

## Современные подходы к диагностике и лечению карциноидного синдрома

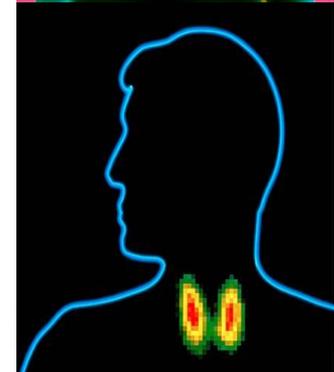
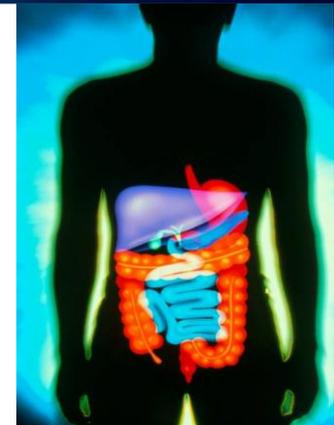
А. А. Маркович, к.м.н., старший  
научный сотрудник  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
Минздрава России  
2016



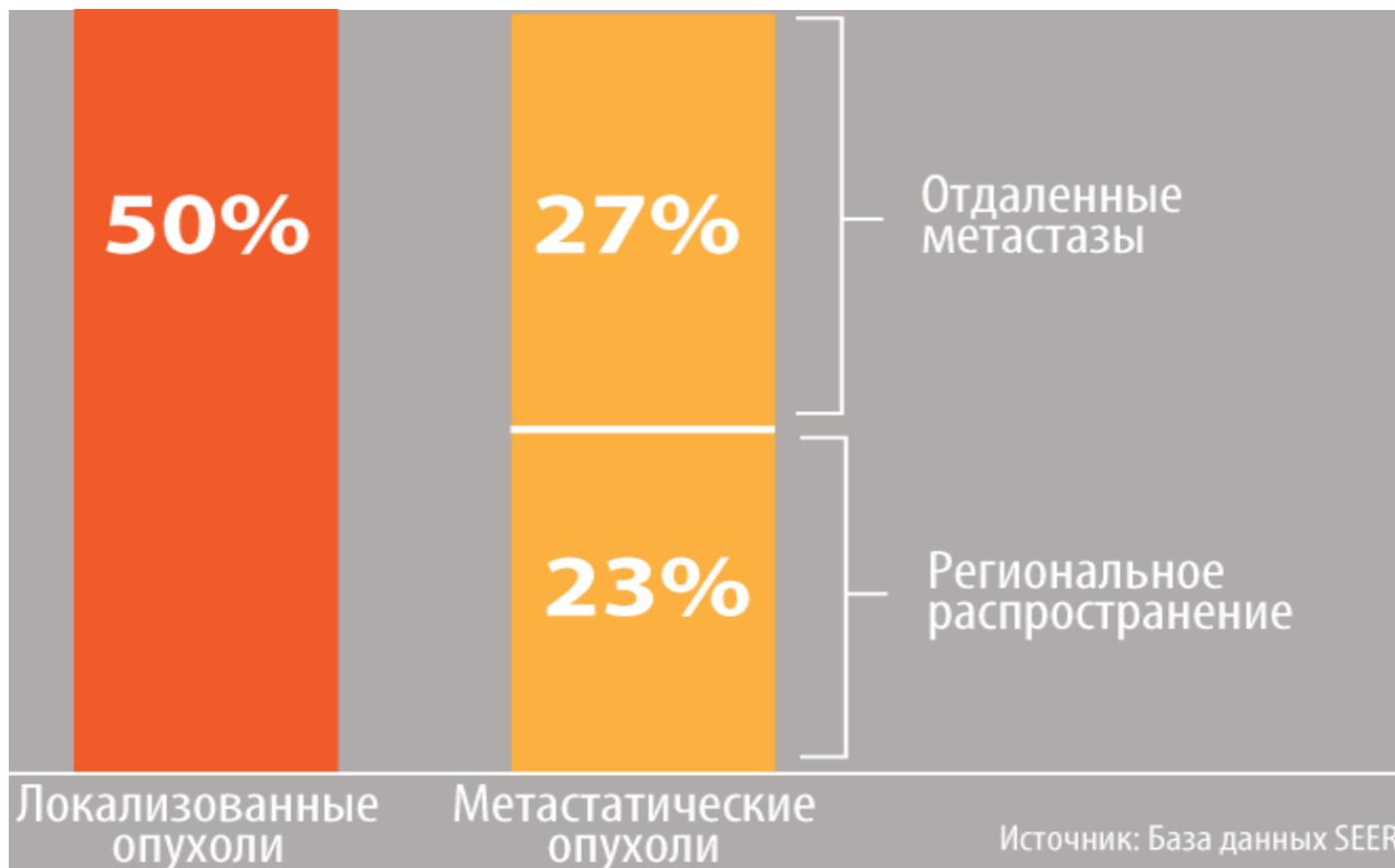
# Карциноидный синдром

## Карциноидный синдром - сочетание симптомов, вызванных гормонами, выделяемыми нейроэндокринными опухолями (НЭО) в кровотоке

- ▶▶ 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 отдаляет время постановки диагноза (в среднем до 9 лет)



## Нейроэндокринные опухоли часто диагностируются на распространенной стадии



- ▶ Повышенная гормональная активность НЭО приводит к развитию синдромов и их осложнений

Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-3072.



# Клиническая классификация НЭО в зависимости от эмбрионального происхождения: опухоли передней (Foregut), средней (Midgut) и задней эмбриональной кишки (Hindgut)



## 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

**карциноидный синдром**

### Hindgut (~20%)

- Tranverse, left, sigmoid colon
- Rectum

10-30%- функционирующие  
70-90%- нефункционирующие



# Классификация ENETS 2010 для НЭО пищеварительного тракта

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

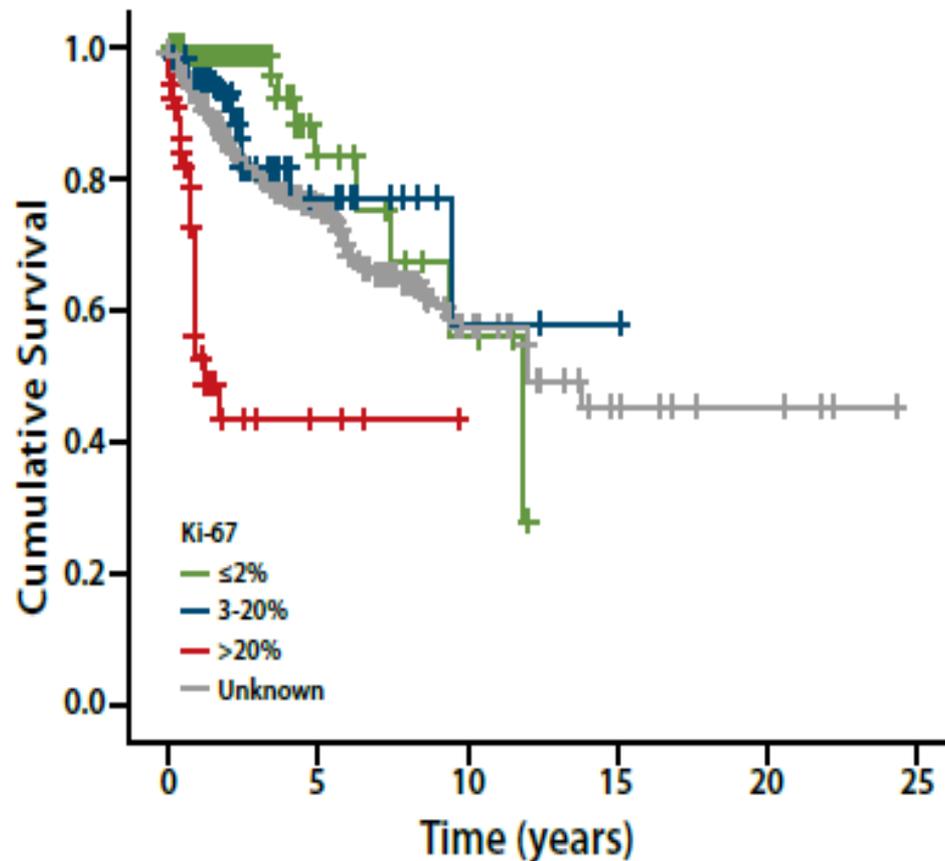
Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Ki-67 (%)
<b>NET G1</b>	<b>&lt;2</b>	<b>≤2</b>
<b>NET G2</b>	<b>2-20</b>	<b>3-20</b>
<b>NEC G3</b>	<b>&gt;20</b>	<b>&gt;20</b>

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



# Факторы, влияющие на прогноз НЭО

- ✓ Локализация первичной опухоли
  - ✓ Функциональная активность
  - ✓ Стадия
  - ✓ Индекс Ki-67
  - ✓ Grade
  - ✓ Опухолевая нагрузка
  - ✓ Молекулярный фон
- *Дополнительные неблагоприятные прогностические факторы для высокодифференцированных НЭО, связанные с уменьшением выживаемости больных:*
- ✓ наличие карциноидного синдрома,
  - ✓ формирование карциноидного сердца,
  - ✓ развитие карциноидного криза



## Клинические проявления карциноидного синдрома разнообразны

- ✓ Приливы, гиперемия кожных покровов - 90%
- ✓ Диарея – 70%
- ✓ Боли в животе – 40%
- ✓ Тахикардия - 35%
- ✓ Телеангиэктазии – 25%
- ✓ Одышка, бронхоспазм – 15%
- ✓ Пеллагра, «Пеллагроподобные» симптомы – 5%
- ✓ Потливость, отек кожи, крапивница, зуд, сухость кожи и слизистых, слезотечение, головная боль, мигрени, парестезии, плаксивость, депрессии, бессонница, повышенная возбудимость, «страх смерти».
- Часть НЭО сопровождается **«скрытым карциноидным синдромом»**, когда при наличии первичной опухоли и метастатического поражения повышаются только биохимические маркеры (серотонин крови, 5-ОИУК мочи) без проявлений характерной симптоматики



## Особенности клинической картины КС, приливы

### » Типичный прилив:

- ✓ начинается внезапно
- ✓ проявляется розовым или красным окрашиванием кожи лица
- ✓ эритема может распространяться на туловище, верхние и нижние конечности
- ✓ сопровождается «ощущением жара»
- ✓ длится несколько минут
- ✓ может провоцироваться приемом пищи, алкоголем, физической нагрузкой, стрессом

