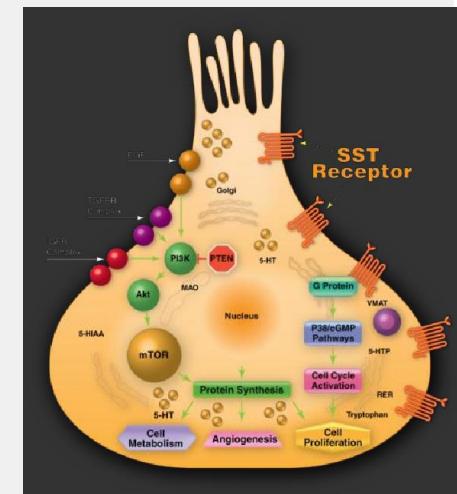


Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы: диагностика и лечение

Нейроэндокринные опухоли: общие представления¹

- 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, производящие гастроинтестинальные регуляторные гормоны, рассеяны в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в эндокринных островках поджелудочной железы.



Количество пациентов растет каждый год¹

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



- Заболеваемость и распространенность НЭО увеличилась примерно на 500% за последние 30 лет, что отчасти обусловлено улучшением диагностики

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

Yao 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 клетки¹:

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

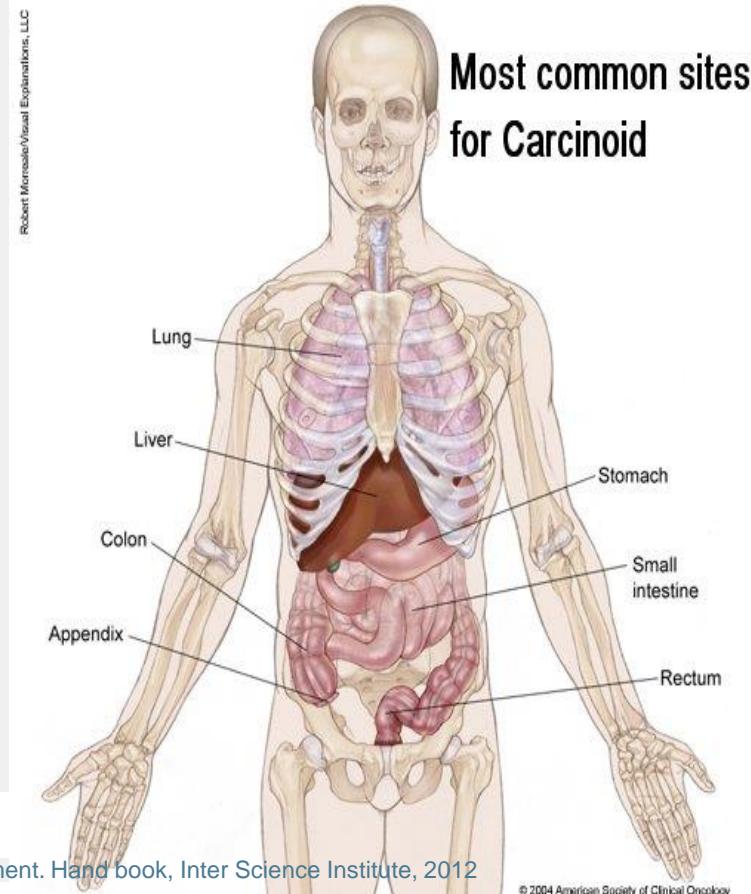
(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, 2005 г.)

I.M. et al., 2007)

- *тимусе*
- *молочной железе*
- *щитовидной железе*
- *почках*
- *яичниках*
- *простате*
- *коже*

и других органах

в сумме 88,3%)



1. Aaron I.V. Vinik et al, Neuroendocrine tumors. A comprehensive guide to diagnosis and management. Hand book, Inter Science Institute, 2012

Классификация НЭО в зависимости от эмбрионального развития¹

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 (GEP) 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 НТ)
ECL	Желудок	Серотонин Гистамин Дофамин (?)

G	Желудок	Гастрин Энкефалин Эндорфин
I	Тонкая кишка	Холецистокинин (CCK)
K	Тонкая кишка	Глюкозозависимый инсулинопротропный пептид (GIP)
L-EG	Тонкая и толстая кишка	Глюагоноподобный иммунореактивный пептид (GLI)
Mo	Тонкая кишка	Мотилин Серотонин
N	Тонкая кишка	Нейротензин
P	Желудок, тонкая кишка	Бомбезиноподобный (высвобождающий гастин) пептид

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

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

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

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.

