

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update

Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків

13 квітня 2018 року в м. Києві у конференц-залі готелю Ibis Kiev Railway Station відбулася III науково-практична конференція для лікарів-патологоанатомів «Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update». Цього разу захід був присвячений ознайомленню з сучасними стандартами та алгоритмами патоморфологічної діагностики та лікування нейроендокринних пухлин.

Конференція, яка зібрала понад 70 фахівців з багатьох міст України, була організована за ініціатииви компанії Ipsen у співпраці з Патоморфологічною лабораторією CSD Health Care (м. Київ).

З вітальним словом до учасників звернувся **головний лікар Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, кандидат медичних наук Олексій Олександрович Селезньов**, який у своєму виступі подякував компанії Ipsen за співпрацю, а також підкреслив, що подібні заходи сприяють поліпшенню якості діагностики та розвитку концепції персоналізованого лікування онкологічних хворих в Україні.



Відкрила конференцію **заступник директора з наукової роботи, завідувач морфологічного відділу Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, доктор медичних наук, професор Оксана Миколаївна Суласва**. Вона розповіла про епідеміологію та патогенез

гетерогенної групи новоутворень, які походять з гормонопродукувальних клітин дифузної ендокринної системи, що розвиваються з ендодерми (NET). Спектр гормонів, які можуть секретувати ендокринні клітини, є ембріонально детермінованим і визначається локалізацією в органах, що є похідними.

Перебіг і прогноз NET залежать від широкого спектра факторів, включаючи локалізацію, гістологічну будову, ступінь диференціювання, стадію пухлинного росту, секрецію гормонів і вид гормону, який секретують ендокринні клітини. Окрім найбільш типових спорадичних варіантів, NET можуть бути складовою частиною генетично детермінованих синдромів, зокрема множинної ендокринної неоплазії (MEN) 1 та 2 типу. Найбільш частою локалізацією NET є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), зокрема тонка кишка; близько 25% NET формуються у бронхолегеневій системі, майже 1% — у підшлунковій залозі. Крім того, можливий розвиток NET у тимусі, передміхуровій залозі, яєчниках та інших органах.

Незважаючи на значну гетерогенність, всі NET мають спільні ознаки: утворюються із клітин дифузної ендокринної системи, можуть секретувати гормони та біологічно активні речовини, експресують нейроендокринні маркери та мають спільні патогістологічні характеристики.

Більшість характеристик і класифікація NET є органоспецифічними. При цьому найбільш агресивними є NET, що розвиваються у підшлунковій залозі, хоча багато в чому прогноз залежить від стадії пухлинного росту. Виживаність хворих із NET значно зменшується у пацієнтів з регіонарними та віддаленими метастазами.

Важливим фактором, що визначає біологічну поведінку NET, є ступінь диференціювання пухлинних клітин. За оновленою класифікацією NET шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, виділяють високодиференційовані NET (за ступенем злоскісності поділяються на G1, G2 і G3) та низькодиференційовані — нейроендокринні карциноми (NEC).

NET G1 характеризуються відносно повільним ростом, хоча вважаються потенційно злоскісними. Пухлини G2 є менш передбачуваними й більш агресивними. Гістологічний ступінь G3 відповідає найвищому ризику малігнізації. Нейроендокринні карциноми відрізняються від NET G3 генетично та морфологічно. Під час диференційної діагностики важливо враховувати клінічну історію (прогресування NET G1/G2), морфологічні ознаки, молекулярний профіль (мутації *MEN1*, *DAX*, *ATRX* або *TP53*, *RBI*). Крім того, NET G3 та NEC відрізняються за проліферативною активністю: для NET G3 частка Ki-67 позитивних клітин становить 40-55%, тоді як для NEC характерна імунопозитивна реакція на Ki-67 у більш ніж 55% клітин.

Патогенез розвитку та прогресування NET є мультифакторним, проте на сьогодні визначені ключові фактори росту, залучені до стимуляції проліферації ендокринних клітин (EGF, TGFβ, IGF1/2, CTGF). Крім того, стимуляторами функціональної активності та проліферації ендокринних клітин травного тракту та нейроендокринних клітин бронхолегеневої системи можуть бути зовнішні стимули (нутрієнти, мікробіота, цитокіни та ін.). На рівні внутрішньоклітинних сигналних систем важлива роль в туморогенезі відводиться активації сигнальних шляхів AKT/ERK/SMAD і mTOR. Альтернативним негативним регулятором пухлинного росту при NET є соматостатин, сигнал якого передається через відповідні рецептори.



