

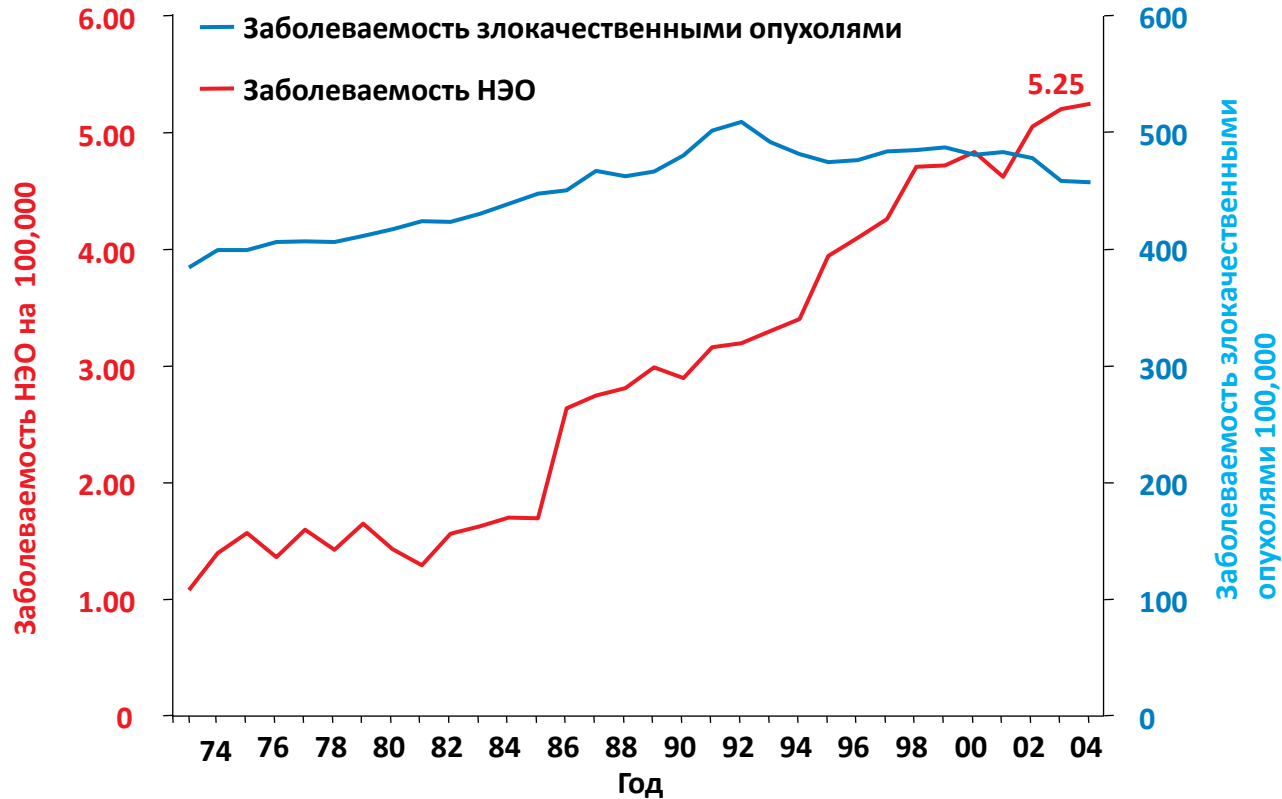
Первый Московский Государственный Университет
имени И.М. Сеченова

Клиника Факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко

Опыт клиники по применению
синтетических аналогов
соматостатина в диагностике и
лечении нейроэндокринных опухолей

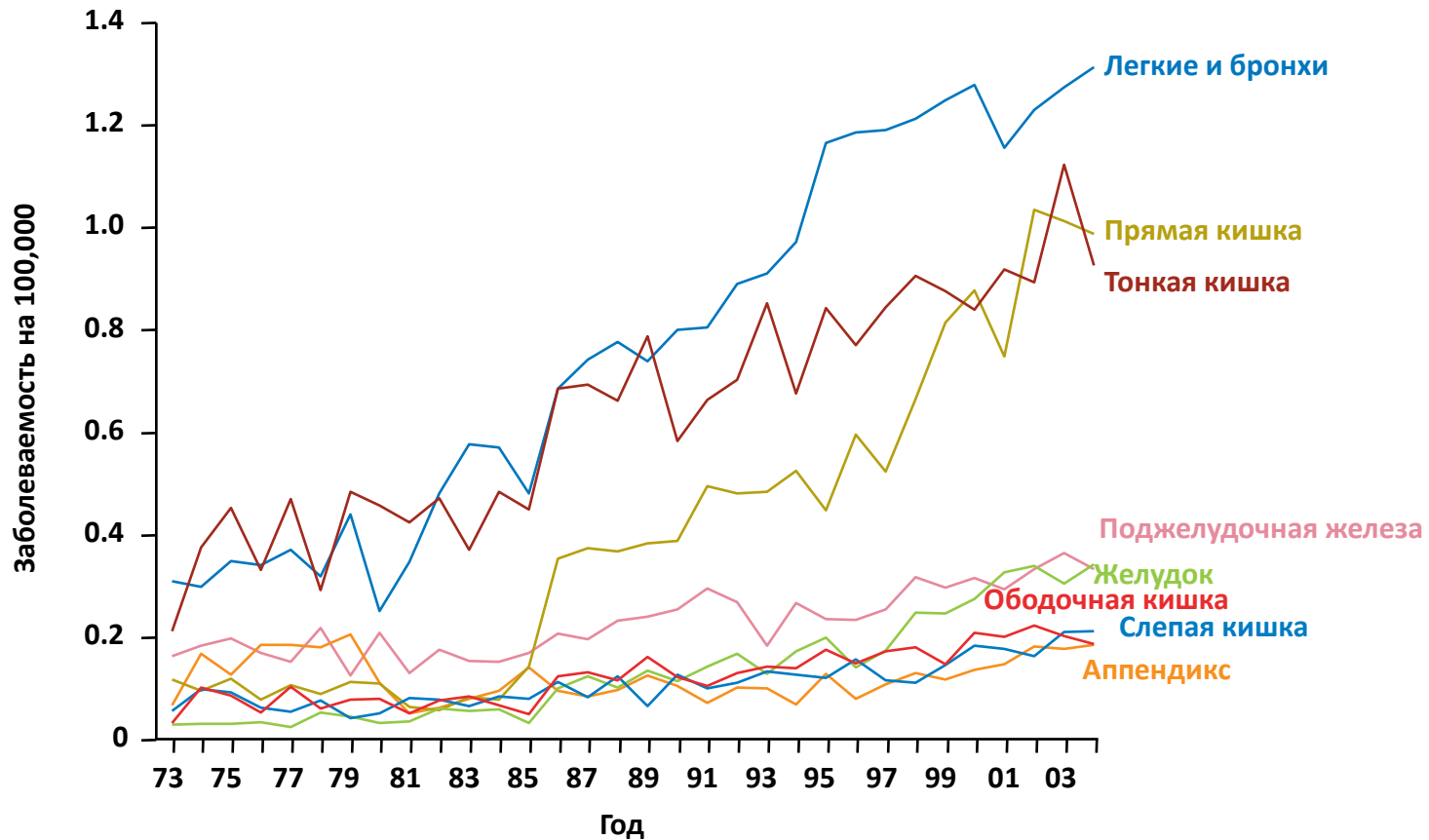
к.м.н. Иван Алексеевич Васильев

Общая заболеваемость НЭО быстро растет по сравнению со всеми злокачественными образованиями



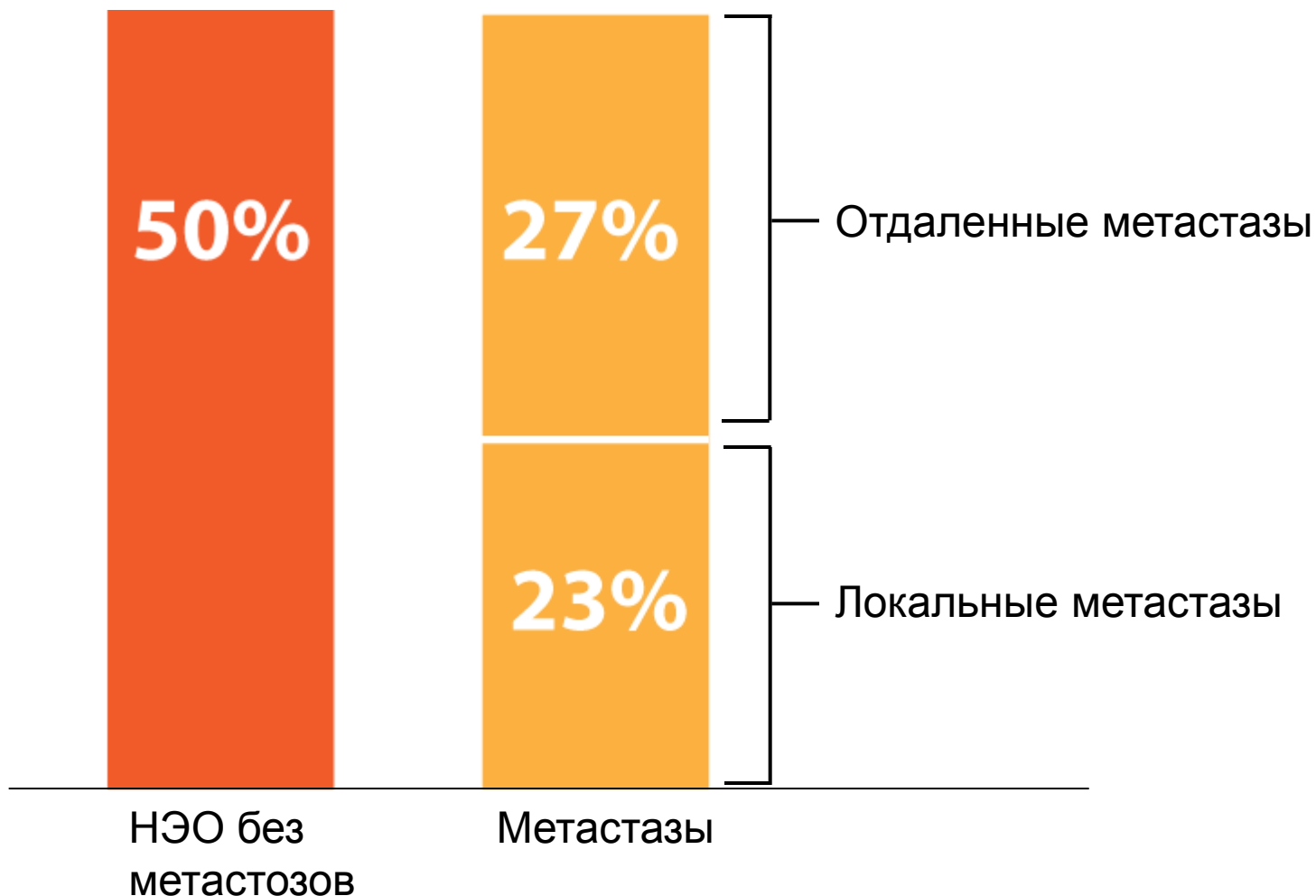
- Заболеваемость и распространенность НЭО выросли примерно на 500% за последние 30 лет, что частично связано с улучшением диагностики