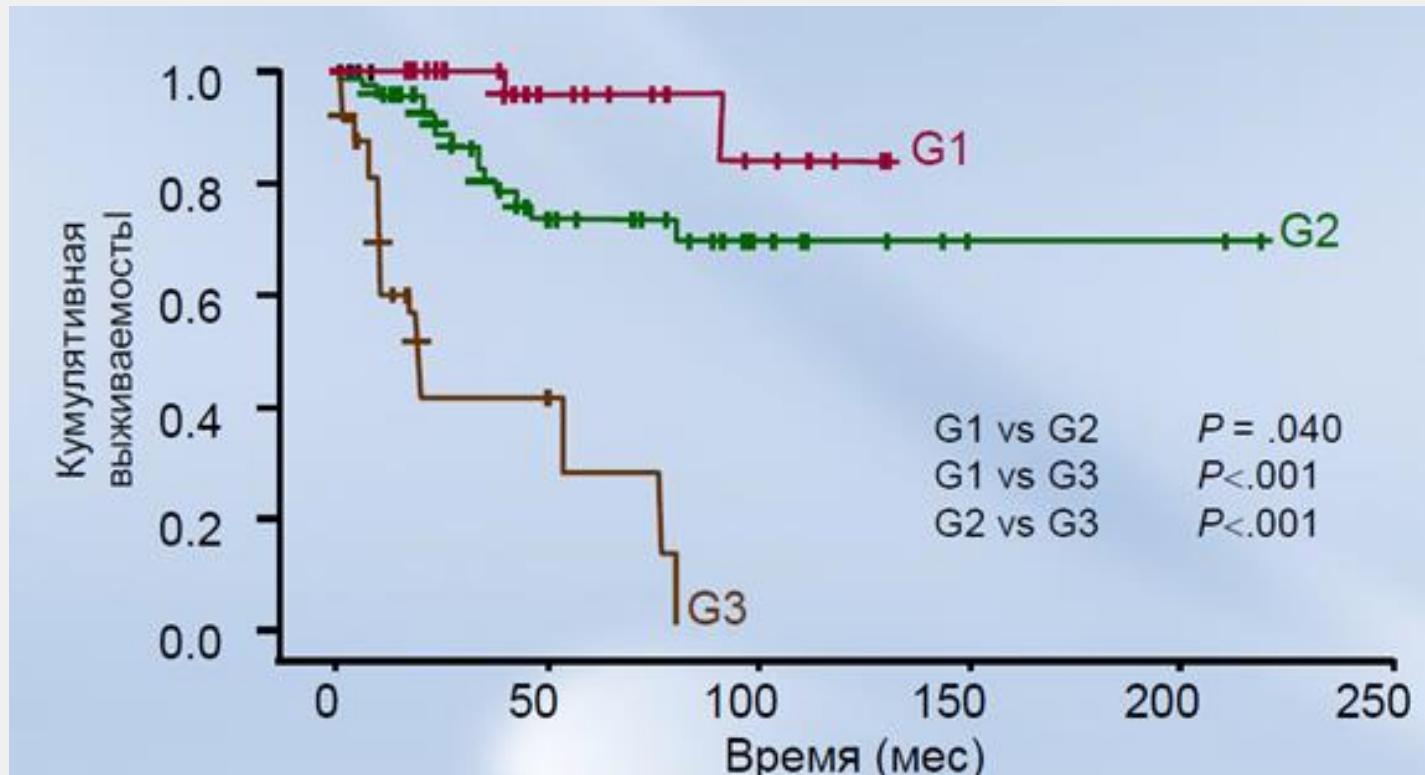
Классификация ENETS* 2010 для НЭО пищеварительного тракта¹

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

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Ki-67 (%)
NET G1	<2	≤2
NET G2	2-20	3-20
NEC G3	>20	>20

* 10 ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении= 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности

Grade(грейд) опухоли влияет на кумулятивную выживаемость¹



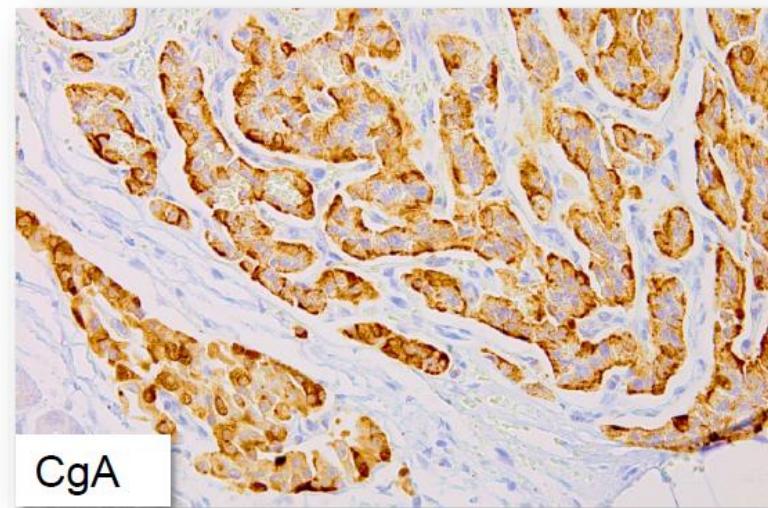
Для постановки диагноза и определения тактики лечения необходимо¹:

- ✓ 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 меченным октреотидом)

НЭО/карциноид. Клеточный иммунофенотип¹

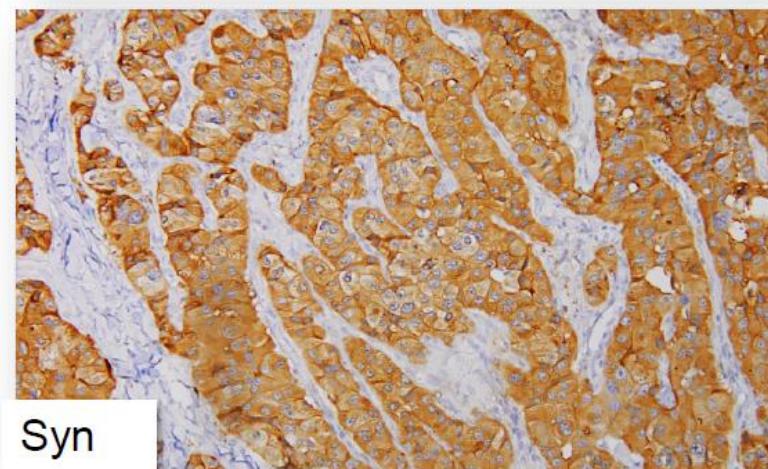
Хромогранин А (CgA)

Определяется в гранулах большинства НЭО (~90%), как функционирующих, так и нефункционирующих. CgA может не определяться в некоторых НЭО толстой кишки и аппендициса, 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 опухоли¹

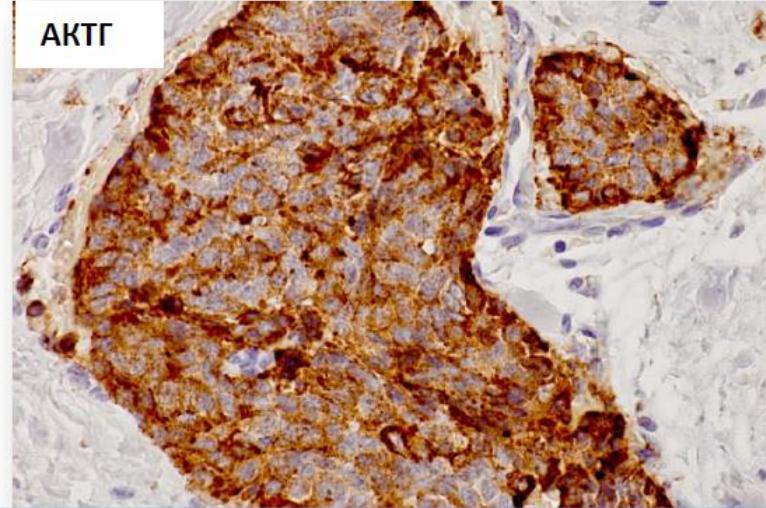
Иммуногистохимическое исследование функционирующих и нефункционирующих НЭО