Продовжив конференцію **завідувач відділу молекулярної патології та генетики Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Дмитро Олександрович Шапочка** з доповіддю про роль спадкової схильності у молекулярній патології NET.

NET, як і багато інших пухлин, можуть бути спадково зумовленими або спорадичними. Частка спадково зумовлених NET є відносно невеликою, ці пухлини є компонентом синдромів MEN. У 1903 р. був описаний перший випадок множинних аденом ендокринних залоз. Протягом наступних десятиліть з'являлися окремі повідомлення про подібні випадки, і в 1954 р. були зафіксовані перші родоводи сімей із цим захворюванням. У 1968 р. Steiner і співавт. запровадили поняття «множинна ендокринна неоплазія» і запропонували називати MEN-1 та MEN-2 синдромами Вермера і Сіппла відповідно.

Залежно від наявності мутації в генах *MEN1*, *RET* чи *CDKN1B* синдроми MEN поділяються відповідно на MEN-1, MEN-2a/MEN-2b та MEN-4. Кожен із цих синдромів асоціюється з підвищеним ризиком розвитку NET і деяких інших пухлин у різних органах.

Крім MEN, NET можуть розвиватись при інших спадкових синдромах, як-от хвороба Гіппеля — Ліндау, нейрофіброматоз 1 типу, туберозний склероз і комплекс Карні.



Головний лікар Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care, кандидат медичних наук О.О. Селезньов розповів про принципи патоморфологічної класифікації NET. Згідно з сучасною класифікацією, NET поділяються на:

- епітеліальні пухлини з переважним нейроендокринним диференціюванням: NET (NET G1-G3) та нейроендокринні карциноми — NEC (великоклітинна — LC NEC та дрібноклітинна — SC NEC);

- пухлини зі змішаним залозистим і нейроендокринним диференціюванням: змішані аденонейроендокринні карциноми (MANEC), низькодиференційована нейроендокринна карцинома високого ступеня злоскісності із залозистим диференціюванням, аденокарцинома з нейроендокринними характеристиками;

- інші пухлини з нейроендокринним диференціюванням: примітивна NET (PNET)/саркома Юінга, парагангліома/феохромоцитома;

- карциноми з рабдоїдним фенотипом. Залежно від кількості мітозів та індексу проліферації Ki-67 розрізняють високо- та низькодиференційовані NET.

За типом гістологічної будови Saga і Tazawa виділяють 5 типів високодиференційованих NET:

- тип А — сформовані із солідних гнізд (93% NET тонкої кишки і 50% NET апендикса; зазвичай секретують серотонін);

- тип В — складаються з трабекулярних або стрічкоподібних структур (зазвичай зустрічаються в прямій кишці, рідко — в апендиксі; секретують глюкагон, глюкагоноподібний пептид і пептид YY);

- тип С — утворені з тубулярних, ацинарних або розеткоподібних (тобто псевдозалозистих) структур (20% NET апендикса, часто розвиваються у дванадцятипалій кишці, синтезують соматостатин);

- тип D — мають низьке або атипове диференціювання з переважно дифузним характером росту;

- змішаний тип.

О.О. Селезньов назвав класичні маркери нейроендокринних пухлин та продемонстрував особливості їх експресії при NET.

До особливих типів NET належать медулярні карциноми щитоподібної залози, паратиреоїдні пухлини, NET передньої частки гіпофіза, NET тимуса та середостіння,

келихоподібний карциноід, NET грудної залози, гангліоцитарна парагангліома, дрібноклітинні нейроендокринні карциноми яєчника, карцинома з клітин Меркеля.

Друга презентація **О.О. Селезньова** була присвячена контролю якості імуногістохімічних досліджень при діагностиці NET. Дотримання якості реалізується протягом трьох етапів: преаналітичного, аналітичного та післяаналітичного. На кожному з них є дуже багато факторів, які можуть мати вплив на якість дослідження. Тому кожна лабораторія має впровадити певну систему контролю якості, причому якість має контролювати не лаборант, а лікар, який встановлює діагноз. Якість фарбування при імуногістохімічному дослідженні значно варіює у різних лабораторіях і залежить від устаткування та досвіду персоналу. Через це неможливо стандартизувати методику фарбування, але необхідно стандартизувати кінцевий результат, тобто пофарбований препарат. Саме такий принцип використовується у європейській системі незалежного контролю якості Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordiQC). Слід зазначити, що на сьогодні CSD Health Care — єдина патоморфологічна лабораторія в Україні, яка щорічно підтверджує високу якість виконуваних досліджень у системі NordiQC.



