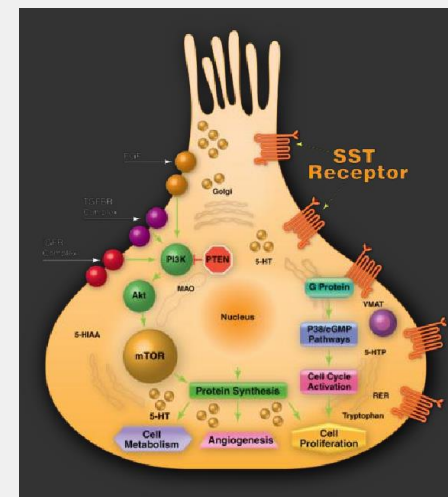


# Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы: диагностика и лечение

---

# Нейроэндокринные опухоли: общие представления<sup>1</sup>

- Нейроэндокринные опухоли (НЭО)– гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики
- Нейроэндокринные клетки, продуцирующие гастроинтестинальные регуляторные гормоны, рассеяны в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в эндокринных островках поджелудочной железы.



# Количество пациентов растет каждый год<sup>1</sup>

Количество пациентов растет каждый год в связи с улучшением качества диагностики (SEER)



Ежегодная встречаемость нейроэндокринных опухолей 1,09-5,25/100 000 (с 1973 по 2004 г.)  
база данных SEER

**Үао J.C. и соавт. в 2008 году было показано, что за последние 30 лет выявляемость НЭО существенно увеличилась. Темп роста заболеваемости НЭО превышает аналогичный показатель для всех злокачественных опухолей.**

**В соответствии с новой классификацией ВОЗ к НЭО в настоящее время относят опухоли из клеток энтодермального происхождения: островки Лангерганса поджелудочной железы, нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта и легких.**

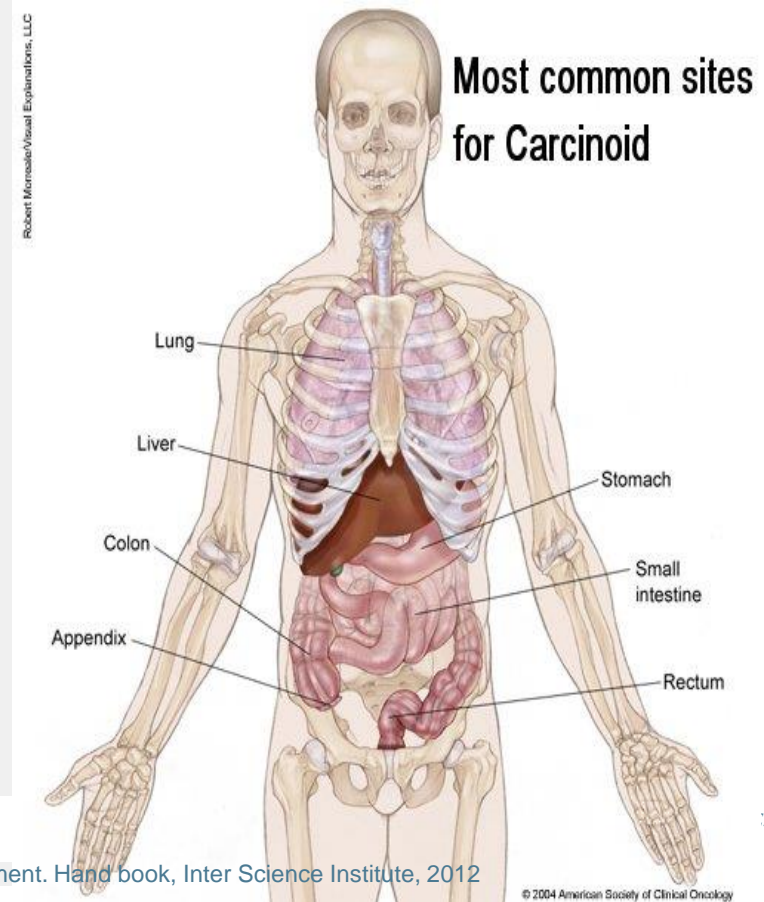
# Нейроэндокринные опухоли могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки<sup>1</sup>:

- органах пищеварительного тракта (60,9%)
- легких (27,4%)

в сумме 88,3%

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, I.M. et al., 2007)

- тимусе
  - молочной железе
  - щитовидной железе
  - почках
  - яичниках
  - простате
  - коже
- и других органах



# Классификация НЭО в зависимости от эмбрионального развития <sup>1</sup>

## НЭО передней кишки:

Легкие, бронхи, тимус, желудок, поджелудочная железа, верхняя часть ДПК

Отсутствие/ низкая секреторная активность

Часто - мутация МЭН-1 и изменения 11 хромосомы

## НЭО средней кишки:

Нижняя часть ДПК, тонкая и слепая, аппендикс, восходящая ободочная, проксимальные 2/3 поперечно-ободочной кишки

Часто -карциноидный синдром

## НЭО задней кишки:

Поперечно-ободочная, нисходящая ободочная, сигмовидная и прямая кишка  
часто-бессимптомные

В пределах подгрупп НЭО характеризуются различным течением, что связано с их гистогенезом и определяет тактику лечения

# Характеристика опухолей поджелудочной железы по злокачественности

Тип опухоли	злокачественность
гастринома	50-80%
глюкагонома	60%
випома	50%
соматостатинома	>90%
инсулинома	5-16



**В настоящее время концепция АПУД-системы признана несостоятельной. Аналогия между нейронами и эндокринными клетками сохранилась в термине нейроэндокринные опухоли**

**Стало известно, что АПУД-клетки не происходят из клеток нервного гребешка эмбриона**

# ГАСТЕРО-ЭНТЕРО- ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ (GER) ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Тип клеток	Основная локализация	Основные продуцируемые вещества
D	Желудок, тонкая кишка, поджелудочная железа	Соматостатин (SRIF)
D1	- -	Сосудоактивный кишечный пептид (VIP)
EC	Желудок, тонкая кишка, поджелудочная железа	Субстанция Р Серотонин (5 HT)
ECL	Желудок	Серотонин Гистамин Дофамин (?)

