паренхиматозной локализации, при которых ланреотид участвует в терапии. Противопоказания: метастатическое заболевание или метастатическое состояние. Лечение клинических симптомов акромегалии. Противопоказания: ГЭП-НЭО. Фарма биотек (IPSEN PHARMA BIOTECHN). Место нахождения: Paris, France. Рег. удостоверение: S04010001. Фарма биотек (IPSEN PHARMA BIOTECHN). Большие детали информации о препарате Соматулин Аутожел®, 120 мг, приведены 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
SCM-UA-000008

ИПСЕН

Соматулин Аутожел®
ланреотид

Международный день борьбы с нейроэндокринными опухолями

Продолжение. Начало на стр. 35.

опухоль бронхов, а в 1867 г. Теодор Лангханс дал первое описание подслизистой опухоли тонкой кишки, богатой фиброзной стромой, у 50-летней женщины, умершей от туберкулеза. Энтерохромаффинные клетки диффузной эндокринной системы, которые представлены в ЖКТ в стенке кишечника, были открыты Николаем Кульчицким. В 1907 г. проф. Шигмунд Обердорфер ввел термин «карциноид» т.е. похожий на рак, описав множественные опухоли тонкого кишечника. Только в 1968 г. английский патолог и физиолог Энтони Пирс установил универсальный характер синтеза гормонов этими клетками, ввел понятие диффузной эндокринной системы, которая представлена в основном в бронхах и ЖКТ, и описал ее функциональные особенности (мощная паракринная функция, связанная с нервной системой, выделение паракринных гормонов и медиаторов нервной системы). Пирс ввел классический термин «APUD-система», а происходящие из нее опухоли назвал апудомами.

Открытие карциноидного синдрома относится к 1931 г., когда датский патолог A.J. Scholt связал находку при вскрытии — опухоль подвздошной кишки 1 см в диаметре — с наличием симптомокомплекса, включающего кашель, цианоз, телеангиэктазии, отеки нижних конечностей, стеноз бронхов, порок сердца и пневмонию. В 1957 г. Pernow и Waldenstrom определили связь между развитием карциноидного синдрома и высоким уровнем серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Карциноидный синдром характерен для функционирующих карциноидов (30%) и чаще развивается у пациентов с метастазами в печени — в 90% случаев. Как известно, основные симптомы включают приливы, диарею, симптомы кардиальной ишемии и правожелудочковой недостаточности (O. Rorstad, 2005).

Инсулинома — наиболее распространенная опухоль из группы НЭО поджелудочной железы (ПЖ), встречается 1 на 100000 населения, локализуется в головке ПЖ. Гипогликемический синдром обусловлен гиперсекрецией инсулина и протоинсулина. Диагностика данной патологии основана на клинике триады Уиппла: развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки; снижение концентрации сахара крови ниже 2,2 ммоль/л; быстрое купирование приступа гипогликемии пероральным приемом сахара или внутривенным введением глюкозы. W.J. Mayo в 1927 г. впервые выполнил операцию по удалению инсулиномы.

Синдром Золлингера — Эллисона развивается вследствие гиперпродукции гастрина при гастриномах. Это вторая по частоте встречаемости НЭО ПЖ. В 80% случаев такие опухоли локализируются в ДПК, в 15% — в головке ПЖ. У 93% больных наблюдается клиника язвенных поражений желудка и ДПК, в трети случаев язвы носят множественный характер и резистентны к противоязвенной терапии. Следует проводить эндоскопию с ультразвуковым исследованием, поскольку опухоль находится на границе мышечного и слизистого слоев.

Випома (синдром Вернера — Моррисона) характеризуется гиперсекрецией вазоактивного интестинального полипептида. Встречается достаточно редко, в 70% случаев локализуется в ПЖ, в 10-20% — в надпочечниках, нервных ганглиях, тонкой кишке. Главным симптомом випомы является выраженная диарея, резистентная к лечению, вследствие которой быстро наступают обезвоживание, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоридрия и гипогликемия), судороги, тетанус, кардиальные изменения и смерть.

Глюкагонома в 80% случаев локализуется в хвосте, в 22% — в головке, в 14% — в теле ПЖ. При этой опухоли уровень глюкагона в 10 раз превышает норму, клинические симптомы включают некротическую мигрирующую эритему, ангулярный хейлит, гингивит, умеренный сахарный диабет, диарею разной степени выраженности, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и потерю массы тела.