Увеличение заболеваемости НЭО



- Ежегодная заболеваемость НЭО в США в зависимости от локализации
- Используя регрессионный анализ установлено, что заболеваемость в 2013 составит около 8 на 100,000

На момент диагностики НЭО часто имеют метастазы



Основные методы, используемые для диагностики и наблюдения НЭО

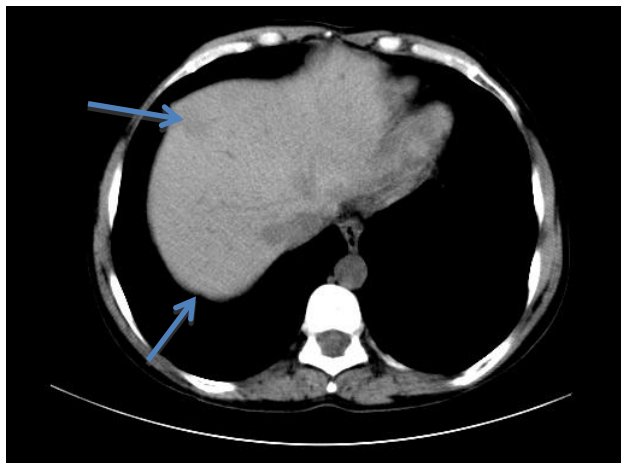
Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)¹

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (ССР) / индий In-111 пентреотид (Октреоскан™)^{1,2}

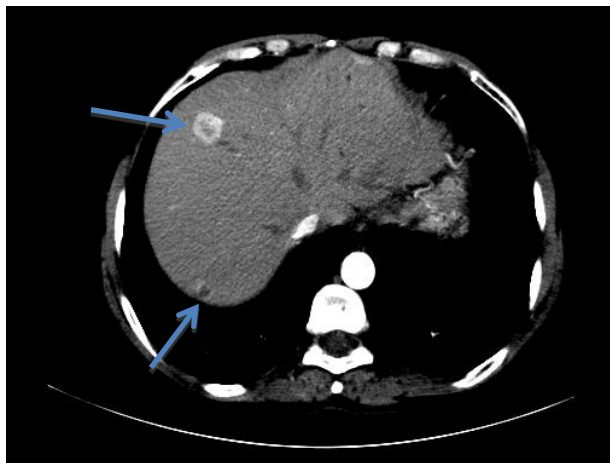
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)³

При локализации НЭО в поджелудочной железе также применяется ангиография (с забором крови после стимуляции в случае гормонально активных образований)

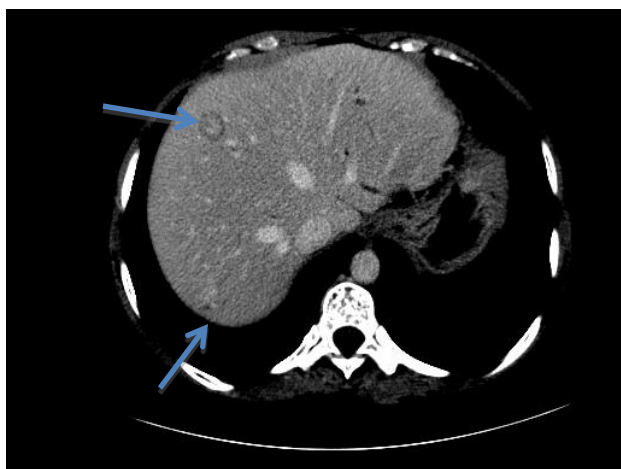
3-фазная КТ для выявления НЭО в печени



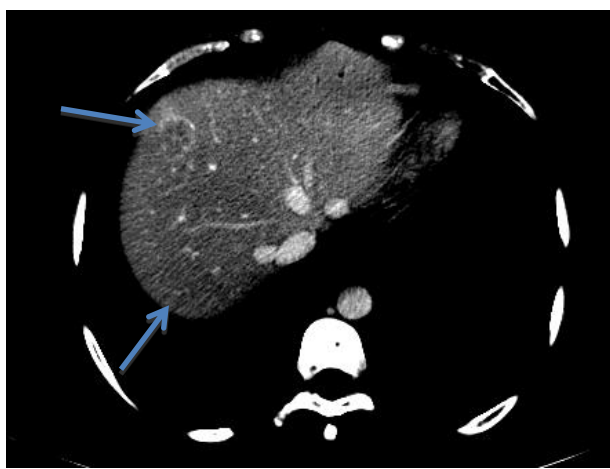
Без контраста



Артериальная фаза



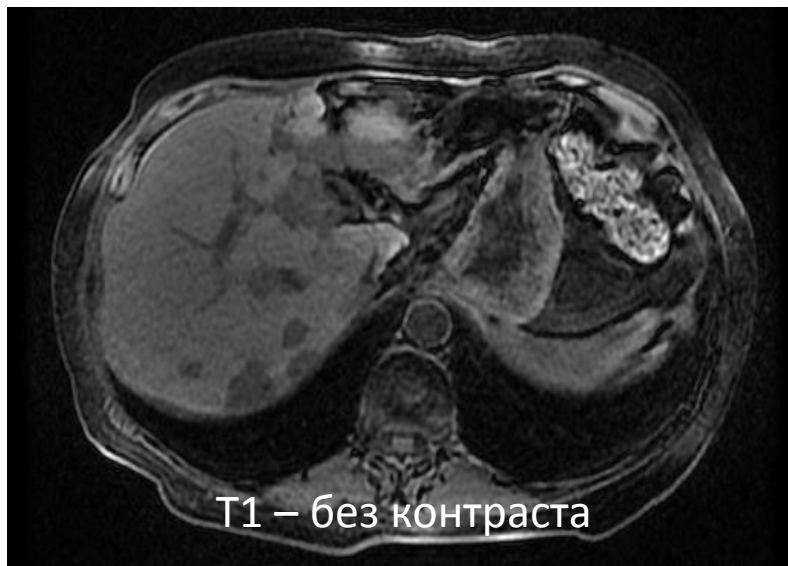
Паренхиматозная фаза



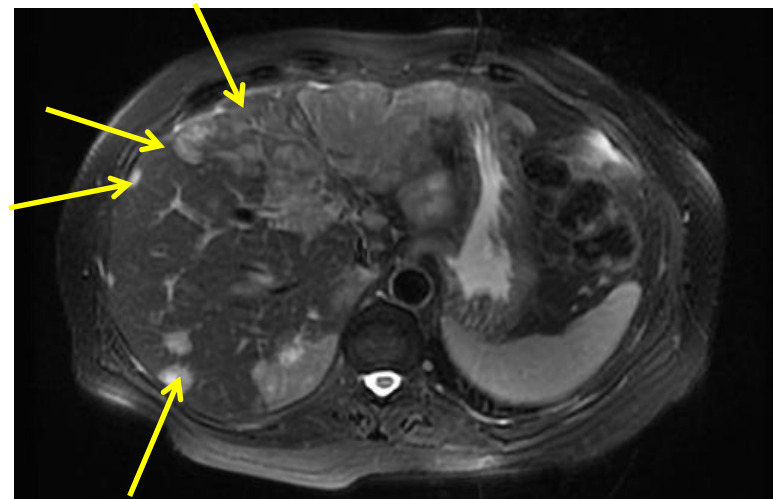
Венозная фаза

- В среднем чувствительность КТ составляет около 74%¹
- Требуются передовые методики сканирования с быстрым введением контраста
- Образования лучше определяются в артериальную фазу

МРТ для выявления НЭО в печени



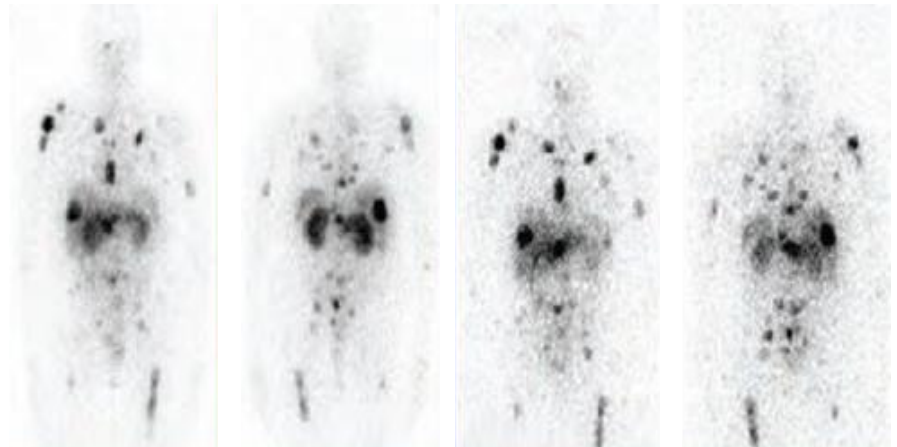
- В среднем чувствительность МРТ составляет около 50%¹
- При контрастировании Teslascan, чувствительность возрастает до 92%¹
- Необходимы фаза T1 с введением контраста и фаза T2
- Опухоли характеризуются повышенным сигналом в фазе T2, что позволяет выявлять малые образования