Гормоны

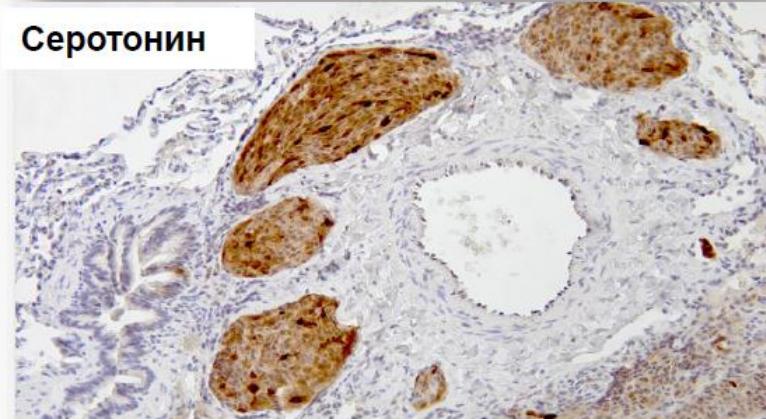
- Инсулин
- Гастрин
- Серотонин
- АКТГ

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

Орган, Функциональный статус



Функционирующий атипичный карциноид тимуса



Нефункционирующий типичный карциноид легкого

Хромогранин А

НЭО можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче у пациентов с неопределенными абдоминальными симптомами¹

Хромогранин А (ХгА) плазмы крови - ранний маркер карциноидных опухолей¹:

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

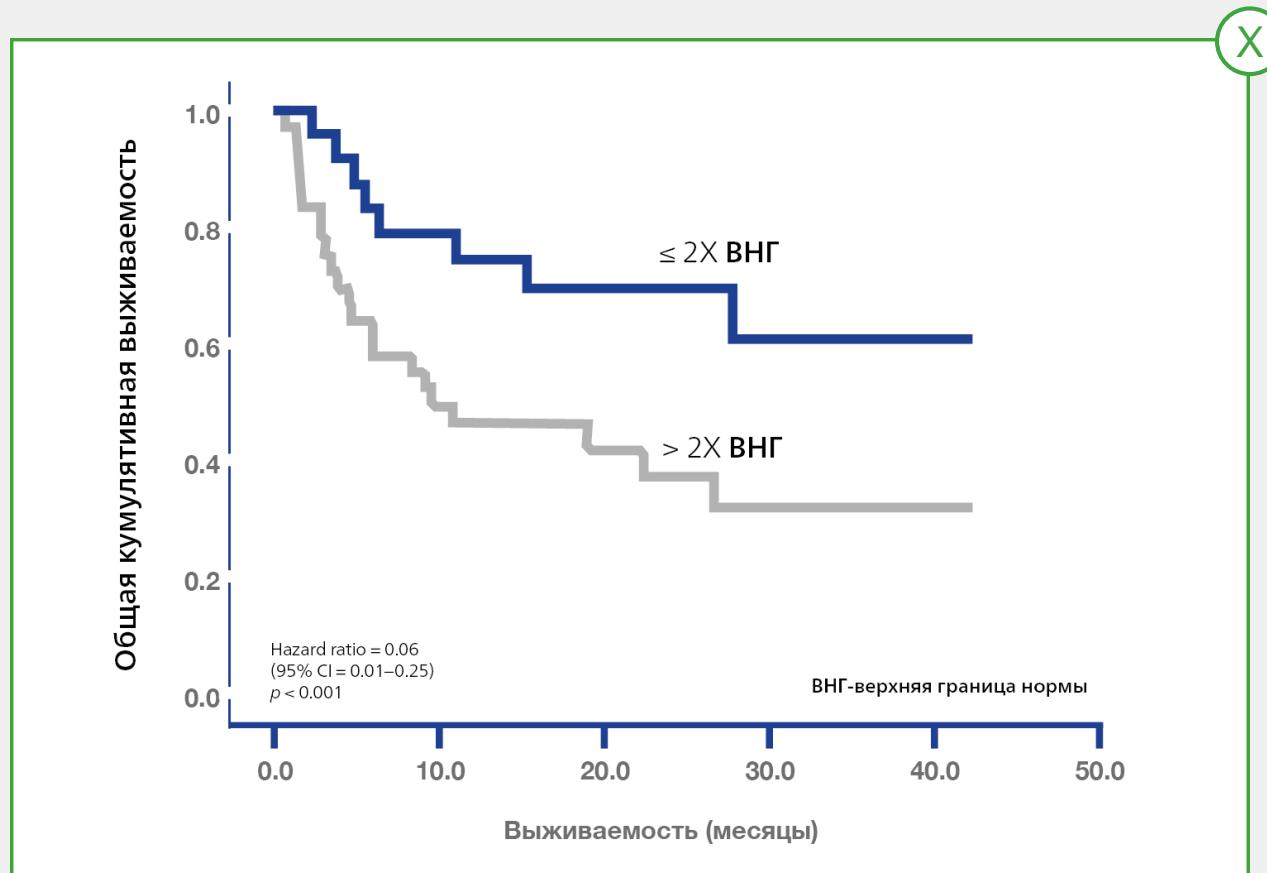
Хромогранин А используется для мониторирования терапевтического ответа²

