

# Современные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей

**26 мая в Киеве состоялся мастер-класс «Современные подходы в лечении нейроэндокринных опухолей». Специалисты рассмотрели новейшие подходы к диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО), проблемные вопросы медикаментозного и хирургического лечения, пути оптимизации ведения пациентов с НЭО. Вниманию участников был представлен «Карманный справочник для врачей в схемах и алгоритмах – нейроэндокринные опухоли: обзор современных клинических рекомендаций».**



**Директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник** рассказала об актуальности данной проблемы, отметив, что ежегодно диагностируется 5 случаев НЭО на 100 000 населения.

причем в США за последние 30 лет заболеваемость НЭО увеличилась на 500%. По данным Национального канцер-регистра Украины, за 2012-2016 гг. зарегистрировано 150-500 новых случаев заболевания, при этом гистологическая верификация отсутствует у 1/3 пациентов. При метастазировании преобладает цитологическая верификация, которая не позволяет выполнить иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Как известно, ключевым в диагностике является проведение ИГХ с определением экспрессии рецепторов соматостатина 2-го типа.

Медиана продолжительности жизни пациентов с метастатическими НЭО при лечении в специализированных центрах увеличивается в 3 раза (J.C. Yao et al., 2008). Организация и структура оказания медицинской помощи пациентам с НЭО в Европе развиваются через создание национальных сетей (RENATEN GETNE), включающих ряд академических учреждений и сообществ. Под их руководством осуществляется сбор образцов НЭО для междисциплинарных клинических исследований, формируются реестры пациентов, разрабатываются клинические руководства для диагностики и лечения НЭО, проводится обучение врачей. Путем определения центров передового опыта и перегруппировки их в сеть обеспечивается высокий уровень оказания медицинской помощи пациентам с НЭО.



**Научный сотрудник научно-исследовательского отделения лучевой диагностики НИР, кандидат медицинских наук Галина Васильевна Лаврик** рассказала о возможностях лучевых методов в диагностике НЭО. Она напомнила, что НЭО –

гетерогенная группа редких медленно прогрессирующих опухолей, образующихся из нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта и вырабатывающих биогенные амины. НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать либо не секретировать биологически активные вещества (функционирующие или нефункционирующие опухоли соответственно). До появления метастазов или карциноидного синдрома течение НЭО бессимптомно. Тенденция к улучшению прогноза при лечении больных с НЭО напрямую связана с совершенствованием методов диагностики.

Чтобы определить тактику лечения, необходимо провести гистологическое исследование, ИГХ с определением степени злокачественности по пролиферативному индексу Ki-67, выявить специфические маркеры (серотонин, 5-оксиндолуксусную кислоту, хромогранин А, гастрин и т.д.). При оценке истинной резистентности применяются лучевые методы диагностики (УЗИ, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография – МРТ, октреоскан). Экспрессия рецепторов соматостатина SSTR-5 в опухоли определяется путем ИГХ или скинтиграфии с меченым октреотидом.

Хромогранин А (ХГА) плазмы крови – ранний маркер карциноидных опухолей, секретируется в 90% случаев и позволяет получить информацию о прогнозе, осуществить мониторинг терапевтического ответа. Необходимо учитывать, что другие состояния могут вызывать увеличение содержания ХГА и приводить к ложноположительным результатам.

Клиническое обследование включает большой перечень лучевых методов диагностики, среди которых основными являются рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография (КТ), МРТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография. При размерах опухоли >2 см чувствительность различных методов топической диагностики является достаточно высокой (75-100%).



**Совместный доклад Андрея Валериевича Ашихмина и Александры Владимировны Ганича (отделение лучевой диагностики, НИР)** был посвящен использованию радиологических методик и методик ядерной медицины – МРТ, планарной

сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – при нейроэндокринных опухолях. Компьютерная томография и МРТ, как и раньше, являются методами визуализации 1-й линии при оценке НЭО. Радионуклидная визуализация НЭО для оценки локального прогресса, распространения и ответа на терапию выполняется при помощи планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ или ПЭТ. При помощи сцинтиграфии <sup>111</sup>In-меченым пентетротидом или ПЭТ с <sup>68</sup>Ga-мечеными аналогами соматостатина часто идентифицируют дополнительные повреждения, не выявляемые при исследовании методом КТ или МРТ. На сегодняшний день сцинтиграфия с <sup>111</sup>In-пентетротидом доступна для определения экспрессии рецепторов соматостатина и необходима при отборе пациентов для проведения радионуклидной терапии. Поскольку происхождение НЭО неоднородно, продуктивность меченых аналогов соматостатина в некоторых случаях ограничена. Возможно использование аналогов и метаболитов катехоламина и аналогов глюкозы. Радиофармпрепараты для ПЭТ (F18-фтордезоксиглюкоза, F18-флуоролеводопа, Ga68-меченая группа радиофармпрепаратов для рецепторов соматостатина) сегодня доступны к применению в диагностике и/или терапии НЭО.



Говоря о хирургическом лечении НЭО, **заведующий отделением малоинвазивной и эндоскопической хирургии и интервенционной радиологии НИР Андрей Владимирович Лукашенко** отметил, что НЭО обладают злокачественным потенциа-

лом и метастазируют преимущественно в печень. До 23% от всех НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют НЭО желудка. Важно провести ИГХ для типирования опухоли до начала лечения, поскольку при высокодифференцированных опухолях реально выполнение органосохраняющей операции.

Алгоритм лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и ENETS (2016). В зависимости от индекса Ki-67 НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ)

по степени их злокачественности (G) делятся на 3 основные группы.

G-NET I типа встречается в 70-80% случаев. Опухоль размером 1-2 см (медиана 5 мм) в 78% случаев полиповидной формы, и в 65% случаев имеет место множественное поражение, которое локализуется, как правило, в верхних 2/3 желудка. Риск метастазирования составляет 2-5%, чаще всего это высокодифференцированная опухоль, морфологически соответствующая G1. При опухолях >1 см обычно выполняется мукозальная/субмукозальная резекция, локальная экцизия, дистальная/проксимальная резекция, а в редких случаях – гастрэктомия. Перед операцией рекомендовано проводить эндоскопическое УЗИ, позволяющее установить глубину инвазии. В настоящее время возможно выполнение гибридных операций, то есть лапароскопических вмешательств с эндоскопическим сопровождением.

G-NET II типа встречается реже – у 5-6% пациентов, в 23% случаев является частью наследственного синдрома MEN1,2, сопровождается синдромом Золингера – Эллисона (2-4%) и выбросом гастрина, а также зачастую образованием множественных мелких очагов без атрофии мукозного слоя. Уровень гастрина повышен, pH снижен. Морфологически G1-G2, риск метастазирования может достигать 10-30%.

G-NEC III типа – нейроэндокринная карцинома. Встречается в 14-25% случаев, размер опухоли >2 см. У 2/3 пациентов поражается мышечный слой, у 50% – все слои. Поражение лимфатических узлов происходит в 20-50% случаев, а отдаленные метастазы характерны для 66% случаев.

Нейроэндокринные опухоли тонкой кишки характеризуются поражением терминальных отделов. Наличие мезентериальных метастазов большого размера и фиброзная ишемия части кишечника приводят к развитию острых клинических проявлений в виде тромбозов, перфораций и кишечной непроходимости. У 50% таких больных проводится urgentная операция по поводу непроходимости. Базовой стратегией является удаление основного очага и лимфодиссекция.

Кроме того, докладчик рассмотрел особенности ведения пациентов с НЭО, локализующимися в прямой кишке и ПЖ, а также больных, у которых после urgentной операции по поводу острого аппендицита при гистологическом исследовании обнаруживается НЭО.



**Заведующая отделением химиотерапии солидных опухолей НИР, доктор медицинских наук Любовь Андреевна Сивак** отметила, что тактика лечения зависит от степени злокачественности клеток, что в свою очередь обусловлено их мито-

тическим и пролиферативным потенциалом.

Специфическим проявлением функционирующих опухолей является карциноидный синдром, который чаще развивается у пациентов с метастазами в печени. Типичный карциноидный синдром наблюдается в 95% случаев и обусловлен выбросом серотонина, тахикининов, калликрейна, простагландинов. Для диагностики и дальнейшего наблюдения за пациентами определяют маркеры НЭО

Продолжение на стр. 30.

## ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожель 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>

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

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

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата.  
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

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

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности.  
**Соматулин Аутожель 120 мг.** Регистрационное свидетельство № UA/13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожель 120 мг. **Состав.** Действующее вещество: lanreotide. 1 предварительно наполненный шприц содержит ланретид (в виде ланретида ацетата) 60, 90 или 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. **Лекарственная форма.** Гаствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны, замедляющие рост. Код АТХ H01C B03. **Клинические характеристики. Показания:** Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NETS) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки, у взрослых пациентов при нерезектабельных метастатических или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. **Производитель:** ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH), Место нахождения: Parc d'activités du Plateau de Signes chemin départemental № 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «ИПСЕН Фарма»  
Украина, 01004, г. Киев, ул. Пушkinsкая, 36  
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipse.ua

IPSEN

Соматулин Аутожель  
ланретид



## Современные подходы к терапии нейроэндокринных опухолей

Продолжение. Начало на стр. 29.

и экспрессию рецепторов октреотида. Лечение должно быть направлено на ликвидацию карциноидного синдрома, а также эрадикацию опухоли. Тактика лечения зависит от типа НЭО, стадии TNM, степени дифференцировки, функциональной активности опухоли, степени поражения печени метастазами, общего состояния пациента и доступности терапевтических методов.

Особое значение в лечении НЭО приобретает мультидисциплинарный подход. Основным методом лечения является хирургический, также могут быть использованы био- и химиотерапия, таргетная и симптоматическая терапия.

Синтетические аналоги соматостатина (АСС) играют ключевую роль в лечении метастатических НЭО, их действие направлено на ликвидацию функциональных симптомов и уменьшение пролиферации опухолевых клеток. Большинство НЭО на своей поверхности экспрессируют рецепторы соматостатина. Ингибирование рецепторов соматостатина 2-го и 5-го типов приводит к уменьшению секреции биологически активных веществ, уменьшению пролиферации опухолевых клеток, индукции апоптоза. В настоящее время широко применяются синтетические аналоги соматостатина пролонгированного действия, обладающие высокой аффинностью к рецепторам 2-го и 5-го типа.

По результатам исследования PROMID, октреотид ЛАР увеличивает время до прогрессирования (14,4 против 6,0 мес) у пациентов без карциноидного синдрома, при этом риск прогрессирования снижается на 66%. Препарат эффективен у пациентов с гормонально активными и гормонально неактивными НЭО. Наиболее благоприятный прогноз имели пациенты с поражением печени <10% и удаленной первичной опухолью (A. Rinke et al., 2009).

В исследовании CLARINET установлено, что ланреотид (Соматулин Аутожель)

в дозировке 120 мг каждые 28 дней улучшает выживаемость без прогрессирования (ВБП) при лечении метастатических нефункционирующих хорошо/умеренно дифференцированных НЭО. В группе ланреотида 65% пациентов оставались живы и не демонстрировали прогрессию через 24 мес наблюдения. Медиана ВБП не была достигнута в группе ланреотида, тогда как в группе плацебо она составила 18 мес. Риск прогрессирования опухоли и смерти уменьшается на 53% на фоне терапии ланреотидом. Было доказано также антипролиферативное действие ланреотида для пациентов с опухолями G1 и G2, при поражении опухолью печени и прогрессировании заболевания, что подтвердило важную роль АСС в алгоритме лечения нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей (Calpin et al., 2014). Высокие дозы АСС обладают антипролиферативным эффектом.

Предпочтительно применение пролонгированных АСС. Октреотид показан при симптомах функциональных НЭО ЖКТ и ПЖ. Показанием для назначения пролонгированного ланреотида являются гастроэнтеропанкреатические НЭО 1 и 2 степени злокачественности у взрослых пациентов с местнораспространенным либо метастатическим типом заболевания. Возможны комбинации АСС с интерфероном, цитостатиками и таргетными препаратами.

Необходимость назначения АСС в качестве адъювантной терапии после резекции печени, радиочастотной абляции или артериальной химиоэмболизации метастазов нефункционирующих НЭО остается дискуссионной (E.A. Woldering et al., 2005). Если низкокодифференцированные НЭО дали метастазы, этот метод показан только при наличии карциноидного синдрома (Oberg et al., 2004).