### » «Атипичный» прилив:

- ✓ стойкое багровое окрашивание кожи лица
- ✓ длится несколько часов
- ✓ остаются телеангиэктазии, формируется гипертрофия кожи лица и верхней части шеи
- ✓ возможен цианоз носогубного треугольника и акроцианоз верхних конечностей



Пациентка  
РОНЦ



## Особенности клинической картины КС, диарея

- Предпосылки к развитию диареи при КС создает высокий уровень **серотонина** крови
- Серотонин увеличивает секрецию жидкости в кишечнике и скорость прохождения пищевых масс
- Первоначально диарея имеет периодический характер, связанный только с нарушением секреции и моторики ЖКТ
- В последствии приобретает постоянный характер из-за развития **лимфангиэктазии** кишечника и избыточного роста бактерий
- Водянистый стул от 2 до 30 раз в сутки
- Часто сопровождается схваткообразными болями в животе
- Не облегчается воздержанием от приема пищи



# Особенности НЭО в практике онколога. Карциноидный синдром и выживаемость больных

- Обусловлен избыточным высвобождением в кровотоке вазоактивных пептидов, таких как серотонин, гистамин, тахикинины и др.
- Встречается преимущественно у пациентов с метастазами в печень (когда гормоны попадают в большой круг кровообращения)
- Среди всех пациентов с НЭО частота КС варьирует от 8 до 35%
- Из них 75-90% случаев КС связаны с опухолями тонкой кишки
- Карциноидный синдром – фактор, вызывающий уменьшение выживаемости больных
- После первого приступа 5-летняя выживаемость – 21%,  
медиана выживаемости – 38 месяцев
- После первого повышения 5-ОИУК мочи медиана выживаемости – 23 месяца
- При наличии карциноидного синдрома, карциноидное сердце развивается у 30-65% больных
- Вероятность повреждения сердца повышается при длительном повышении 5ОИУК мочи > 75 мкмоль/сут



# 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



## Карциноидная болезнь сердца (КБС) или карциноидный кардиальный синдром - еще одно грозное осложнение КС

- ✓ Одна из причин сердечной недостаточности у больных с НЭО
- ✓ Преимущественно поражается клапанный аппарат правых отделов сердца
- ✓ В 10-20% случаев наблюдается поражение клапанов левого сердца
- ✓ Выявляется у каждого второго пациента с карциноидным синдромом
- ✓ По некоторым данным – до 70% больных с карциноидным синдромом страдают КБС
- ✓ У каждого пятого больного может быть началом клинических проявлений функционирующих НЭО
- ✓ Является одной из основных причин смерти среди пациентов с карциноидным синдромом
- ✓ Миокардиальные метастазы - 5% случаев
- ✓ Описаны единичные случаи метастазов в проводящую систему сердца



# Диагностика карциноидного синдрома

## 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

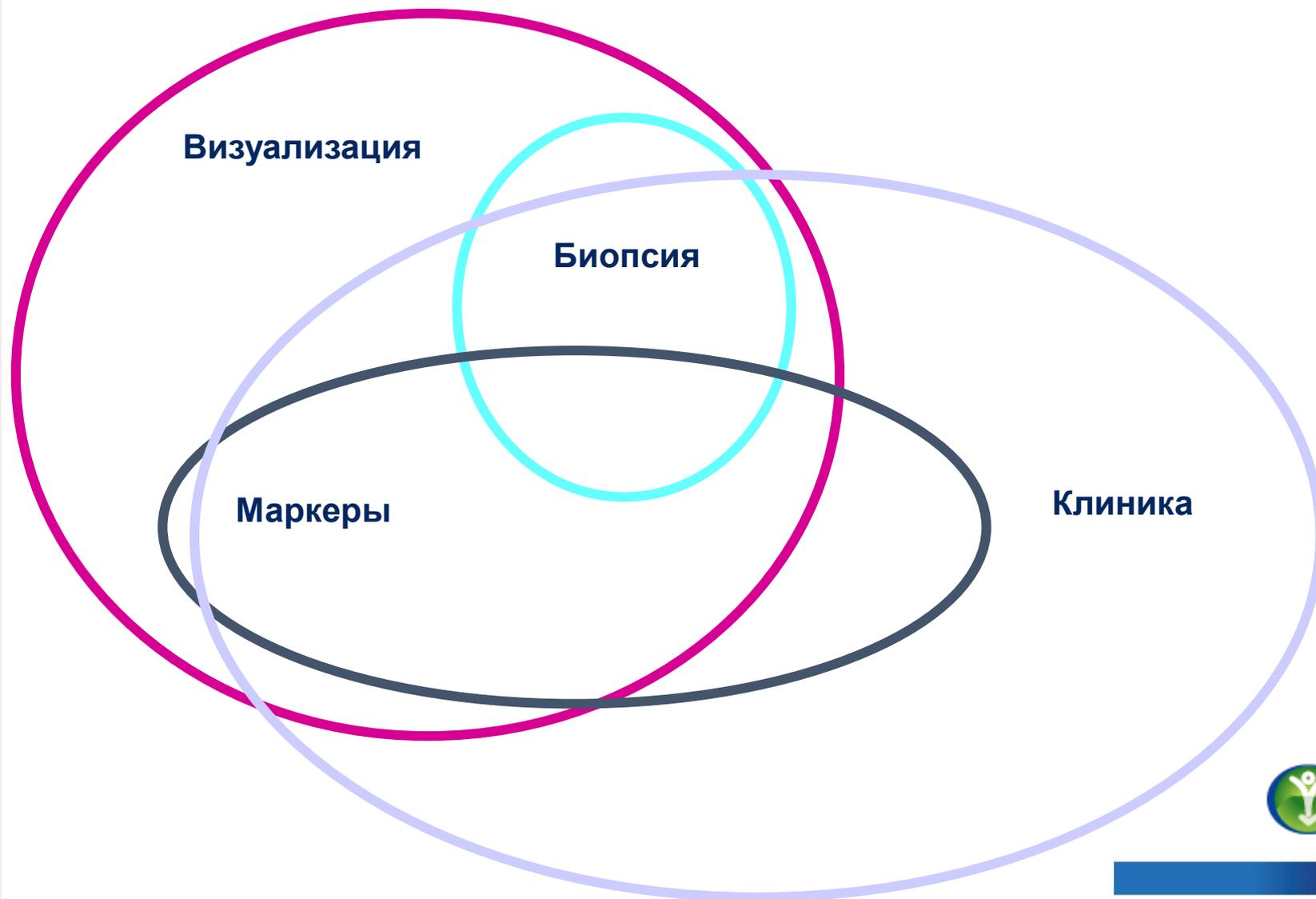
- Направление пациента к хирургу-онкологу, химиотерапевту или эндокринологу
- Терапия зависит от стадии, гистологии, симптомов

Рассчитанное время до установления диагноза: 5–7 лет<sup>1</sup>

**Большое число НЭО бывает случайной находкой при аутопсиях**



# Системный подход в диагностике НЭО



## Для определения тактики лечения необходимо:

- ✓ 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 SSTR<sub>1-5</sub> в опухоли (ИГХ, сцинтиграфия с меченым октреотидом)



# Маркеры НЭО

- 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

- **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
- **Серотонин плазмы крови**
- ✓ гиперпродукция может являться признаком карциноидного синдрома
- ✓ развития фиброза эндокарда и клапанов
- При КБС перспективным считается определение натрийуретических пептидов
- ✓ **Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP)** – физиологические антагонисты ангиотензина II.
- ✓ Большую точность для лабораторной диагностики КБС имеет N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида - **NT-proBNP**



# Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей (НЭО)

## Общие маркеры

### *Сыворотка или плазма крови:*

- ✓ Хромогранин А (ХгА)
- ✓ Панкреатический полипептид (ПП)
- ✓ Нейронспецифическая енолаза (НСЕ)
- ✓  $\alpha$ -субъединица гликопротеиновых гормонов

## Специфические маркеры

### *Сыворотка или плазма крови:*

- ✓ **Серотонин (5-НТ)**
- ✓ Гастрин
- ✓ Инсулин
- ✓ С-пептид
- ✓ Глюкагон
- ✓ Гистамин
- ✓ Кальцитонин
- ✓ Паратиреоидный гормон (ПТГ)
- ✓ Адренокортикотропный гормон (АКТГ)
- ✓ Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
- ✓ Соматостатин
- ✓ Катехоламины
- ✓ Тахикинины
- ✓ Нейропептиды

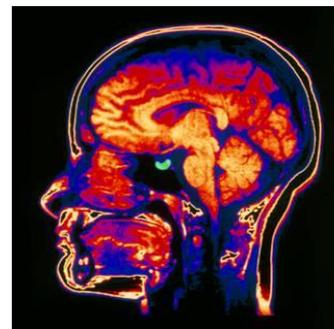
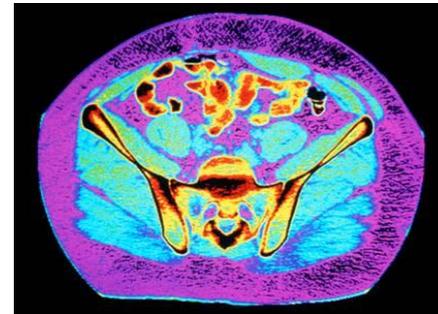
### *Суточная моча:*

- ✓ **5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК)**
- ✓ Метанефрины
- ✓ Серотонин

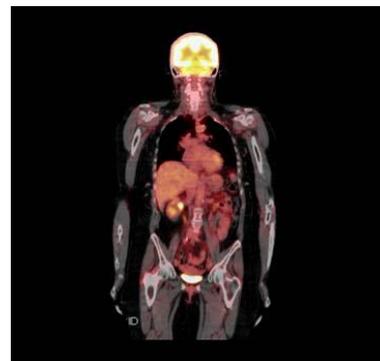


# Клиническое обследование: визуализация

- Радиоизотопная сцинтиграфия с аналогами соматостатина – для высокодифференцированных НЭО
- ✓ Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-ФДГ) – 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

