

Современные возможности лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

9 ноября 2018 г. при поддержке фармацевтической компании IPSEN Pharma состоялась вторая научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с нейроэндокринными опухолями». В рамках мероприятия доклады представили эксперты в области онкологии, патоморфологии, ядерной медицины, химиотерапевты, хирурги. Участие в конференции специалистов из разных отраслей медицины позволило комплексно рассмотреть проблемы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО, neuroendocrine tumors).



Доклад «Нейроэндокринные опухоли пищеварительного канала — особенности диагностики и лечения» представил профессор кафедры онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук **Богдан Викторович Сорокин**.

— В процессе эмбриогенеза формируются экто- и энтодерма с последующим возникновением мезодермы. Из эктодермы образуется первичная кишечная трубка, затем дифференцируется эндокринный эпителий, из части которого формируются железы внутренней секреции. Другая часть его клеток является субстратом для образования диффузной эндокринной системы, которая расположена на всем протяжении пищеварительного канала и трахеобронхиального дерева. Она выполняет важную паракринную функцию, синтезируя разные гормоны, в том числе нейромедиаторы, синаптофизин, нейронспецифическую эноплазу (I.M. Modlin et al., 2005). Диффузная эндокринная система и становится субстратом для формирования НЭО пищеварительного тракта.

Актуальность проблемы НЭО объясняется быстрыми темпами роста распространенности заболевания, особенно опухолей тонкой кишки (0,2 на 100 тыс. населения до 1980-х гг. и 0,8-1,0 на 100 тыс. населения в 2000-х гг.; J.C. Yao et al., 2008). Реальная распространенность НЭО недооценена. Количество случаев НЭО в разных популяциях составляет от 7 случаев на 100 тыс. (O. Hauso et al., 2008; I.M. Modlin et al., 2007). Диагноз обычно устанавливается очень поздно: частота выявления НЭО при аутопсии выше, чем таковая верифицированных диагнозов при жизни пациентов (J.R. Strosberg et al., 2008).

НЭО — это гетерогенная группа злокачественных новообразований, происходящих из клеток эндокринной системы (в первую очередь диффузной) разной степени дифференциации. НЭО классифицируются по эмбриогенезу на 3 группы: опухоли из передней кишки (НЭО трахеи, бронхов, желудка, панкреатобилиарной зоны, двенадцатиперстной кишки), опухоли из средней кишки (НЭО тощей, подвздошной кишки, аппендикса, правой половины толстой кишки), опухоли из задней кишки (НЭО левой половины толстой кишки, прямой кишки; Williams et al., 1963). Опухоли разных локализаций отличаются по своему биологическому развитию. Например, НЭО из передней и средней кишки функционально активны, а НЭО задней кишки — функционально неактивны. Эта характеристика влияет на клиническое течение болезни. Для определения степени распространенности опухоли используют TNM-классификацию.

На основании индекса пролиферации опухоли (Ki-67) выделяют 3 типа НЭО: тип I (<2%), тип II (3-20%), тип III (>20%). Индекс Ki-67 определяет количество митозов в патологическом очаге.

К гастроэнтеропанкреатическим НЭО относятся интестинальные НЭО и НЭО поджелудочной железы, которые могут быть нефункционирующими и функционирующими (инсулинома, гастринома, випома, глюкагонома, соматостатинома). Во втором случае опухоли вызывают разные гормональные нарушения, от которых будет зависеть клиническая картина болезни.

Комплексный подход к установлению диагноза НЭО включает три этапа: 1-й этап — интерпретация жалоб и анамнеза, 2-й этап — определение биохимических маркеров при подозрении на НЭО, 3-й этап — визуализация опухоли.

Симптомы, возникающие при НЭО, неспецифичны. Для функционирующих карциноидов тонкой кишки характерен карциноидный синдром, который проявляется приливами, диареей, симптомами кардиальной ишемии и правожелудочковой недостаточности.



