

**Современные возможности  
лекарственной терапии  
нейроэндокринных опухолей  
поджелудочной железы**

Надежда Федоровна ОРЕЛ

РМАНПО МЗ РФ

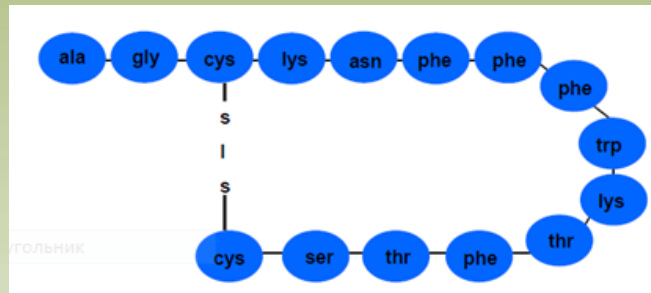
# Факторы, влияющие на выбор лекарственной терапии

- Локализация первичной опухоли: ПЖ vs Не ПЖ
- Характеристика опухоли: дифференцировка, Ki67, скорость роста, гормональная активность, РСС
- Больной: статус до лечения, возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения
- Препараты: безопасность, доступность, удобство, цена

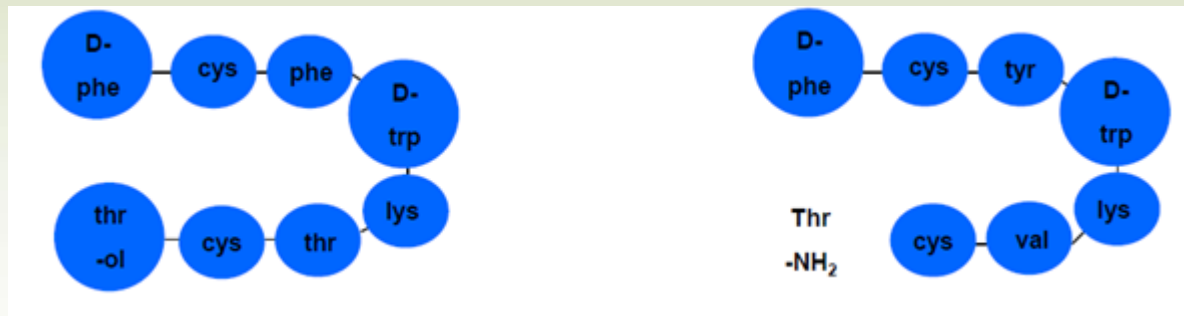
## Показания для лечения

- Контроль синдрома
- Контроль симптомов, связанных с опухолевой массой
- Сокращение опухоли до возможности резекции
- Медленное опухолевое прогрессирование / улучшение выживаемости?
- Улучшение / поддержка качества жизни