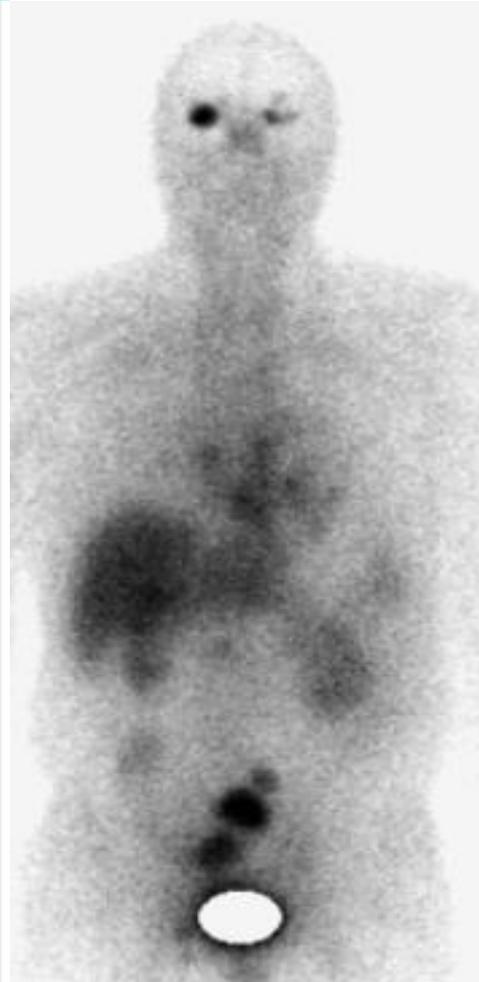


ПЭТ



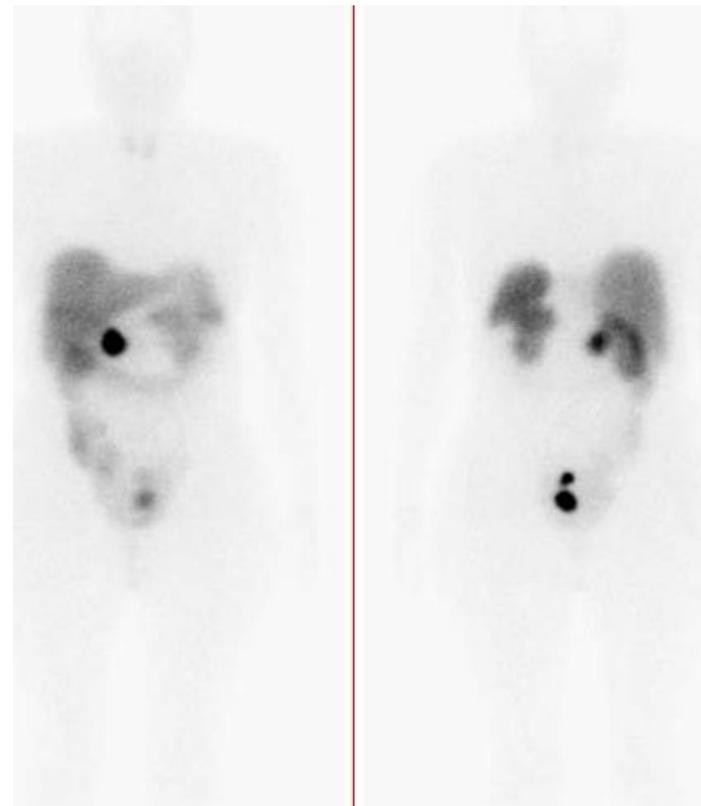
# Радиоизотопная сцинтиграфия с аналогами соматостатина

## Сцинтиграфия с $^{111}\text{In}$ -октреотидом



Чувствительность  
метода - 73%,  
специфичность- 97%,  
точность -79%

Визуализация диссеминированной опухоли.  
Поражение паховых, подвздошных лимфоузлов  
справа, паравазальных и лимфоузлов нижнего  
средостения, мягких тканей орбит с 2-х сторон.



Визуализация высокодифференцированной  
нейроэндокринной опухоли прямой кишки и  
образования головки поджелудочной  
железы

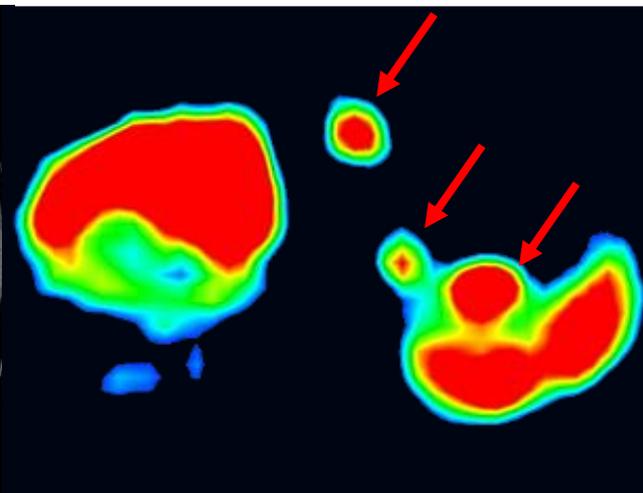
*ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина,  
Лаборатория радиоизотопной  
диагностики*



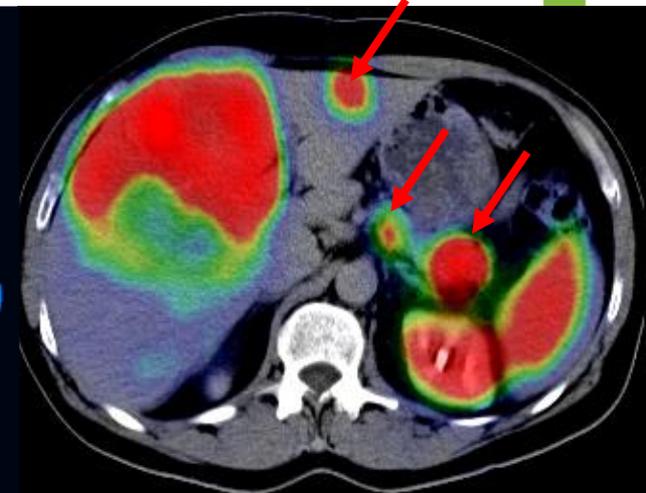
# Совместное применение КТ и ССР (Октреоскан™)



КТ



Сцинтиграфия

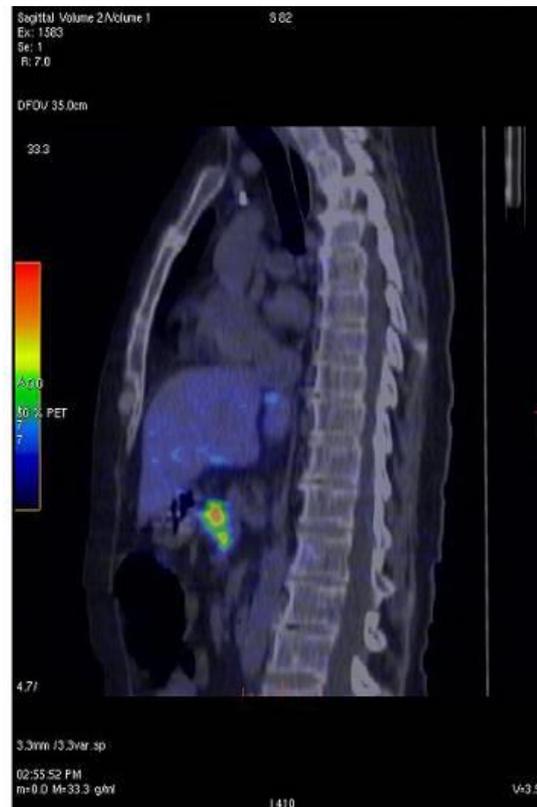
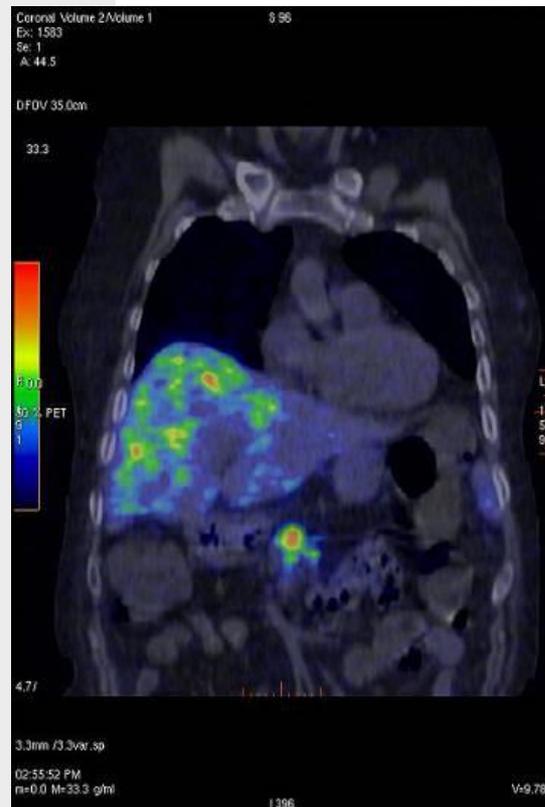


Совмещенное  
изображение

- ✓ Уточнение локализации (чувствительность 90%, ↑ на 1/3)
- ✓ Помощь в выборе тактики лечения



# Совместное применение ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-октреотидом



- Методика более чувствительна, чем Октреоскан<sup>TM</sup>
- Не требуется циклотрон
- Возможность оценить рецепторы соматостатина
- Возможность провести таргетную терапию
- *В России не используется*

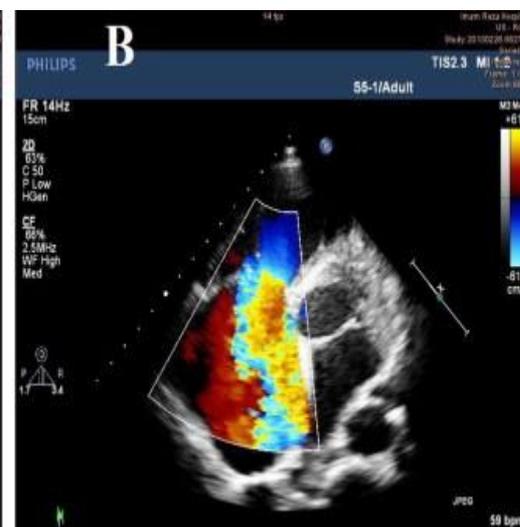
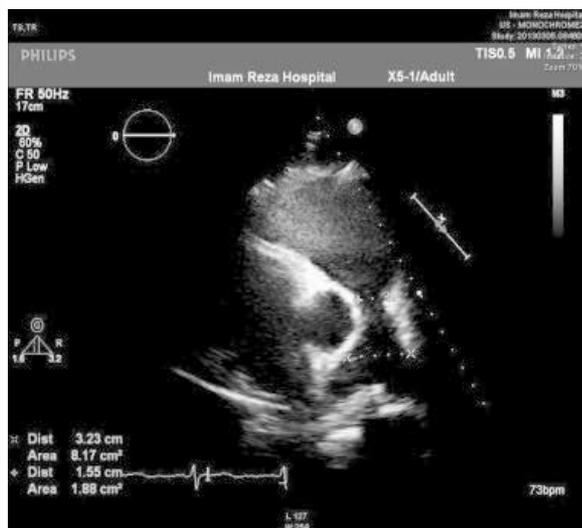


# Инструментальная диагностика КБС

- Основным скрининговым методом для диагностики КБС является ЭХОКГ (желательно проводить каждые 6 месяцев)
- **Трансторакальная ЭХОКГ** – метод, позволяющий выявить специфическую картину КБС у подавляющего числа пациентов. **Специфичность > 70%**.