^{111}In -октреотид (Октреоскан™)

- Выявляет и локализует НЭО и метастазы
- Стадирование НЭО
- Выявление рецидива
- Контроль за проводимой терапией
- Сопутствующий прием аналогов соматостатина может снижать чувствительность
- Выявляется 80-90% всех злокачественных ГЭП НЭО

Изображение Октреоскан™



Отрицательный результат сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов

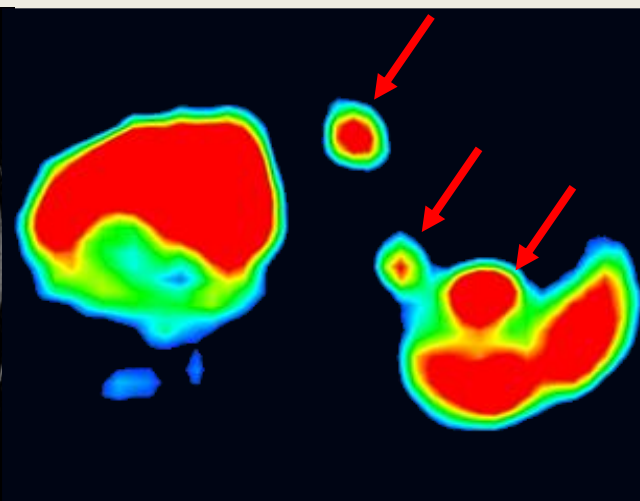
- В некоторых сообщениях демонстрируется ответ при лечении аналогами соматостатина при отрицательном результате ССР^{1,2,3}
- Положительный результат ССР не был критерием включения в исследование PROMID
- Терапия аналогами соматостатина может быть успешна при высоко- и умереннодифференцированных НЭО, даже при негативном результате ССР

Сочетание методик: КТ и ССР

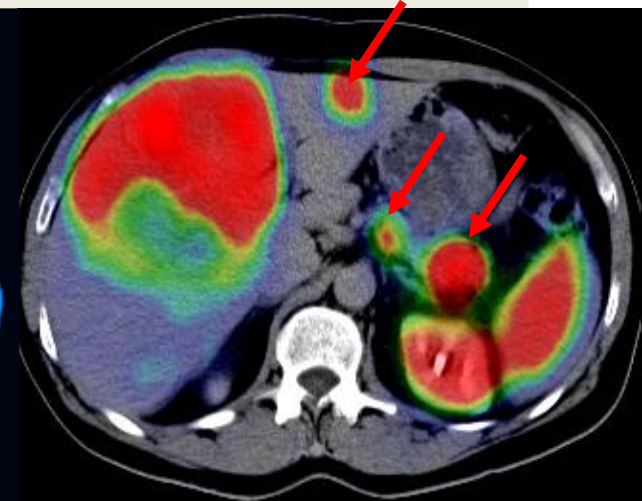
Точная локализация 90%, т.е. увеличение на 1/3
Влияние на клиническое решение 20-30%
Вариабельность результатов у разных исследователей 10%



КТ



Сцинтиграфия

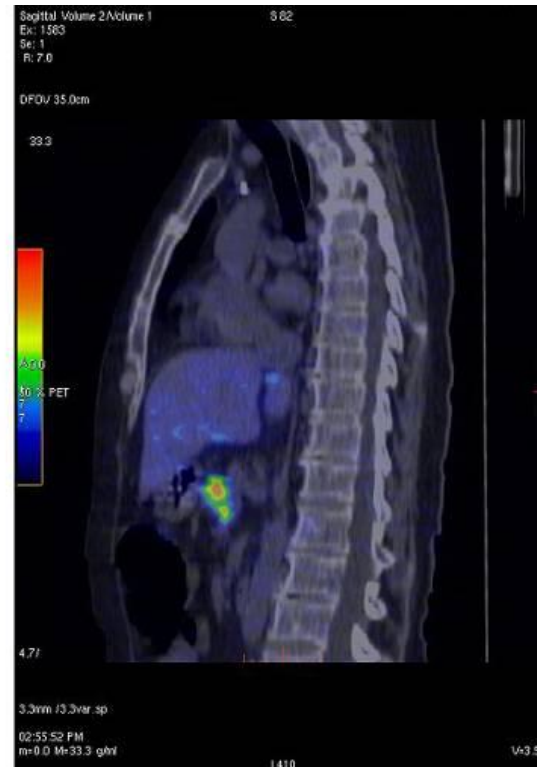
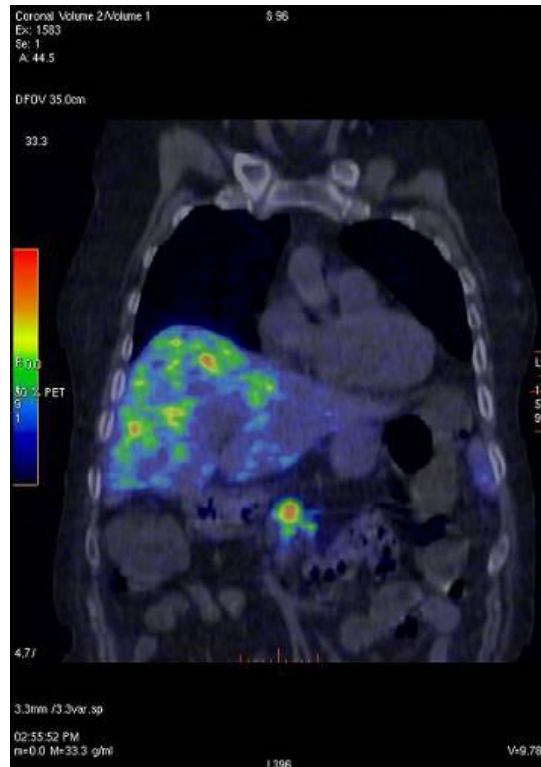


Совмещенное
изображение

Сочетание методик: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-октреотидом

- **Преимущества**

- Не требуется циклотрон
- Более чувствителен чем ОктреосканTM
- Может использоваться для радиоактивной или таргетной терапии
- Возможность оценить соматостатиновые рецепторы – таргетная терапия



Заключение: методы визуализации НЭО

Тип опухоли	Метод	Диагностическая роль
Бессимптомная опухоль	КТ или МРТ Эндоскопическое УЗИ	Выявление малых опухолей
Инсулинома	Эндоскопическое УЗИ КТ/МРТ	Выявление малых опухолей Выявление больших опухолей
Глюкагонома	КТ или МРТ	Выявление больших опухолей или метастазов
ВИПома	КТ или МРТ Октреоскан™	Выявление больших опухолей или метастазов Потенциальный ответ на терапию соматостатином
Гастронома	МРТ Эндоскопическое УЗИ	Дооперационное выявление
Карциноидный синдром	КТ/МРТ, 3-х фазное КТ Октреоскан™	Оценка метастазов печени Потенциальный ответ на терапию соматостатином

ГЭП НЭО экспрессируют множество подтипов рСС

рСС₂ – это преобладающий подтип

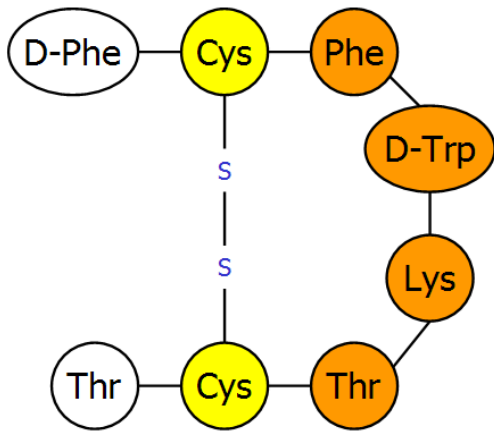
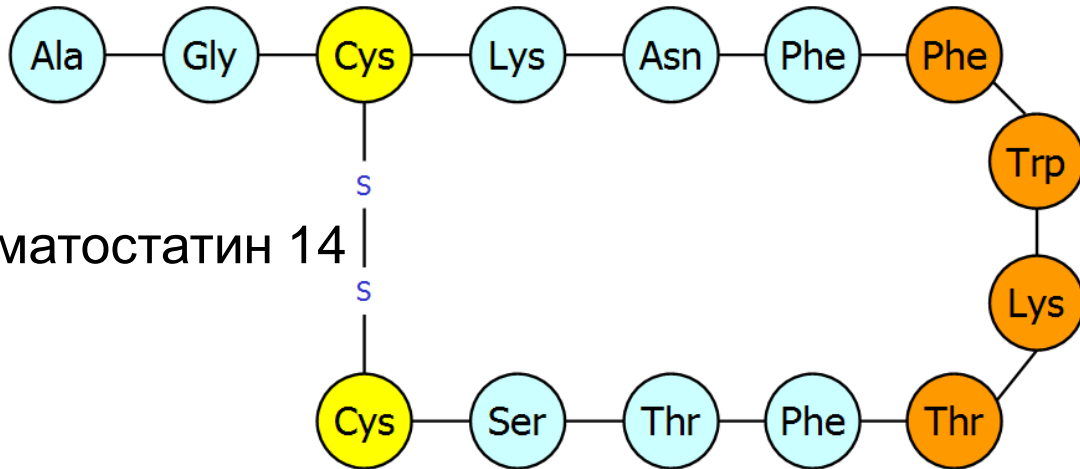


Преобладающие типы ГЭП НЭО ¹ :	sst ₁	sst ₂	sst ₃	sst ₄	sst ₅
Карциноид	76%	80%	43%	68%	77%
Гастронома	79%	93%	36%	61%	93%
Инсулинома	76%	81%	38%	58%	57%
Нефункционалирующая опухоль	58%	88%	42%	48%	50%
Ингибирующий эффект ^{2,3} :					
Секреция гормонов	+	+			+
Пролиферация	+	+	+		+
Индукция апоптоза		+	+		