# Биотерапия: аналоги соматостатина



Соматостатин

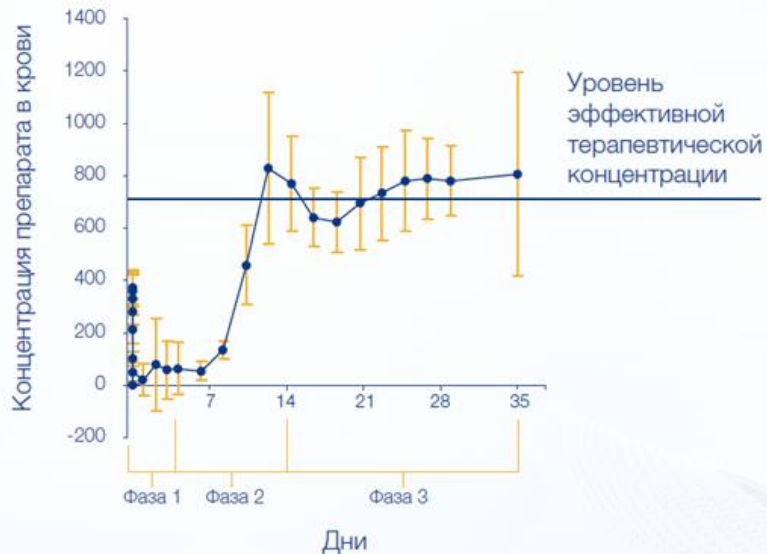


Октреотид ацетат

Ланреотид

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

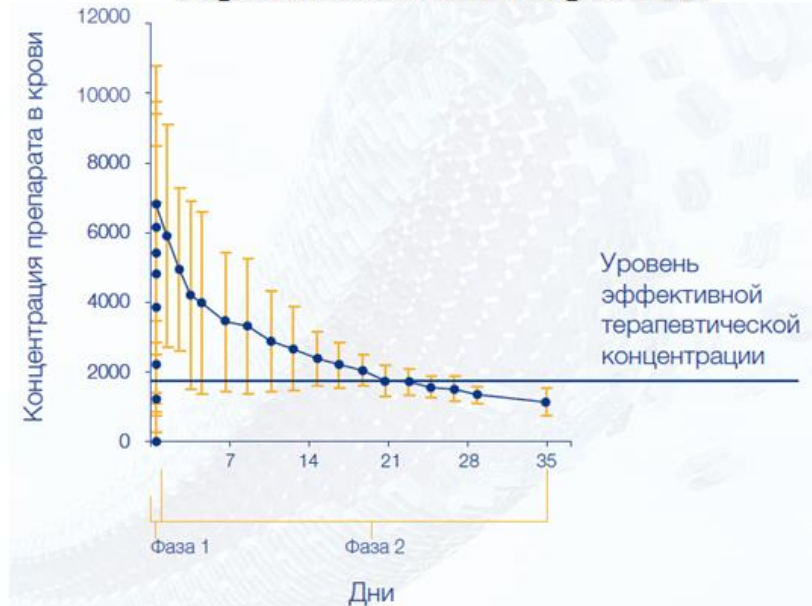
pg/ml Фармакокинетика октреотида



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

pg/ml Фармакокинетика ланреотида



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

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

# Пролонгированные режимы аналогов соматостатина

Ланреотид

Соматулин аутогель 120мг  
подкожно каждые 4 недели

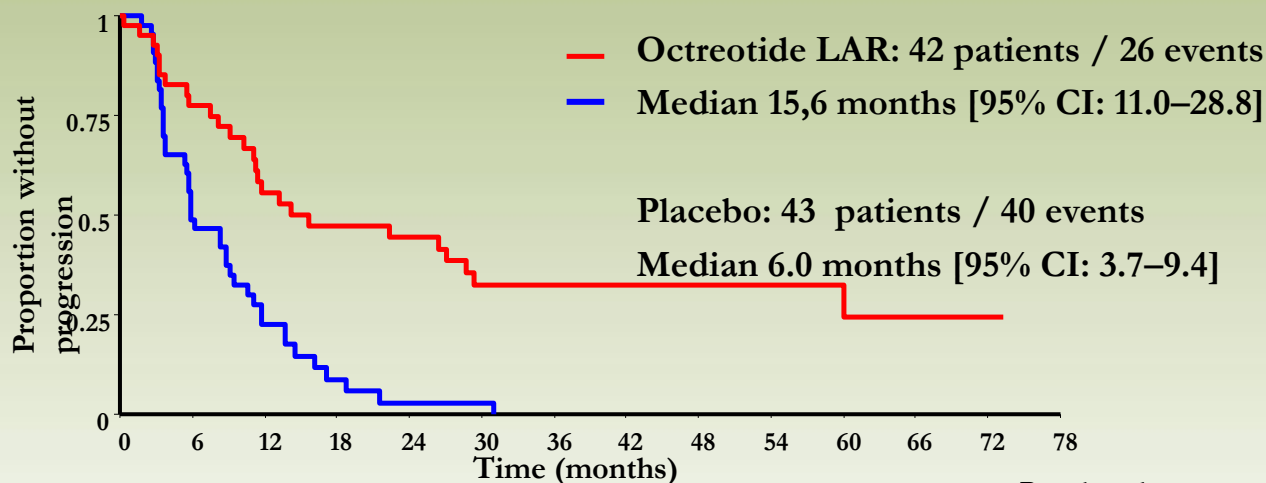
Октреотид

Сандостатин-ЛАР, 20-30мг,  
октреотид-ДЕПО, октреотид-  
ЛОНГ внутримышечно  
каждые 4 недели