Возможно определить: утолщение и уплотнение створок трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, эндокарда правого желудочка, интимы полой вены, легочной артерии и коронарного синуса

- **Чрезпищеводная ЭХОКГ** – дополнительный метод, применяется для визуализации клапана легочной артерии и определения выраженности легочного стеноза



*Двумерная трансторакальная эхокардиография*

# Лечение карциноидного синдрома

# Принципы лечения карциноидного синдрома

## Комплексное лечение НЭО, направленное на снижение продукции гормонов

### ➤ Биотерапия (направленная рецепторная терапия)

- ✓ аналоги соматостатина
- ✓  $\alpha$ -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:

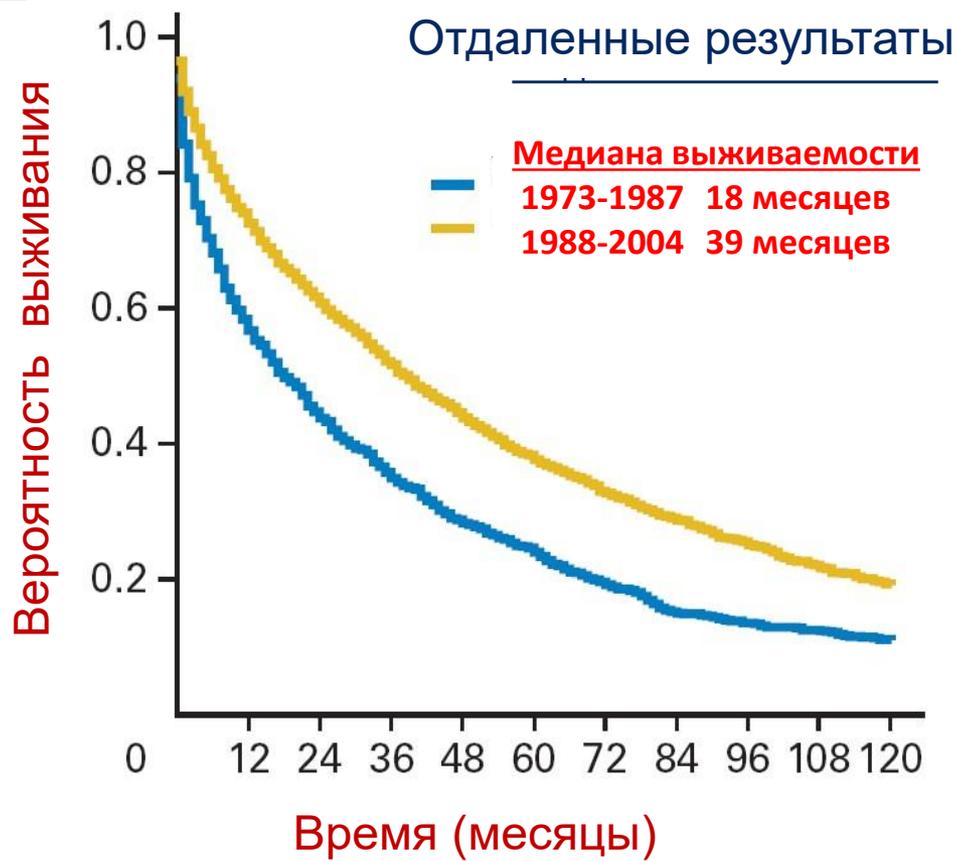
- ✓ таргетная терапия
- ✓ химиотерапия
- ✓ радионуклидная терапия PRRT-  $^{177}\text{LuDOTATATE}$  (в России не используется)
- ✓ селективная брахитерапия (меченные  $^{90}\text{Y}$  микросферы) – экспериментальная методика (в России не используется)

### ➤ Симптоматическая терапия карциноидного синдрома



# Аналоги соматостатина в клинической практике с 1987 г

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



# Аналоги соматостатина

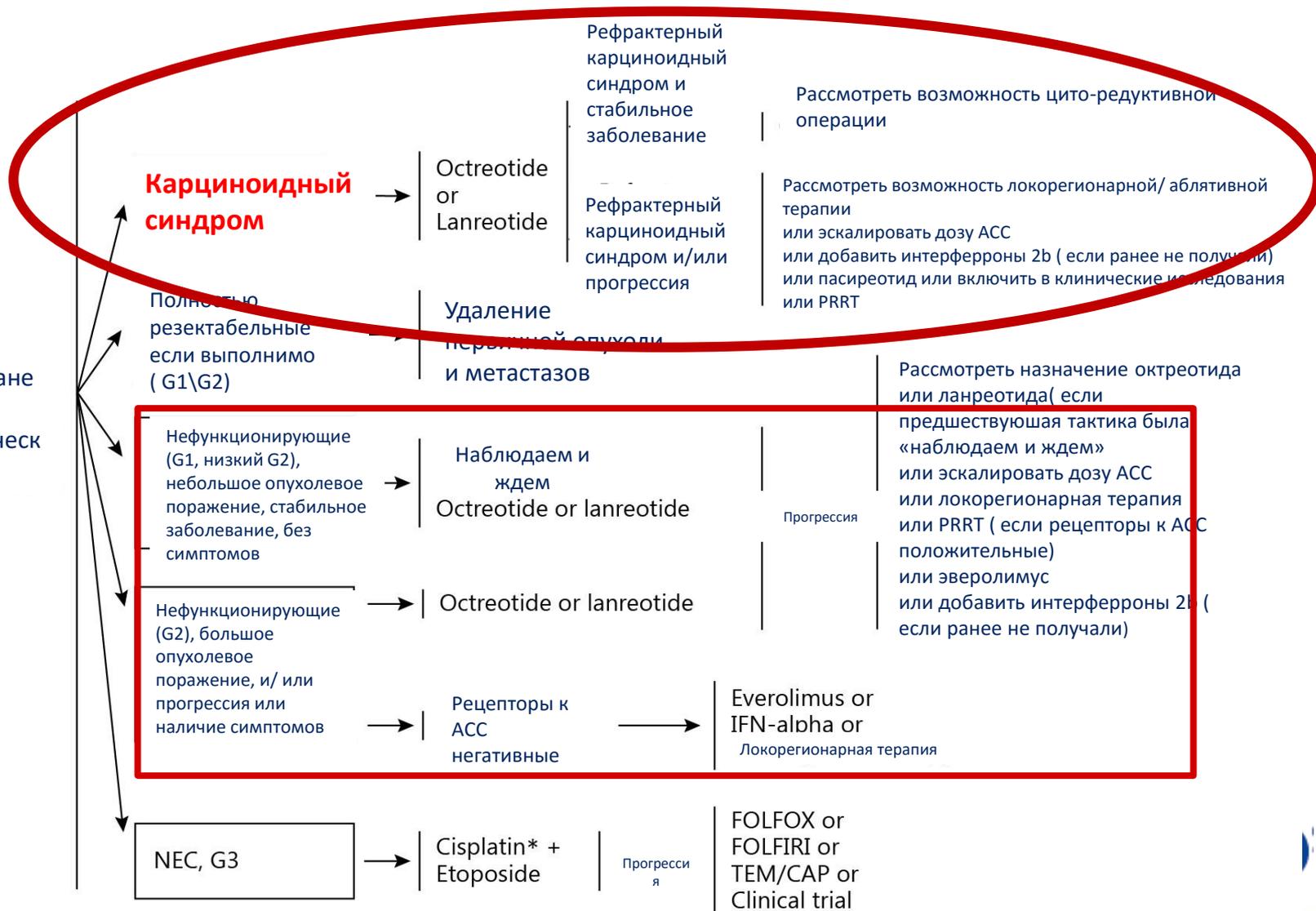
- ✓ **Аналоги соматостатина (АС) - основные системные препараты при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца**
- ✓ Одобрены в качестве антисекреторной и противоопухолевой терапии НЭО в Европе
- ✓ Влияние АС на фиброз пока мало изучено
- ✓ Снижение частоты поражения клапанов сердца при карциноидном синдроме связывают с применением октреотида
- ✓ 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)**