Одним из наиболее доступных для определения НЭО биохимических маркеров является хромогранин А (CgA) — прогормон, синтезируемый клетками многих НЭО. Этот маркер характеризуется высокой чувствительностью, но низкой специфичностью (повышенный уровень CgA наблюдается при нарушении функции почек и печени, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, воспалительных заболеваниях толстой кишки, хроническом атрофическом гастрите, после приема ингибиторов протонной помпы и др.). Плазменная концентрация CgA чаще повышается при НЭО I-II типа, при III типе CgA может находиться в пределах нормы. Этот показатель используется для диагностики НЭО, мониторинга эффективности лечения и определения прогноза. Для повышения достоверности лабораторной диагностики НЭО оценку уровня CgA следует проводить вместе с определением других биомаркеров.

Третьим этапом верификации диагноза НЭО является визуализация опухоли. Для этого можно использовать эндоскопические методы исследования (эзофагогастродуоденоскопию, капсульную

эндоскопию, двухбаллонную энтероскопию, колоноскопию). Двухбаллонная эндоскопия как дополнение капсульной эндоскопии дает возможность установить точную локализацию опухоли, выполнить биопсию, при необходимости — остановить кровотечение. Поэтому у пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует использовать этот метод исследования в случае его доступности.

Для визуализации НЭО также применяют ультразвуковое исследование (УЗИ). Из-за незначительных размеров большинства НЭО трансабдоминальное УЗИ характеризуется невысокой чувствительностью (40-60%), поэтому лучше использовать эндоскопическое УЗИ (чувствительность достигает 90%). Большое значение имеет интраоперационное УЗИ, которое дает возможность хирургу в ходе энуклеации опухоли четко визуализировать другие анатомические структуры (протоки, сосуды) и предотвратить их повреждение. Дополнение метода эндоскопической трансллюминацией повышает его точность до 95-100%.

Спиральная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют визуализировать первичную опухоль, метастатические поражения, кальцификаты и мезентериальный фиброз.

В 90% случаев клетки НЭО экспрессируют повышенное количество рецепторов к соматостатину. Сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов (CPC) эффективна для диагностики нефункционирующих НЭО, подтверждения диагноза после КТ или МРТ, определения локализации НЭО и ее метастазов, контроля эффективности лечения. Чувствительность CPC составляет 84%. Ложноположительные результаты сцинтиграфии фиксируют при болезни Крона, доброкачественных инсулиномах, малых размерах опухоли и метастазах с низкой экспрессией рецепторов к соматостатину.

Самой высокой диагностической чувствительностью сегодня характеризуется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Для выявления НЭО используются специфические метаболиты, меченные C11-гидрокси-L-триптофаном или F18-фтордезоксиглюкозой, или Ga68, или Cu64, что способствует повышению чувствительности метода до 100%.

При накоплении средства для CPC 3-4 степени назначают пептид-рецепторную радионуклидную терапию (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT), которая эффективна только в случае активной экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину.

Соматостатин — это гормон, оказывающий ингибирующее влияние на всю эндокринную систему человека. Этот эффект нашел применение в лечении НЭО, острого панкреатита, акромегалии и других заболеваний. Однако проблема в том, что природный соматостатин нестабилен:

в крови он распадается в течение нескольких минут. Сегодня синтезированы синтетические аналоги соматостатина, которые занимают свою нишу в лечении функционирующих НЭО.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2012 г., при всех функционирующих НЭО G1-2 (Ki-67 до 10%), кроме хирургического лечения, для симптоматической терапии применяют синтетические аналоги соматостатина.



Об особенностях патоморфологической диагностики НЭО ЖКТ и их стадирования рассказал врач-патоморфолог патоморфологической лаборатории CSD Health Care **Ярослав Александрович Домбровский**.

— В классификации нейроэндокринных новообразований принципиально важным моментом является разграничение двух заболеваний: нейроэндокринной карциномы (neuroendocrine carcinoma, NEC) и высокодифференцированных (G1, G2, G3) НЭО. В случае NEC применяют единый протокол патоморфологического порядка исследований и стадирования для эпителиальных, нейроэндокринных и смешанных карцином. НЭО диагностируют и стандартизируют по другим протоколам с учетом локализации первичной опухоли.

В случае НЭО используется эмбриологическая классификация, согласно которой первичная опухоль может развиваться из передней, средней или задней кишки. Эти новообразования отличаются по своему фенотипу, а также по стратегиям диагностики и лечения.

