

Основные аспекты карциноидного синдрома в хирургической практике

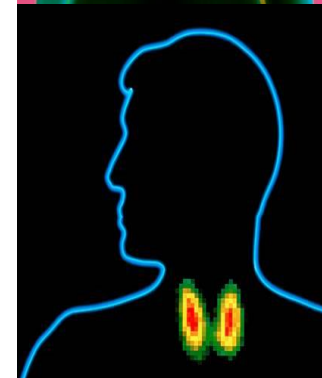
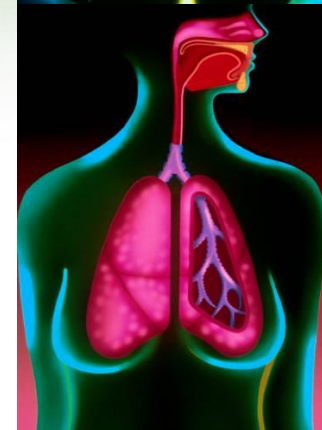
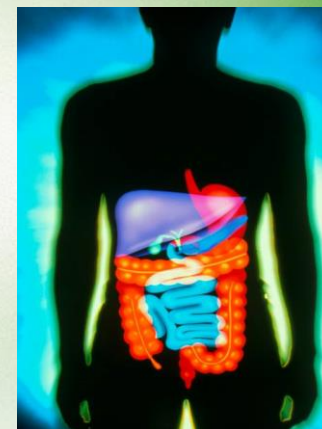
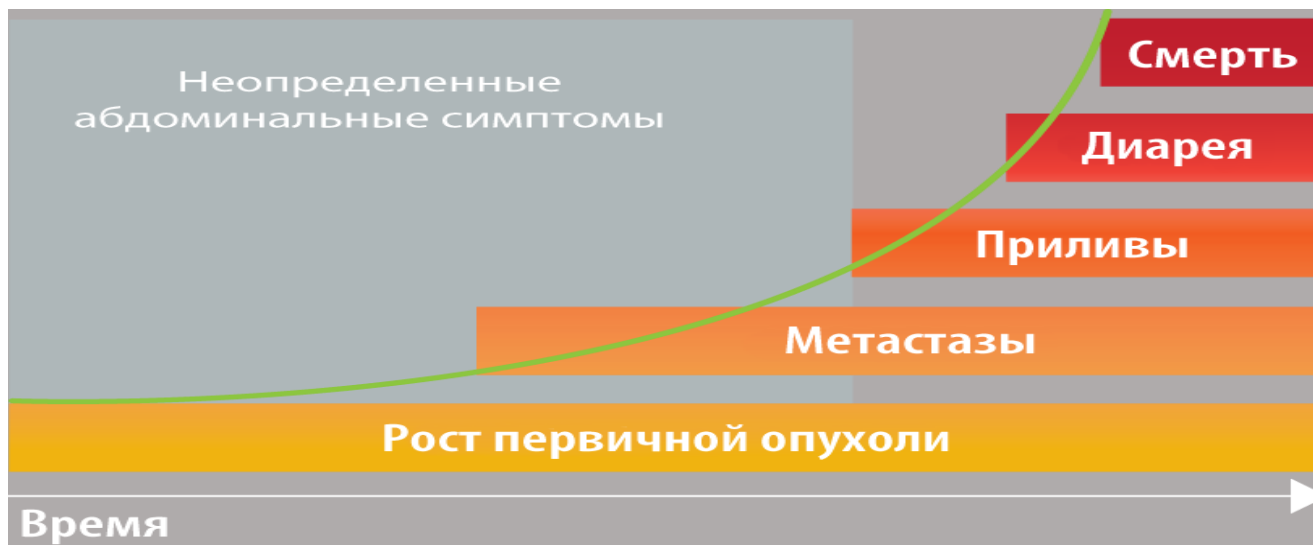
А.А. Маркович

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ

Отделение научно-консультативное

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

- ▶ НЭО - гетерогенная группа редких, медленно прогрессирующих опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток
- ▶ Биологические характеристики НЭО зависят от клеток предшественников, анатомической локализации и секреторной функции
- ▶ НЭО способны экспрессировать нейроэндокринные маркеры, синтезировать, запасать и секретировать биологически активные вещества (пептиды, гормоны, нейротрансмиттеры), либо быть нефункционирующими
- ▶ НЭО чаще не проявляются клинически до появления метастазов или карциноидного синдрома, что отодвигает время постановки диагноза (в среднем до 9 лет)



Карциноидный синдром (КС) представляет собой совокупность симптомов, которые возникают в результате массивного высвобождения серотонина и нейропептидов непосредственно в системный кровоток

Серотонин

Гистамин

Нейрон специфическая енолаза (НСЕ)

Хромогранины А и С

Инсулин

Антидиуретический гормон

Хорионический гонадотропин

Вазоактивные интестинальные пептиды (VIP)

Гормон роста

Нейропептиды

АКТГ

Меланоцит-стимулирующий гормон

Гастрин

Панкреатический полипептид

Кальцитонин

Релизинг-гормон

Тахикинины

Бомбезин

Описано более 20 гормональных маркеров при НЭО, которые могут вызывать клинический синдром