# Рекомендации ENETS 2016

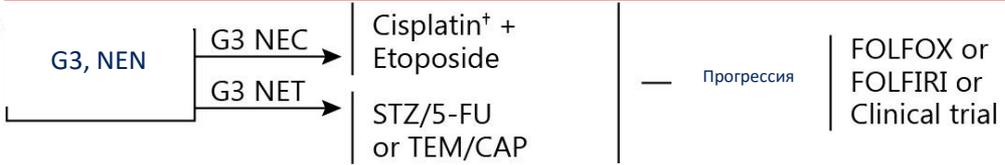
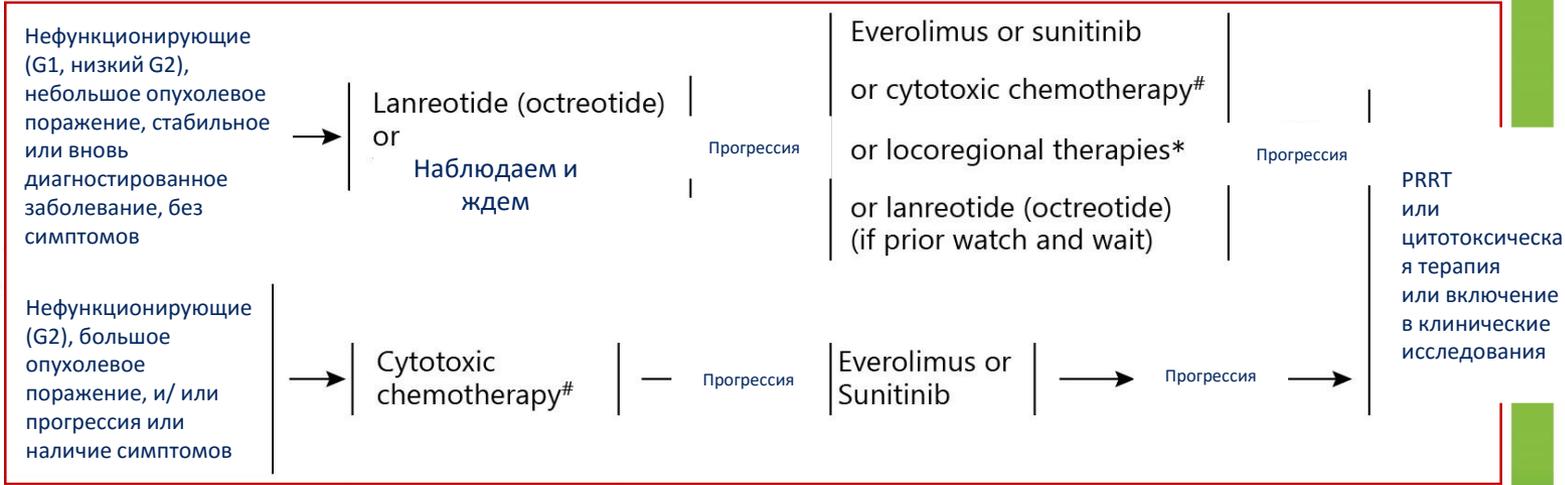
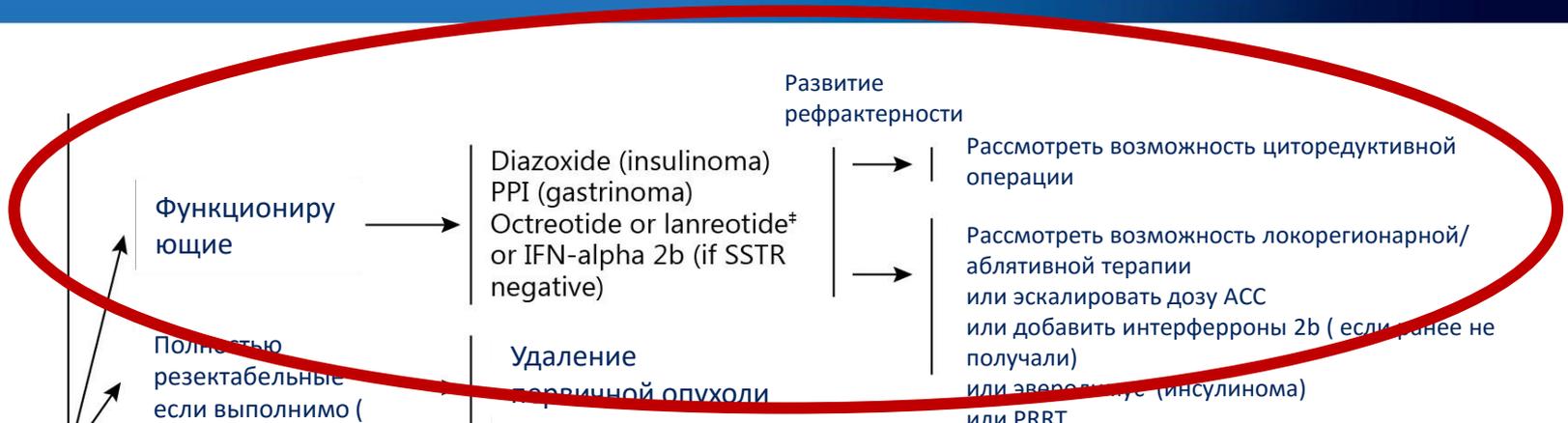
## НЭО кишечника

Местно-распространенные или метастатические НЭО

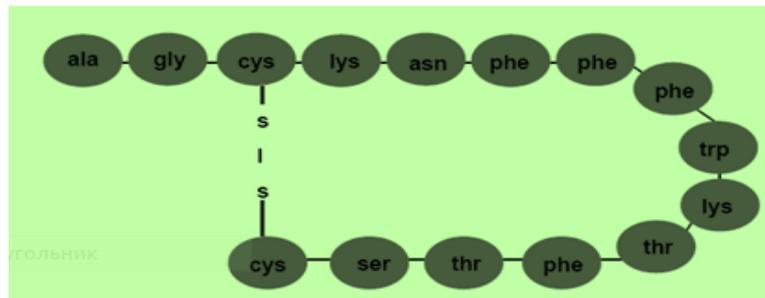


# Рекомендации ENETS 2016 НЭО поджелудочной железы

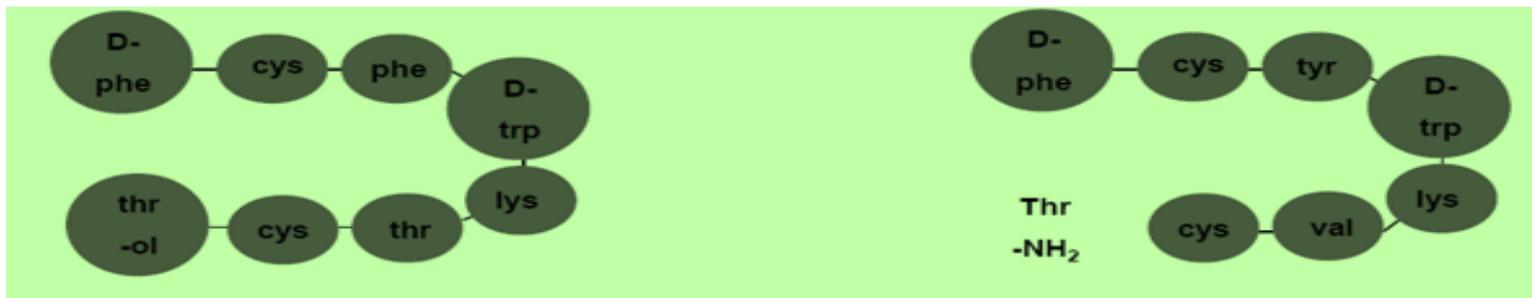
Местно-распространенные или метастатические НЭО



## Соматостатин



## Зарегистрированные в России аналоги соматостатина



### Октреотид ацетат

- **Сандостатин**, в том числе пролонгированная форма **ЛАР** - Новartis, Швейцария
- **Октреотид**, в том числе пролонгированные формы:
- **ДЕПО** – Фармсинтез, Россия
- **ЛОНГ** - Ф-Синтез, Россия

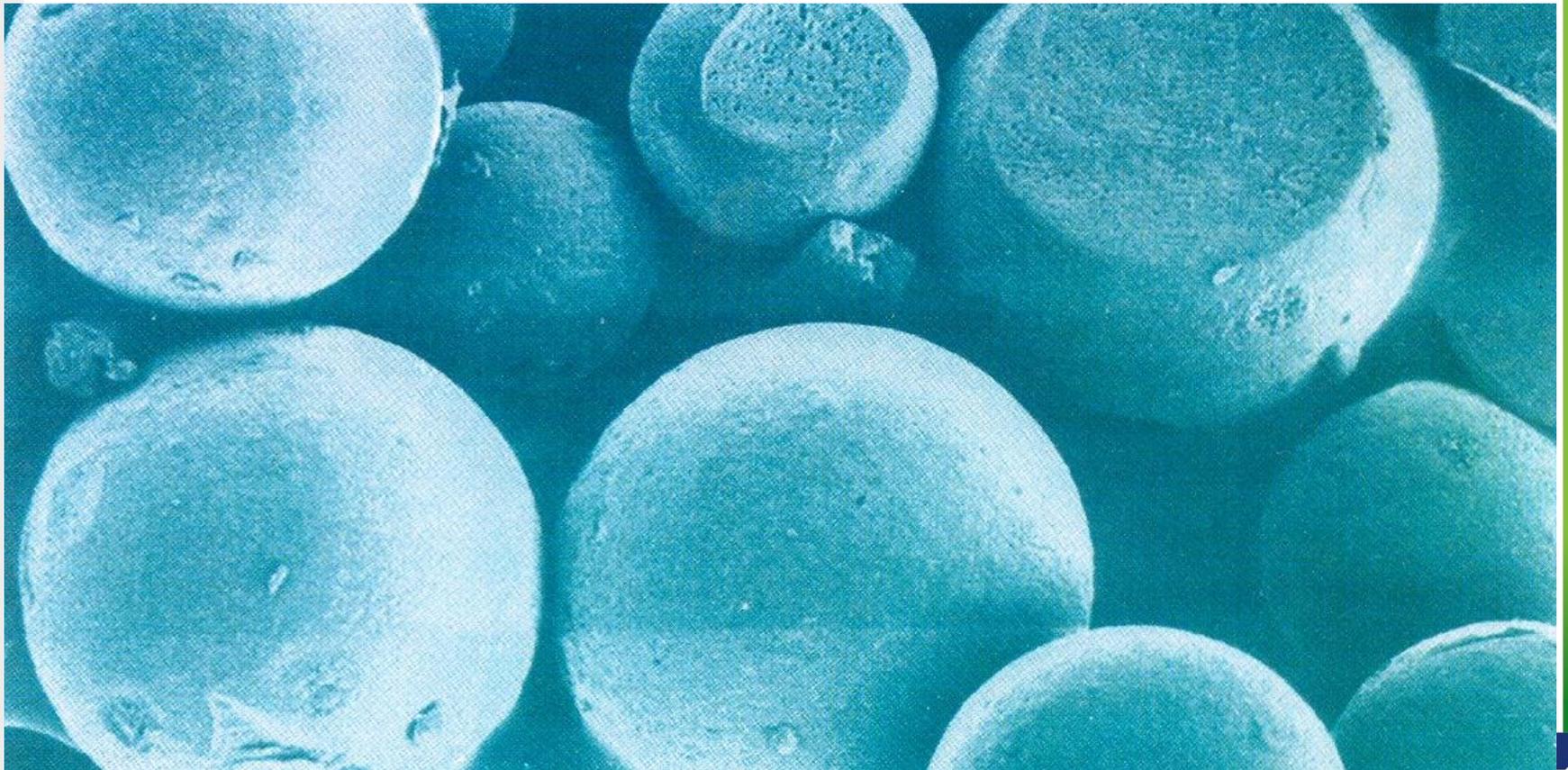
### Ланреотид

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



# Форма Октреотид ЛАР/ДЕПО/Лонг

Октреотид инкорпорирован в микросферы из медленно высвобождающегося полимера поли(DL-лактид-ко-гликолид)



# Октреотид-Депо (ЛОНГ)- отечественные аналоги соматостатина

Октреотид - синтетический октапептид, производное естественного гормона соматостатина.