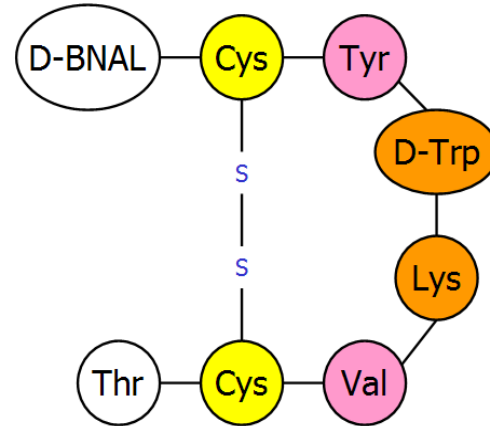
1. Hofland LJ *et al.* *J Endocrinol Invest* 2003;26:8–13
2. Ferrante E *et al.* *Endocr Relat Cancer* 2006;13:955–962
3. Susini C & Buscail L. *Ann Oncol* 2006;17:1733–1742

Биотерапия: аналоги соматостатина

Нативный соматостатин 14



Октреотида ацетат



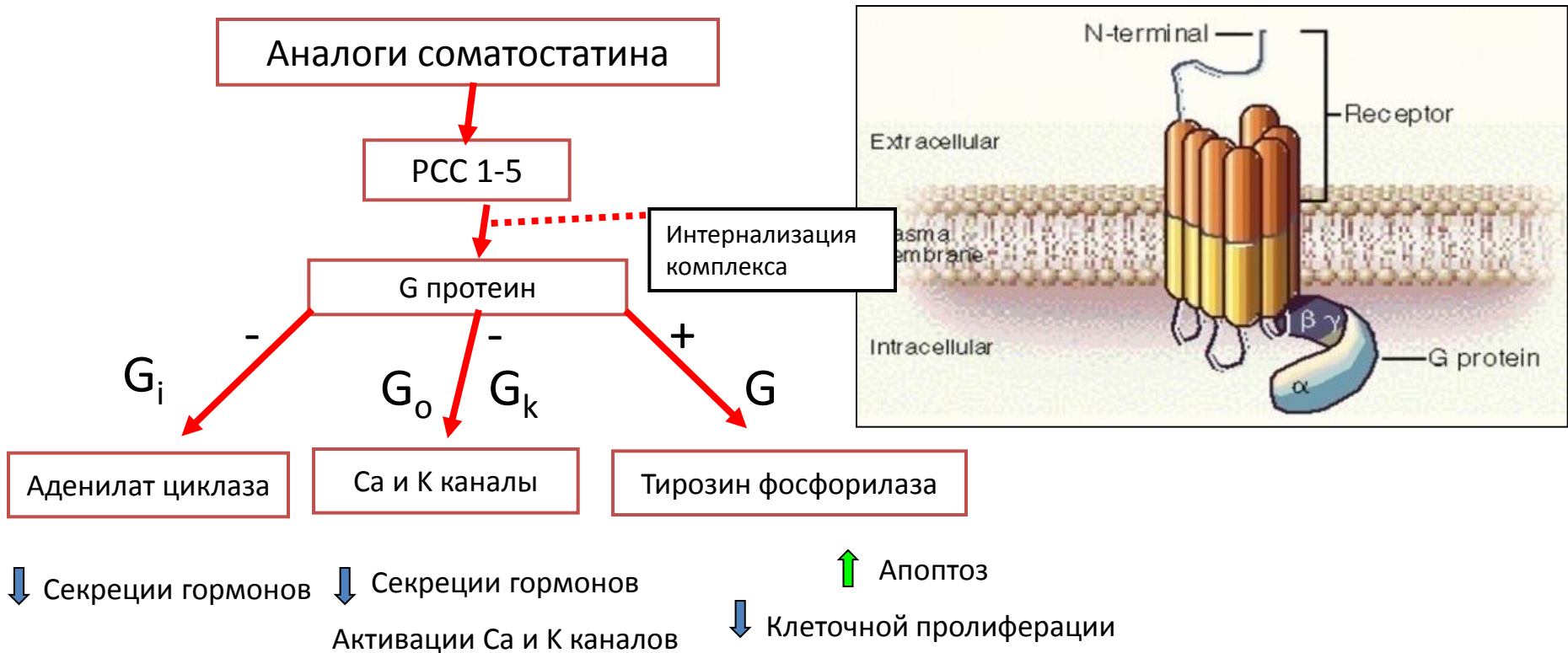
Ланреотид

Синтетические аналоги соматостатина

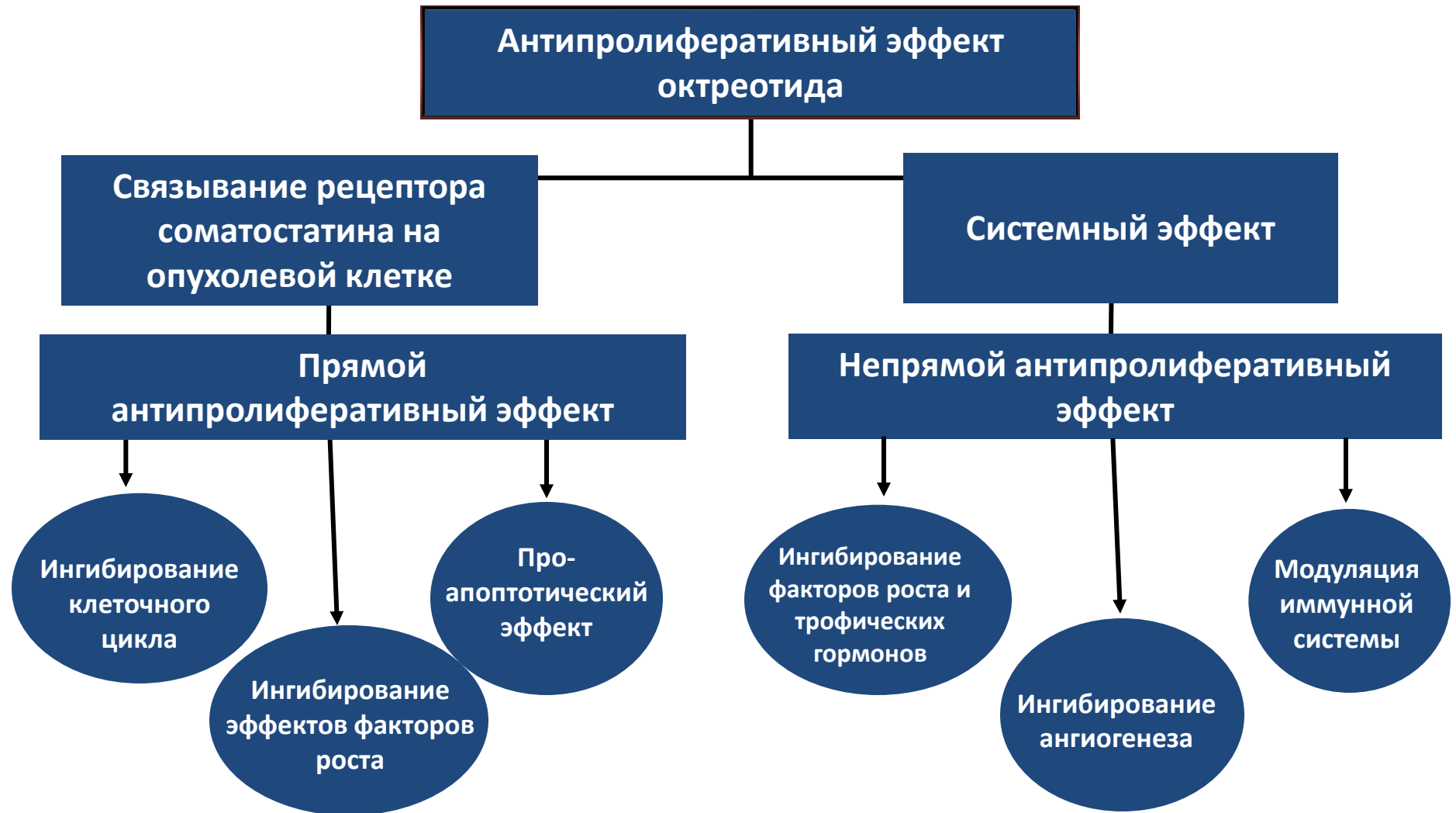
Состав	рсс ₁	рсс ₂	рсс ₃	рсс ₄	рсс ₅
Соматостатин	0.93	0.15	0.56	1.35	0.29
Октреотид	280	0.38	7.10	>1000	6.3
Пазиреотид	9.3	1.0	1.5	>100	0.16
Ланреотид	180	0.54	140	230	17

В таблице представлено среднее значение IC₅₀
(нмоль/л)