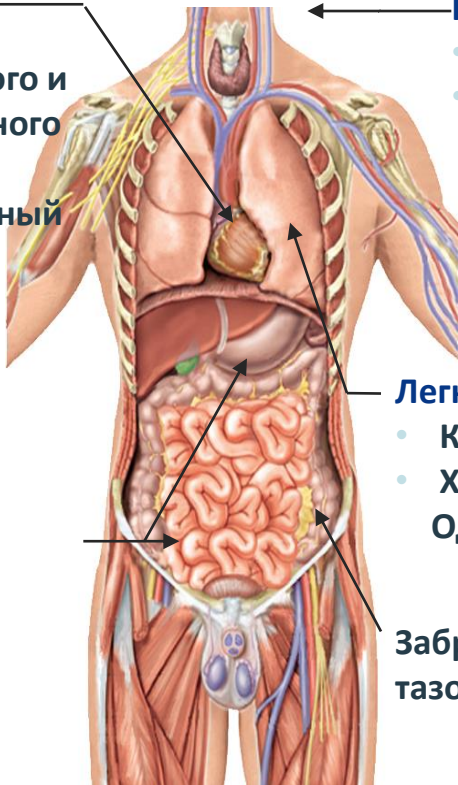
Карциноидный синдром

- ▶ Среди всех пациентов с НЭО частота КС варьирует от 8 до 35%
- ▶ Чаще при локализации первичной опухоли в тонкой кишке ⁴
- ▶ Встречается преимущественно у пациентов с метастазами в печень (когда гормоны попадают в большой круг кровообращения)¹
- ▶ При наличии карциноидного синдрома, карциноидное сердце развивается у 30-65% больных
- ▶ Поражение клапанов сердца выявляется у каждого второго пациента с карциноидным синдромом
- ▶ Карциноидный синдром – фактор, вызывающий уменьшение выживаемости больных
- ▶ После первого приступа 5-летняя выживаемость составляет 21% медиана выживаемости – 38 месяцев

Симптомы

Сердце

- Истончение и стеноз легочного и трикуспидального клапанов, эндокардиальный фиброз



Кожа

- Приливы,
- Выраженный цианоз

Легкие

- Кашель
- Хрипы
- Одышка

ЖКТ

- Диарея
- Колики
- Тошнота
- Рвота

Забрюшинный и тазовый фиброз

Частота встречаемости симптомов



1. Pasięka 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).

Особенности клинической картины карциноидного синдрома 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 сутки²
- Хроническая потеря жидкости проявляется симптомами дегидратации и ухудшением общего состояния³

- Всегда секреторная и характеризуется стулом большого объема⁴
- Причинами диареи могут быть различные механизмы, в зависимости от секретируемого вещества⁴
 - Гиперпродукция серотонина, увеличивает секрецию жидкости в кишечнике и скорость прохождения пищевых масс⁵
 - Гастрин увеличивает объем каловых масс и провоцирует синдром мальабсорбции, иногда вызывает стеаторею⁴
 - НЭО могут продуцировать другие различные вещества, которые приводят к увеличению каловых масс, потере бикарбонатов и калия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА, ПРИЛИВЫ

Типичные приливы (эритематозные) 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.
- В 85% случаев приливы сопровождаются диареей¹
- Приливы могут быть спонтанными или спровоцированными стрессом, алкоголем, некоторыми продуктами питания или физической нагрузкой²
- Приливы могут быть кратковременными или длиться 5-10 минут¹
- Продукция серотонина и приливы не находятся в строгой корреляции. Уровень других гормонов , например тахикининов, также может оказывать большее влияние на патогенез приливов²

Карциноидный криз - одно из грозных осложнений КС

▶▶ **Может быть причиной смерти**

▶▶ **Возникает спонтанно**

▶▶ **Может провоцироваться:**

- ✓ анестезией
- ✓ интервенционными вмешательствами
- ✓ приемом препаратов, повышающих уровень гормонов
- ✓ химиотерапией, радиофармтерапией, применение которых вызывает лизис опухоли и выделение большого количества аминов в кровоток

▶▶ **Клиническая картина карциноидного криза:**

- ✓ гипотензия (очень редко гипертензия)
- ✓ тахикардия
- ✓ аритмия
- ✓ длительный прилив
- ✓ бронхиальный стрidor
- ✓ дисфункция ЦНС

Карциноидное сердце

Карциноидная болезнь сердца (КБС), или карциноидный кардиальный синдром, проявляется в виде фиброза, поражающего эндокард и затрагивающего, в первую очередь, правые отделы сердца¹

- ▶▶ Истончение трикуспидального и легочного клапанов с регургитацией или стенозом и поражение правых отделов сердца повышают риск смерти пациента²
- ▶▶ В 1988 году карциноидное сердце встречалось у 19-53% пациентов с карциноидным синдромом².
- ▶▶ В 2005 году, при внедрении эхокардиографических критериев, частота встречаемости пациентов с карциноидным сердцем выросла до 35%-77%³
- ▶▶ в 10-15% случаев наблюдается поражение клапанов левого сердца
- ▶▶ у каждого пятого больного может быть началом клинических проявлений функционирующих НЭО