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

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 выживаемости¹



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 синдрома¹

- **5-гидроксииндолосусная 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) ¹

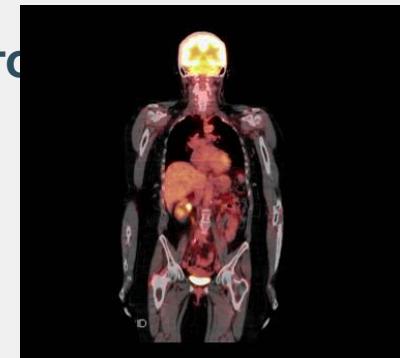
- Определяется у 84% пациентов с карциноидной опухолью
 - В суточной моче N=6-8мг/день
 - Скрининговый маркёр
 - Динамическое определение
- Подготовка к проведению анализа:
 - За 48 часов исключить:
 - Продукты (красное вино, авокадо, сыр, хот дог, шоколад, ванилин-содержащую пищу, ананас, киви, бананы, 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: визуализация¹

Радиоизотопная сцинтиграфия 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^{1,2}



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%)

- Tranverse, left, sigmoid colon
- Rectum

карциноидный
синдром

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

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

² Yao JC, *J Clin Oncol* 26:3063-3072, 2008

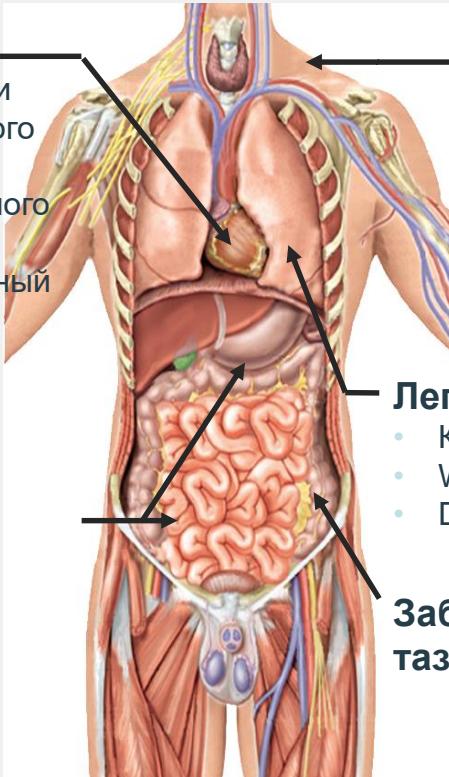
Хотя до 84% пациентов с НЭО имеют повышенный уровень серотонина в крови⁴ , только у 8% -18% пациентов отмечено наличие карциноидного синдрома¹⁻⁴

Карциноидный синдром:

- ✓ У 19% пациентов с метастазами любой локализации⁴
- ✓ У 35% пациентов с НЭО тонкой кишки ⁴

- **Карциноидный синдром представляет собой совокупность симптомов, которые возникают в результате массивного высвобождения серотонина и нейропептидов непосредственно в системный кровоток¹**
- **К классическим симптомам относятся: диарея, приливы, поражение клапанов сердца, в редких случаях бронхоспазм¹⁻³**

Симптомы¹⁻⁴



Сердце

- Истонышние и стеноз легочного и трикуспидального клапанов, эндокардиальный фиброз