Ингибирование гормональной секреции соматостатином

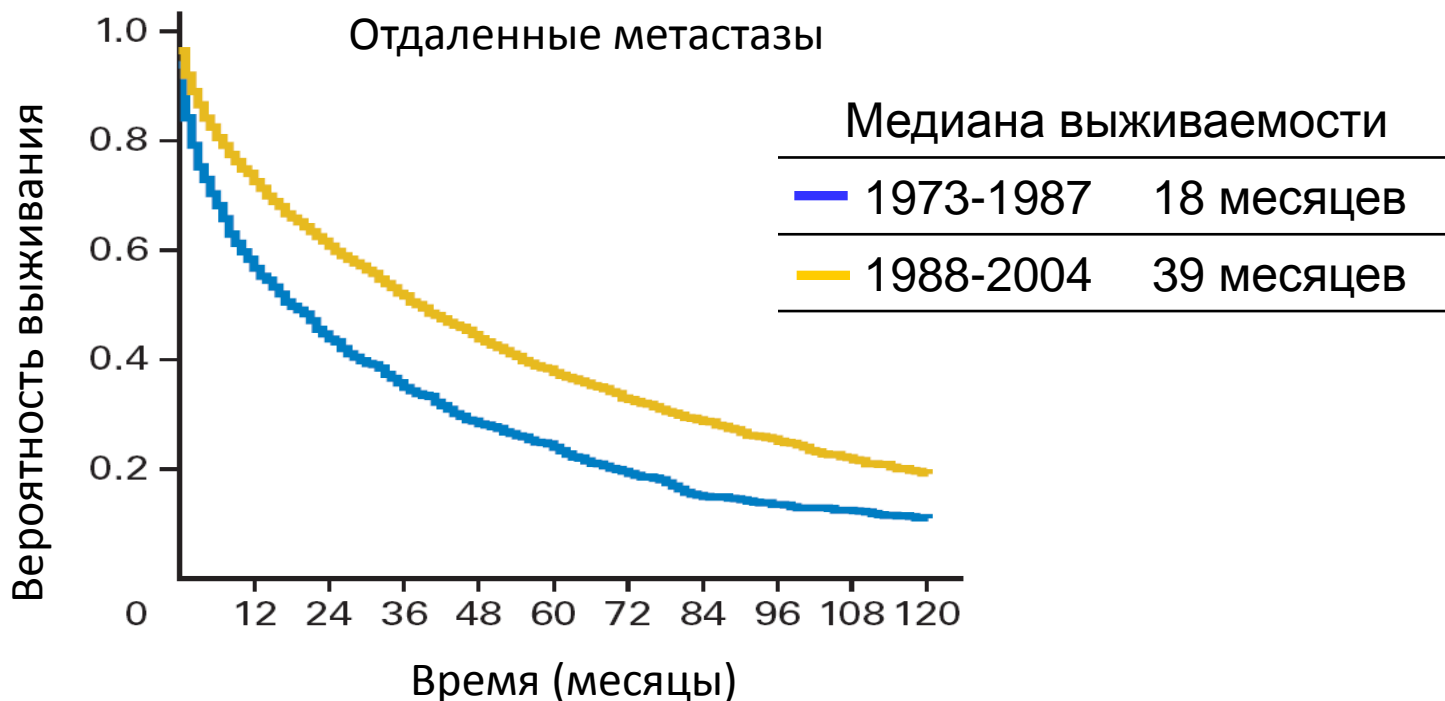


Октреотид обладает антипролиферативным действием благодаря прямым и косвенным эффектам



Увеличение медианы общей выживаемости

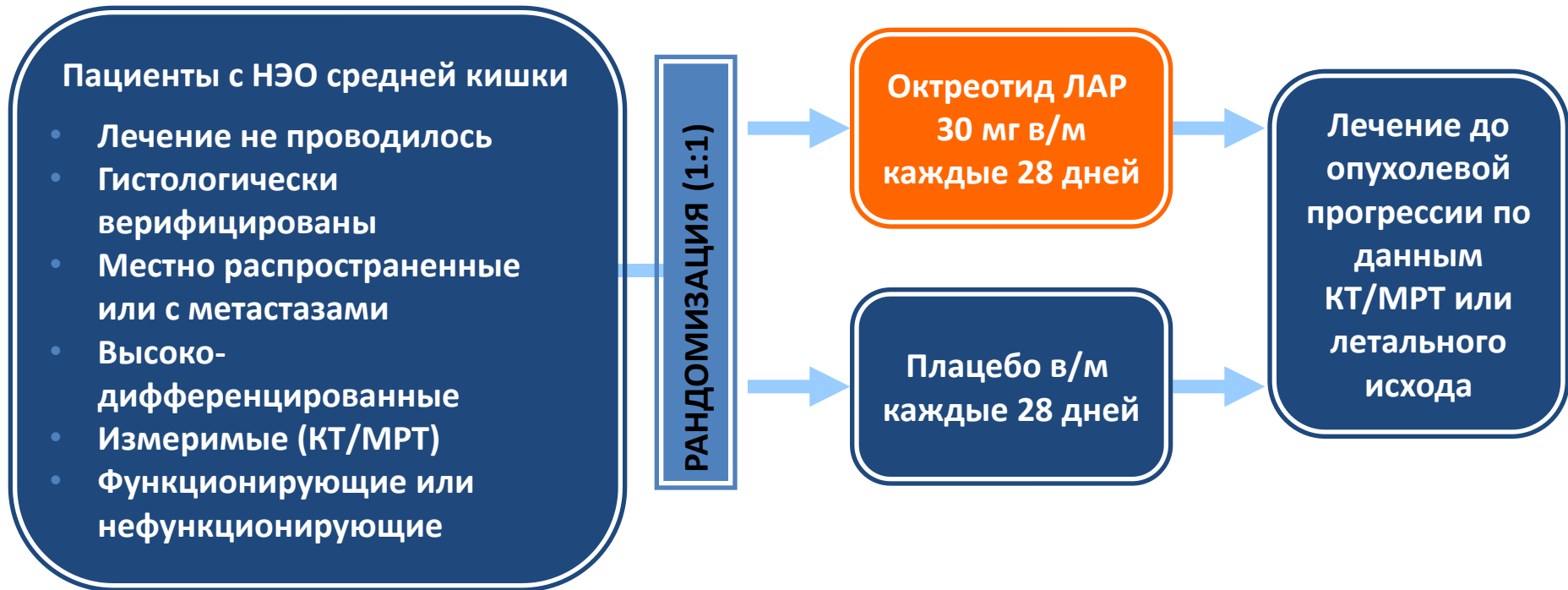
Выживаемость пациентов с НЭО и отдаленными метастазами значительно больше за 1988–2004 (пост-октреотид) vs. 1973–1987 (пре-октреотид)



Из анализа 35,825 наблюдений НЭО

PROMID: оценка антипролиферативного действия сандостатина ЛАР

- III фаза рандимизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования



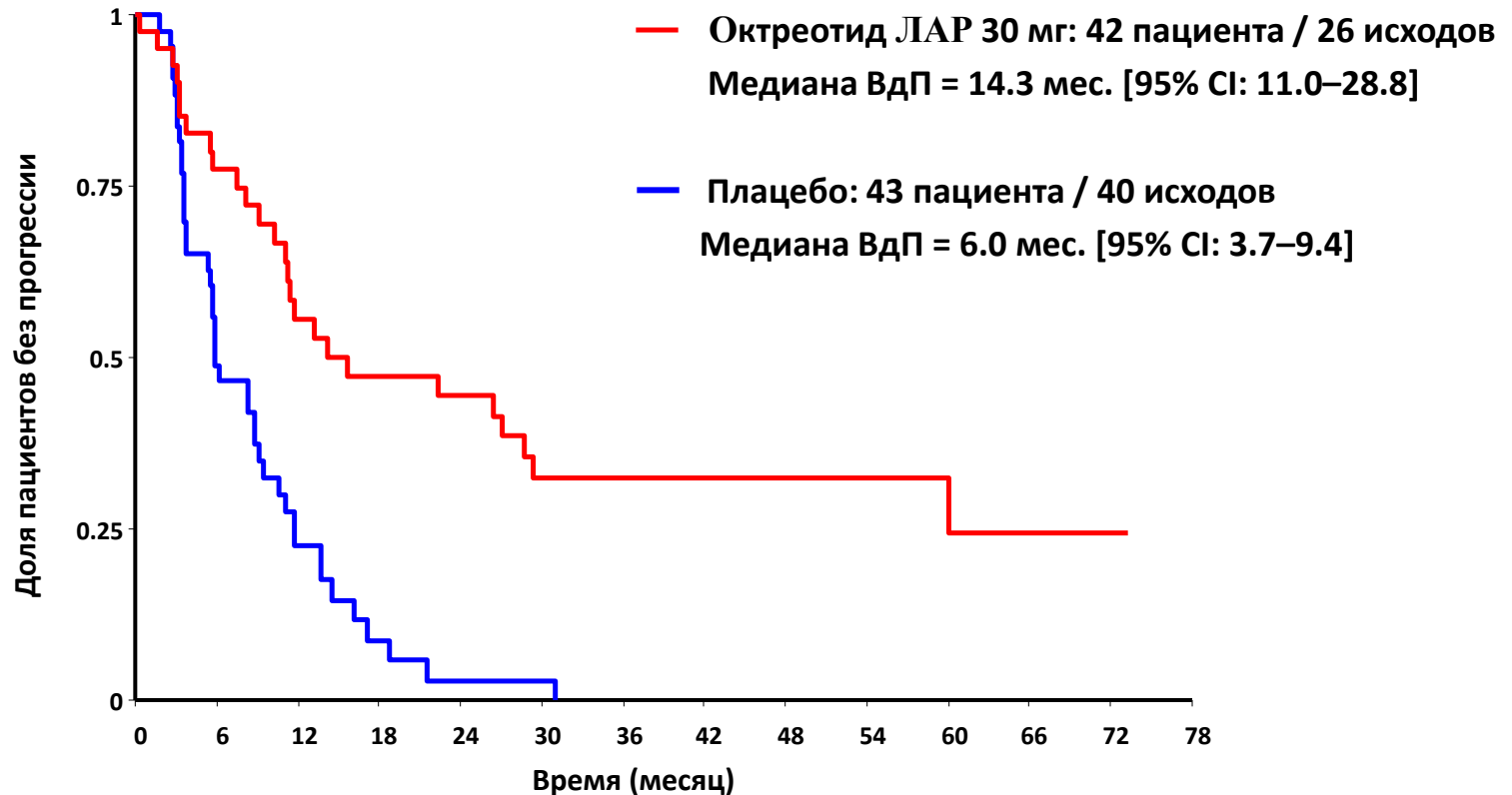
- Первичная конечная точка: время до прогрессии
- Вторичная конечная точка: уровень объективного ответа, общая выживаемость, качество жизни, безопасность

PROMID: демографические показатели больных

	Октреотид ЛАР (n=42)	Плацебо (n=43)	Всего (n=85)
Средний возраст, лет (диапазон)	63.5 (38–79)	61.0 (39–82)	62.0 (38–82)
Пол			
мужской (%)	47.6	53.5	50.6
женский (%)	52.4	46.5	49.4
Время с постановки диагноза, месяц (диапазон)	7.5 (0.8–271.2)	3.3 (0.8–109.4)	4.3 (0.8–271.2)
Шкала Карновски			
≤80 (%)	16.7	11.6	14.1
>80 (%)	83.3	88.4	85.9
Карциноидный синдром* (%)	40.5	37.2	38.8
Удаление первичного очага (%)	69.1	62.8	65.9
Опухолевое поражение печени			
0%	16.7	11.6	14.1
0–10%	59.5	62.8	61.2
10–25%	7.1	4.7	5.9
25–50%	11.9	9.3	10.6
50%	4.8	11.6	8.2
Октреоскан™ позитивные (%)	76.2	72.1	74.1
Ki-67 до 2% (%)	97.6	93.0	95.3
Увеличенный хромогранинА (%)	61.9	69.8	65.9