Карциноидный синдром ассоциирован с мезентериальным фиброзом

- НЭО с происхождением из средней кишки ассоциированы с развитием мезентериального фиброза, который вызывает компрессию мезентериальных сосудов и является причиной ишемии кишки и синдрома мальабсорбции
- Обструкция кишечника часто возникает вследствие роста первичной опухоли:
- ✓ Среди 314 пациентов с опухолью средней кишки, у 46% пациентов было выполнено экстренное оперативное вмешательство из-за обструкции первичной опухолью



Диагностика НЭО ЖКТ и карциноидного синдрома

Разнообразие симптомов, характерных для многих заболеваний и состояний, может затруднять дифференциальную диагностику^{1,2}

Неспецифические симптомы характерны и для карциноидного синдрома



Неспецифичность симптомов часто приводит к поздней диагностике

Обращение к участковому врачу

Неопределенные абдоминальные симптомы

- Может быть поставлен диагноз синдрома раздраженного кишечника
- При сохранении симптоматики пациент может быть направлен к специалистам для обследования

Направление к различным специалистам

Ухудшение симптоматики или консультация по другому поводу

- Диагноз остается неясным

Осмотр эндокринолога или гастроэнтеролога, направление на обследование

КТ или МРТ в результате направления или по другой причине

- Визуализация метастазов в печени или первичной опухоли
- Могут быть обнаружены случайно

Хирург выполняет биопсию или резекцию, заключение патоморфолога

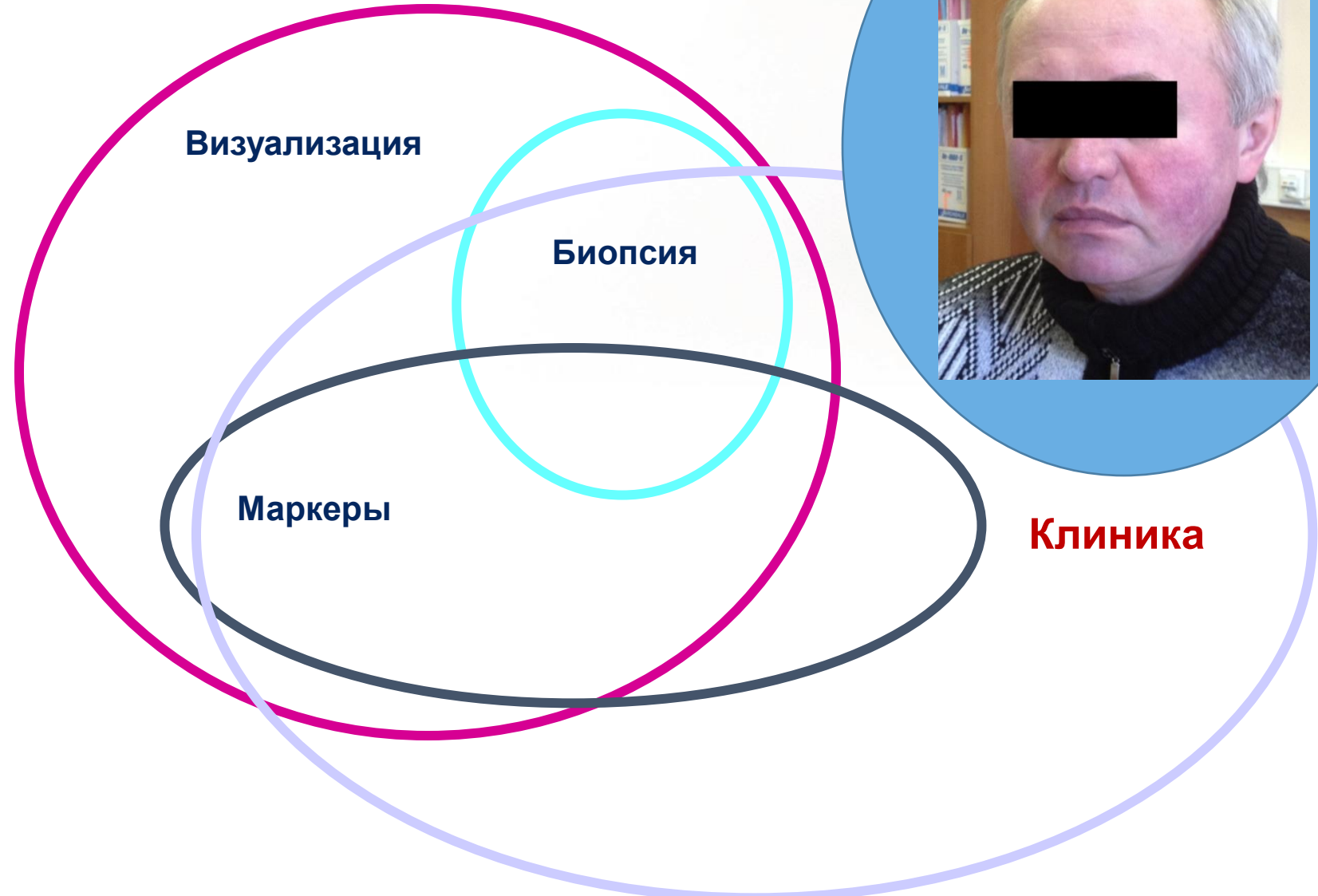
Биопсия позволяет диагностировать нейроэндокринную опухоль