<b>G</b>	<b>Желудок</b>	<b>Гастрин Энкефалин Эндорфин</b>
<b>I</b>	<b>Тонкая кишка</b>	<b>Холецистокинин (ССК)</b>
<b>K</b>	<b>Тонкая кишка</b>	<b>Глюкозозависимый инсулинотропный пептид (GIP)</b>
<b>L-EG</b>	<b>Тонкая и толстая кишка</b>	<b>Глюкагоноподобный иммунореактивный пептид (GLI)</b>
<b>Mo</b>	<b>Тонкая кишка</b>	<b>Мотилин Серотонин</b>
<b>N</b>	<b>Тонкая кишка</b>	<b>Нейротензин</b>
<b>P</b>	<b>Желудок, тонкая кишка</b>	<b>Бомбезиноподобный (высвобождающий гастрин) пептид</b>

<b>S</b>	<b>Тонкая кишка</b>	<b>Секретин</b>
<b>A</b>	<b>Поджелудочная железа</b>	<b>Глюкагон Энкефалин Эндорфины</b>
<b>B</b>	<b>Поджелудочная железа</b>	<b>Инсулин</b>
<b>PP</b>	<b>Поджелудочная железа</b>	<b>Панкреатический полипептид (PP)</b>

# Классификация апудом

Локализация опухоли	Тип опухоли	Ортоэндокринные вещества	Параэндокринные вещества
Передний гипофиз	Обычно аденома	АКТГ, МСГ, СТГ, пролактин	-
Щитовидная железа	Медуллярная карцинома	Кальцитонин	АКТГ, МСГ, простагландин, инсулин, гастрин, SRIF
Надпочечники	Феохромоцитома	Катехоламины	АКТГ, ФСГ, ХГЧ, ВИП, инсулин
Параганглии	Хемодектома Ганглионейрома Нейробластома	Катехоламины	АКТГ, МСГ, кальцитонин, ВИП

<b>Вилочковая железа</b>	<b>Тимома</b>	<b>-</b>	<b>Кальцитонин АКТГ, МСГ</b>
<b>Легкое</b>	<b>Овсяноклеточная карцинома и карциноиды</b>	<b>-</b>	<b>АКТГ, МСГ, ТТГ, пролактин, инсулин и др.</b>
<b>Кожа</b>	<b>Меланома</b>	<b>-</b>	<b>АКТГ, ФСГ, пролактин и др.</b>
<b>ЖКТ Поджелудочная железа</b>	<b>Карциноиды</b>	<b>Серотонин Гистамин</b>	<b>АКТГ, МСГ, ТТГ, пролактин, инсулин и др.</b>
<b>Островки поджелудочной железы</b>	<b>Гастронома АКТГ-ома Инсулинома Глюкагонома VIP- ома    PP- ома</b>	<b>- - Инсулин Глюкагон PP   VIP</b>	<b>Секретин, нейротензин, антидиуретический гормон, кальцитонин, окситоцин и др.</b>
<b>Желудок Тонкая кишка</b>	<b>Гастронома SRIF-ома</b>	<b>Гастрин SRIF</b>	<b>АКТГ и др.</b>

**В основу морфологической классификации НЭО в настоящее время положена степень пролиферативной активности опухоли.**

**В 2006 и 2007гг Европейским обществом по изучению НЭО (ENETS) было предложено измерять этот показатель по числу клеток, которые связались с иммунологическим маркером Ki67.**

**2010г. определение индекса Ki67 является обязательным при изучении биопсий метастазов и маленьких образцов тканей.**

**Индекс Ki67 – число связанных с иммунологическим маркером клеток на 100 клеток опухоли.**

# Классификация ENETS\* 2010 для НЭО пищеварительного тракта<sup>1</sup>

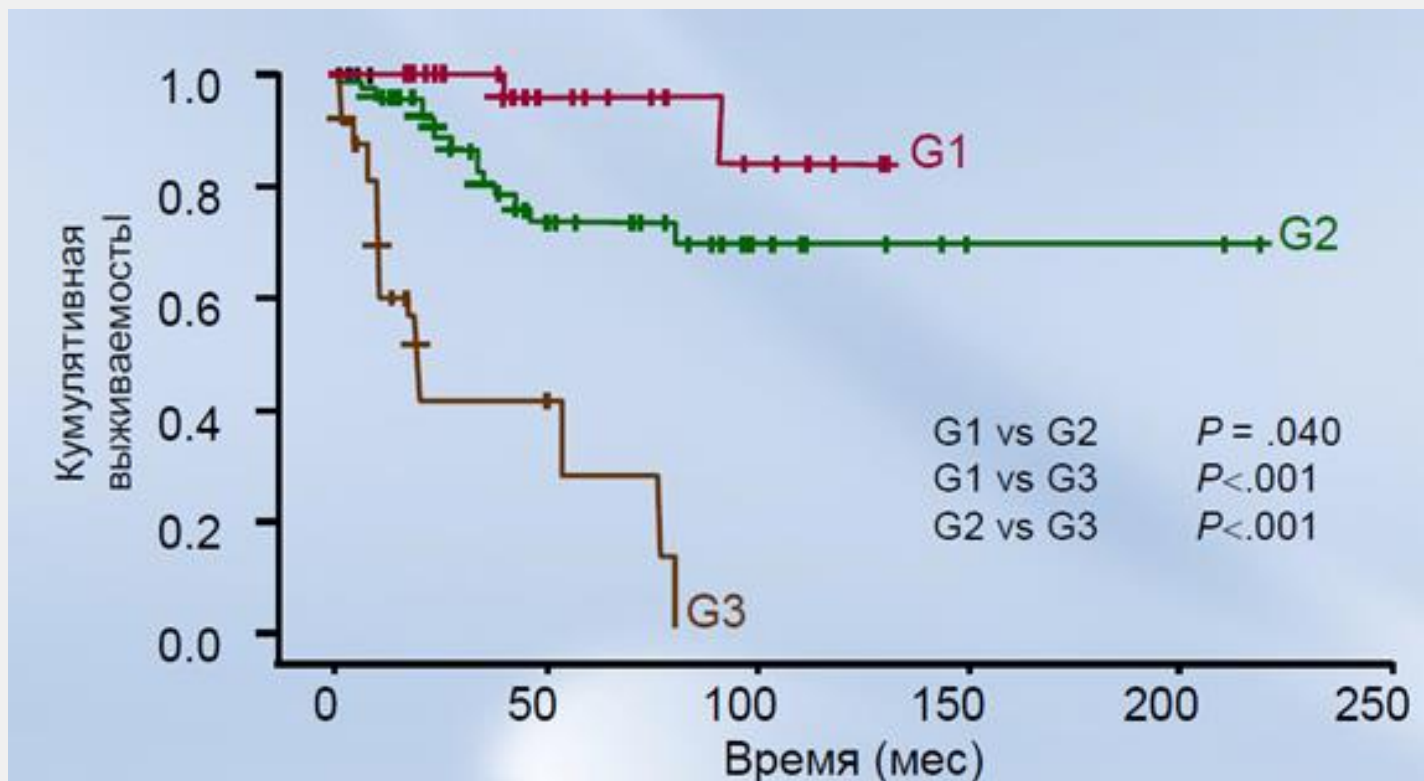
Потенциал злокачественности определяется на основе морфологии и иммуногистохимии: дифференцировка и пролиферация (градация – Grade)

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Ki-67 (%)
<b>NET G1</b>	<b>&lt;2</b>	<b>≤2</b>
<b>NET G2</b>	<b>2-20</b>	<b>3-20</b>
<b>NEC G3</b>	<b>&gt;20</b>	<b>&gt;20</b>

\* 10 ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении= 2мм<sup>2</sup>, не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности



# Grade(грейд) опухоли влияет на кумулятивную выживаемость<sup>1</sup>



# Для постановки диагноза и определения тактики лечения необходимо<sup>1</sup>:

- ✓ Гистологическое исследование
- ✓ Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) определение степени злокачественности по пролиферативному индексу Ki-67
- ✓ Исследование специфических маркеров: серотонин, 5-ОИУК, хромогранин А, гастрин, АКТГ и др.
- ✓ Инструментальная оценка истинной распространенности процесса (КТ, МРТ, Октреоскан)
- ✓ Определение экспрессии рецепторов соматостатина SSTR1-5 в опухоли (ИГХ, сцинтиграфия с меченым октреотидом)

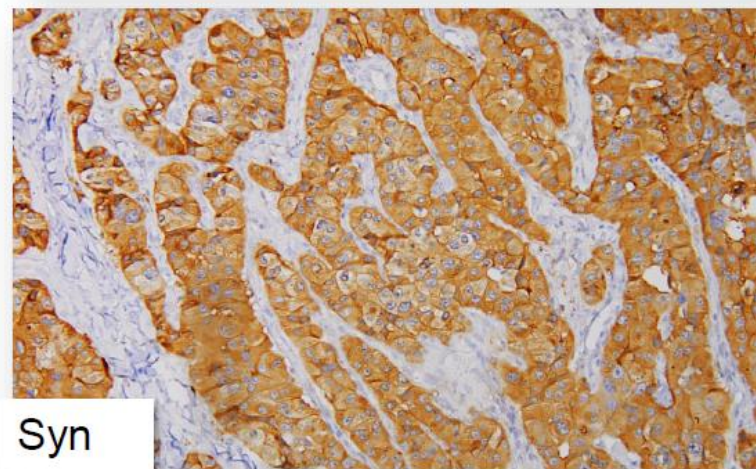
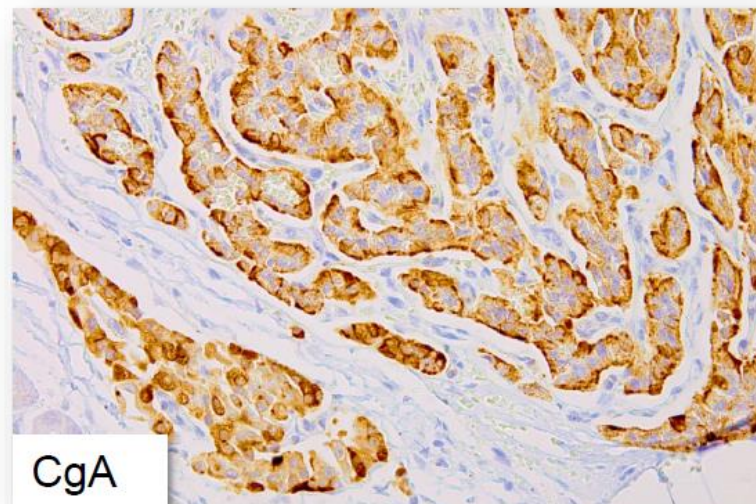
# НЭО/карциноид. Клеточный иммунофенотип<sup>1</sup>

## Хромогранин А (CgA)

Определяется в гранулах большинства НЭО (~90%), как функционирующих, так и нефункционирующих. CgA может не определяться в некоторых НЭО толстой кишки и аппендикса, которые исходно секретируют CgB, и в низкодифференцированных опухолях.

## Синаптофизин (Syn)

Экспрессируется независимо от наличия секреторных гранул. Помогает при идентификации низкодифференцированных и содержащих мало гранул НЭО, при которых может отсутствовать экспрессия CgA. Экспрессия не ограничивается нейроэндокринными клетками.





# Классификация НЭО. Гормональный статус опухоли<sup>1</sup>

## Иммуногистохимическое исследование функционирующих и нефункционирующих НЭО

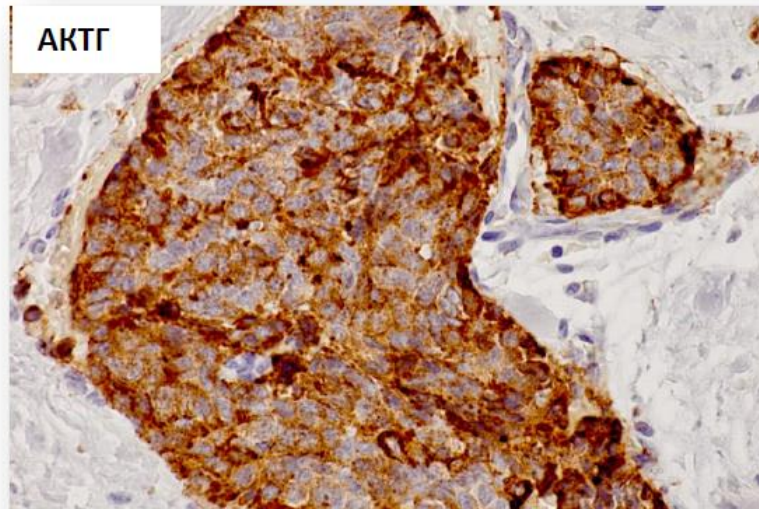
### ● Гормоны

- Инсулин
- Гастрин
- Серотонин
- АКТГ

calcitonin, bombesin, insulin, glucagon, somatostatin, gastrin, pancreatic polypeptide (PP), vasoactive intestinal peptide (VIP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), serotonin, ... *Новые: ghrelin, cortistatin, obestatin, secretagoin*

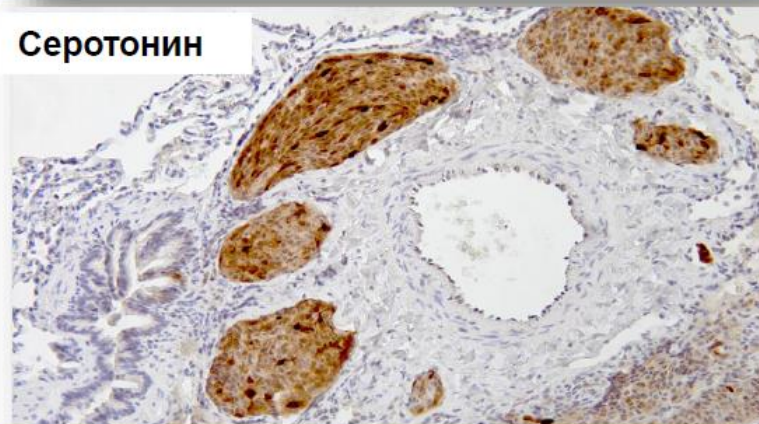
Орган, Функциональный статус

АКТГ



Функционирующий атипичный карциноид тимуса

Серотонин



Нефункционирующий типичный карциноид легкого

# Хромогранин А

НЭО можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче у пациентов с неопределенными абдоминальными симптомами<sup>1</sup>

Хромогранин А (ХгА) плазмы крови - ранний маркер карциноидных опухолей<sup>1</sup>:

- ✓ до 90% НЭО, вне зависимости от симптомов, секретируют хромогранин А
- ✓ определение ХгА позволяет получить информацию о тенденции течения болезни
- ✓ повышение ХгА в сыворотке крови может указывать на возможную прогрессию опухоли

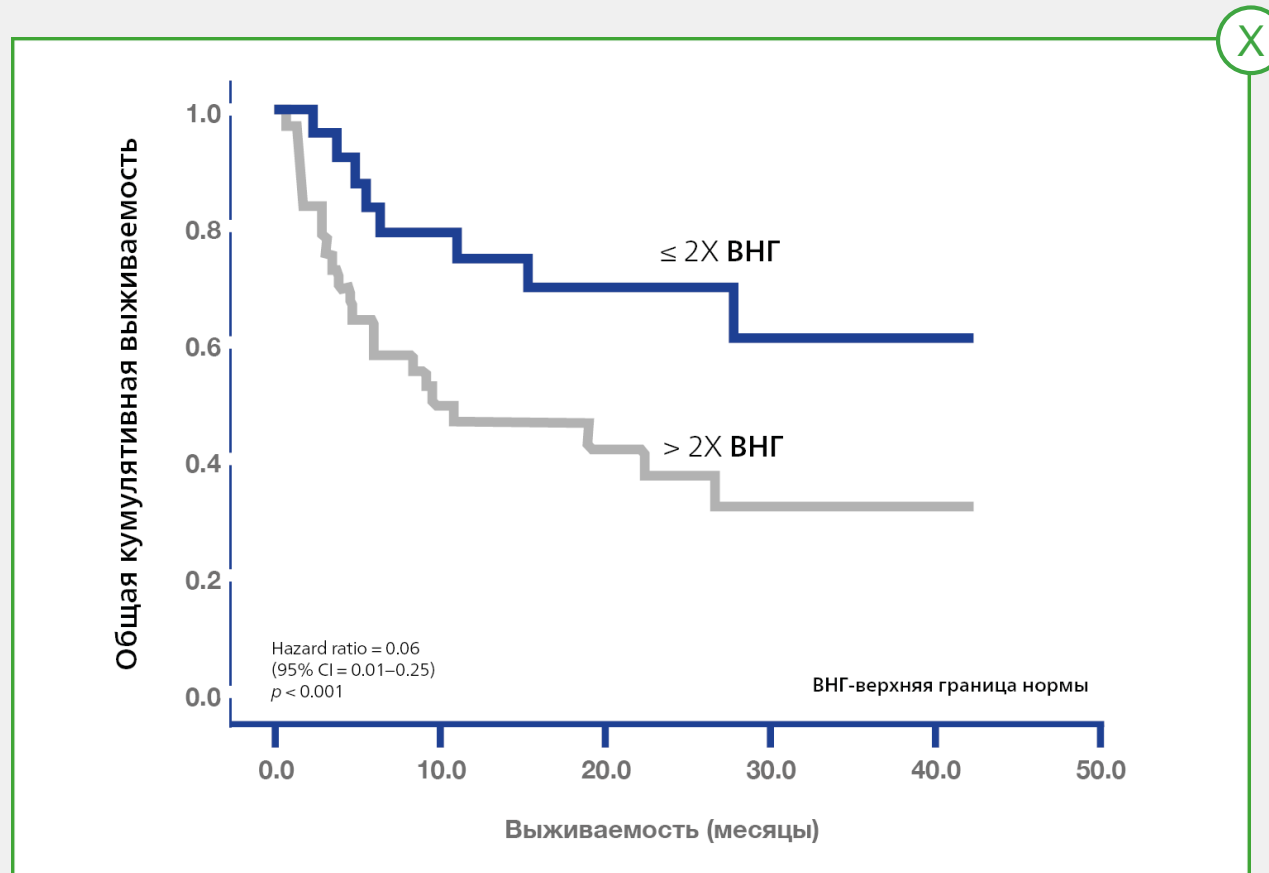
Хромогранин А используется для мониторингирования терапевтического ответа<sup>2</sup>

По некоторым данным ХгА более чувствителен для оценки прогрессирования, чем методы лучевой диагностики (чувствительность 85%)<sup>2</sup>

1. Peracchi M, Conte D, Gebbia C, et al. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):39-43.

2. de Herder WW. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):33-41.

# Высокий базальный уровень Хромогранина А (>2 раз от верхней границы нормы) приводит к снижению общей выживаемости<sup>1</sup>



1. Адаптировано из Wen-Chi Chou et al. Plasma Chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, Anticancer Research 34:5661-5670(2014)

## Биохимические маркеры карциноидного синдрома<sup>1</sup>

- **5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК) мочи –** продукт распада серотонина
  - повышенная экскреция может являться признаком карциноидного синдрома
  - длительное повышение 5-ОИУК  $> 75$  мкмоль/сутки, увеличивает вероятность поражения сердца и развития КБС
  - постоянно низкий уровень 5-ОИУК - более благоприятное течение КБС

### **Серотонин плазмы крови**

- ✓ гиперпродукция может являться признаком карциноидного синдрома
- ✓ развития фиброза эндокарда и клапанов

## 5- гидроксииндолуксусная кислота (5- ГИУК) <sup>1</sup>

➤ **Определяется у 84% пациентов с карциноидной опухолью**

- **В суточной моче N=6-8мг/день**
- **Скрининговый маркёр**
- **Динамическое определение**

➤ **Подготовка к проведению анализа:**

**За 48 часов исключить:**

- **Продукты (красное вино, авокадо, сыр, хот дог, шоколад, ванилин-содержащую пищу, ананас, киви, бананы, маниока**
- **Лекарственные препараты (ацетанилин, фенацитин, глицерил гуаиколат- во многих сиропах, метакарбамол, резерпин). Могут уменьшить концентрацию 5- ГИУК (гепарин, изониазид, леводопа, ингибиторы моноамин оксидазы, метенамин, метилдопа, фенотиазин, трициклические антидепрессанты)**

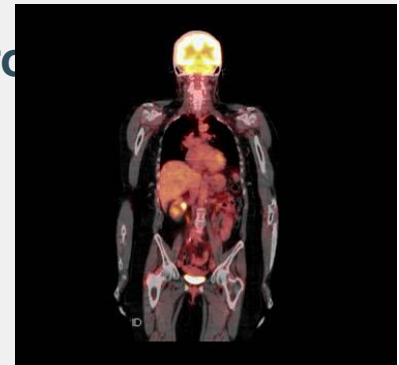


# Клиническое обследование: визуализация<sup>1</sup>

Радиоизотопная скинтиграфия с аналогами соматостатина – для высокодифференцированных НЭО