# Октреотид ЛАР значительно увеличивает время до прогрессирования PROMIDE

**Octreotide LAR vs placebo  $P=0.000072$**

**HR= 0.34 [95% CI: 0.20–0.59]**

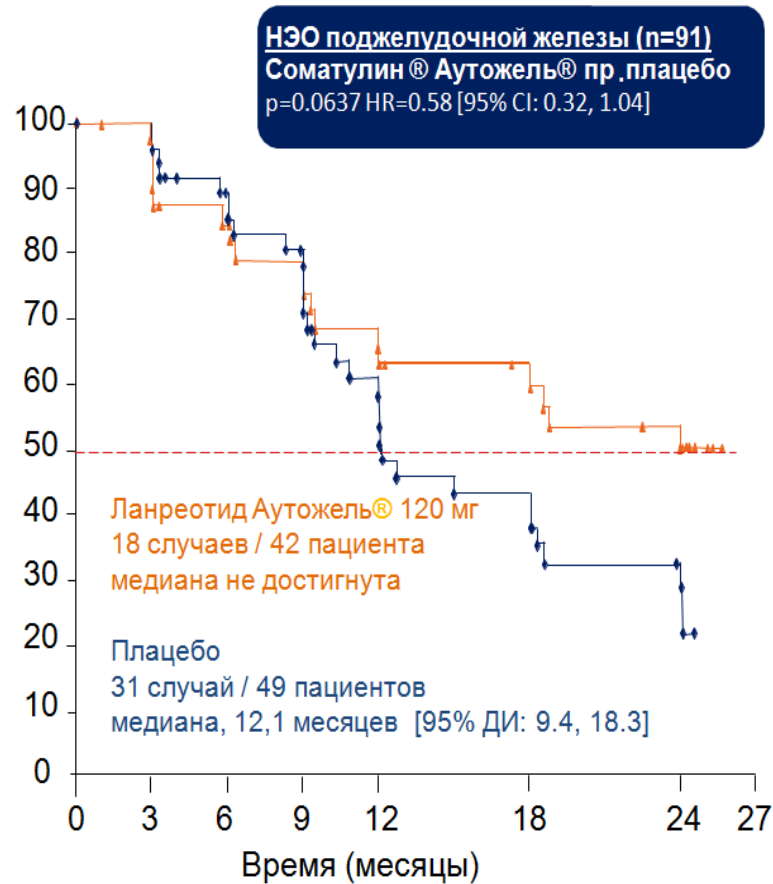
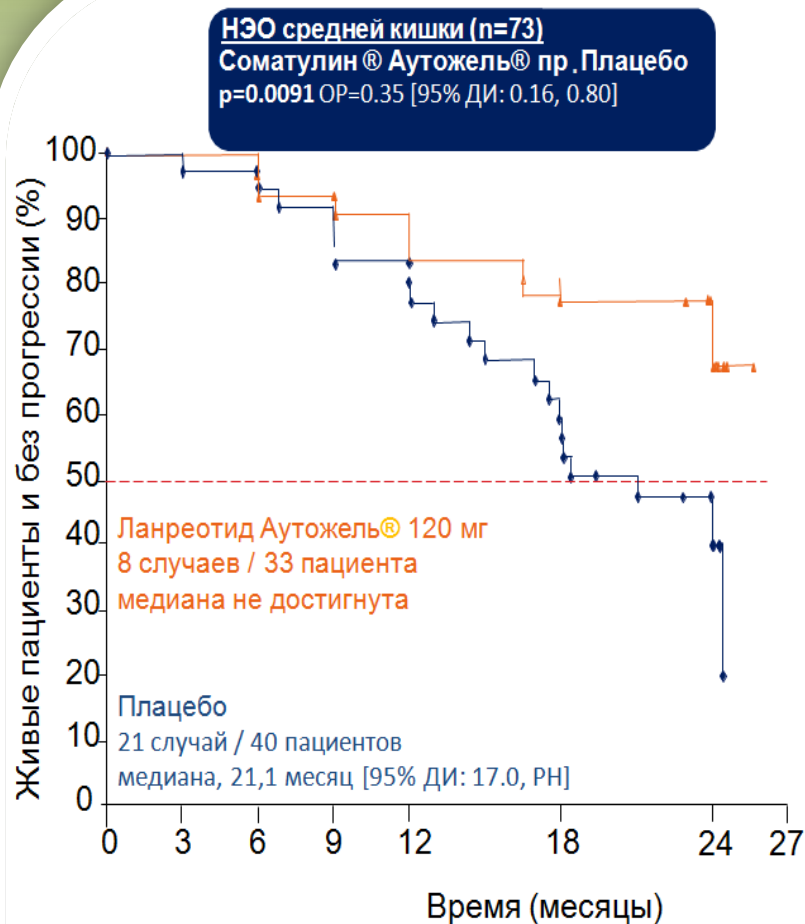