ЖКТ

- Диарея
- Колики
- Тошнота
- Рвота

Кожа

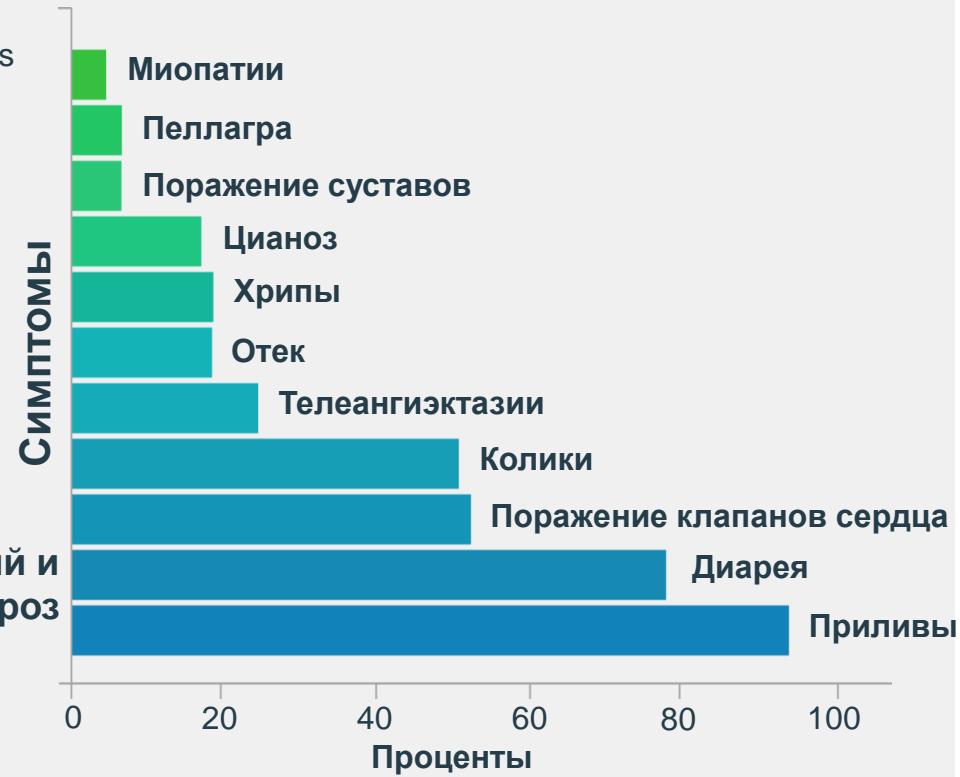
- Cutaneous flushes
- Apparent cyanosis

Легкие

- Кашель
- Wheezing
- Dyspnea

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^{1,2}

Неспецифические симптомы характерны и для карциноидного синдрома



Приливы

Типичные приливы представляют собой внезапно возникающую насыщенно красную эритему верхней части туловища, преимущественно лица и шеи¹

Встречаются у 23% -65% пациентов в дебюте заболевания и у 63%-78% у пациентов при прогрессировании¹

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

Приливы могут быть спонтанными или спровоцированными стрессом, алкоголем, некоторыми продуктами питания или физической нагрузкой²

Приливы могут быть кратковременными или длится 2-5 минут¹

Производство серотонина и приливы не находятся в строгой корреляции. Уровень других гормонов как тахикинины могут оказывать большее влияние на патогенез этого симптома²

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.^{1,2}**
- **Тяжесть диареи варьирует от нескольких до 30 раз и более в день²**
- **Потери жидкости проявляются дегидратацией и ухудшением общего состояния³**

Всегда секреторная и характеризуется стулом большого объема⁴

Причинами диареи могут быть различные механизмы, в зависимости от секретируемого вещества⁴

- Гиперпродукция серотонина⁵
- Гастрин увеличивает объем каловых масс и провоцирует синдром мальабсорбции, иногда вызывает стеаторею⁴
- 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 сердца¹