Лікар-патологоанатом Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Ірина Володимирівна Переполткіна у своїй доповіді детально зупинилась на питаннях диференційної діагностики метастазів нейроендокринних пухлин. За її

спостереженнями, у багатьох випадках метастази NET помилково визначають як метастази аденокарциноми. У разі нетипової варіантної морфології на користь нейроендокринного походження метастазу може свідчити негативна експресія цитокератинів 7 та 20 (крім карцином з клітин Меркеля) у стандартній діагностичній панелі. Натомість у більшості аденокарцином ці маркери є позитивними.

Після визначення нейроендокринної етіології метастазу і високого диференціювання NET необхідно встановити локалізацію первинної пухлини залежно від варіанта експресії CDX2, TTF-1 та Islet-1 (pPAX8).

При низькодиференційованих NET або нейроендокринних карциномах подібного алгоритму для визначення первинного вогнища немає. Корисним може бути



Гості та учасники конференції

виявлення експресії hASH-1/mASH-1 – транскрипційних факторів, залучених у ранні етапи розвитку нервових і ендокринних клітин-попередниць у різних органах.



Доповідь **провідного лікаря-патологоанатома Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Олени Олександрівни Кошик** була присвячена диференційній діагностиці NET легені.

Згідно з оновленою класифікацією пухлин легені (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2015), NET легені поділяють на пухлини з нейроендокринною морфологією (типовий та атипичний карциноїд, великоклітинна нейроендокринна карцинома, дрібноклітинна карцинома) та інші пухлини з нейроендокринним диференціюванням (пульмональна бластома, PNET, карциноми з рабдоїдним фенотипом та ін.). Найчастіше виявляють дрібноклітинну карциному (15-20% усіх злоякісних пухлин легені).

На відміну від гастроентеропанкреатичних NET, при діагностиці пухлин легені експресія Ki-67 має менше значення, натомість важливими є наявність зон некрозу та кількість мітозів. При цьому кількість мітозів необхідно рахувати у hot spots із визначенням кількості позитивних клітин у розрахунку не на поле зору, а на певній площі (2 мм²).

Для диференційної діагностики NET легені корисним може бути визначення експресії HASH-1 та MASH-1. Маркер HASH-1 також має певне прогностичне значення, його висока експресія при дрібноклітинній карциномі легені асоціюється із гіршою виживаністю.

О.О. Кошик зазначила, що точне визначення типу пухлини за допомогою імуногістохімічних та молекулярних досліджень є дуже важливим, оскільки дозволяє ще на етапі біопсії обрати персоналізоване лікування, яке буде найбільш ефективним у конкретного пацієнта.



Особливості патоморфологічної діагностики та стадіювання нейроендокринних пухлин ШКТ роз'яснив **лікар-патологоанатом Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care Ярослав Олександрович Домбровський**.

У своїй доповіді він зазначив, що при NET ШКТ головним є визначити ступінь диференціювання пухлини та стадію TNM. За ембріогенезом відповідно до відділів кишкової трубки NET ШКТ поділяють на пухлини foregut (передньої), midgut (середньої) та hindgut (кінцевої) частини. Ці пухлини мають різні клінічні, імуногістохімічні та біохімічні властивості. Карциноїдний синдром найчастіше розвивається при пухлинах midgut з локалізацією у тонкій кишці, апендиксі та проксимальній частині товстої кишки.

У новій класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я NET G3 не є синонімом NEC. Нейроендокринна карцинома – це низькодиференційована неоплазія високого ступеня злоякісності, утворена з дрібних, великих або проміжних клітин (у деяких випадках з ознаками NET), які експресують маркери нейроендокринного диференціювання (більшою мірою синаптофізін), мають виражену ядерну атипію, мультифокальний некроз та високий рівень мітотичної активності (індекс Ki-67 до 100%). Особливо виділяють змішані адено-нейроендокринні карциноми (MANEC), які поєднують чіткі ознаки аденокарциноми і NEC (кожен компонент повинен займати принаймні 30% площі). Надалі

Я.О. Домбровський детально охарактеризував особливості стадіювання NET і NEC різної локалізації відповідно до оновлених рекомендацій American Joint Committee on Cancer (AJCC).