- ✓ Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-ФДГ) – для нейроэндокринных карцином
- ✓ КТ/МРТ грудной, брюшной полости, полости таза
- ✓ КТ/МРТ гипофиза при подозрении на МЭН I
- ✓ КТ лицевого скелета при метастатических опухолях без выявленного первичного очага
- ✓ Ультразвуковая томография (УЗИ)
- ✓ Эндоскопия
- ✓ Капсульная эндоскопия
- ✓ Эндоскопическое ультразвуковое исследование (Эндо-УЗИ)

ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ)-основной скрининговый метод при карциноидной болезни сердца (КБС)



# КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

10-20% составляют функционирующие опухоли<sup>1,2</sup>



## 1963 Уильямс & Сэндлер

### Foregut (~40%)

- Lungs
- Thymus
- Stomach
- Pancreas
- First part of duodenum

subgroup

### Pancreatic NETs (~6%)

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- Somatostatinoma
- VIPoma
- Pancreatic polypeptidoma
- Non-functioning tumours

### Midgut (~25%)

- Second part of duodenum
- Jejunum
- Ileum
- Right colon

### Hindgut (~20%)

- Transverse, left, sigmoid colon
- Rectum

**карциноидный синдром**

N.B. Unknown primary in ~15% of cases

<sup>1</sup> Lawrence B et al., *Endocrinol Metab Clin North Am* 40:1-18, 2011

<sup>2</sup> Yao JC, *J Clin Oncol* 26:3063-3072, 2008

Хотя до 84% пациентов с НЭО имеют повышенный уровень серотонина в крови<sup>4</sup> , только у 8% -18% пациентов отмечено наличие карциноидного синдрома<sup>1-4</sup>

## Карциноидный синдром:

- ✓ У 19% пациентов с метастазами любой локализации<sup>4</sup>
- ✓ У 35% пациентов с НЭО тонкой кишки <sup>4</sup>

- Карциноидный синдром представляет собой совокупность симптомов, которые возникают в результате массивного высвобождения серотонина и нейропептидов непосредственно в системный кровоток<sup>1</sup>
- К классическим симптомам относятся: диарея, приливы, поражение клапанов сердца, в редких случаях бронхоспазм<sup>1-3</sup>

# Симптомы<sup>1-4</sup>

## Сердце

- Истончение и стеноз легочного и трикуспидального клапанов, эндокардиальный фиброз

## Кожа

- Cutaneous flushes
- Apparent cyanosis

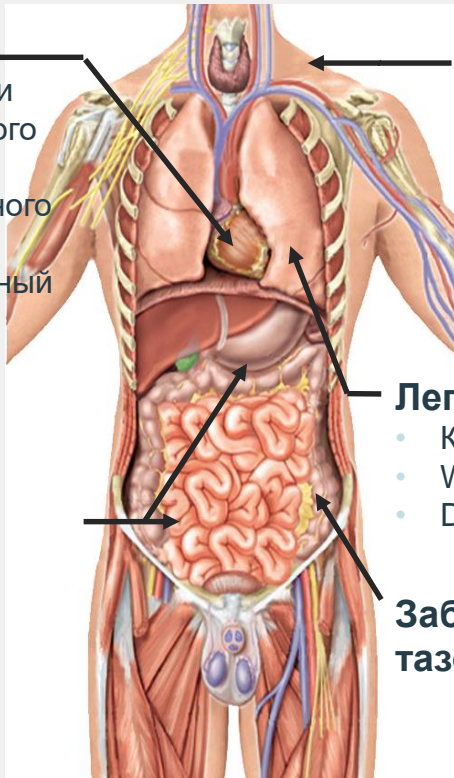
## Легкие

- Кашель
- Wheezing
- Dyspnea

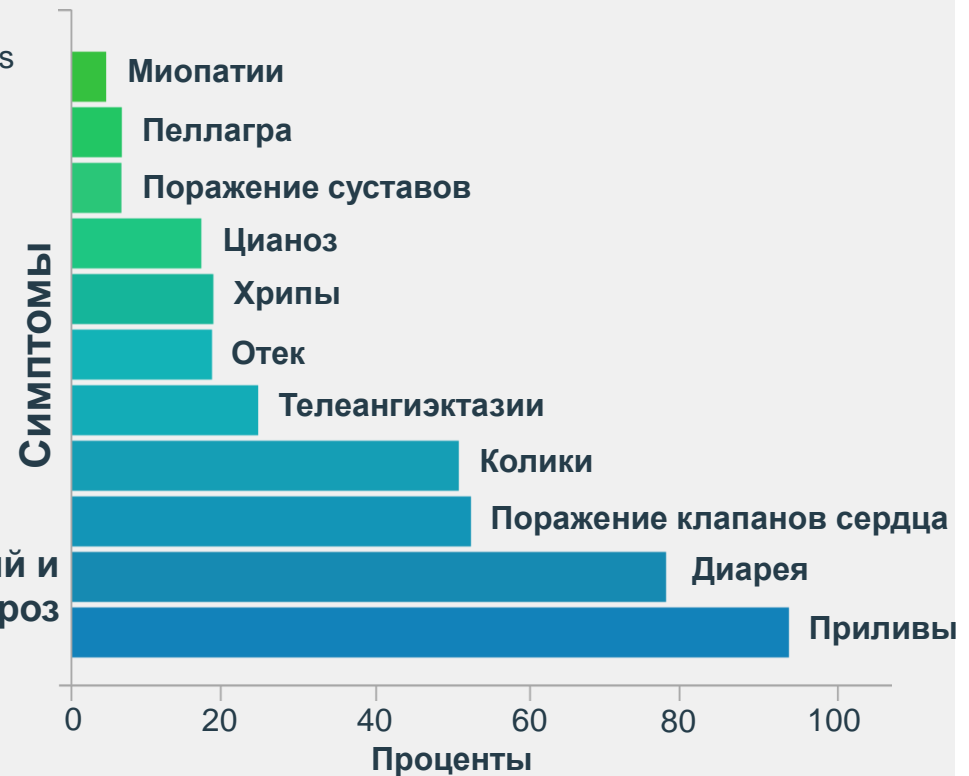
## ЖКТ

- Диарея
- Колики
- Тошнота
- Рвота

## Забрюшинный и тазовый фиброз



## Частота встречаемости симптомов



1. Pasieka J, et al. *Can J Surg*. 2001;44:25-32.

2. Ruszniewski P, et al. Poster. ASCO. 2014 (abstr 273).

3. Wolin E, et al. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5075-5086.

4. Beaumont J, et al. *Pancreas*. 2012;41:461-466).

# Разнообразие симптомов, характерных для многих заболеваний и состояний, может затруднять дифференциальную диагностику<sup>1,2</sup>

Неспецифические симптомы характерны и для карциноидного синдрома



# Приливы

Типичные приливы представляют собой внезапно возникающую насыщенно красную эритему верхней части туловища, преимущественно лица и шеи<sup>1</sup>

Встречаются у 23% -65% пациентов в дебюте заболевания и у 63%-78% у пациентов при прогрессировании<sup>1</sup>

Приливы часто сопровождаются неприятным чувством жара, иногда слезотечением, зудом, сердцебиением, отеком лица и конечностей, диареей. Диарея часто сопровождает приливы (85% случаев)<sup>1</sup>