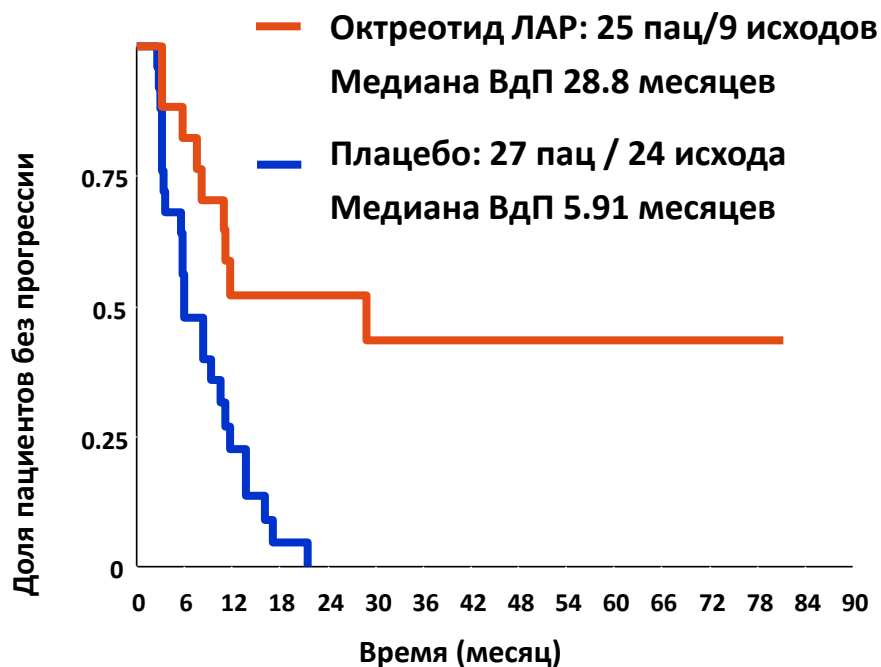
Сандостатин ЛАР 30 мг значительно увеличивает время до прогрессии опухоли по сравнению с плацебо

Снижение риска прогрессии на 66%
HR=0.34; 95% CI: 0.20–0.59; P=0.000072



Сандостатин ЛАР 30 мг увеличивает время до прогрессии у пациентов с клинической симптоматикой и без нее

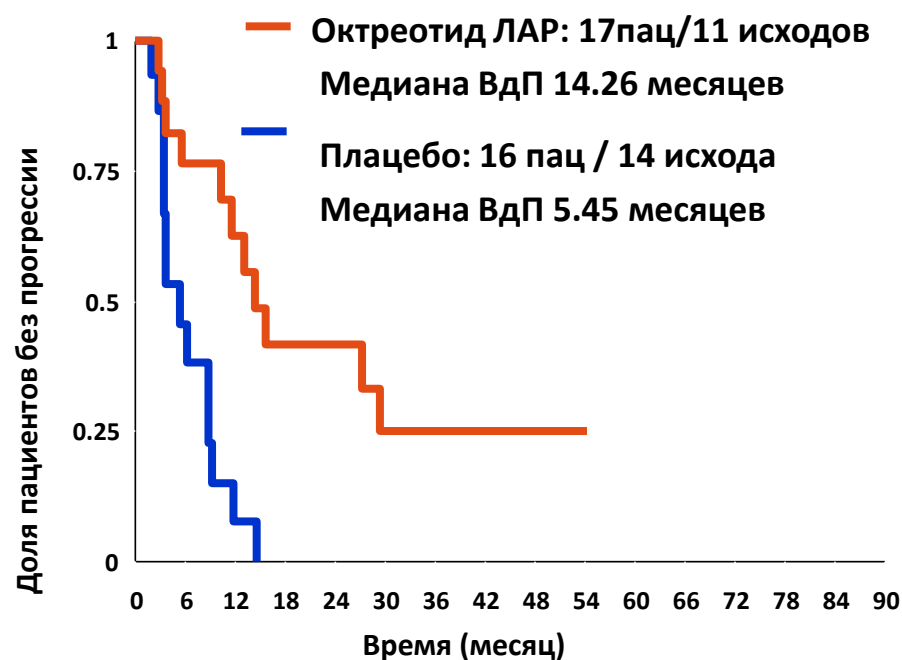
Пациенты без карциноидного синдрома



HR=0.25 [95% CI: 0.10–0.59]

P=0.0008

Пациенты с карциноидным синдромом



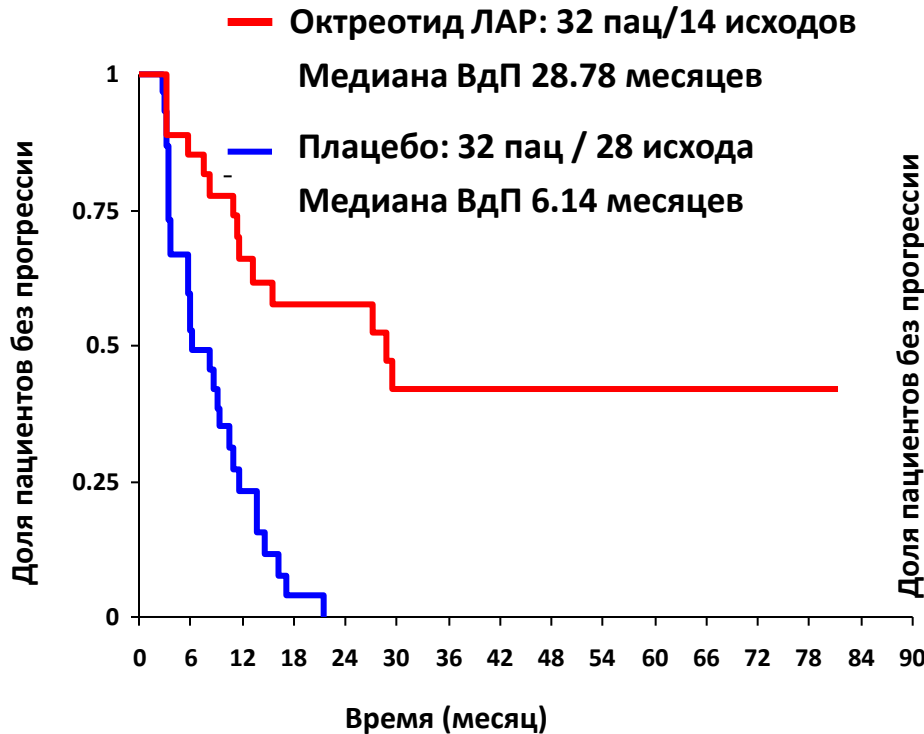
HR=0.23 [95% CI: 0.09–0.57]

P=0.0007

Согласно анализу протоколов

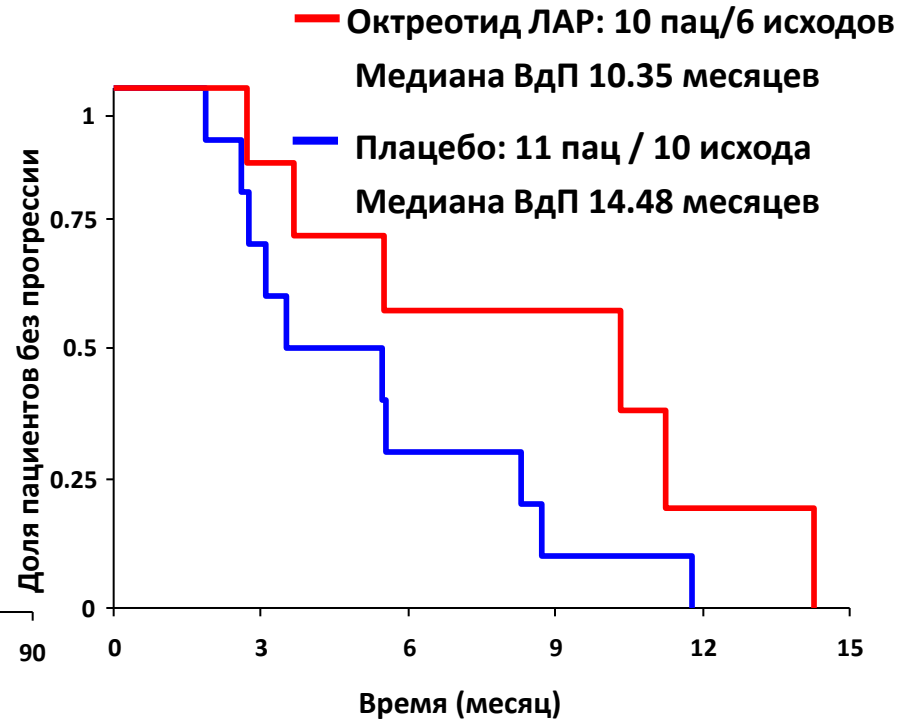
Сандостатин ЛАР 30 мг значительно увеличивает время до прогрессии у пациентов с поражением печени $\leq 10\%$

Пациенты с поражением печени $\leq 10\%$



HR=0.21 [95% CI: 0.10–0.44]
P<0.0001

Пациенты с поражением печени $>10\%$



HR=0.45 [95% CI: 0.15–1.35]
P=0.1381

Сандостатин ЛАР 30 мг эффективен среди различных подгрупп пациентов с НЭО

- Сандостатин ЛАР 30 мг увеличивает ВдП у больных с запущенным заболеванием или метастазами независимо от:
 - Возраста
 - Наличия карциноидного синдрома
 - Уровня хромогранина А
- Статистически значимый эффект отмечен у пациентов с:
 - Поражением печени $\leq 10\%$ ($P < 0.0009$)
 - Удаленным первичным очагом ($P < 0.0104$)

Побочные эффекты

- Большинство побочных явлений были транзиторными и сходными у групп с плацебо и сандостатином ЛАР 30 мг
- Смертей, связанных с терапией не было