- Направление пациента к хирургу-онкологу, химиотерапевту или эндокринологу
- Терапия зависит от стадии, гистологии, симптомов

Рассчитанное время до установления диагноза: 5–7 лет¹

Большое число НЭО бывает случайной находкой при аутопсиях

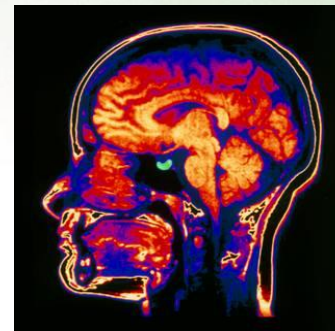
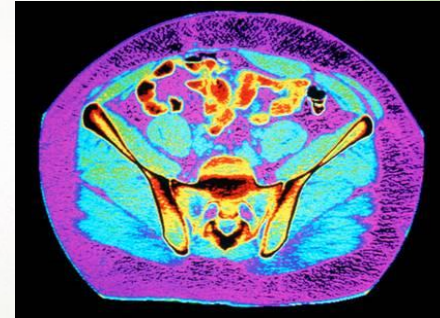
Системный подход в диагностике карциноидного синдрома и НЭО



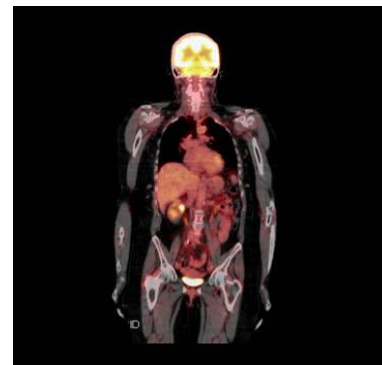
Клиника

Клиническое обследование. Визуализация

- ▶▶ Радиоизотопная сцинтиграфия с аналогами соматостатина – для высокодифференцированных НЭО
- ▶▶ ПЭТ/КТ «всего тела» с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC - 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 (в том числе энтероскопия)
- ▶▶ Капсульная эндоскопия
- ▶▶ Эндоскопическое ультразвуковое исследование (Эндо-УЗИ)
- ▶▶ ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ)-основной скрининговый метод при карциноидной болезни сердца (КБС)



МРТ



ПЭТ

Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Общие маркеры	Специфические маркеры
<i>Сыворотка или плазма крови:</i>	<i>Сыворотка или плазма крови:</i>
Хромогранин А (ХгА)	Серотонин (5-НТ)
Панкреатический полипептид (ПП)	Гастрин
Нейронспецифическая енолаза (НСЕ)	Инсулин
α -субъединица гликопротеиновых гормонов	С-пептид
	Глюкагон
	Гистамин
	Кальцитонин
	Паратиреоидный гормон (ПТГ)
	Адренокортикотропный гормон (АКТГ)
	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
	Соматостатин
	Катехоламины
	Тахикинины
	Нейропептиды
	<i>Суточная моча:</i>
	5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК)
	Метанефрины
	Серотонин

Биохимические маркеры **нейроэндокринных опухолей**

- НЭО можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче у пациентов с неопределенными абдоминальными симптомами
- **Хромогранин А (ХгА)** плазмы крови - ранний маркер карциноидных опухолей, который идентифицирует НЭО:
 - ✓ 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 мониторинга терапевтического ответа
- По некоторым данным ХгА более чувствителен для оценки прогрессирования, чем методы лучевой диагностики (чувствительность 85%)
- Необходимо учитывать, что другие состояния могут вызывать увеличение содержания хромогранина А и приводить к ложно положительным результатам: хронический гастрит, нарушение функции почек, применение ингибиторов протонной помпы

Специфические биохимические маркеры карциноидного синдрома и карциноидной болезни сердца

➤ Серотонин плазмы крови

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

➤ 5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК) 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

➤ На сегодняшний день самым «предсказательным» биомаркером для карциноидной болезни сердца является **натриуретический пептид В-типа (NT-proBNP)**

- ✓ который имеет как диагностическое, так и прогностическое значение для оценки сердечной деятельности при КБС

Лечение

Принципы лечения карциноидного синдрома

Комплексное лечение НЭО, направленное на снижение продукции гормонов

➤ Биотерапия (направленная рецепторная терапия)

- ✓ аналоги соматостатина
- ✓ α -интерфероны

➤ Локальные методы воздействия:

- ✓ локорегионарная терапия (селективная эмболизация и химиоэмболизация с окклюзией печеночной артерии)
- ✓ радиочастотная абляция (РЧА)