Обладает сходными с соматостатином фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия



Подавляет патологически повышенную секрецию гормона роста, а также пептидов и серотонина, продуцируемых в гастро-энтеро-панкреатической эндокринной системе.

Является средством патогенетической терапии при опухолях, экспрессирующих рецепторы к соматостатину.

Лекарственная форма длительного действия для в/м введения обеспечивает поддержание стабильных терапевтических концентраций октреотида в крови в течение 4-х недель



# Соматулин® Аутогель® имеет уникальную лекарственную форму, отличающую его от других аналогов соматостатина

Молекулы ланреотида находятся в высокой концентрации в воде, образуя компактные, уникальные цилиндрические структуры, называемые нанотрубки

что обеспечивает стабильное высвобождение препарата

быстрое начало и стабильность действия  
Соматулина Аутогель®<sup>\*,\*\*,\*\*\*</sup>



<sup>\*</sup>Vale'ry et al. PNAS # September 2, 2003 # vol. 100 # no. 18 # 10259 Biomimetic organization: Octapeptide self-assembly into nanotubes of viral capsid-like dimension 10258-10262 # PNAS # September 2, 2003 # vol. 100 # no. 18

<sup>\*\*</sup>Emille Pougier et al, Elucidation of the Self-Assembly Pathway of Lanreotide Octapeptide Into -Sheet Nanotubes: Role of Two Stable Intermediates 4230 9 J. AM.CHEM. SOC. 2010, 132, 4230-4241

<sup>\*\*\*</sup>M. Bronstein, N. Musolino<sup>1</sup>, R. Jallad<sup>2</sup>, J. M. Cendros, J. Parrist, R. Obacht, A. Leselbaum: and F. Casus, Pharmacokinetic profile of lanreotide Autogel® in patients with acromegaly after four deep subcutaneous injections of 60, 90 or 120 mg every 28 days, Clinical Endocrinology (2005) 63, 514-519



**Соматулин® Аутогель®**  
ланреотид

# Удобство применения препарата Соматулин Аутожель



Возможность делать инъекции самостоятельно или с помощью родственников



Возможность делать инъекции с помощью медсестры



Возможность делать инъекции в лечебном учреждении

- Стабильная форма препарата Соматулин® Аутожель®
- Предварительно заполненный шприц
- Готовый к применению
- Малый объем препарата

Инструкция по применению препарата Соматулин® Аутожель®  
"Baker J. et al., On Endocrinology, 2008"



**Соматулин® Аутожель®**  
ланреотид

# Соматулин быстро купирует симптомы карциноидного синдрома

## Снижение среднего числа эпизодов симптомов через 24 часа после 1-ой инъекции



При этом среднее число приливов снизилось на 23% , а диареи на 14% через 24 часа после введения Соматулина Аутожел<sup>®\*</sup>

\*Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, Bax N, Caplin M, Eriksson B, Glaser B, Ducreux M, Lombard-Bohas C, de Herder WW, Delle Fave G, Reed N, Seltz JF, Van Cutsem E, Grossman A, Rougier P, Schmidt W, Wiedenmann B. Neuroendocrinology. 2004;80(4):244-51. Epub 2004 Dec 22. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide  
\*\*50 мг назначались первые два месяца, далее доза титровалась.

## Аналоги соматостатина

- ▶▶ Ранее действующие ограничения по использованию АС только для симптоматической терапии утратили свою значимость.
- ▶▶ АС – препараты, которые продемонстрировали хорошую противоопухолевую активность при различных типах НЭО.
- ▶▶ По результатам многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований PROMID и CLARINET была доказана антипролиферативная активность аналогов соматостатина.

### **Антипролиферативный эффект:**

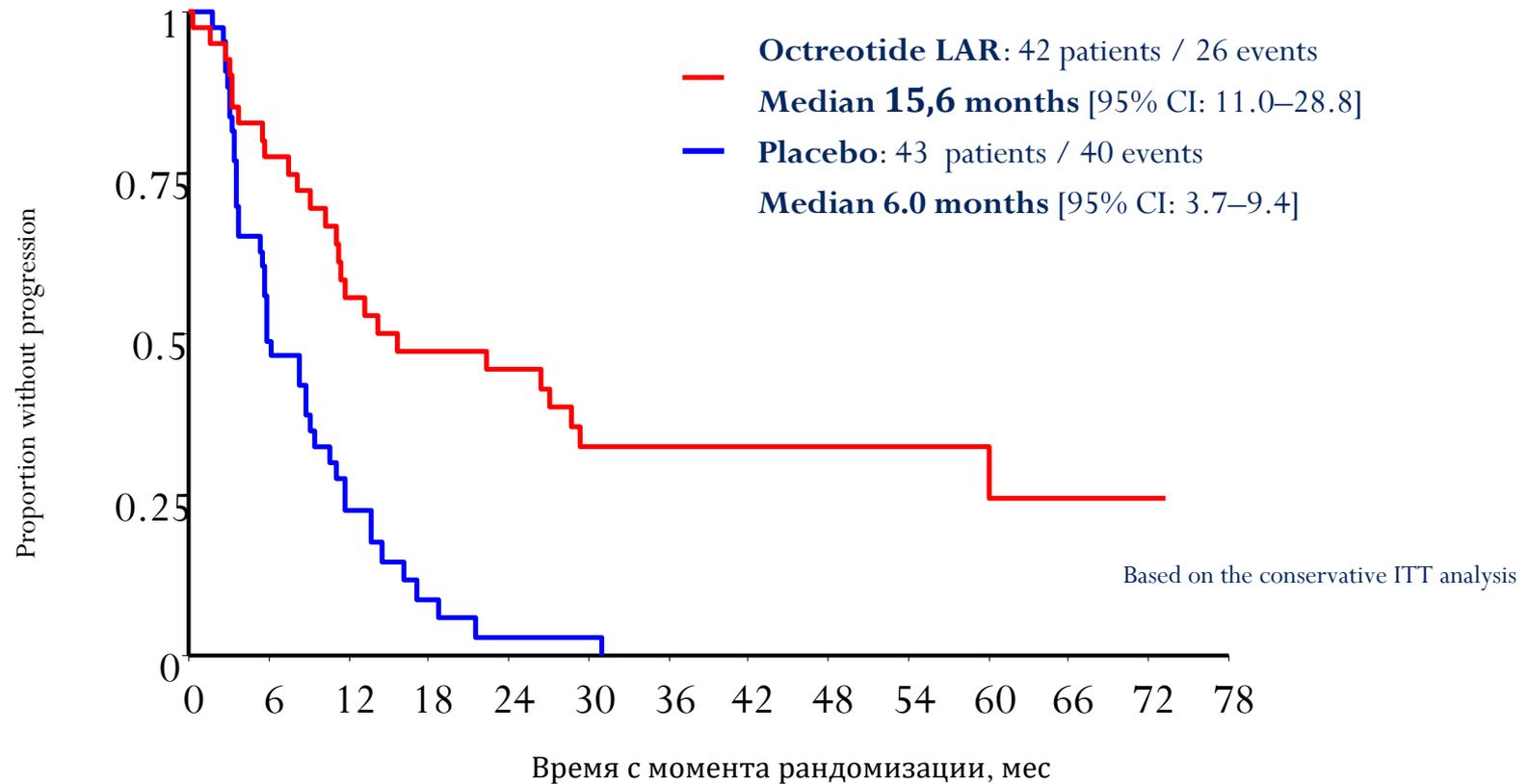
- ✓ вызывают длительные стабилизации в динамике роста первичного очага, метастатического поражения печени и других органов
- ✓ увеличивают время жизни больных без признаков прогрессирования



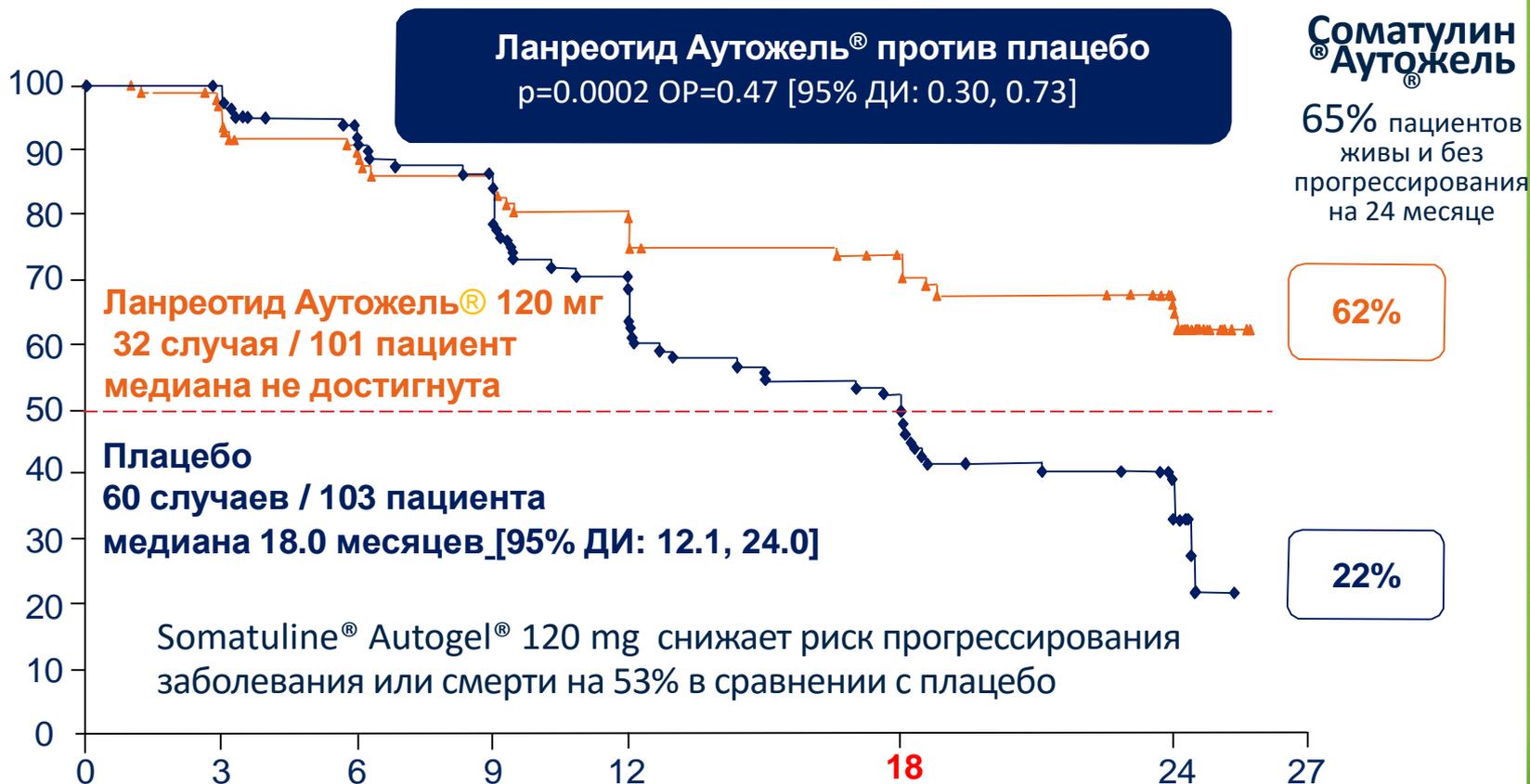
# Октреотид ЛАР® значительно увеличивает время до прогрессирования PROMIDE