Определение степени дифференциации НЭО основано на установлении количества митозов на 1 мм² и Ki-67: НЭО G1 <2 митозов на 2 мм² и Ki-67 <3%; НЭО G2 — 2-20 митозов на 2 мм² и Ki-67 3-20%; НЭО G3 >20 митозов на 2 мм² и Ki-67 >20%. Подсчет митотических фигур проводится на 10 мм², результат разделяется на 5. Диагностика опухолей также предусматривает определение иммунобиохимических маркеров. Обычно при НЭО оценивают уровень хромогранина А, синаптофизина и серотонина.

НЭО желудка делятся на 3 типа. Тип I (70-80% всех НЭО желудка) характеризуется высокими показателями выживаемости. Опухоли преимущественно локализируются в теле желудка, ассоциируются с аутоиммунным атрофическим гастритом и сопровождаются атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка с кишечной метаплазией и гиперплазией ECL-клеток. Тип I НЭО желудка чаще встречается у женщин 50-60 лет.

Тип II — это редкий вариант НЭО желудка, который ассоциируется с MEN1-синдромом, синдромом Золлингера — Эллисона; метастазирование наблюдается в 10-30% случаев. Тип II с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Этот тип опухоли характеризуется гипергастринемией, гиперплазией ECL-клеток.

Тип III (10-15% от всех НЭО желудка) не вызывает изменений слизистой оболочки желудка и гипергастринемии, но характеризуется менее благоприятным прогнозом (50% опухолей метастазируют, 5-летняя выживаемость не превышает 50%).

Некоторые патоморфологи выделяют три последовательных стадии формирования НЭО: гиперплазия, дисплазия и неоплазия. На I стадии выявляют признаки гиперплазии (линейной или микроузловой) нейроэндокринных клеток. При дисплазии визуализируются слияния 5 микроузлов и более до 150 мкм в наибольшем размере. О неоплазии свидетельствует наличие узлов более 0,5 мм в диаметре или признаков инвазии независимо от размеров новообразования.

Для оптимизации диагностического процесса при НЭО важно учитывать все возможные данные: эндоскопическую картину, анамнез, результаты pH-метрии, иммуноферментного анализа (IgE к париетальным клеткам), уровень гастринемии.

При НЭО желудка по классификации TNM в категории «Т» используют следующие обозначения: pTx – первичная опухоль не может быть определена; pT0 – нет признаков первичной опухоли; pT1 – инвазия опухоли, размер которой составляет ≤1,0 см, в строю собственной пластинки или подслизистой основы; pT2 – инвазия опухоли в мышечный слой или размер опухоли >1,0 см; pT3 – инвазия опухоли в субсерозную соединительную ткань без перфорации опухолью висцеральной брюшины (в том числе ткань печеночно-желудочной и желудочно-ободочнокишечной связки); pT4 – инвазия опухоли в висцеральную брюшину или другие прилежащие структуры и органы. Категория «N» (обозначения pNx, pN0 и pN1) – без особенностей.

В классификации TNM в категории «M» обозначений «pMx» и «pM0» для НЭО не существует. Метастазы в лимфатических узлах, которые не являются регионарными, относятся к категории «M». При патоморфологическом стадировании возможно использование обозначения «сM» в случае отсутствия микроскопически подтвержденного отдаленного метастаза.

НЭО двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального сосочка представлены разными вариантами НЭО G1-G3, гастриномой, железистой дуоденальной НЭО (соматостатиномой), ганглиоцитарной параганглиомой, серотонинпродуцирующей НЭО. По мере прогрессирования количество гормонов, которое могут синтезировать функционирующие опухоли, может варьировать. От этого показателя зависит клиническое течение НЭО. Например, гастринома ассоциируется с синдромом Золлингера – Эллисона. Как правило, первичная опухоль имеет небольшой размер по сравнению с метастазами в регионарных лимфатических узлах.

Чаще всего НЭО локализируются в подвздошной кишке (67% всех НЭО). Эти опухоли в большинстве случаев диагностируются уже в момент появления отдаленных метастазов, поскольку локализация первичной опухоли создает существенные сложности для ее визуализации. По классификации TNM категории «Т» и «M» не отличаются от таковых при НЭО желудка. В категории «N» используют следующие обозначения: pNx – регионарные лимфатические узлы не могут быть определены; pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют; pN1 – метастазы менее чем в 12 регионарных лимфатических узлах; pN2 – большие мезентериальные конгломераты (>2,0 см) или метастазы более чем в 12 регионарных лимфатических узлах.