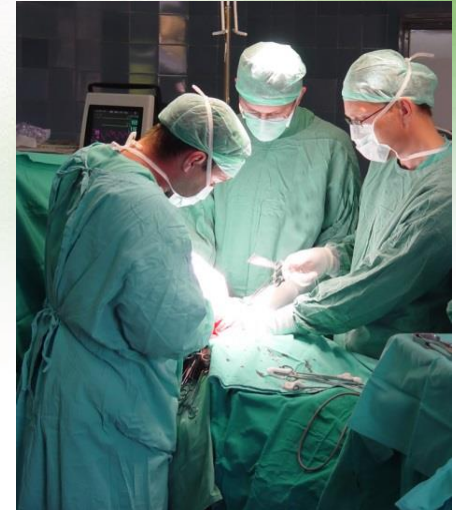
➤ Активная хирургическая тактика:

- ✓ радикальные и циторедуктивные операции

➤ Системная терапия:

- ✓ таргетная терапия
- ✓ химиотерапия
- ✓ радионуклидная терапия PRRT- $^{177}\text{LuDOTATATE}$ (в России не используется)
- ✓ селективная брахитерапия (меченные ^{90}Y микросферы) – экспериментальная методика (в России не используется)

➤ Симптоматическая терапия карциноидного синдрома

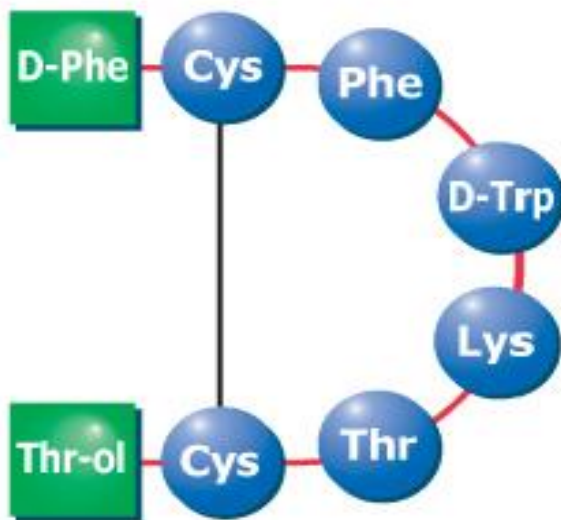


Системная терапия

- **Аналоги соматостатина (АС)** - основные системные препараты при карциноидной болезни сердца.
- Влияние АС на фиброз пока мало изучено
- С применением АС связывают снижение частоты поражения клапанов сердца при карциноидном синдроме
- Использование АС приносит дополнительные преимущества пациентам за счет замедления или предотвращения прогрессирования КБС
- В «эпоху» применения АС заболеваемость КБС снизилась до 20%
- АС необходимо назначать даже при отсутствии клинических признаков карциноидного синдрома, больным с повышенным пороговым уровнем биомаркеров (биохимический карциноидный синдром)
- **Обязательно назначать периоперативно**
- **Обязательно назначать при проведении локальных методов воздействия (ХЭПА, РЧА)**

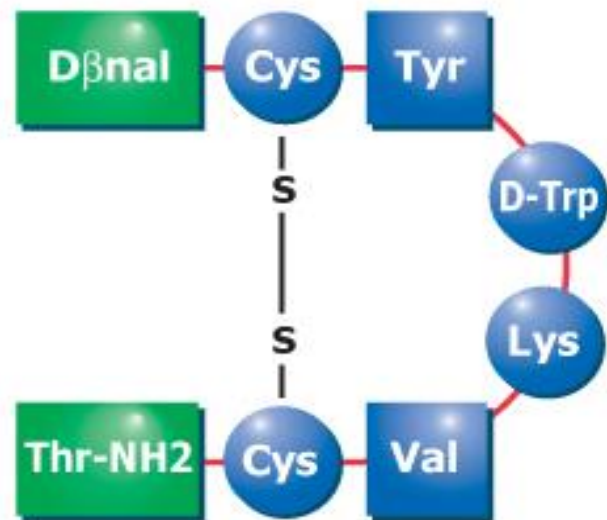
- **Интерфероны-α**
- Рекомендуются пациентам с отрицательным статусом рецепторов соматостатина
- Либо при непереносимости АС (1% пациентов).

Аналоги соматостатина



Октреотид ацетат

- Сандостатин, в том числе пролонгированная форма ЛАР - Новартис, Швейцария
- Октреотид, в том числе пролонгированные формы:
 - ДЕПО – Фармсинтез, Россия
 - ЛОНГ - Натива, Россия



Ланреотид

- Соматулин® Аутожель® (ланреотид) - Ипсен, Франция

Отечественные аналоги соматостатина , зарегистрированные ПОКАЗАНИЯ

- **Терапия эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы:**
 - карциноидные опухоли с явлениями карциноидного синдрома
 - инсулиномы
 - ВИПомы
 - гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона)
 - глюкагономы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии) соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста)
- **Терапия акромегалии**
- **Терапия гормонорезистентного рака предстательной железы**

Основные недостатки

Ранние побочные эффекты:

- абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, стеаторея
- как правило, исчезают в течение нескольких недель

Поздние побочные эффекты:

- образование желчных камней,
- стойкая стеаторея (дефицит витамина Д, мальабсорбция кальция и дефицит В12)