Based on the conservative ITT analysis

ОВ для всех 85 больных – 85 мес.

	О	Р
ОВ	н/дост	84 мес.
МТС печень $\leq 10\%$	н/дост	80,5 мес.
МТС печень $> 10\%$	84 мес.	35 мес.

# Анализ выживаемости без прогрессирования в подгруппах исследования CLARINET



Значение P получено из логрангового критерия; OR получено из модели пропорциональных рисков Кокса.  
РН, рассчитать невозможно.

# Химиотерапия при распространенных НЭО поджелудочной железы

Режимы	Больные	ОЭ %	ВВП (мес)	ОВ (мес)	Автор
<b>Проспективные исследования</b>					
5ФУ + Стрептозотоцин	33	45	14	16,8	Moertel 1992
Докс + Стрептозотоцин	36	69	18	26,4	
Дакарбазин	50	34	Н/Δ	19,3	Ramanathan 2001
Темозоломид + Талидомид	11	45	Н/Δ	Н/Δ	Kulke 2006
Темозоломид + Бевацизумаб	17	24	Н/Δ	Н/Δ	Kulke 2006
Темозоломид + Эверолимус	24	35	Н/Δ	Н/Δ	Kulke 2010
Цисплатин + Этопозид	14	50	9	Н/Δ	Oberg 2004
<b>Ретроспективные исследования</b>					
Стрепт + Докс + 5ФУ	84	39	18	37	Kouvaraki 2004
Темозоломид (разные режимы)	53	34	13,6	35,3	Kulke 2009
Темозоломид (монотерапия)	12	8	Н/Δ	Н/Δ	Ekebkklad 2007
Темозоломид + Капецитабин	30	70	18	Н/Δ	Strosberg 2010



## Ответ на терапию на основе темозоломида в зависимости от экспрессии MGMT при диссеминированных НЭО

	ЧЭ/ОЭ (RECIST)	
MGMT (+) Метил гуанин метил трансфераза	0/16 (0%)	
MGMT (-) (у всех НЭО подж жел)	4/5 (80%)	p<0.001

- Ретроспективно, пациенты лечились в 3 институтах, ядерная MGMT определялась при ИГХ
  - ОЭ 31% при НЭО подж жел (36 пациентов), 0% при НЭО ЖКТ (38 пациентов).
  - Архивный материал: MGMT отрицательная
    - (19/37 НЭО подж жел, 0/60 НЭО ЖКТ)
  - Клинический материал: MGMT отрицательная
    - (18/53 НЭО подж жел, 1/44 НЭО ЖКТ)
- Отрицательны по MGMT 35-50% НЭО подж жел и < 1% НЭО ЖКТ

# I линия лечения метастатических НЭО поджелудочной железы капецитабином и темозоломидом

- 30 больных: 2- гастринома, 2 – инсулинома, 1 – глюкагонома, 22 – нефункционирующих, 1 – гастринома/глюкагонома
  - 16 – высокодифференцированных
  - 9 – умеренно дифференцированных
  - 5 – без Gr
- **Лечение:** капецитабин 750 мг/м<sup>2</sup> x 2 д. 1-14д  
темозоломид 200 мг/м<sup>2</sup> 10-14 дни  
- 150 мг/м<sup>2</sup>
- **Результаты:**
  - ЧЭ – 21/30 (70%)
  - Ст – 8/30 (27%)
  - ВБП 18 мес., 20 мес. при эффекте