Биотерапия интерфероном эффективна при высококодифференцированных формах НЭО. Поскольку интерферон обладает выраженной миелотоксичностью, он назначается после применения АСС (J.R. Strosberg et al., 2011).

Для НЭО характерна сниженная чувствительность к химиотерапии, что связано с низкой митотической активностью, высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости и антиапоптотического гена. Частота объективного ответа при использовании режимов на основе стрептозотоцина не превышает 39%, а продолжительность ремиссии – 9,3 мес. В последнее время для лечения панкреатических НЭО успешно применяют темозоломид в комбинации с талидомидом и капецитабином (J.R. Strosberg et al., 2011; M.H. Kulke et al., 2006).

Химиотерапия в лечении НЭО эффективна при низкокодифференцированных НЭО G3 и используется в первой линии терапии. При высококодифференцированных НЭО химиотерапия должна использоваться только в случае неэффективности других методов. Стандартом лечения являются схемы на основе препаратов платины (Hurning et al., 2011).

Пептид-рецепторная радионуклидная терапия применяется в лечении пациентов с метастатическими НЭО, не подлежащими хирургическому вмешательству, а также прогрессирующими на фоне медикаментозной терапии. Связываясь с рецепторами соматостатина, радиоактивный октреотид внедряется в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект.

В первой линии терапии АСС рекомендуются для пациентов с НЭО с происхождением из средней кишки и ПЖ (Ки-67 <10%), но для НЭО ПЖ ланреотид имеет более высокий уровень доказательности. Показаниями к применению октреотида являются НЭО с происхождением из средней кишки, а ланреотида – НЭО с происхождением из средней кишки и ПЖ. В случае G1-опухолей АСС могут быть назначены и при иных локализациях.

Эверолимус и сунитиниб одобрены как антипролиферативная терапия при прогрессирующих НЭО ПЖ после АСС и полихимиотерапии (ПХТ). Они показаны к применению в первой линии терапии, только если АСС не могут быть назначены, а ПХТ не требуется или не переносится пациентом. Эверолимус может быть также использован в третьей линии после радионуклидной терапии. Сунитиниб не рекомендуется при других локализациях НЭО (кроме ПЖ), за исключением клинических исследований.

Стрептозотоцин рекомендован после АСС и таргетных препаратов в случае выраженного прогрессирования заболевания в течение 6-12 мес, особенно с большим объемом поражения печени. Данные по применению темозоломида недостаточны. При G3-опухолях ПХТ на основе препаратов платины рекомендована в первой линии терапии (M. Pavel et al., 2016).

При высококодифференцированных НЭО применяются АСС, иммуноферментный анализ и таргетные препараты. Системная химиотерапия является методом выбора при низкокодифференцированных НЭО, а также может быть эффективной при распространенных НЭО ПЖ. При неэффективности медикаментозной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о пептид-рецепторной радионуклидной терапии при условии, что опухоль активно накапливает радиофармацевтические препараты.

На мастер-классе также были представлены клинические случаи, иллюстрирующие актуальные вопросы диагностики и лечения НЭО. В частности, рассматривались возможности использования двухэтапной резекции печени и ALPPS (INSITU-SPLIT) резекции печени у пациентов с условно-резектабельными метастазами НЭО и колоректальным раком и преимущества атипичной резекции при НЭО ПЖ.

Ввиду неспецифичности симптомов и поздней диагностики НЭО являются крайне актуальной проблемой. Методы лучевой диагностики эффективны только в комплексном применении, когда результаты одного метода дополняют результаты другого. Основным методом лечения является хирургический, используются био- и химиотерапия, таргетная и симптоматическая терапия. Согласно консенсусным рекомендациям по лечению НЭО ЖКТ и ПЖ, а также НЭО, образовавшихся из неизвестного первичного очага, октреотид и ланреотид являются эффективными препаратами для контроля карциноидного синдрома. В первой линии терапии АСС рекомендуются для пациентов с НЭО, происходящих из средней кишки и ПЖ.

Подготовила Екатерина Марушко



# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні номери