Приливы могут быть спонтанными или спровоцированными стрессом, алкоголем, некоторыми продуктами питания или физической нагрузкой<sup>2</sup>

Приливы могут быть кратковременными или длиться 2-5 минут<sup>1</sup>

Продукция серотонина и приливы не находятся в строгой корреляции. Уровень других гормонов как тахикинины могут оказывать большее влияние на патогенез этого симптома<sup>2</sup>

1. DeVita V, et al, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

2. Zuetenhorst J, Taal B. *Oncologist*. 2005;10:123-131

# Диарея

- Обычно водянистая диарея встречается до 84% и может сопровождаться спазмами и болью в животе.<sup>1,2</sup>
- Тяжесть диареи варьирует от нескольких до 30 раз и более в день<sup>2</sup>
- Потери жидкости проявляются дегидратацией и ухудшением общего состояния<sup>3</sup>

Всегда секреторная и характеризуется стулом большого объема<sup>4</sup>

Причинами диареи могут быть различные механизмы, в зависимости от секретируемого вещества<sup>4</sup>

- Гиперпродукция серотонина<sup>5</sup>
- Гастрин увеличивает объем каловых масс и провоцирует синдром мальабсорбции, иногда вызывает стеаторею<sup>4</sup>
- Другие НЭО могут продуцировать различные вещества, которые приводят к увеличению каловых масс и потере бикарбонатов и калия



# Карциноидное сердце

Карциноидная болезнь сердца проявляется в виде фиброза, поражающего эндокард и затрагивающего в первую очередь правые отделы сердца<sup>1</sup>

- В 1988 году карциноидное сердце встречалось у 19-53% пациентов с карциноидным синдромом<sup>2</sup>. В 2005 году, благодаря использованию эхокардиографических критериев, частота встречаемости выросла до 35%-77% пациентов
- Истончение трикуспидального и легочного клапанов с регургитацией или стенозом и поражение правых отделов сердца повышают риск смерти пациента<sup>2</sup>.
- Уровень серотонина и тяжесть поражения сердца находятся в прямой корреляции:
  - a. Повышение уровня 5-ГИУК ассоциируется с карциноидным сердцем<sup>4,5</sup>
  - b. Лекарственные вещества, влияющие на метаболизм серотонина и ассоциированные рецепторами к серотонину могут быть причиной поражения клапанов сердца<sup>6</sup>
- Снижение уровня серотонина-ключ к снижению повреждения клапанов сердца.
- После протезирования клапана >40% новых клапанов повреждается в результате воздействия серотонина<sup>7</sup>

# ГЛЮКАГОНОМА

**Выраженное прогрессирующее снижение массы тела**

**Явный или скрытый СД.**

**Мигрирующая некролитическая эритема**

**Нормохромная нормоцитарная анемия,**

**Глоссит и ангулярный стоматит**

**Венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения**

**Изменения со стороны ЦНС**

# Некролитическая мигрирующая эритема

Некролитическая мигрирующая эритема развивается вследствие гипоальбуминемии и нарушения транспорта цинка. Она начинается с пятна или группы пятен, которые превращаются в папулы с запавшим центром и чётко ограниченным краем. Затем образуются везикулы и эрозии. Исходом являются корка и чешуйки, после исчезновения которых появляются очаги гиперпигментации. Процесс длится 7-14 дней. На участке кожи могут быть рядом расположены очаги поражения, находящиеся на разных стадиях развития.



Синдром глюкагономы (некротической мигрирующей эритемы).

# ВИПОМА

**Синдром Вернера-Моррисона-синдром панкреатической холеры, обусловлен гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) эндокринными опухолями поджелудочной железы(90%) и ганглионейробластомами (10%)**

# Клинические синдромы

тяжелая угрожающая жизни водянистая диарея до 10л в сутки

гипокалиемия

гипо- или ахлоргидрия

Дегидратация

потеря массы тела

абдоминальные колики

# Гастронома-синдром Золлингера Эллисона

Гастринсекретирующая опухоль

Клиническая триада:

- выраженная гиперсекреция HCL
- рецидивирующие пептические язвы
- опухоль ПЖЖ

# Соматостатинома

Соматостатинсекретирующая опухоль (D-клетки островков Лангерганса)

## Клиника

- СД (легкая форма)
- ЖКБ
- диарея, стеаторея
- снижение массы тела



# ППома

**Секретирует панкреатический полипептид (ПП)-ингибитор панкреатической секреции и печеночного глюконеогенеза**

**Отсутствие симптоматики**

**Опухоль малых размеров в ПЖЖ**

# Виды терапии НЭО<sup>1</sup>

- **Хирургическое лечение**

Радикальные и циторедуктивные операции

- **Консервативное лечение с применением биологической терапии:**

Аналоги соматостатина, интерферон-альфа, химиотерапия

- **Местные аблационные процедуры:**

Хемоземболизация, эмболизация, радиочастотная деструкция

- **Радионуклидная терапия аналогами соматостатина**

# Рекомендации ENETs 2016 года в лечении распространенных и метастатических нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, бронхов, ЖКТ и из первично не выявленного очага



# Цель публикации новых рекомендаций – рассмотрение изменений, произошедших с 2012 года<sup>1</sup>

Публикация отдельных  
рекомендаций по лечению  
метастатических и  
распространенных опухолей  
обусловлена тем, что у 40-50%  
вновь диагностированных  
пациентов уже имеются  
метастазы<sup>1</sup>

# Минимальное консенсусное заключение по хирургическому лечению<sup>1</sup>:

- Хирургическое вмешательство и/или заменяющие методы следует учитывать при начальной диагностике и в ходе заболевания в качестве альтернативы системной терапии
- У пациентов с функционирующими НЭО до инициирования любых процедур на печени требуется терапия АСС с целью предупреждения карциноидного криза
- Циторедуктивная хирургия показана отдельным пациентам с функционирующими НЭО с преимущественным поражением печени, что улучшает контроль синдрома, даже если нагрузка опухоли печени может быть снижена менее чем на 90%
- Трансплантация печени является вариантом для очень тщательно отобранных пациентов, предпочтительно у молодых пациентов с функционирующими НЭО, которые демонстрировали раннее устойчивое к медикаментозной терапии



# Цели медикаментозного лечения НЭО<sup>1</sup>

- **Подавление гормональной секреции у функционально активных опухолей**
- **Улучшение и поддержание качества жизни**
- **Подавление роста опухоли**
- **Профилактика осложнений (карциноидные кризисы, карциноидные заболевания сердца, кровотечения, кишечная непроходимость)**
- **Увеличение продолжительности жизни**

# Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага): для контроля карциноидного синдрома