## 2-я и 3-я линии химиотерапии при NEC G3 энтеропанкреатических опухолях

Режим	Опухоль	N	ОЭ (%)	ОВ (мес.)	Автор
FOLFIRI	ГЭП	19	31	18	Hentic 2012
Темозоломид ± капецитабин ± бевацизумаб	ГЭП, НВП, легкие	25	33	22	Welin 2011
Темозоломид	ГЭП, НВП, легкие МПС	28	0	4	Olsen 2012
XELOX	ГЭП	13	23	н/д	Bajetta 2007
XELOX	ГЭП	9	29	н/д	Ferraro 2013
FOLFOX	G3 NEC, БП	20	29	10	Hadoux 2015
Амрубицин	ГЭП, NEC/MANEC	25	4	8	Yamaguchi 2014
Платина/EP	ГЭП, NEC/MANEC	23	17	5	
Иринотекан	ГЭП, NEC/MANEC	21	5	6	
S-1	ГЭП, NEC/MANEC	11	27	12	
IP	ГЭП, NEC/MANEC	5	40	9	
Различные (таксаны, темозоломид)	ГЭП, НВП	100	18	19	Sorbye 2013

# Пре- и периоперационная терапия при панкреатикодуоденальных НЭО

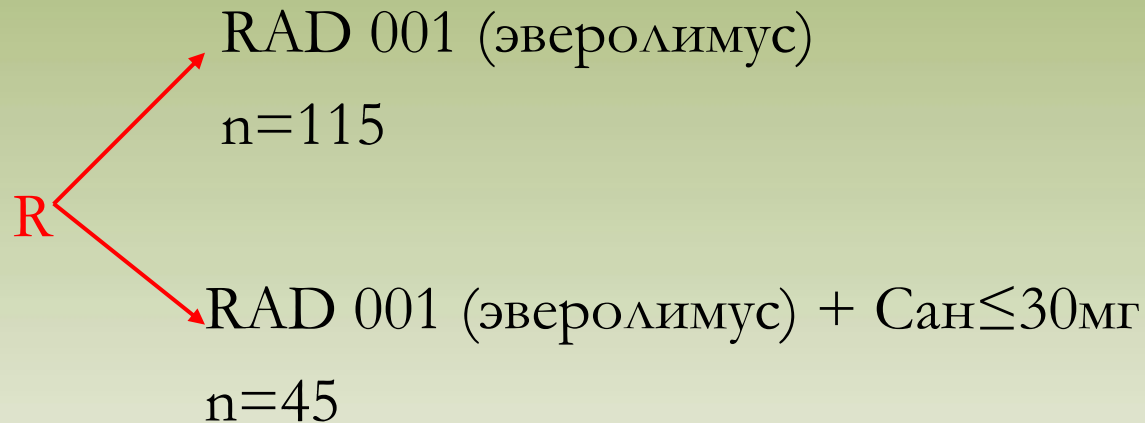
- Гастронома – высокие дозы ИПП
- Инсулинома – мониторинг гипогликемии
- Глюкаганомы – АСС, нутритивная поддержка, антикоагулянты
- ВИПома – АСС, в/в жидкость, электролиты
- При АСС значительно меньше развиваются панкреатические фистулы

# Предпочтения для выбора химиотерапии при G1, G2

- Высокий митотический или пролиферативный индекс (Ki67 ?)
- Быстрое опухолевое прогрессирование (<6-12 месяцев)
- Большая опухолевая масса
  - Контроль симптомов, связанных с массой опухоли
  - Неoadьювантная терапия
- Первичная локализация опухоли ПЖ
- Низкодифференцированная опухоль