Главный врач патоморфологической лаборатории CSD Health Care Алексей Александрович Селезнев посвятил свой доклад морфологической диагностике НЭО, отметив значительный прогресс в точности постановки

диагноза НЭО в последние годы благодаря широкому применению ИГХ.

Согласно современным классификациям, НЭО делятся на высокодифференцированные НЭО 1 и 2 степени злокачественности (синонимом НЭО G1 является типичный карциноид, синонимом НЭО G2 — атипичный карциноид) и нейроэндокринные карциномы (G3), которые по морфологии разделяют на мелко- и крупноклеточные. НЭО имеют классическую морфологию, отличную от аденокарцином, и характерные изменения в ядрах — хроматин в виде крупных гиперхромных глыбок. Атипичный карциноид может содержать очаги некроза. Клетки мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы легко травмируются при взятии биопсии, приобретая вытянутую форму и неоптимальную морфологию, что затрудняет диагностику. Крупноклеточные нейроэндокринные карциномы трудно диагностируются в связи со схожестью со многими недифференцированными опухолями.

Таким образом, ИГХ служит основным методом подтверждения нейроэндокринного дифференцирования клеток опухоли. Экспрессия цитокератина подтверждает эпителиальную природу опухоли, а нейроэндокринное дифференцирование определяется по экспрессии нейроэндокринных маркеров: ХгА, синаптофизина, CD56, CD57. Индекс пролиферативной активности Ki-67 является обязательным для правильного определения степени дифференцировки опухоли. Выявить источник метастатических опухолей возможно путем окрашивания органоспецифических маркеров.

На сегодняшний день существует проблема гипердиагностики НЭО, которая может быть связана с тем, что нейроэндокринные маркеры экспрессируются не только в НЭО, но и в обычных аденокарциномах. Вторая проблема — это технологические ошибки при выполнении ИГХ-исследований, поскольку многие лаборатории используют антитела к нейроэндокринным маркерам, которые имеют низкую чувствительность или низкую специфичность. Участие лабораторий в системах внешнего контроля качества является важным фактором для решения таких проблем. При наличии расхождений между данными морфологической диагностики опухоли и результатами ИГХ-исследования рекомендуется направлять пациентов на дополнительную консультацию.

По классификации ВОЗ 2015 г., НЭО легкого и тимуса разделяют на основании количества митозов на 2 мм². Так, при G1 количество митозов должно быть <2, при G2 — от 2 до 10, при G3 обычно обнаруживают >10 митозов. Маркер Ki-67 не используют для определения степени дифференцировки при НЭО легкого, однако указывают в заключении патолога. Для определения степени дифференцирования

НЭО ЖКТ и ПЖ используют и подсчет митозов, и определение индекса Ki-67. Опухоли G1 имеют <2 митозов и индекс Ki-67 ≤2%; опухоли G2 — от 2 до 20 митозов, Ki-67 — 2-20%; опухоли G3 — >20 митозов и Ki-67 — 21-50%.

За последние 5 лет стало возможным определение первичного очага НЭО, поскольку появились новые органоспецифические маркеры. Так, сильная экспрессия CDX2 указывает на первичную локализацию опухоли в кишечнике, транскрипционный фактор TTF-1 — в легком или щитовидной железе, Islet-1 — в ПЖ или прямой кишке. Использование других маркеров позволяет еще точнее локализовать источник опухоли.



Хирург-онколог, старший научный сотрудник НИР, кандидат медицинских наук Николай Геннадиевич Зубарев, говоря о роли хирургического

лечения пациентов с НЭО желудка, ДПК и тонкой кишки, отметил, что показатели заболеваемости НЭО ЖКТ существенно выросли в мире за последние годы. В какой-то мере рост заболеваемости обусловлен улучшением диагностики, что позволяет своевременно выявить НЭО и провести дифференциальную диагностику с иными новообразованиями ЖКТ. Эндоскопия — основной метод визуальной диагностики НЭО желудка и тонкой кишки. Такие опухоли, как правило, имеют небольшие размеры и могут имитировать полиповидные опухоли. Их особенность заключается в том, что они редко распространяются на слизистую оболочку. С помощью специальных красителей можно определить состояние слизистой оболочки органа, что важно при составлении тактики хирургического лечения.