Тахифилаксия (привыкание) – при длительном и пожизненном применении

Возможности лечения рефрактерного карциноидного синдрома

- Использование одного АС после другого (Октреотид – Ланреотид)
- Высокие дозы аналогов соматостатина
- Уменьшение интервала между введениями
- Пасиреотид
- Телотрилат (*в России не зарегистрирован*)
- Интерферон альфа
- Комбинация АС+ α -интерферонов
- Эверолимус
- PRRT (радионуклидная терапия) *в России не используется*
- Циторедуктивные операции
- Прицельная терапия очагов в печени

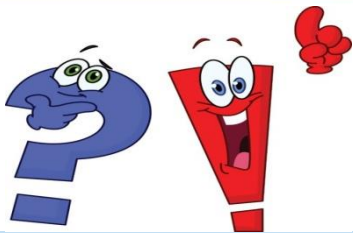
Пасиреотид

- ▶▶ Pasireotide - новый универсальный лиганд, который связывается с четырьмя из пяти рецепторов соматостатина (SSTR)
- ▶▶ в исследовании II фазы у 27% больных с карциноидным синдромом pasireotide продемонстрировали преимущество после отказа от стандартной дозы октреотида LAR
- ▶▶ Однако, в сравнительном исследовании pasireotide и LAR не показал преимущество перед октреотидом LAR 40 мг
- ▶▶ не одобрен для лечения карциноидного синдрома или других функционирующих НЭО (применяется для лечения опухолей гипофиза, связанных с болезнью Иценко-Кушинга или акромегалией)
- ▶▶ *применение pasireotide может рассматриваться в отдельных, тщательно отобранных случаях, когда другие виды лечения карциноидного синдрома не эффективны или не представляются возможными, в зависимости от доступности (такие как Ioso-регионарная терапия, циторедукция, интерферон-альфа и новые лекарственные препараты в клинических испытаниях).*

TELESTAR* Исследование III фазы

- **Телотристан, telotristat etiprate (LX1032)** пероральный ингибитор синтеза серотонина, предназначен для лечения карциноидного синдрома, который неудовлетворительно контролируется применением аналогов соматостатина
- Ключевой результат исследования III фазы плацебо-контролируемого исследования TELESTAR* показал, что добавление к стандартной терапии карциноидного синдрома telotristat etiprate в дозах 250 мг и 500 мг демонстрирует статистически значимое уменьшение эпизодов диареи в течение 12-недельного периода применения
- **telotristat etiprate может быть рекомендован в дополнение к аналогам соматостатина при плохо управляемой диарее у пациентов с карциноидным синдромом**

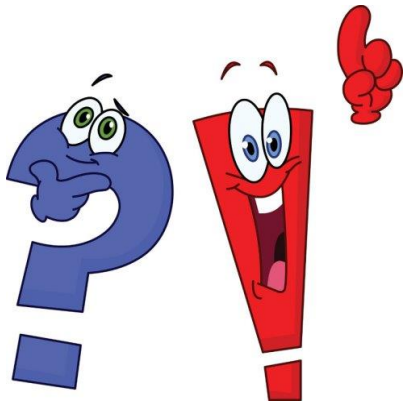
в России не зарегистрирован



Что мы имеем сегодня?

Хирургическое лечение.

- **Хирургическое лечение показано**, особенно для опухолей G1 и G2, даже в случае наличия метастазов в печень или/и лимфоузлы
- **Циторедуктивные операции**
 - Могут быть методом выбора, альтернативным лого-регионарной терапии
 - При «нерезектабельном» заболевании данный вариант лечения рассматривается как паллиативный, для контроля симптомов, вызванных гиперсекрецией пептидных гормонов, с целью уменьшения «опухолевой массы»
 - Особенно применим для пациентов с некупирующимся карциноидным синдромом, рефрактерной инсулиномой, глюкагономой или випомой
 - Чаще сочетаются с другими методами лечения для подавления симптомов:
 - ✓ с использованием АС или других антипролиферативных агентов
 - ✓ химиоэмболизацией
 - ✓ радиочастотной аблацией.
 - Циторедуктивные операции выполняются у пациентов с нефункционирующими НЭО при условии отсутствия прогрессирования в течение 6 месяцев
 - У пациентов, страдающих от общего бремени болезни.
 - В ретроспективных исследованиях было показано, что в случае удаления печеночных мтс , повышается общая выживаемость больных.



Что мы имеем сегодня?

Трансплантация печени

- **Трансплантация в целом не рекомендуется**
- Может быть выбрана как опция только для отдельных пациентов с карциноидным синдромом или другими функционирующими опухолями
- При множественных мтс печени и рефрактерности к различным видам системной терапии
- **Принципы селекции:** высокодифференцированные НЭО, низкий уровень билирубина, отсутствие мтс в других органах
- **Общая выживаемость** может быть увеличена более чем на 5 лет для отдельных пациентов

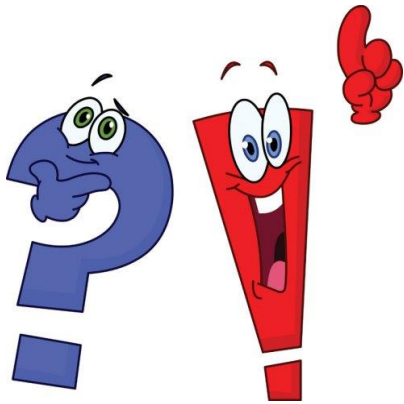


Что мы имеем сегодня?