Большинство НЭО толстой кишки локализируются в прямой кишке (54%), реже – в слепой (20%), сигмовидной кишке (7,5%), ректосигмовидном отделе (5,5%) и восходящем отделе толстой кишки (5%). При НЭО прямой кишки 5-летняя выживаемость достигает 96%, НЭО слепой и ободочной кишки – 67%.

20% НЭО поджелудочной железы ассоциированы с клиническими синдромами вследствие продукции гормонов (наиболее часто продуцируются гастрин и инсулин). Половина функционирующих НЭО поджелудочной железы поражают хвостовую часть органа, за исключением гастрином, 63% которых локализируются в головке железы.

NEC – это низкодифференцированные неоплазии высокой степени злокачественности, состоящие из мелких, крупных

или промежуточных клеток, в некоторых случаях сходные с НЭО. NEC экспрессируют маркеры нейроэндокринной дифференциации с выраженной ядерной атипией, мультифокальными некрозами и высоким уровнем митотической активности (Ki-67 до 100%).

Смешанные нейроэндокринные карциномы (MANEC) – это опухоли, сочетающие выраженные признаки аденокарциномы и NEC, при этом каждый компонент должен занимать как минимум 30% площади опухоли. Порядок исследования NEC и MANEC, определение стадии по TNM, прогностические факторы и требования к патоморфологическому отчету такие же, как и в случаях карцином соответствующей локализации.



С докладом «Современная медикаментозная терапия нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» выступила **врач-онколог Татьяна Евгеньевна Тарасенко**.

– Приблизительно 75% всех НЭО локализируются в ЖКТ. В структуре распространенности онкологической патологии пищеварительного канала НЭО занимают второе место (J.C. Yao et al., 2008). Несмотря на высокую распространенность болезни среди населения,

Продолжение на стр. 42.

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 местно-распространенным либо метастазирующим типом заболевания¹



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

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

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г.; изменения внесены приказом МЗ Украины №614 от 21.09.2015 г.
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 ланреотид (в виде ланреотида ацетата) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны, замедляющие рост. Код ATC 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 местнораспространенных 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). Местонахождение. Parc d'activités du Plateau de Signes chemin departemental № 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен Фарма»
Украина, 04119 г. Киев, ул. Дегтяревская, 27-Т
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua

SOM-UA-000006

IPSEN
Innovation for patient care



Соматулин Аутожель
ланреотид

Современные возможности лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Продолжение. Начало на стр. 40.

благодаря современным медикаментозным методам лечения 10-летняя выживаемость при НЭО составляет 42,8% (Hallet et al., 2013).

Целью терапии при НЭО является не только эрадикация первичной опухоли и метастазов, но и симптоматическое лечение карциноидного синдрома, вызванного гиперпродукцией функционирующими опухолями некоторых гормонов.

При выборе лечения пациентов с НЭО учитывают тип опухоли (с определением Ki-67), стадию по TNM и степень дифференциации (G), функциональную активность опухоли, степень поражения печени метастазами, общее состояние больного по шкале ECOG, доступность разных методов медикаментозного лечения. Основой лечения пациентов с НЭО является мультидисциплинарный подход с привлечением онколога, гастроэнтеролога, хирурга, кардиолога, анестезиолога, патоморфолога, эндокринолога.

Лечебная стратегия при НЭО предусматривает точное определение локализации опухоли и степени ее дифференциации. В случае функционирующих опухолей G1-G2 золотым стандартом лечения является применение синтетических аналогов соматостатина (октреотида или ланреотида).

Большинство НЭО экспрессируют 5 типов рецепторов соматостатина (SSTR). Наиболее распространенным рецептором функционирующих НЭО является SSTR2. Применение синтетических аналогов соматостатина способствует ингибированию секреции гормонов и пролиферации НЭО, позволяет контролировать карциноидный синдром (B. Basu et al., 2010). Эффективность препаратов, которые содержат синтетические аналоги соматостатина, подтверждена результатами клинических исследований.