Докладчик рассмотрел особенности ведения пациентов с НЭО, локализуемыми в желудке, тонкой кишке и ПЖ, подчеркнув, что хирургическое вмешательство является наиболее эффективным методом лечения и зависит от степени злокачественности опухоли. Малоинвазивная хирургия играет важную роль в лечении пациентов с НЭО и является эффективным органосохраняющим методом терапии с удовлетворительными отдаленными результатами.



Врач-онколог, научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева, говоря о действующих реко-

мендациях по медикаментозной терапии НЭО ЖКТ, подчеркнула, что современные методы лечения пациентов с НЭО достаточно эффективны. Цель лечения заключается в удалении первичной опухоли, торможении опухолевого процесса, подавлении гормональной активности. В настоящее время активно ведется работа по созданию наиболее эффективных алгоритмов лечения пациентов с НЭО; на конгрессе Ассоциации по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей (ENETS) в 2016 г. был анонсирован ряд консенсусных рекомендаций, представленных ниже.

Эффективными лекарственными средствами для контроля карциноидного синдрома являются синтетические АСС — октреотид и ланреотид. С антипролиферативной целью АСС могут быть

использованы для стабильного прогрессирующего заболевания без первично выявленного очага. В отношении таргетной терапии предложены следующие рекомендации. При прогрессирующих НЭО ПЖ после терапии синтетическими АСС и ХТ в качестве антипролиферативной терапии одобрены эверолимус и сунитиниб. В первой линии терапии они не применяются, за исключением случаев, когда терапия АСС противопоказана, а ПХТ не требуется. Эверолимус может быть использован в третьей линии после радионуклидной терапии. За исключением клинических исследований, сунитиниб не рекомендуется при иных локализациях НЭО.

В случае выраженного прогрессирования заболевания в течение 6-12 мес, особенно у пациентов с большим объемом поражения печени после терапии АСС и таргетными препаратами, рекомендован к применению стрептозоцин. При опухолях со степенью злокачественности G3 ХТ на основе препаратов платины рекомендована в первой линии терапии, данные по применению темозоломида недостаточны и требуют дальнейших исследований.

В заключение О.В. Пономарева отметила, что системная ХТ является методом выбора при низкодифференцированных НЭО, при высокодифференцированных НЭО могут применяться АСС, интерферон и таргетные препараты.



Заведующая отделением ПЭТ-КТ Центра ядерной медицины КГКОЦ Елена Геннадиевна Олейниченко представила доклад «Применение ядерной медицины в лечении и диагностике НЭО». Она отметила, что радионуклидная

визуализация НЭО для оценки локального прогресса, распространения и ответа на терапию выполняется при помощи сцинтиграфии, ОФЭКТ или ПЭТ, ПЭТ-КТ. При помощи сцинтиграфии пентетреотидом, меченым индием-111, или ПЭТ с радиофармпрепаратами, мечеными галием-68, часто идентифицируют дополнительные повреждения, не выявляемые при исследовании методом КТ.

В лечении первичных и метастатических НЭО печени, кишечника может использоваться ПРРТ, оказывающая выборочное влияние на ткани НЭО, клетки которых экспрессируют соматостатиновые рецепторы. Методика оказывает антипролиферативный эффект, способствует предотвращению карциноидных кризов. Основными препаратами для ПРРТ являются ⁹⁰Y и ¹⁷⁷Lu-меченая группа радиофармпрепаратов для рецепторов соматостатина. Результаты исследований показали, что даже при достаточно выраженном метастазировании на фоне ПРРТ ¹⁷⁷Lu медиана общей выживаемости достигает 36 мес, на сегодняшний день препарат уже получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов FDA (США).

Таким образом, НЭО представляют собой актуальную проблему ввиду позднего выявления заболевания. Основным методом исследования является ИГХ. Лучевые методы диагностики позволяют определить локализацию опухоли, но эффективны только в комплексном применении. В лечении НЭО используются хирургический метод, а также био-, химио- и таргетная терапия. В первой линии терапии синтетические АСС рекомендованы для пациентов с НЭО происхождения из средней кишки и ПЖ. Кроме того, АСС эффективны для контроля карциноидного синдрома.

Подготовила **Екатерина Марушко**