# Исследование RADIANT-1 II фаза при НЭО поджелудочной железы.

После прогрессирования на химиотерапии



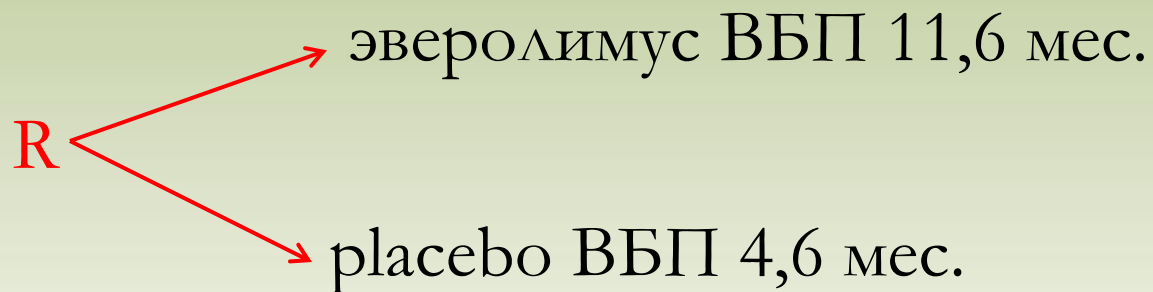
	RAD	САН + RAD
ОЭ	9,6%	4,4%
Ст	68,7%	80%
Медиана без прогрессирования	9,7 мес.	16,7 мес.
Медиана ОБ	24,9 мес.	Не дост.

При маркерном эффекте (снижение ХрА на 30% или нормализация) медиана без прогрессирования 13,3 мес., без эффекта 7,5 мес.

# Исследование RADIANT-3

- НЭО поджелудочной железы прогрессирующее на химиотерапии

n=410



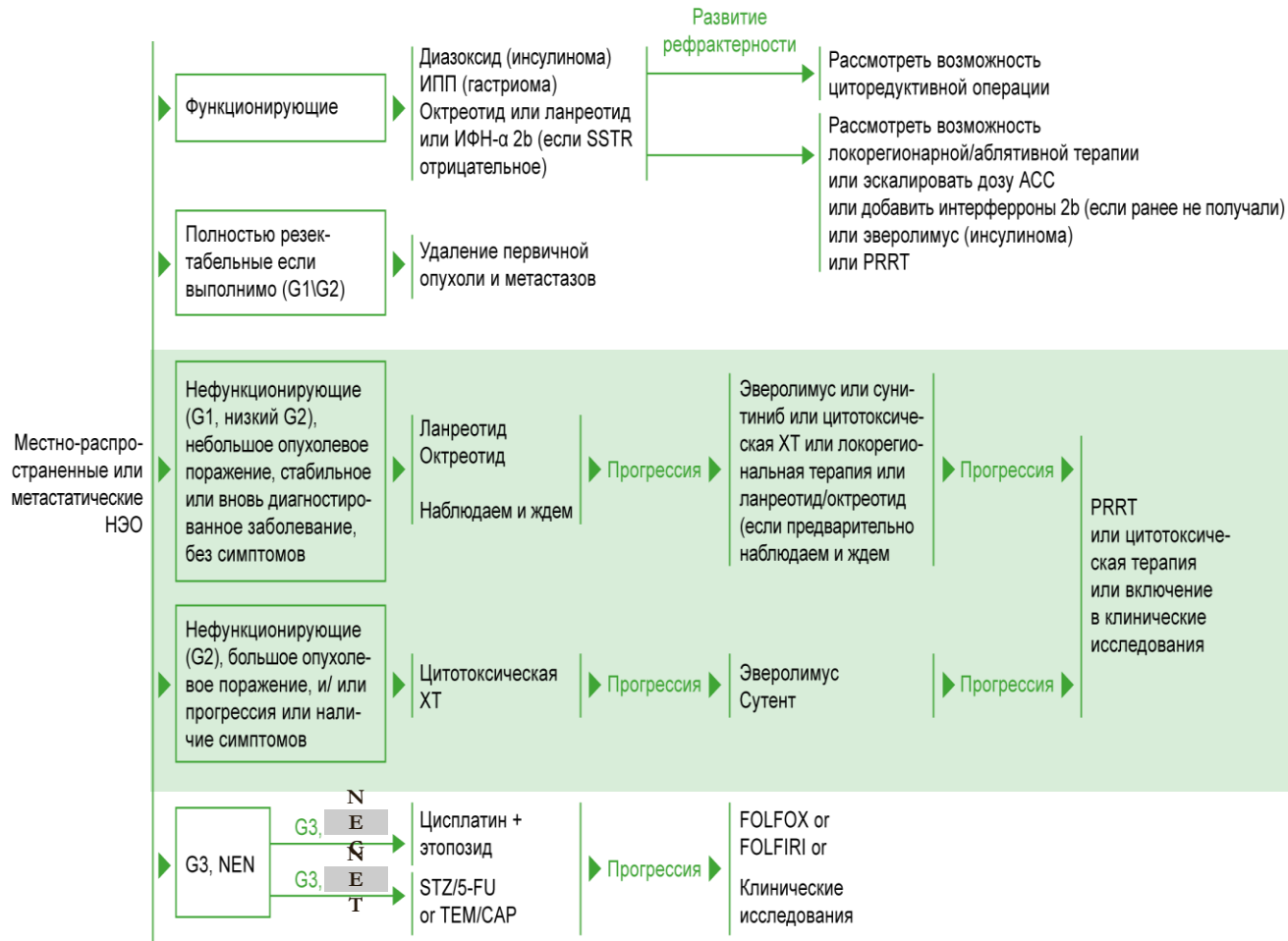
Эверолимус может улучшать гликемический контроль у больных с функционирующими инсулиномами.