Конференція завершилася виступом **співробітника Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України кандидата медичних наук Ольги Володимирівни Пономарьової**.

Доповідач представила сучасні принципи клінічної діагностики та лікування NET.

Частота виявлення NET зростає найбільше з-поміж інших новоутворень, передусім завдяки покращенню патоморфологічної діагностики. Неспецифічні симптоми та низька настороженість щодо NET часто призводять до затримки із встановленням діагнозу. За словами О.В. Пономарьової, в Україні у понад 50% пацієнтів захворювання діагностується вже на поширеній стадії.

Зазвичай пацієнти на початку звертаються до гастроентерологів, кардіологів з такими неспецифічними скаргами, як біль у животі або в ділянці серця, і у них часто діагностують коліт або ішемічну хворобу серця. Поступово стан пацієнтів погіршується, і за декілька років виявляються метастази, найчастіше в печінці. У середньому від виникнення симптомів до встановлення діагнозу минає 5-9 років.

До діагностики NET слід підходити комплексно. На першому етапі здійснюють збір анамнезу, оцінюють симптоми та синдроми NET. У разі припущення NET наступним етапом є визначення біохімічних маркерів, як-от хромогранін, синаптофізін, нейронспецифічна енолаза, 5-гідроксиіндолоцтова кислота (за припущення наявності карциноїду), гормони (інсулін, гастрин, глюкагон, вазоінтестинальний пептид) та ін. Далі проводять візуалізаційні дослідження та морфологічну верифікацію.

Карциноїдний синдром характерний для функціонуючих карциноїдів і в 90% випадків присутній у пацієнтів з метастазами. Він є наслідком системної дії серотоніну, брадикініну, дофаміну, кортикостероїдів і гістаміну, які продукує карциноїдна пухлина. Клінічними проявами цього синдрому є припливи (почервоніння обличчя та/або тіла, що супроводжується відчуттям жару тривалістю від 1 хв до декількох годин) унаслідок судинорозширювальної дії гормонів, стридор (астмоподібний синдром із бронхоспазмом через бронхоконстрикторну дію гормонів), діарея та біль у животі (внаслідок стимуляції перистальтики), а також симптоми ішемії міокарда та правожелудочкової недостатності (через фіброеластоз ендотелію судин та ендокарда).

NET підшлункової залози можуть супроводжуватися низкою рідкісних синдромів. Діагностика гіпоглікемічного синдрому, характерного для інсулінома (пухлин із β-клітин підшлункової залози), ґрунтується на тріаді Уїппла, яка включає розвиток спонтанної гіпоглікемії натще або після фізичного навантаження, зниження концентрації глюкози в крові <2,2 ммоль/л та швидке покращення стану після перорального прийому цукру або внутрішньовенного введення глюкози. Інсуліноми також можуть супроводжуватися збільшенням маси тіла (70% пацієнтів), слабкістю, головним болем, запамороченням, сонливістю, порушенням пам'яті тощо.

Синдром Золлінгера – Еллісона, власний гастрином, у 93% випадків проявляється клінічною картиною виразкових уражень шлунка, дванадцятипалої та тонкої кишки. Характерними є резистентність до противиразкової терапії (ефективні лише дуже високі дози інгібіторів

протонної помпи чи H₂-блокаторів) і розвиток ускладнень виразок – перфорацій, кровотечі та стенозу.

У разі відомих (синдром Вернера – Моррісона) внаслідок гіперсекреції вазоінтестинального пептиду частота випорожнень може досягати 30 разів на добу, при цьому розвиваються тяжкі електролітні порушення.

Загальна виживаність пацієнтів з гастроентеропанкреатичними NET безпосередньо корелює з гістологічним ступенем диференціювання (G), який визначають за кількістю мітозів та індексом Ki-67. Найгірший прогноз при пухлинах G3 (недиференційованих).

Ще одним незалежним прогностичним маркером є рівень хромограніну А (CgA). Концентрація CgA в крові є відображенням стану пухлини: зростання концентрації сироваткового CgA порівняно з початковою свідчить про прогресування захворювання, а її зниження може вказувати на наявність відповіді на лікування. Нижчий рівень CgA (≤5000 мкг/л) асоціюється зі значно довшою виживаністю порівняно з такою при вищих рівнях.