- В 1988 году карциноидное сердце встречалось у 19-53% пациентов с карциноидным синдромом². В 2005 году, благодаря использованию эхокардиографических критериев, частота встречаемости выросла до 35%-77% пациентов
- Истончение триkuspidального и легочного клапанов с регургитацией или стенозом и поражение правых отделов сердца повышают риск смерти пациента².
- Уровень серотонина и тяжесть поражения сердца находятся в прямой корреляции:
 - a. Повышение уровня 5 ГИУК ассоциируется с карциноидным сердцем^{4,5}
 - b. Лекарственные вещества, влияющие на метаболизм серотонина и ассоциированные рецепторами к серотонину могут быть причиной поражения клапанов сердца⁶
- Снижение уровня серотонина-ключ к снижению повреждения клапанов сердца.
- После протезирования клапана >40% новых клапанов повреждается в результате воздействия серотонина⁷

1. DeVita V, et al 2003. 2.Lundin L, et al. 1988 3.Rorstad O. 2005. 4.Zuetenhorst J et al. 2003 5. Denney W, et al 1998 6. Bhattacharyya S, et al. 2009 7. Zacks J, et al. Poster. ENETS (abstr 2014)

ГЛЮКАГОНОМА

Выраженное прогрессирующее снижение массы тела

Явный или скрытый СД.

Мигрирующая некролитическая эритема

Нормохромная нормоцитарная анемия,

Глоссит и ангулярный стоматит

Венозные тромбозы, тромбоэмбolicкие 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 (некролитической мигрирующей эритемы).

ВИПОМА

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

Клинические синдромы

тяжелая угрожающая жизни водянистая диарея до 10л в сутки

гипокалиемия

гипо- или ахлоргидрия

Дегидратация

потеря массы тела

абдоминальные колики

Гастринома-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 панкретический полипептид
(ПП)-ингибитор пакреатической секреции и
печеночного глюконеогенеза**

Отсутствие симптоматики

Опухоль малых размеров в ПЖЖ

Виды терапии НЭО¹

- **Хирургическое лечение**
Радикальные и циторедуктивные операции
- **Консервативное лечение с применением биологической терапии:**
Аналоги соматостатина, интерферон-альфа, химиотерапия
- **Местные абляционные процедуры:**
Хемоэмболизация, 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 года¹

Публикация отдельных
рекомендаций по лечению
метастатических и
распространенных опухолей
обусловлена тем, что у 40-50%
вновь диагностированных
пациентов уже имеются
метастазы¹

Минимальное консенсусное заключение по хирургическому лечению¹:

- 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 устойчивость к медикаментозной терапии

Цели медикаментозного лечения НЭО¹

- 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
в случае рефрактерной диареи

Системная терапия АСС для контроля роста опухоли¹

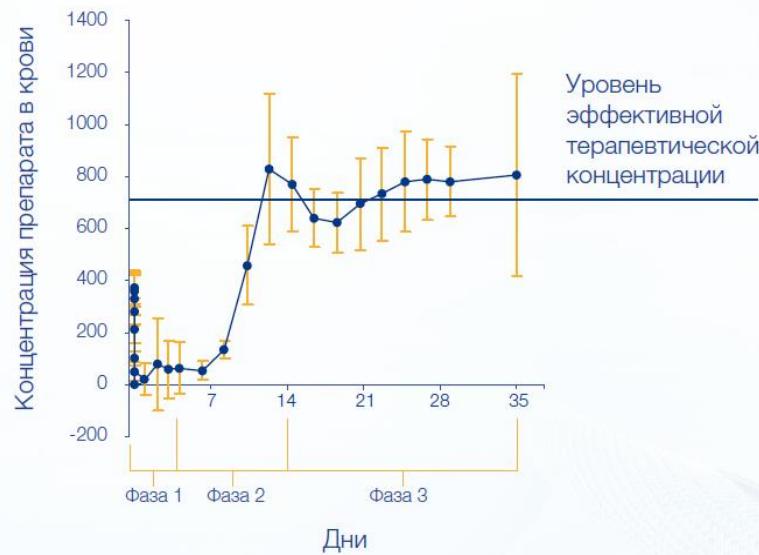
- Октреотид и ланреотид одобрены для лечения НЭО ЖКТ с происхождением из средней кишки (исследования PROMID и CLARINET)
 - Консенсусным соглашением является использование ACC для НЭО ПЖ, если принимать во внимание результаты исследования CLARINET
 - Однако в случае НЭО ПЖ предпочтительным является использование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

Системная терапия АСС: для контроля роста опухоли¹

- 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 радионуклидных 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