Для оценки эффективности применения препарата Соматулин Аутожель в дозе 120 мг при нефункционирующих энтеропанкреатических опухолях проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы CLARINET (Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in NET). В исследование были включены 204 пациента с НЭО всего ЖКТ, поджелудочной железы, анонимными НЭО. Время наблюдения составило 24 недели. В течение этого времени 65% пациентов, принимающих ланреотид, оставались живы без прогрессирования заболевания, в группе плацебо — 33% пациентов (M. Caplin et al., 2014).

При высокодифференцированных формах НЭО, когда использование других методов лечения невозможно или недоступно, показаны препараты интерферона. Эта терапия характеризуется высоким риском развития побочных эффектов (выраженный гриппоподобный синдром, депрессия, миелосупрессия) на фоне недостаточной эффективности, что ограничивает сферу применения препаратов данной группы.

При НЭО ЖКТ (карциноидах) G1-G2 химиотерапия неэффективна. Что касается добавления таргетной терапии к аналогам соматостатина, то в рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании III фазы RADIANT-4 (оценивали эффективность и безопасность применения эверолимуса

у пациентов с НЭО, которые прогрессировали на фоне предшествующей терапии аналогами соматостатина) было достигнуто увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 11 мес (в группе плацебо — 3,9 мес; J.C. Yao et al., 2016). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установлена эффективность сунитиниба при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы с прогрессированием опухоли в течение 12 мес: у пациентов из группы плацебо ВБП составила 5,5 мес, из группы сунитиниба — 11,4 мес (E. Raymond et al., 2011). В 2018 г. ESMO рассматривает сульфатиниб, ленватиниб и кабозантиниб как возможные и перспективные препараты для лечения НЭО G1-G2.

Чувствительность НЭО к химиотерапии зависит от степени ее дифференциации. Резистентность этих злокачественных новообразований к химиотерапии обусловлена рядом факторов: низкой митотической активностью, высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости и антиапоптозного гена. Поэтому при НЭО ЖКТ G3 показано применение узкого спектра химиопрепаратов: стрептозоцин в качестве монотерапии или в комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином + темозоломид, этопозид + цисплатин/карбоплатин.

Ограниченность исследований относительно иммунотерапевтического лечения НЭО связана с их низкой мутационной нагрузкой и гетерогенностью. В клиническом исследовании ответ опухоли на применение иммунотерапии не превышал 5%.

Таким образом, аналоги соматостатина рекомендуются как первая линия терапии для пациентов с НЭО, происходящих из средней кишки, поджелудочной железы (Ki-67 <10%). Высокий уровень доказательности при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы имеет применение ланреотида (Соматулин Аутожель). В случае НЭО G1 аналоги соматостатина можно назначать и при других локализациях опухоли.

Эверолимус и сунитиниб одобрены в качестве антипролиферативных средств при НЭО, прогрессирующих на фоне применения препаратов первой линии (аналогов соматостатина или химиотерапии). Эти препараты могут входить в терапию первой линии, если аналоги соматостатина не рассматриваются как препараты выбора, а химиотерапия не показана или не переносится. Эверолимус может быть использован в качестве третьей линии терапии после радионуклидного лечения. При нефункционирующих опухолях не рекомендуется использовать антипролиферативные препараты в сочетании с аналогами соматостатина. Сунитиниб применяют только при локализации опухоли в поджелудочной железе.

Системная химиотерапия является методом выбора при низкодифференцированных НЭО, а также может быть эффективна при распространенных формах НЭО поджелудочной железы. В случае неэффективности медикаментозной терапии целесообразно рассматривать возможность применения пептид-рецепторной радионуклидной терапии при условии активного накопления опухолью радионуклидного препарата.

У рамках научно-практической конференции эксперты обсудили также современные методы исследования НЭО

ЖКТ и поджелудочной железы, хирургические и лучевые методы лечения злокачественных опухолей.



Тему патоморфологического изучения НЭО продолжил кандидат медицинских наук Михаил Станиславович Кротевиц (Национальный институт рака). Спикер отметил, что классификация НЭО постоянно пересматривается, поскольку эти опухоли характеризуются вариабельным клиническим течением, и систематизировать разные формы болезни сложно. Но всем онкологам нужно воспринимать НЭО исключительно как злокачественные новообразования, независимо от их места в общепринятой классификации.