Із візуалізаційних методів у діагностиці NET застосовують позитронно-емісійну (ПЕТ), магнітно-резонансну та комп'ютерну томографію (КТ), скінтиграфію з КТ, скінтиграфію з похідними октреотиду та ПЕТ зі специфічними ізотопами. На жаль, в Україні ПЕТ проводиться лише з фтордезоксиглюкозою, яка не має діагностичної цінності при NET.

Лікування при NET включає два основних компоненти: ерадикацію первинної пухлини та метастазів і зменшення проявів карциноїдного синдрому. Останній значно погіршує якість життя пацієнтів і нерідко є безпосередньою причиною смерті.

О.В. Пономарьова представила тактику лікування при NET на прикладі гастроінтестинальних пухлин. За відсутності

метастазів (30-40% пацієнтів) показане хірургічне втручання. У разі наявності метастазів за умови резектабельної пухлини застосовують хірургічну циторедукцію, локальні методи впливу на залишкові вогнища з подальшою біологічною терапією при пухлинах G1 або за наявності симптомів при пухлинах G2/G3. У випадку нерезектабельних пухлин призначають хіміотерапію (при G2/G3) або біотерапію (G1 навіть за відсутності симптомів гормонопродукції). Може проводитись також радіонуклідна терапія з ¹¹¹In DTA-D-Phe-октреотидом, хоча в Україні цей метод недоступний.

Загалом на вибір лікування при NET впливають тип NET, стадія TNM, ступінь диференціювання та функціональна активність пухлини, тяжкість метастатичного ураження, загальний стан пацієнта та доступність тих або інших лікувальних методів.

Комбінований підхід до лікування пацієнтів з NET складається з таких компонентів:

- хірургічне лікування – основний метод (ефективність не перевищує 30%, протягом 15 років захворювання рецидивує у 75% випадків);
- біотерапія (синтетичні аналоги соматостатину – ланреотид, октреотид; інтерферони);
- хіміотерапія (ХТ; стрептозотозин, доксорубіцин, 5-фторурацил, дактиноміцин, етопозид, цисплатин) – має найбільше значення при низькодиференційованих пухлинах;
- таргетна терапія (інгібітори mTOR – еверолімус; інгібітори тирозинкінази – сунітиніб);
- симптоматична терапія (антигіпертензивні, антигістамінні препарати, діуретики, бронходилататори, протидіарейні засоби).

Продовження на стор. 42.

ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожель 120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с метастазирующим типом заболевания¹



Соматулин Аутожель 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания²

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
УТВЕРЖДЕННЫЙ***
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г.; изменения внесены приказом МЗ Украины №614 от 21.09.2015 г.

2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Соматулин Аутожель 120 мг. Регистрационное свидетельство № UA/13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожель 120 мг. Состав. Действующее вещество: ланреотид; 1 предварительное наполненное шприц содержит ланреотид (в виде ланреотида ацетата) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны, замедляющие рост. Код АТС N01C B03. Клинические характеристики. Показания: Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NETS) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki-67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки у взрослых пациентов при нерезектабельных метастазирующих или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. Противопоказания: Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. Производитель. ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Местонахождение: Parc d'activités du Plateau de Signes chemin départemental N° 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен Фарма»
Украина, 04119 г. Киев, ул. Дегтяревская, 27-Т
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua

SOM-UA-000006
IPSEN

Соматулин Аутожель
ланреотид

Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update

Нові дані щодо діагностики та лікування від експертів-практиків

Продовження. Початок на стор. 40.

Хірургічне лікування може забезпечити покращення якості життя навіть при віддалених метастазах незалежно від наявності карциноїдного синдрому. У пацієнтів з карциноїдним синдромом можливе застосування множинної клиноподібної резекції печінки, кріохірургії або радіочастотної абляції печінкових вогнищ.

Стосовно ХТ повідомлялося про певну активність різних препаратів як монотерапії та у складі комбінованих схем, проте частота відповіді рідко перевищувала 30%, при цьому повну відповідь реєстрували лише в поодиноких випадках. Відповідь зазвичай є нетривалою, хоча в окремих пацієнтів відзначали ремісію протягом року і довше. У цілому існує мало доказів, що ХТ подовжує виживаність пацієнтів.

В одному з досліджень хіміоемболізація (інфузія 5-фторурацилу, доксорубіцину, мітоміцину або цисплатину в печінкову артерію з її подальшою емболізацією колагеновими волокнами чи іншими матеріалами) зменшувала об'єм метастатичного ураження печінки карциноїдними пухлинами на 50% і більше у понад 60% пацієнтів. У разі рецидиву симптомів раніше ефективні паліативні емболізації можна повторювати.