Хирургические вмешательства

Минимальное консенсусное заключение

- 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 АС 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



Что мы имеем сегодня?

Локорегионарная терапия.

- » Эмболизация
- » Химиоэмболизация
- » Радиоэмболизация,
- » Радиоволновая абляция или микроволновая деструкция.
- » В отсутствии крупных сравнительных исследований локо-региональной с системной терапией, решение должно быть принято индивидуально.
- » Может быть альтернативным вариантом для системных методов лечения, если болезнь ограничена печенью
- » В случае функционирования опухоли, перед процедурой должны быть назначены АСС для предупреждения карциноидного криза.
- » Может проводиться повторно в течение болезни.

Химиоэмболизация

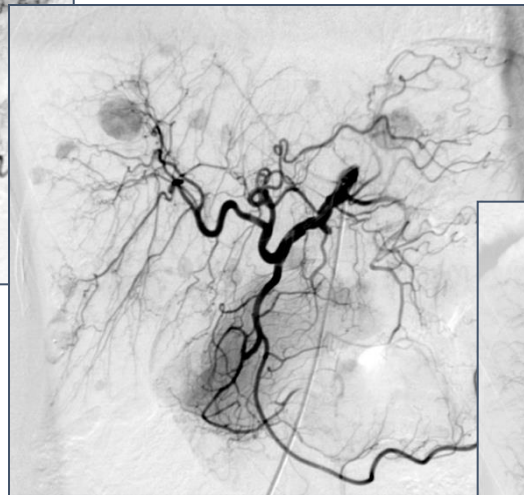
Число больных - 40

5-летняя выживаемость 48%

Медиана общей выживаемости 51 мес.



20.10.2006 г.



12.01.2007 г.

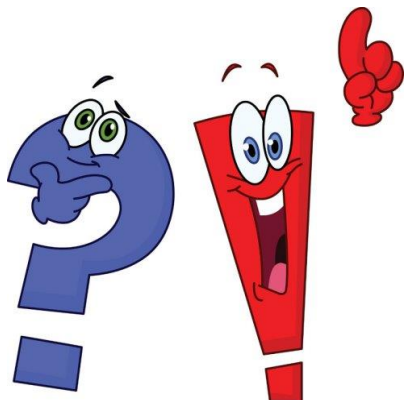


30.05.2007 г.



16.01.2008 г.

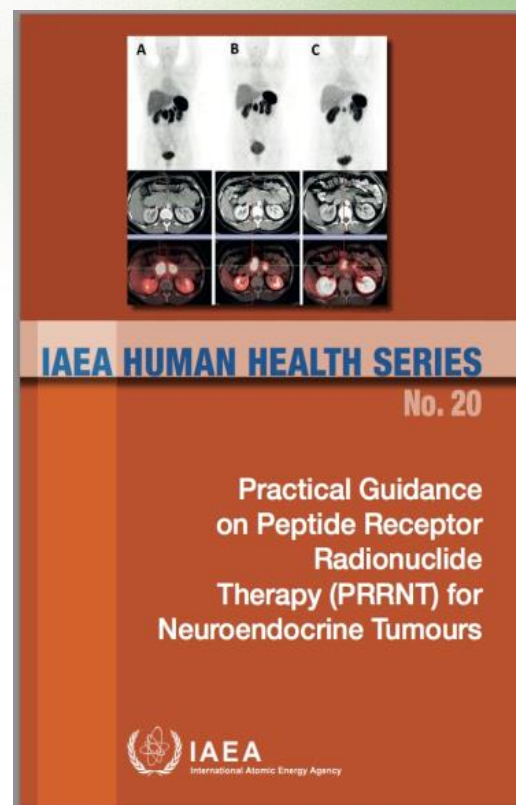
Эффективность артериальной химиоэмболизации при метастазах НЭО поджелудочной железы



Чего мы НЕ имеем сегодня?

Радионуклидная терапия

- PRRT (^{90}Y -DOTA-TOC , ^{177}Lu -DOTA-TATE) рекомендуется после неудачи медикаментозной терапии
- Не определена четкая последовательность применения таргетных препаратов и PRRT
- Селективная брахитерапия (меченные ^{90}Y микросферы) экспериментальный метод, в России не используется
- *выбор метода лечения основывается на особенностях конкретного пациента (размер, локализация, объем поражения печени, васкуляризация, пролиферативный индекс) и местного опыта врачей*