Octreotide LAR vs placebo  $P=0.000072$

HR= 0.34 [95% CI: 0.20–0.59]

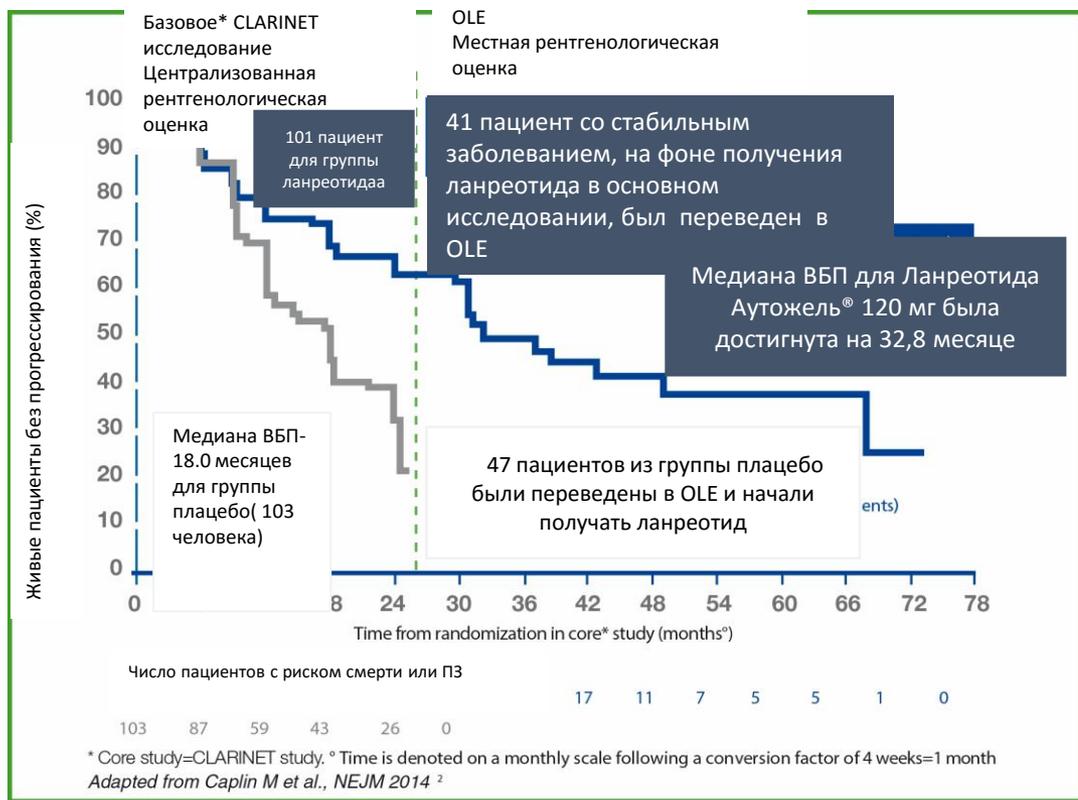


# CLARINET: значительное увеличение выживаемости без прогрессии при применении ланреотида Аутожель® по сравнению с плацебо (ITT популяция, N=204)



# Продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества : медиана ВБП достигнута на 32,8 мес

Исследование OLE показало результаты, расширяя доказательные данные исследования CLARINET, без каких-либо новых рисков в отношении безопасности



В 96-недельном основном исследовании медиана ВБП у пациентов, получающих Соматулин® Аутогель® 120 мг достигнута не была (в сравнении с 18,0 мес в группе плацебо). Представленные выше данные, получены из основного исследования популяции ИТТ, а OLE данные представлены только для группы получавшей препарат Соматулин® Аутогель® 120 мг. LAN-LAN – группа ланреотид-ланреотид; OLE – открытое продленное исследование CLARINET исследования; ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования. Ланреотид = МНН Соматулина Аутожель®, ПЗ (PD) – прогрессирование заболевания; ВБП (PFS) – выживаемость без прогрессирования; СЗ (SD) – стабилизация заболевания; п/к - подкожно.

Lanreotide = INN of Somatuline

PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; SD, stable disease; sc, subcutaneous.

Caplin M et al. J Clin Oncol 2014; 32 (18 suppl): abstr 4107.

[Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/>]

Caplin M et al. Endocrine Reviews 2014; 35 (suppl): abstr MON-0320. [Available at

<https://endo.confex.com/endo/2014endo/webprogram/progrms.html>]

# АС в системном лечении карциноидного синдрома

## ➤ **Эффективность АС:**

- ✓ Полное исчезновение приливов – у 60% пациентов
- ✓ Уменьшение частоты приливов или их тяжести – у 80% пациентов
- ✓ Купирование диареи – 30%
- ✓ Снижение эпизодов диареи (более 50%) – у 70% пациентов
- ✓ Значительное снижение выделения с мочой продукта распада серотонина – 5ОИУК
- ✓ Улучшение качества жизни – 90% пациентов
- ✓ Увеличение продолжительности жизни

## ➤ **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**



# Есть ли альтернативное лечение, если терапия октреотидом недостаточна?

- При 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
- В клинических исследованиях изучается Пасериотид (SOM 230)

Ricci S 2000, O'Tool D 2000, Raderer M 2001, K. Oberg 2004

## Эффект при перекрестном использовании аналогов соматостатина

11 больных

Частичный эффект на ланреотиде после октреотида-ЛАР

Причины перевода:

6 больных

Недостаточный контроль синдрома (у 67% - ЧЭ)

4 больных

Побочные реакции, на ланреотиде - нет

1 больной

Возможность самостоятельного введения, длительность 2-3 месяца



## Высокие дозы аналогов соматостатина при НЭО

➤ Повышение дозы или уменьшение интервала между введениями

N=21 больной, прогрессирование на АС

Октреотид-Лар – 73%, Ланреотид – 27%

	<b>В.д.</b>	<b>Ст.д.</b>
ВБП	32 мес.	8 мес.
ЧЭ	5%	
Ст	47,5%	
Симптоматический эффект		
ПЭ	6%	Симптомы
ЧЭ	57%	



## АС в системном лечении карциноидного синдрома, преодоление тахифилаксии

- ✓ *При недостаточном контроле карциноидного синдрома может быть рекомендована эскалация дозы АС и/или уменьшение интервала между введениями*
- ✓ Подкожное введение октреотида в суточной дозе 300-1500 мкг, ежедневно, длительно
- ✓ Внутримышечное введение октреотида-LAR (Депо, ЛОНГ) в дозах: 20 мг (начальная антисекреторная доза) либо 30мг (антипролиферативная доза) каждые 28 дней.
- ✓ Возможно увеличение дозы октреотида-LAR до 40- 60 мг (и выше) в/м каждые 28 дней, либо уменьшение интервала введения октреотида-LAR 20-30 мг в/м каждые 2 недели.
- ✓ Глубокое подкожное введение Соматулина Аутожелъ в дозе 60-120 мг каждые 4 недели.
- ✓ Возможно уменьшение интервала введения Соматулина Аутожелъ 120 мг каждые 3 недели
- ✓ Дозы корректируются индивидуально по потребности



# 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 loco-регионарная терапия, циторедукция, интерферон-альфа и новые лекарственные препараты в клинических испытаниях).***



## ➤ **α-интерфероны:**

- ✓ Рекомбинантный α-интерферон 2a (Роферон)
- ✓ Рекомбинантный α-интерферон 2b (Интрон-А)
- ✓ Рекомендуемая дозировка: 3 МЕ подкожно через день
- ✓ Необходим индивидуальный подход в зависимости от пола, возраста и веса больного

## ➤ **Эффективность:**

- ✓ Эффективность сопоставима с аналогами соматостатина
- ✓ Могут использоваться как препараты симптоматической терапии второй линии
- ✓ Симптоматические реакции и улучшение качества жизни наблюдаются у 35% -70% пациентов
- ✓ Частота биохимического ответа – от 15 до 45%

## ➤ **Основные недостатки:**

- ✓ Неудобство применения
- ✓ Токсичность: гриппоподобные симптомы, анорексия, потеря веса, усталость, воздействие на костный мозг, гепатотоксичность, аутоиммунные нарушения, депрессия и другие психические расстройства



- **Комбинация АС и  $\alpha$ -интерферонов ( $\alpha$ -ИН) ,**  
рекомендации по применению разноречивы:
- ✓ обладают синергизмом →  $\alpha$ -ИН увеличивают количество активных рецепторов соматостатина → лучше результаты лечения → биохимический эффект – 77% → лучшая переносимость  $\alpha$ -ИН ?
- ✓ по другим данным - комбинация не увеличивает терапевтическую эффективность → не дает увеличения выживаемости, но увеличиваются побочные эффекты ??
- ✓ комбинация АС+  $\alpha$ -ИН может использоваться после монотерапии одним из препаратов