- ▶▶ **Аналоги соматостатина (АСС)** – первая линия терапии
  - **В случае рефрактерности** увеличение дозы является опцией (даже если это не указано в инструкции):
  - Уменьшение интервала (раз в 3 нед) для пролонгированных форм АСС
- ▶▶ **Пасереотид** – новый универсальный лиганд к рецепторам соматостатина, но не одобренный для лечения карциноидного синдрома
  - В сравнительном исследовании с октеротидом 40 мг не было показано превосходство пасереотида 60 мг.
  - Может быть использован как опция в случае с неудачей всех возможных иных вариантов, включая хир. лечение и препараты из текущих клин. исследований
- ▶▶ **Телотристата этипрат** (ингибитор синтеза серотонина) как дополнение к АСС

# Системная терапия АСС для контроля роста опухоли<sup>1</sup>

- Октреотид и ланреотид одобрены для лечения НЭО ЖКТ с происхождением из средней кишки (исследования PROMID и CLARINET)
- Консенсусным соглашением является использование АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET
- Однако в случае НЭО ПЖ предпочтительным является использование ланреотида, данных по эффективности октреотида недостаточно
- Также основываясь на данных CLARINET можно рекомендовать использование АСС при Ki < 10%
- Базируясь на этих же данных рекомендовано использовать АСС при объеме поражения печени > 25%





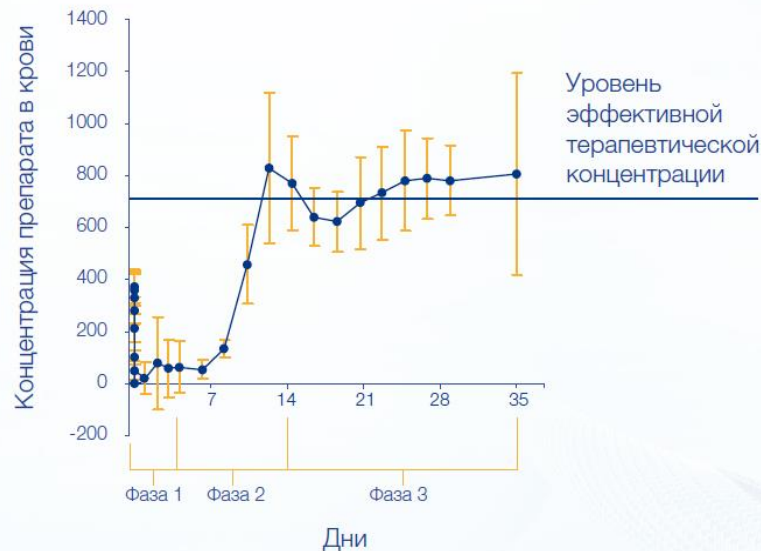
# Системная терапия АСС: для контроля роста опухоли<sup>1</sup>

- Консенсусным соглашением является, что АСС должны быть назначены сразу после установки диагноза в случае наличия метастазов в печени и другого метастатического поражения
- Нет данных по увеличению общей выживаемости, так как плацебо-контролируемые исследования, позволяющие перекрестное применение не дают возможности оценить ОВ
- Нет данных за продолжение терапии АСС (при отсутствии карциноидного синдрома) при прогрессировании заболевания
- Консенсусным соглашением является назначение АСС при других локализациях(прямая кишка, легкие), когда имеется положительный рецепторный статус (SSTR), определенный гистохимически или при помощи радионуклеидных методов диагностики и грейд 1 или 2 (Ki <10%).



# Фармакокинетика октреотида и ланреотида пролонгированного действия отличаются: средние концентрации ланреотида выше, чем октреотида\*

## Фармакокинетика октреотида pg/ml

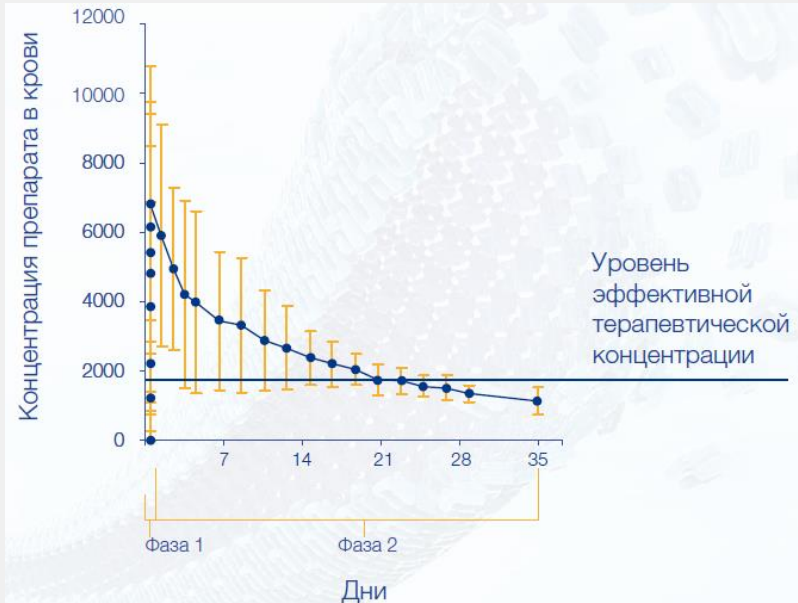


Профиль октреотида характеризуется наличием 3-х различных фаз:

- (1) Кратковременное повышение концентрации после первоначального введения дозы в 1 день;
- (2) Фаза замедления со 2 до 6 день, в течение которого концентрация уменьшается и остается на низком уровне;
- (3) Новое увеличение уровней лекарственного средства на 6 - 8 день после чего уровень держится на плато в течение примерно 30 дней, с последующим устойчивым снижением вплоть до конца исследования

\*Beatrice Astruc, Peter Marbach, Hakim Bouterfa, Caroline Denot, Mitra Safari, Alessandra Vitaliti and Michael Sheppard, *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45; 836

## Фармакокинетика ланреотида pg/ml



Профиль ланреотида характеризовался от максимальной концентрации препарата в пределах от 1 до 2 дней после введения, постепенно снижаясь до следующего введения

## Системная терапия АСС (НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага): для контроля роста опухоли<sup>1</sup>

- Октреотид и ланреотид одобрены для лечения НЭО ЖКТ с происхождением из средней кишки (исследования PROMID and CLARINET )
- Консенсусным соглашением является использование АСС для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET
- Однако в случае НЭО ПЖ предпочтительным является использование ланреотида, данных по эффективности октреотида недостаточно
- Также основываясь на данных CLARINET можно рекомендовать использование АСС при  $Ki < 10\%$
- Базируясь на этих же данных рекомендовано использовать АСС при объеме поражения печени  $> 25\%$

**Минимальное консенсусное заключение  
(НЭО ЖКТ, ПЖ и из первично невыявленного очага):  
 $\alpha$ -Интерфероны – вторая линия терапии**

- ▶▶ При функционирующих опухолях в комбинации с АСС
- ▶▶ Как антипролиферативный препарат в случае отсутствия других препаратов (менее всего для НЭО ПЖ)