М.С. Кротевиц продемонстрировал гистологические изображения НЭО с определением иммуногистохимических маркеров (синаптофизина, хромотограна А, CD56 и Ki-67), а также представил клинические случаи НЭО разных локализаций. Докладчик подчеркнул, что существующие клинические и морфологические прогностические критерии полностью не могут охарактеризовать биологическое поведение опухолей. Поэтому вопрос разработки новых подходов к диагностике, лечению и прогнозированию остается открытым.



От группы авторов (С.И. Саволук, В.М. Лисенко, М.Ю. Крестянов, Д.С. Завертиленко, А.Ю. Глеголева) доклад «Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: место и целесообразность органосохраняющих операций» представил

заведующий кафедрой хирургии и сосудистой хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Сергей Иванович Саволук. Спикер отметил, что в практике хирурга НЭО встречаются достаточно редко. Но сложность морфологической и инструментальной диагностики опухоли, всевозможные варианты клинического течения повышают интерес экспертов к этой болезни. Согласно статистическим данным, НЭО поджелудочной железы составляют 1-2% всех новообразований в органе. Большинство из них — это нефункционирующие опухоли. За последние 20-30 лет частота заболеваемости возросла в несколько раз, что обосновано улучшением качества визуализационных методов диагностики. В рекомендациях Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENTS) отмечено, что хирургическое лечение, как и наблюдение, имеет место при бессимптомных спорадических НЭО поджелудочной железы ≤2 см. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN), при размере НЭО поджелудочной железы >1 см выполняют хирургическое вмешательство. При нефункционирующих НЭО поджелудочной железы малых размеров с поверхностным расположением, при условии, что опухоль находится на определенном расстоянии от панкреатических протоков, проводится операция энуклеации.



О PRRT рассказала заведующая отделением ПЭТ-КТ Центра ядерной медицины Киевского городского клинического онкологического центра Алена Геннадиевна Олійченко.

— PRRT — это метод лечения, который обеспечивает прицельную доставку к опухоли радиофармпрепаратов (пептид + радионуклид). Если раньше PRRT применялась в основном для лечения метастатических опухолей, то сегодня эта концепция изменилась, и показания к PRRT существенно расширились. Цель PRRT при НЭО — это выборочное влияние на опухолевую ткань, которая отличается высоким содержанием соматостатиновых рецепторов, достижение выраженного антипролиферативного эффекта. Применение PRRT предотвращает возникновение карциноидных кризов при наличии секретирующих нейроэндокринных карцином. PRRT используется как самостоятельно (паллиативное лечение), так и в сочетании с другими современными методиками (хирургическое лечение, артериальная эмболизация, методы абляции и др.). PRRT проводится в случаях когда хирургический подход не рассматривается как вариант лечения пациента с НЭО, а другие методы медикаментозной терапии не замедляют рост опухоли.



Клиническим исследованием НЭО ЖКТ и поджелудочной железы посвятил свой доклад медицинский директор фармацевтической компании IPSEN Pharma Александр Голубничий. Спикер отметил, что НЭО

могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки. Из 88,3% всех опухолей 60,9% локализуется в органах ЖКТ, а 27,4% — в легких (I.M. Modlin et al., 2007). Согласно данным Программы SEER, заболеваемость и распространенность НЭО за последние 30 лет увеличилась на 500%, что обусловлено улучшением диагностики и повышением внимания к заболеванию. Статистика свидетельствует, что появление препаратов — аналогов соматостатина привело к увеличению медианы ВБП с 18 мес (1973-1987 гг.) до 39 мес (1988-2007 гг.), улучшился контроль над карциноидным синдромом, а карциноидные кризы практически не наблюдались (J.C. Yao et al., 2008).

В клиническом исследовании CLARINET (Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in NET), в котором сравнивали влияние препарата Соматулин Аутожель в дозе 120 мг и плацебо на ВБП при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО, получены хорошие результаты. Применение Соматулин Аутожель в дозе 120 мг способствовало достоверному снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 53% в сравнении с плацебо (M. Caplin et al., 2014). Далее с целью изучения безопасности и дополнительной оценки эффективности применения ланреотида было проведено продолженное исследование — CLARINET OLE. Финальный анализ данных CLARINET OLE показал достоверное увеличение медианы ВБП при применении ланреотида по сравнению с первичным анализом — 38,5 мес (E. Wolin et al., 2017).

Подготовила Илона Цюпа