Роль променевої терапії в лікуванні пацієнтів з карциноїдними пухлинами та віддаленими метастазами обмежується симптоматичним впливом, зокрема зменшенням вираженості больового синдрому при кісткових метастазах.

збільшив виживаність без прогресування (ВБП) — з 6,0 до 14,4 міс, що відповідало зменшенню ризику прогресування на 66%. Позитивний ефект препарату спостерігався як у пацієнтів з гормонально активними, так і з гормонально неактивними пухлинами, при цьому найкращий прогноз відзначався у пацієнтів з ураженням печінки <10% і видаленою первинною пухлиною.

У дослідженні CLARINET ланреотид (Соматулін Аутожель) в дозуванні 120 мг через кожні 28 днів значно покращував ВБП при метастатичних нефункціонуючих NET G1/G2. Медіана ВБП у групі ланреотиду не була досягнута, натомість у групі плацебо вона становила 18 міс. Ланреотид знижував ризик прогресування або смерті на 53%. Було також продемонстровано антипроліферативну дію ланреотиду у пацієнтів з пухлинами G1 і G2, при ураженні пухлиною печінки і прогресуванні захворювання, що підтвердило важливу роль САС у лікуванні хворих із гастроентеропанкреатичними NET (Calpin et al., 2014).

У пацієнтів із карциноїдним синдромом САС значно зменшують вираженість або нівелюють такі його прояви, як діарея та припливи, що супроводжується покращенням біохімічних маркерів.

Таким чином, САС займають важливе місце в лікуванні пацієнтів з NET, їх можна застосовувати як монотерапію та в комбінації з інтерфероном, ХТ або таргетними препаратами. Октреотид



Лікарі-патоморфологи CSD Health Care

Пептидорцепторну радіонуклідну терапію застосовують при метастатичних NET, які не підлягають хірургічному лікуванню або прогресують на тлі медикаментозної терапії. Зв'язуючись із рецепторами соматостатину на пухлинних клітинах, радіоактивний октреотид пригнічує секрецію гормонів і забезпечує антипроліферативний ефект. Обов'язковою умовою для проведення такого лікування є позитивний рецепторний статус пухлини за даними скінтиграфії з міченим октреотидом.

Характерна особливість NET — висока експресія рецепторів соматостатину, що є передумовою для застосування синтетичних аналогів соматостатину (САС) у лікуванні пацієнтів із цими пухлинами. САС блокують усі типи рецепторів соматостатину та забезпечують потужний антипроліферативний ефект завдяки стимуляції апоптозу, модуляції імунітету, а також інгібуванню клітинного циклу, ангіогенезу, факторів росту та секреції трофічних гормонів.

На українському фармацевтичному ринку представлені два САС — октреотид і ланреотид (Соматулін Аутожель).

У дослідженні PROMID у пацієнтів з метастатичними високодиференційованими NET октреотид ЛАР значно

показаний при функціонально активних NET шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози. Показанням до призначення ланреотиду пролонгованої дії є гастроентеропанкреатичні NET G1/G2 у дорослих пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням або метастатичним ураженням.

Загалом САС мають сприятливий профіль переносимості, побічні ефекти зазвичай нетяжкі і зникають після відміни лікування.

Учасники науково-практичної конференції «Нейроендокринні пухлини у фокусі. Update» висловили щире вдячність організаторам і спікерам за чудовий майданчик для професійного та неформального спілкування, надану можливість ознайомитися з практичним досвідом колеги, отримати нові знання та позитивні враження.

Своєю чергою організатори пообіцяли зробити конференцію регулярним заходом для обміну досягненнями, досвідом між науковцями та практиками у галузях патоморфології, молекулярної генетики й онкології.

Підготувала **Наталія Терещенко**



ПРЕС-РЕЛІЗ

Кабометікс® (кабозантиніб) отримав схвалення СМР як препарат першої лінії терапії дорослих пацієнтів з нирковоклітинною карциномою пізніх стадій

22 березня Комітет із лікарських засобів для медичного застосування (СМР) Європейської агенції лікарських препаратів (ЕМА) схвалив препарат Кабометікс® (кабозантиніб 20, 40, 60 мг) для застосування в першій лінії терапії дорослих пацієнтів з нирковоклітинною карциномою (НKK) пізніх стадій з проміжним або високим ступенем ризику. Найближчим часом позитивне рішення СМР буде розглянуто Європейською комісією, яка уповноважена надавати дозвіл на використання лікарських препаратів у країнах Європейського Союзу.