## Другие методы лечения карциноидного синдрома

- ✓ Ингибиторы протонной помпы, стандартные дозы от 2 до 10 раз в сутки – гастриномы
- ✓ Аналоги соматостатина+диазоксид – инсулиномы, рефрактерный гипогликемический синдром
- ✓ Эверолимус - инсулиномы, рефрактерный гипогликемический синдром
- ✓ Лечение синдрома короткого кишечника и/или избыточного роста бактерий (антибиотики, пробиотики, холестирамин, панкреатические ферменты)
- ✓ Ингибирование перистальтики и увеличение времени пассажа пищи (лоперамид)
- ✓ Изменение образа жизни: диета, запрет алкоголя, ограничение физических нагрузок, исключение стресса
- ✓ Новые препараты, применяющиеся в клинических протоколах



# TELESTAR\* Исследование III фазы: первичная конечная точка исследования достигнута!

- **Телотрилат, 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*



# Циторедуктивные операции

- Выполняются при высокодифференцированных НЭО (G1 и G2)
- Удаление первичного очага, резекция метастазов в печени, лимфоузлах
- При «нерезектабельном» заболевании данный вариант лечения рассматривается как паллиативный, для контроля симптомов, вызванных гиперсекрецией пептидных гормонов, с целью уменьшения «опухолевой массы», особенно у больных с карциноидным синдромом, инсулиномой, глюкагономой, ВИПомой и другими секреторными опухолями, при недостаточном контроле с помощью лекарственной терапии.
- Для предотвращения карциноидного криза
- Чаще сочетаются с другими методами лечения для подавления симптомов:
  - ✓ с использованием АС
  - ✓ химиоэмболизацией
  - ✓ радиочастотной аблацией
  - ✓ или другими антипролиферативными агентами.



# Локорегионарная терапия

- ✓ может быть альтернативным вариантом для системных методов лечения, если болезнь ограничена печенью
- ✓ может применяться перед терапией АС для предотвращения карциноидного кризиса (особенно при НЭО тонкой кишки с классическим карциноидным синдромом)
- ✓ может проводиться повторно в течение болезни.

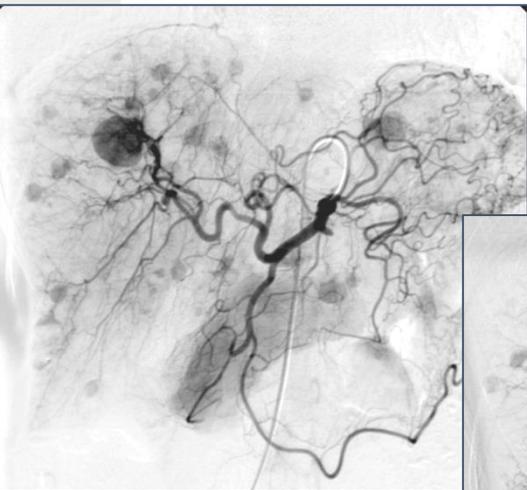


# Химиоэмболизация

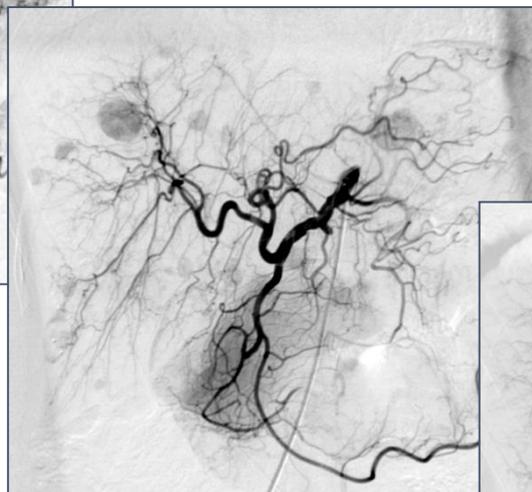
Число больных - 40

5-летняя выживаемость 48%

Медиана общей выживаемости 51 мес.



20.10.2006 г.



12.01.2007 г.



30.05.2007 г.



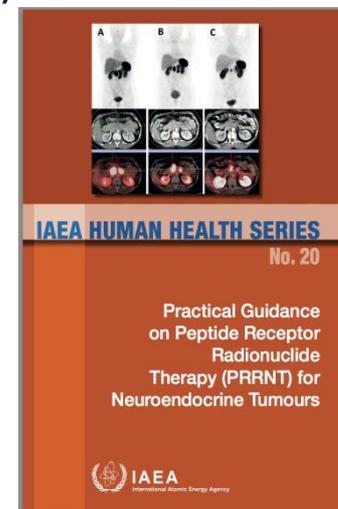
16.01.2008 г.

Эффективность артериальной химиоэмболизации при метастазах НЭО поджелудочной железы

# Другие методы лечения карциноидного синдрома

- локорегионарная терапия (селективная эмболизация и химиоэмболизация с окклюзией печеночной артерии)
- радиочастотная абляция (РЧА)
- радионуклидная терапия PRRT ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE)
- селективная брахитерапия (меченные  $^{90}\text{Y}$  микросферы) – *в России не используются*

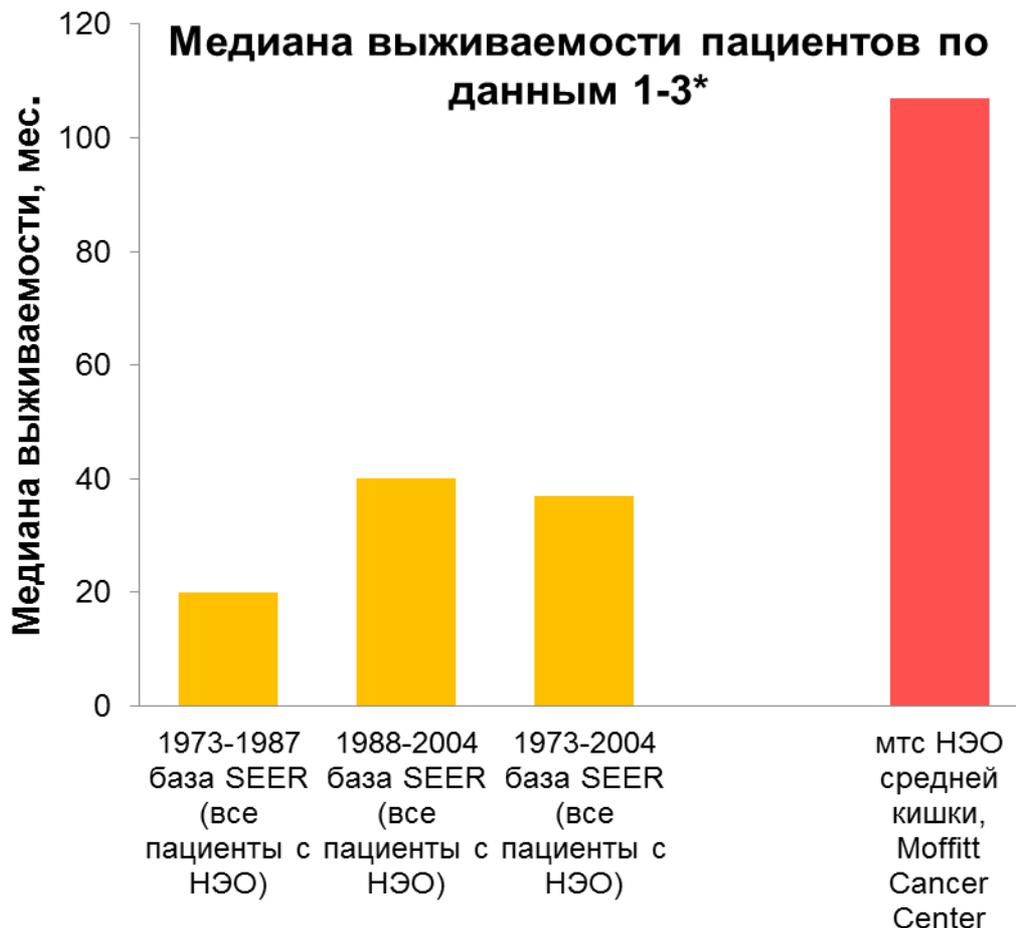
***выбор метода лечения основывается на особенностях конкретного пациента (размер, локализация, объем поражения печени, васкуляризация, пролиферативный индекс) и местного опыта врачей***



# Междисциплинарный подход: взаимодействие эндокринолога и онколога. Роль онколога

# Доступ к специализированной помощи улучшает результаты лечения пациентов

- Лечение в мультидисциплинарных центрах связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО
- Медиана выживаемости пациентов с метастатическими НЭО средней кишки, получавших лечение в специализированных центрах (Uppsala Center, Швеция; Moffitt Cancer Center, США) более чем в 3 раза выше, чем медиана выживаемости пациентов с НЭО в базе SEER(США)



\* 1.Yao JC, et al. J. Clin/ Oncol/ 2008;26:3063-3072  
2.Oberg K. Oral presentations at ENETS, CCNETS and NANETS, 2008  
3.Strosberg J/ Poster presented at ASCO G1 2008





## Общая выживаемость больных с нейроэндокринными опухолями (данные регистра РОНЦ)

Локализация	Общая выживаемость				Медиана (мес.)
	1 год	3 года	5 лет	10 лет	
Бронхолегочная система	95,5%	86,4%	83,6%	77,2%	Не достигнута
ЖКТ	82,9%	67,5%	64,2%	52,7%	Не достигнута
Поджелудочная железа	83,3%	74,1%	69,2%	51,8%	Не достигнута
Опухоли кишечника	86,3%	69,7%	66,7%	62,2%	Не достигнута

Достоверно выше выживаемость больных с локализацией НЭО в бронхолегочной системе  $p=0.001$



# Выводы

- Повышение онкологической настороженности способствует ранней диагностике НЭО
- У пациентов с неопределенными абдоминальными симптомами наличие НЭО и карциноидного синдрома можно диагностировать путем определения доступных биологических маркеров в сыворотке крови и моче
- Принципиальное значение имеет раннее выявление НЭО и междисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей
- 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
- АС обладают доказанной антипролиферативной активностью
- Для преодоления тахифилаксии практикуется повышение доз АС и коррекция режимов введения
- АС применяются длительно как в монотерапии, так и в комбинации с  $\alpha$ -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
- Лечение в мультидисциплинарных центрах связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО



Спасибо за внимание!