# Сунитиниб при НЭО поджелудочной железы. Доза 37,5 мг/день

Режим	Вариант	ВДП	ОЭ		Автор
Сунитиниб vs Плассебо II фаза	Поджелудочная железа  Карциноид	11 мес.  5,5 мес.	Исследование закончено раньше		Raymond E. 2011
Сунитиниб Vs Плассебо III	Поджелудочная железа	11,4 мес.  5,5 мес.	ОЭ 9,3%	ОВ 46мес  38мес	Kulke M.H. 2011 Vinik A. 2012



# Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ПЖ



# Терапевтические опции для предпочтительного назначения в первой линии терапии

Препарат	Функциональная активность	Грейд	Первичная локализация	Рецепторный статус	Комментарии
Octreotide	+/-	G1	Средняя кишка	+	Небольшой объем поражения печени
Lanreotide	+/-	G1/G2 (-10%)	Средняя кишка, ПЖ	+	Небольшой и более 25% объем поражения печени
Interferon-alpha 2b	+/-	G1/G2	Средняя кишка		Негативные рецепторы к АСС
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	ПЖ		Прогрессирующая в короткий период или большой объем поражения печени или симптомы
TEM/CAP	+/-	G2	ПЖ		Прогрессирующая в короткий период или большой объем поражения печени или симптомы, или STZ противопоказана или недоступна
Everolimus	+/-	G1/G2	Легкие, ПЖ, Средняя кишка		Атипичный карциноид или негативные рецепторы к АСС, инсулинома или противопоказания к СТХ если рецепторы негативные
Sunitinib	+/-	G1/G2	ПЖ		Противопоказания к СТХ
PRRT	+/-	G1/G2	Средняя кишка	+ (required)	Распространенное заболевание, внепеченочные метастазы, в том числе в кости
Cisplatin**/etoposide	+/-	G3	Любая		Все низкодифференцированные опухоли

CTX – Chemotherapy; STZ – streptozotocin; 5-FU – 5 fluorouracil; TEM – temozolomide; CAP – capecitabine; SSTR – somatostatin receptor; \*6 months; \*\*4 cisplatin can be replaced by carboplatin.

# 5-летняя выживаемость при НЭО в зависимости от различных факторов

	Великобритания	Восточная Европа	Западная Европа	Северная Европа	Всего
Общая	42,5	37,6	53,6	60,3	47,5
Мужчины	42,7	28,1	48,3	63,0	45,5
Женщины	42,4	47,9	59,1	58,4	49,4
Пищевод	5,3	1,1	10,4	8,9	5,7
Желудок	34,3	36,5	49,9	74,4	45,6
Тонкая кишка	58,3	55,1	64,2	62,0	60,3
Колоректальный рак	57,0	49,9	67,6	63,0	59,6
Поджелудочная железа	39,7	8,5	38,8	49,3	37,1
Печень/желчный пузырь	22,2	16,5	31,9	15,7	24,2
Дифференцированные	56,9	48,0	60,3	62,5	58,1
Мелкоклеточные	7,7	6,3	11,3	7,4	8,3

*Благодарю за внимание!*