Раніше кабозантиніб був схвалений ЕМА для лікування НKK у пацієнтів, які вже отримували таргетну анти-VEGF терапію. Підставою для розширення показань до застосування кабозантинібу в першій лінії терапії НKK є результати дослідження CABOSUN, згідно з якими кабозантиніб значно подовжує виживаність без прогресування (ВБП) у раніше не лікованих пацієнтів з НKK пізніх стадій з проміжним або високим ступенем ризику. Після отримання цих результатів кабозантиніб став першим і єдиним препаратом, який при застосуванні в монотерапії продемонстрував кращу клінічну ефективність порівняно із сунітинібом у першій лінії лікування пацієнтів з НKK пізніх стадій.

Дослідження CABOSUN

У клінічному дослідженні II фази CABOSUN 157 раніше не лікованих пацієнтів з НKK пізніх стадій рандомізували у співвідношенні 1:1 для прийому кабозантинібу (60 мг 1 р/добу) або сунітинібу (50 мг 1 р/добу 4 тижні, потім перерва 2 тижні). Первинною кінцевою точкою була ВБП, як вторинні кінцеві точки оцінювали загальну виживаність і частоту об'єктивної відповіді. Критеріями включення в дослідження були місцевопоширена або метастатична світлоклітинна НKK, функціональний статус ECOG 0-2 та проміжний або високий ризик прогресування за критеріями Міжнародного консорціуму з лікування метастатичного раку нирки (IMDC). Попередня системна терапія з приводу НKK не дозволялася.

23 травня 2016 р. дослідження CABOSUN досягло первинної кінцевої точки — статистично значимого та клінічно важливого покращення показника ВБП при лікуванні кабозантинібом порівняно із сунітинібом. Загальна частота небажаних подій та подій 3-4 ступеня була подібною в обох групах.

Результати щодо ВБП, уперше представлені на конгресі Європейського товариства клінічної онкології (ESMO, 2016) та опубліковані у Journal of Clinical Oncology (Choueiri, 2017), у червні 2017 р. були підтверджені Незалежним комітетом радіологів.

Нирковоклітинна карцинома

Нирковоклітинна карцинома належить до тих злоякісних новоутворень, поширеність яких у світі швидко зростає. До 2020 р. очікується підвищення захворюваності НKK на 22%. Підхід до лікування НKK пізніх стадій суттєво змінили таргетні препарати — інгібітори тирозинкіназ та інгібітори рецепторів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), впроваджені 10 років тому.

За статистикою Американського товариства раку (ACS), станом на 2017 р. рак нирки належав до 10 найчастіших злоякісних новоутворень у чоловіків і жінок. Своєю чергою, найбільш поширеною формою раку нирки в дорослих є світлоклітинна НKK. У разі виявлення НKK на ранніх стадіях 5-річна виживаність хворих є досить високою. Проте в пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною НKK цей показник становить лише 12%, і жодне лікування не забезпечує повного одужання.

Більшість НKK зі світлоклітинною гістологією мають нижчий за норму рівень білка фон Гіппеля — Ліндау, що призводить до підвищення рівнів MET, AXL та VEGF. Ці білки беруть участь в ангіогенезі, рості, інвазивності та метастазуванні пухлини. Крім того, MET та AXL можуть створювати механізми, за допомогою яких пухлина набуває резистентності до інгібіторів рецепторів VEGF.

Кабометікс® (кабозантиніб)

Кабозантиніб — пероральний низькомолекулярний інгібітор рецепторів VEGF, MET, AXL та RET, залучених у процеси росту, метастазування злоякісних пухлин, а також у розвиток резистентності до лікування. Кабозантиніб пригнічує активність цих рецепторів і таким чином забезпечує протипухлинну дію. Розробку та комерціалізацію препарату здійснюють спільно компанії Exelixis та Ipsen.

З 2016 р. в Європейському Союзі, Норвегії, Ісландії та США кабозантиніб застосовується в другій лінії терапії (після анти-VEGF терапії) у дорослих пацієнтів з НKK пізніх стадій. У грудні 2017 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США схвалило застосування кабозантинібу в першій лінії терапії НKK.

www.ipsen.com

Підготувала **Наталія Терещенко**