Выводы

- ▶ Повышение онкологической настороженности способствует ранней диагностике НЭО
- ▶ Принципиальное значение имеет раннее выявление НЭО и междисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей
- ▶ У пациентов с неопределенными абдоминальными симптомами наличие НЭО и карциноидного синдрома можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче
- ▶ АС- основные системные препараты при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца
- ▶ АС необходимо назначать даже при отсутствии клинических признаков карциноидного синдрома при превышении порогового уровня биомаркеров
- ▶ АС применяются периоперативно для предупреждения карциноидного криза
- ▶ Для преодоления тахифилаксии практикуется повышение доз АС и коррекция режимов введения
- ▶ АС применяются длительно как в монотерапии, так и в комбинации с α -интерферонами, таргетными препаратами и химиотерапией
- ▶ Активная хирургическая тактика и локальные методы воздействия улучшают прогноз течения заболевания и могут применяться поэтапно на фоне системной лекарственной терапии



Спасибо за внимание

Особенности клинической картины **КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА**

«Атипичный» прилив Гистаминовый прилив

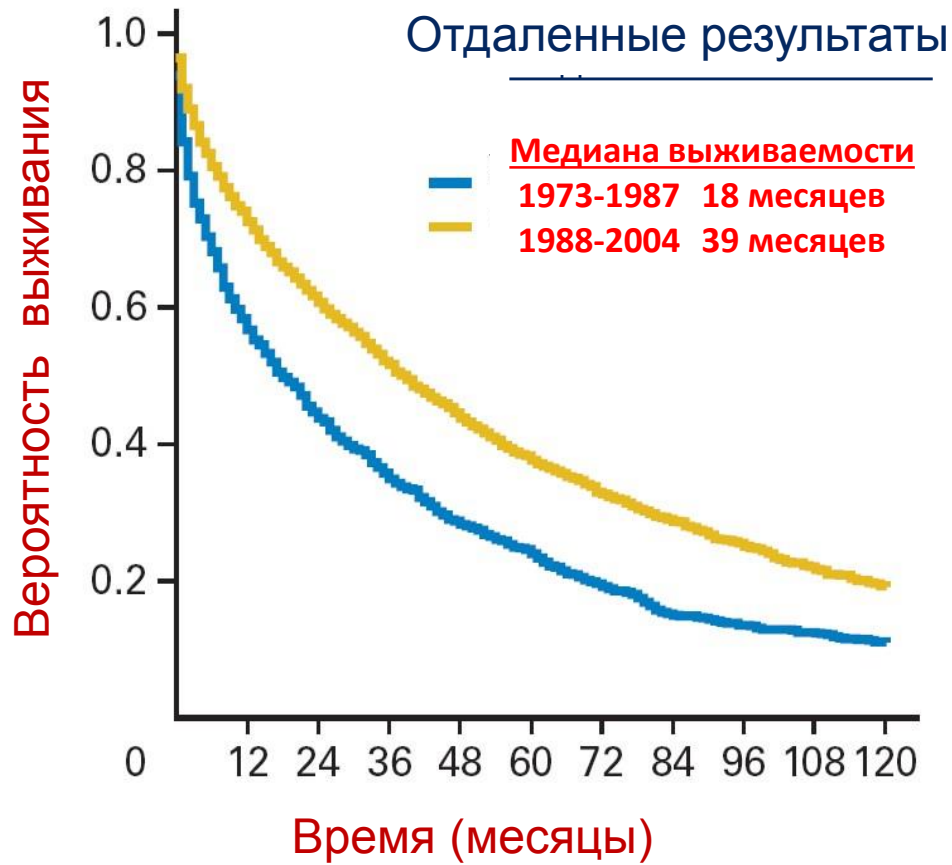
- **Атипичный прилив** длится несколько часов или дней
 - наблюдается стойкое багровое окрашивание кожи лица
 - могут формироваться глубокие морщины на лбу
 - остаются телеангиэктазии, формируется гипертрофия кожи лица и верхней части шеи
 - возможен цианоз носогубного треугольника и акроцианоз верхних конечностей,
 - расширение сосудов конъюнктивы, слезотечение
 - бронхоспазм
 - гипотония
 - редко бывает диарея
- **Гистаминовый прилив**
 - ярко-красные пятна неправильной формы, часто расположены вокруг шеи и на руках



Пациентка НМИЦ онкологии

Аналоги соматостатина в клинической практике с 1987г¹

С появлением АС связано достоверное увеличение медианы выживаемости у пациентов с диссеминированными НЭО за период 1988-2004 (39 месяцев) по сравнению с 1973-1987 годами (18 месяцев)



- ✓ Изменение течения нейроэндокринных опухолей
- ✓ Лучший контроль карциноидного синдрома
- ✓ Карциноидный криз практически не наблюдается

* Данные анализа 35 825 случаев НЭО, выявленных в регистрах

Есть ли альтернативное лечение при развитии тахифилаксии?

- При развитии рефрактерности к одному аналогу возможно получить эффект при использовании другого. Такая возможность показана для пролонгированных и коротких форм
- В случае непереносимости больными октреотида, может быть улучшение от ланреотида и наоборот
- Практикуется повышение дозы или уменьшение интервала между введениями
- В клинических исследованиях изучается Пасериотид (SOM 230)
- Используется комбинация АС+ α -интерферонов
- При плохо управляемой диарее на фоне применения аналогов соматостатина к лечению может быть добавлен телотристан