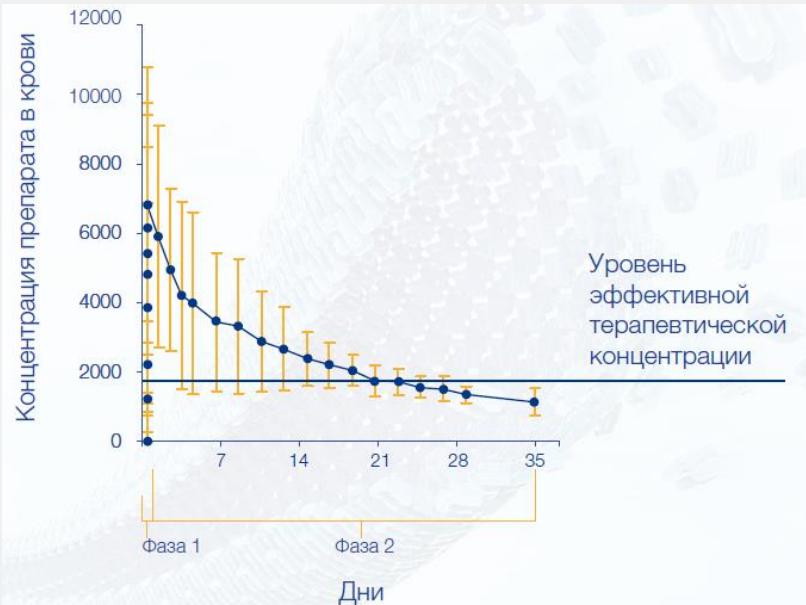


Профиль октреотида характеризуется наличием 3-х различных фаз:

- (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 опухоли¹

- ▶ 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): α-Интерфероны – вторая линия терапии

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

Минимальное консенсусное заключение: таргетные препараты

- ▶ **Эверолимус и сунитиниб** одобрены как антитрополиферативная 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 радионуклидной терапии
- ▶ Не рекомендуется использовать с антитрополиферативной 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: радионуклиидная терапия (PRRT)

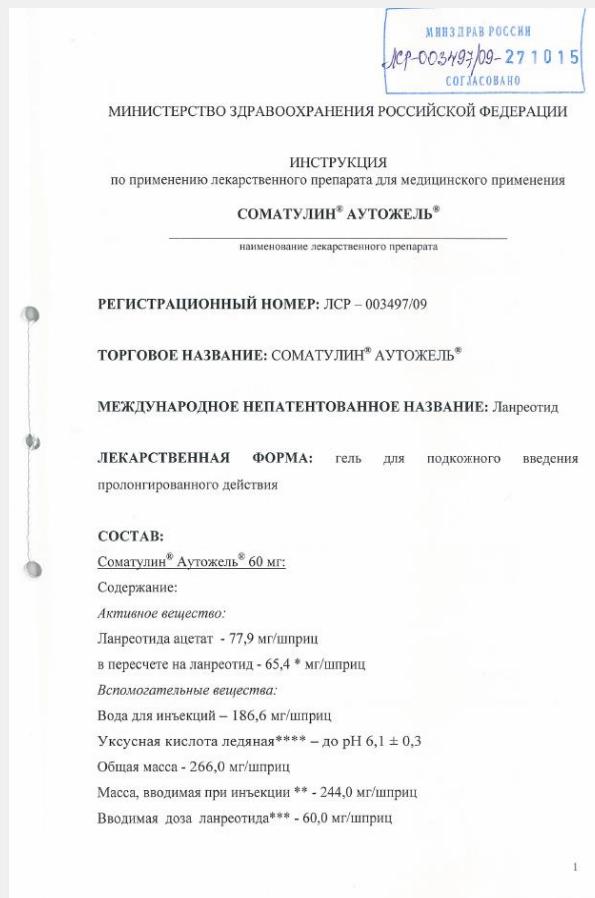
- PRRT рекомендуется после неудачи медикаментозной терапии
- Не определена четкая последовательность применения таргетных препаратов и PRRT

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



* Инструкция по препарату Соматулин® Аутожель®

** http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=180701&t=



Соматулин® Аутожель® 120 мг: разработан специально для эффективного введения

► Соматулин® Аутожель® 120 мг устройство и лекарственная форма уникальны:



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, випома 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!