## Минимальное консенсусное заключение: таргетные препараты

- ▶ **Эверолимус и сунитиниб** одобрены как антипролиферативная терапия при прогрессирующих НЭО ПЖ как опция для лечения после АСС или ПХТ
- ▶ Как первая линия терапии может быть использована только, если АСС рассматривать нельзя, а ПХТ клинически не требуется или непереносится
- ▶ **Эверолимус** (ингибитор внутриклеточного сигнального пути пролиферации клеток) может быть также использован в третьей линии после радионуклеидной терапии
- ▶ Не рекомендуется использовать с антипролиферативной целью вместе с АСС (при нефункционирующих НЭО)
- ▶ **Сунитиниб** (ингибитор тирозинкиназ, участвующих в росте опухоли) не рекомендуется при других локализациях НЭО (кроме ПЖ), за исключением клинических исследований

## Минимальное консенсусное заключение: системная ПХТ

- **Стрептозотоцин и др. препараты ПХТ** рекомендуются после АСС и таргетных препаратов в случае выраженного прогрессирования заболевания в течение 6–12 мес, особенно с большим объемом поражения печени
- **ПРИ G3 ПХТ на основе платины** рекомендована, как первая линия терапии

.

## Минимальное консенсусное заключение: радионуклеидная терапия (PRRT)

- PRRT рекомендуется после неудачи медикаментозной терапии
- Не определена четкая последовательность применения таргетных препаратов и PRRT

# Соматулин® Аутожель® – единственный аналог соматостатина с зарегистрированным показанием для лечения нефункционирующих распространенных и метастатических НЭО поджелудочной железы\*,\*\*

**СДЕРЖИВАЯ  
ПРОГРЕССИЮ**

**Соматулин® Аутожель® Ланреотид** – препарат первой линии противоопухолевой терапии ГЭП-НЭО\*: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,  
ОДОБРЕННЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ  
ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 от 74-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациентов с наличием и общими свойствами лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобах на препарат, направить показания, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании Ипсен Фарма: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258 54 00, факс: +7 (8) 495 258 54 01, [ipsum@ipsonpharma.ru](mailto:ipsum@ipsonpharma.ru), [ipsonpharma.com](http://ipsonpharma.com). В рабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (800) 509 30 29 для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях, на качество препарата компании Ипсен; 8 (800) 700 40 25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).  
1. Сидик М., et al. Lantidom in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014; 371(9): 234-35. Копкин М., и соавторы. Ланреотид в лечении метастатических энтерopancreatic некроэндокринных опухолей. Ново Опухоли, диссертация доктора, 2014; 371(9): 234-35. 2. Инструкция по лекарственному препарату Соматулин® Аутожель®.

РХ.01.02.001.041101015 ПИ.01.000000 (000000000)

**Somatuline® autogel®**  
new website

**IPSEN**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®**  
наименование лекарственного препарата

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР – 003497/09

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** Ланреотид

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия

**СОСТАВ:**  
**Соматулин® Аутожель® 60 мг:**  
Содержание:  
*Активное вещество:*  
Ланреотида ацетат - 77,9 мг/шприц  
в пересчете на ланреотид - 65,4 \* мг/шприц  
*Вспомогательные вещества:*  
Вода для инъекций – 186,6 мг/шприц  
Уксусная кислота ледяная\*\*\*\* – до pH 6,1 ± 0,3  
Общая масса - 266,0 мг/шприц  
Масса, вводимая при инъекции \*\* - 244,0 мг/шприц  
Вводимая доза ланреотида\*\*\* - 60,0 мг/шприц

1

\* Инструкция по препарату Соматулин® Аутожель®

\*\* [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=180701&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=180701&t=)



# Соматулин® Аутогель® 120 мг: разработан специально для эффективного введения

►► **Соматулин® Аутогель® 120 мг** устройство и лекарственная форма уникальны:



Система безопасности иглы<sup>1</sup> для повышения безопасности человека, выполняющего инъекцию<sup>2</sup>

Без вспомогательных веществ<sup>4</sup>, стерилен, готовый к применению раствор, не требующий восстановления перед применением<sup>1</sup>

Короткая игла (2 см) и малый инъецируемый объем, минимизируя боль в месте инъекции<sup>3</sup>

1. Somatuline Autogel UK SmPC 2015
2. Adelman DT et al., Medical Devices: Evidence and Research 2012,5:103-109
3. Alexopoulou O et al., European Journal of Endocrinology 2004,151:317-324
4. Glacial acetic acid used for pH adjustment

**Соматулин аутожель 120мг закупается:  
Бюджет субъекта РФ,  
Программа "онкология" для НЭО**

**Бюджет субъекта РФ,  
"Региональная льгота" при внесении в  
региональный формуляр для акромегалии**

**С 2017 года входит в список жнвлп и может  
закупаться и для инвалидов по Федеральной  
льготе.**

**Ожидаемая цена 65-70000, что может быть  
экономичнее октреотида 40 мг**

# **Синдром МЭН – множественной эндокринной неоплазии**

**МЭН – аутосомно-доминантно  
наследуемые синдромы,  
характеризующиеся устойчивым  
сочетанием развития опухолей  
желез внутренней секреции,  
имеющих одинаковое  
эмбриональное происхождение**

# Генетические причины МЭН

**MEN 1** (синдром множественной  
эндокринной неоплазии [МЭН] 1 типа),  
**RET** (МЭН 2-го типа), **VHL** (синдром фон  
Гиппеля - Линдау)  
**NF1**(нейрофиброматоз Реклингхаузена)  
**TSC1** и **TSC 2** (туберозный склероз. )

# **МЭН -1типа (синдром Вермера)**

- 1. Опухоли околощитовидных желез или их гиперплазия**
- 2. Островково-клеточные опухоли**  
**(инсулинома, глюкагонома, гастринома, винома и т. д.)**
- 3. Опухоли гипофиза (пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома)**

# **МЭН -2А типа (синдром Сиппла)**

- 1. Медуллярный рак щитовидной железы**
- 2. Феохромоцитома**
- 3. Гиперпаратиреоз**

# **МЭН -2В типа (синдром Горлина)**

- 1. Медуллярный рак щитовидной железы**
- 2. Феохромоцитома**
- 3. Гиперпаратиреоз**
- 4. Невриномы слизистых оболочек, патология мышц и скелета**

# НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Нейрофиброматоз ассоциирован с потерей гена NF1 на 17-й хромосоме, который кодирует белок, участвующий в регуляции клеточного роста. Нейромы являются типичным проявлением заболевания. Нейрофиброматозу часто сопутствуют гормонально-неактивные НЭО и соматостатиномы.



# Прогноз

На современном этапе показатели выживаемости пациентов с НЭО значительно улучшились. При злокачественной НЭО с регионарными метастазами 5-тилетняя выживаемость составляет 77-95%, тогда как ранее этот показатель составлял 36%. К сожалению, на семилетнем этапе наблюдения пациентов, оперированных по поводу НЭО с метастазами, практически все из них имеют рецидив опухоли.

**Спасибо за внимание!**

---