Побочные эффекты	Сандостатин ЛАР 30 мг (n=42)	Плацебо (n=43)
Тяжелые побочные эффекты	11	10
Наиболее частые тяжелые побочные эффекты		
Желудочно-кишечный тракт	6	8
Система гемопозза	5	1
Общее состояние (напр., усталость, лихорадка)	8	2
Побочные явления, вызвавшие отмену	5	0

PROMID: результаты и практические рекомендации

- NCCN (американская национальная онкологическая ассоциация) рекомендует сандостатин LAP пациентам с бессимптомными НЭО с метастазами¹
- Редакционная статья журнала «Клиническая онкология» прогнозирует расширение применения сандостатина LAP и в других региональных руководствах²
- По результатам исследования PROMID обновлены французские, английские, скандинавские и североамериканские клинические рекомендации*

* опубликовано в PANCREAS в 2010

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Neuroendocrine tumours. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712–747

2. Oberg, K *J Clin Oncol* 2009;Aug 24

Показания к назначению аналогов соматостатина

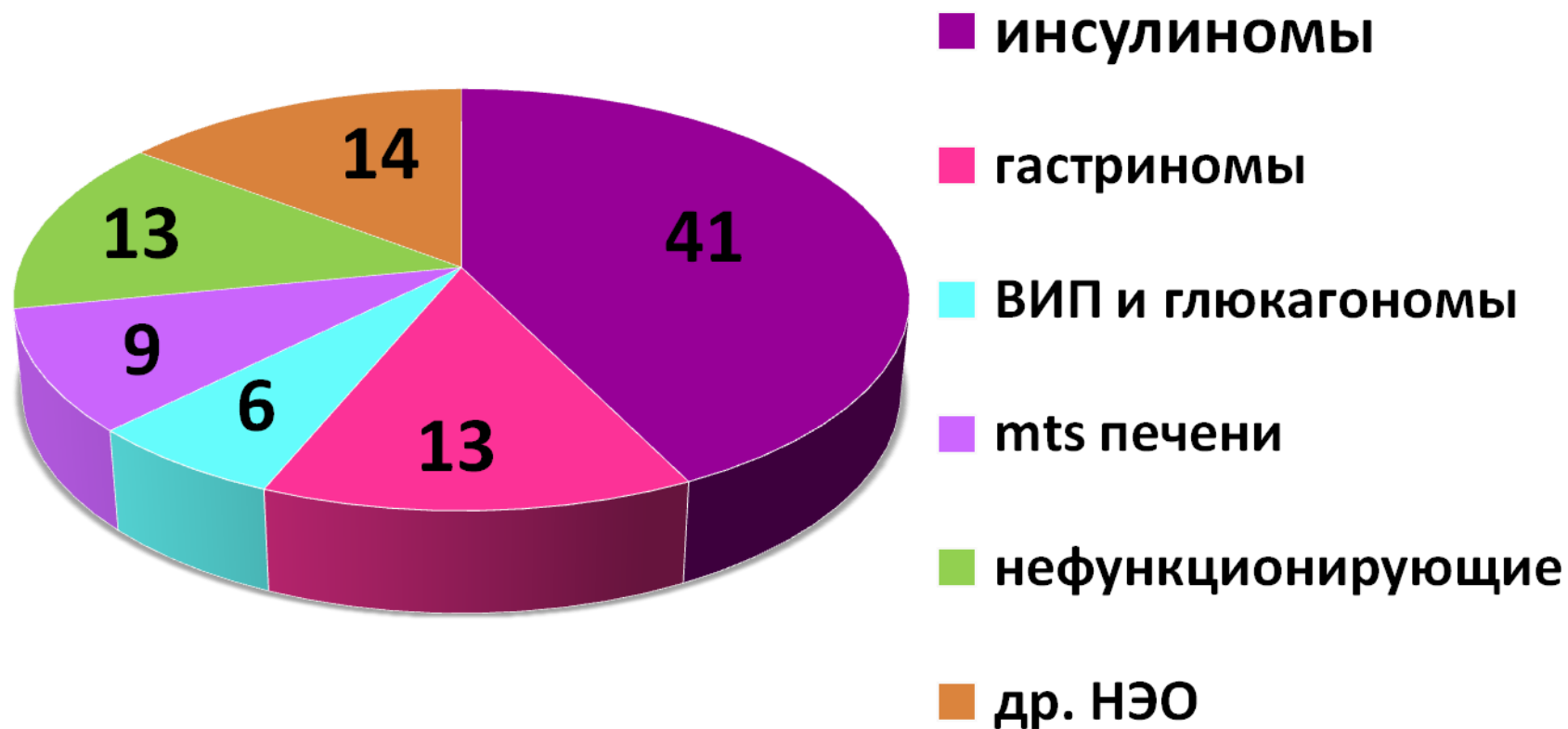
- Купирование симптомов клинических синдромов НЭО
 - Купирование карциноидного синдрома, острой диареи при ВИПоде, некролитической экзантемы при глюкагономе, гипогликемии, ассоциированной со злокачественными инсулиномами
- Периоперативная профилактика карциноидного криза
 - Октреотид п/к или в/в
- Пролонгированные аналоги соматостатина 30 мг для антипролиферативной активности

Метастазирование НЭО: комплексный подход к лечению

- Мультидисциплинарный подход – это наиболее эффективный путь диагностики и лечения НЭО
- Методы визуализации необходимы для выявления, локализации и определения стадии НЭО, напр. КТ/МРТ и ССР
- 80-90% НЭО экспрессируют рецепторы соматостатина, на которые воздействуют аналоги соматостатина
- Аналоги соматостатина – это стандарт симптоматического лечения при диарее и приливах

Опыт Первого Московского Медицинского
Университета им. И.М. Сеченова по лечению
злокачественных НЭО (n=96) – 24%.

НЭО



МЕТОДЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ при поражении ПЖ

Чувствительность

УЗИ	75%
ЭндоУЗИ	90%
МСКТ	90%
МРТ	91%
ССР с ^{111}In	79%
	при mts 100%
Ангиография	100%
Интраоперационная пальпация	90%
ИОУЗИ + трансиллюминация	100%

- В КФХ им. Н.Н.Бурденко ССР с использованием радиофарм препарата «Октреотид ^{111}In » ЗАО «Фармсинтез» выполнена 20 пациентам
- 30 пациентов проходят курс биотерапии пролонгированными аналогами соматостатина в дозировке 20 и 30 мг

ССР выполнялась при

- НЭО поджелудочной железы 9
- карциноид подвздошной кишки 6
- АКТГ-эктопированный синдром 3
- адренокортикальный рак 2

ССР проводили через 4-6 и 24 ч после введения РФП.

Отрицательные результаты диагностики с помощью ССР

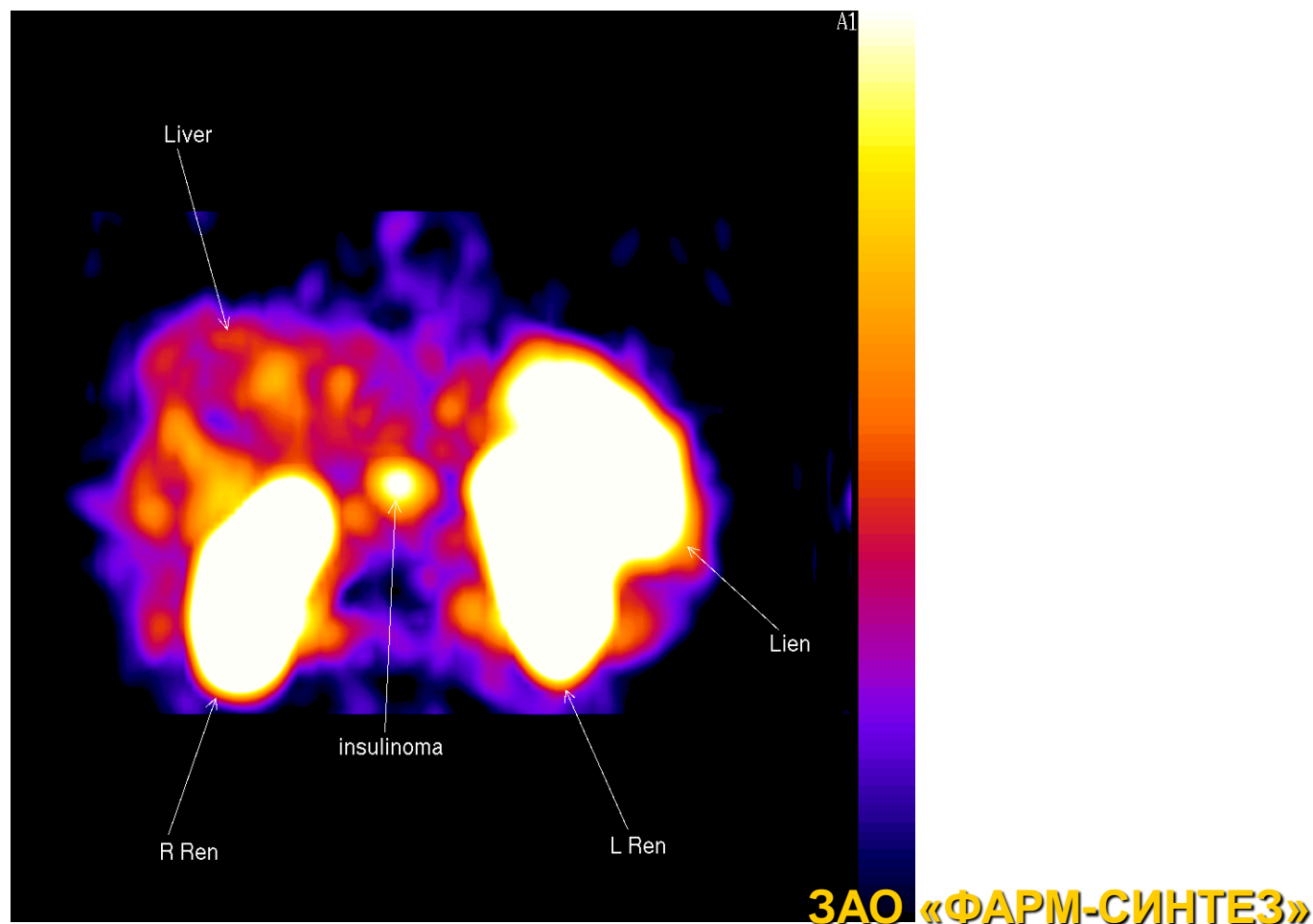
- Чувствительность при инсулиноме – 2/4
- Ложноположительный результат по локализации НЭО – 2/20
- Ложноположительный результат по локализации МТС печени – 5/16

МЕТОДЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

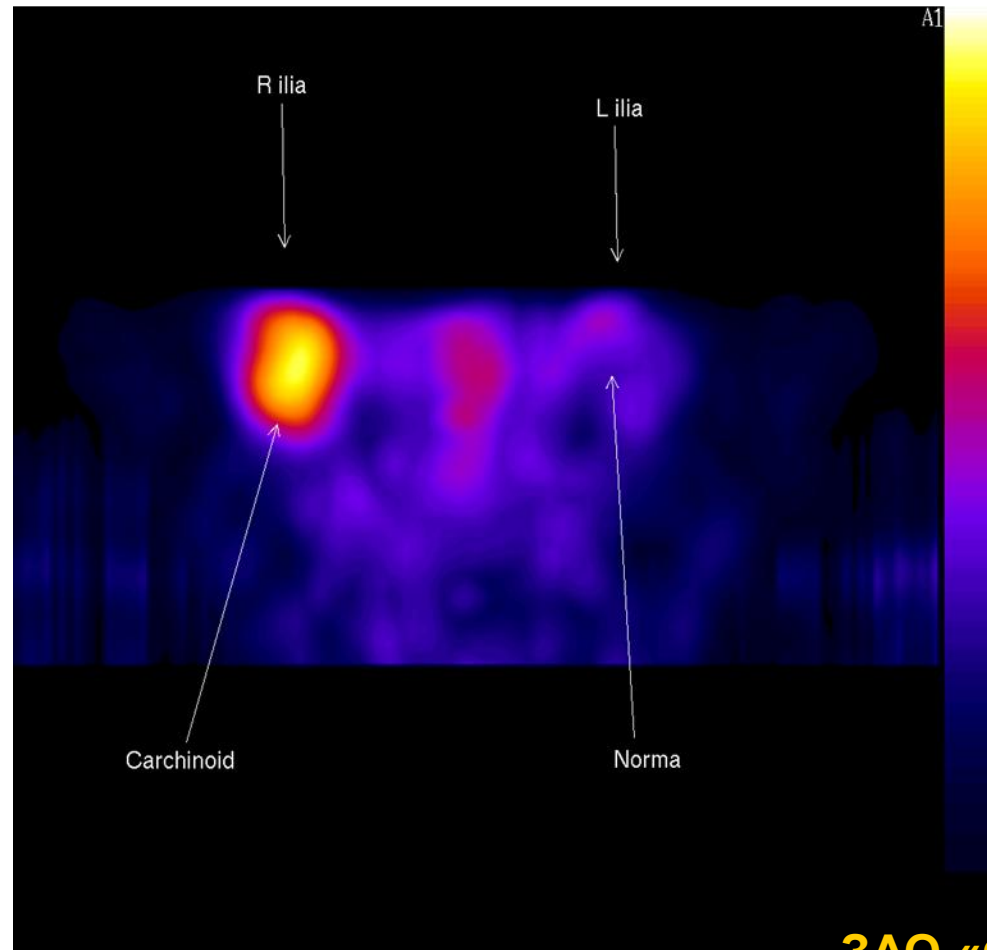
Чувствительность

УЗИ	75%
ЭндоУЗИ	90%
МСКТ	90%
МРТ	91%
ССР с ^{111}In	79%
	при mts 100%
Ангиография	100%
Интраоперационная пальпация	90%
ИОУЗИ + трансиллюминация	100%

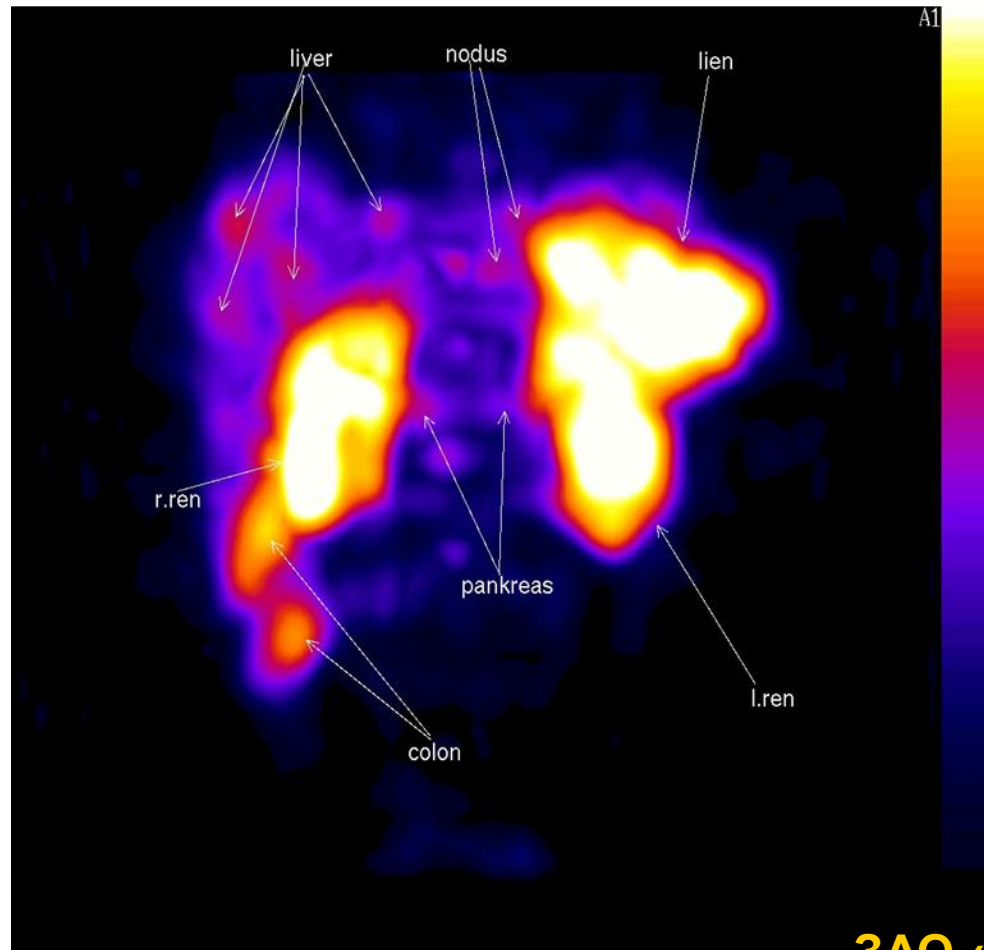
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с ^{111}In -октреотидом у пациента с инсулиномой головки ПЖ



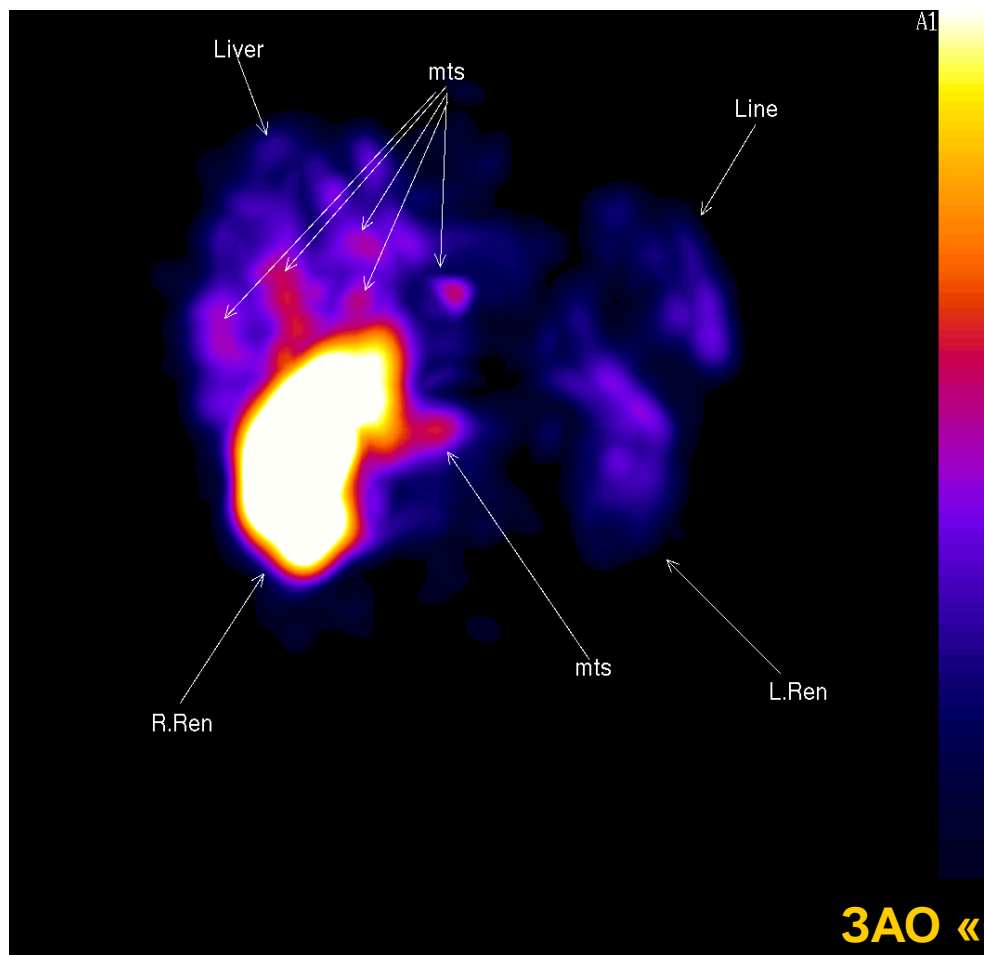
Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с октреотидом, ^{111}In у пациентки с карциноидом восходящей кишки



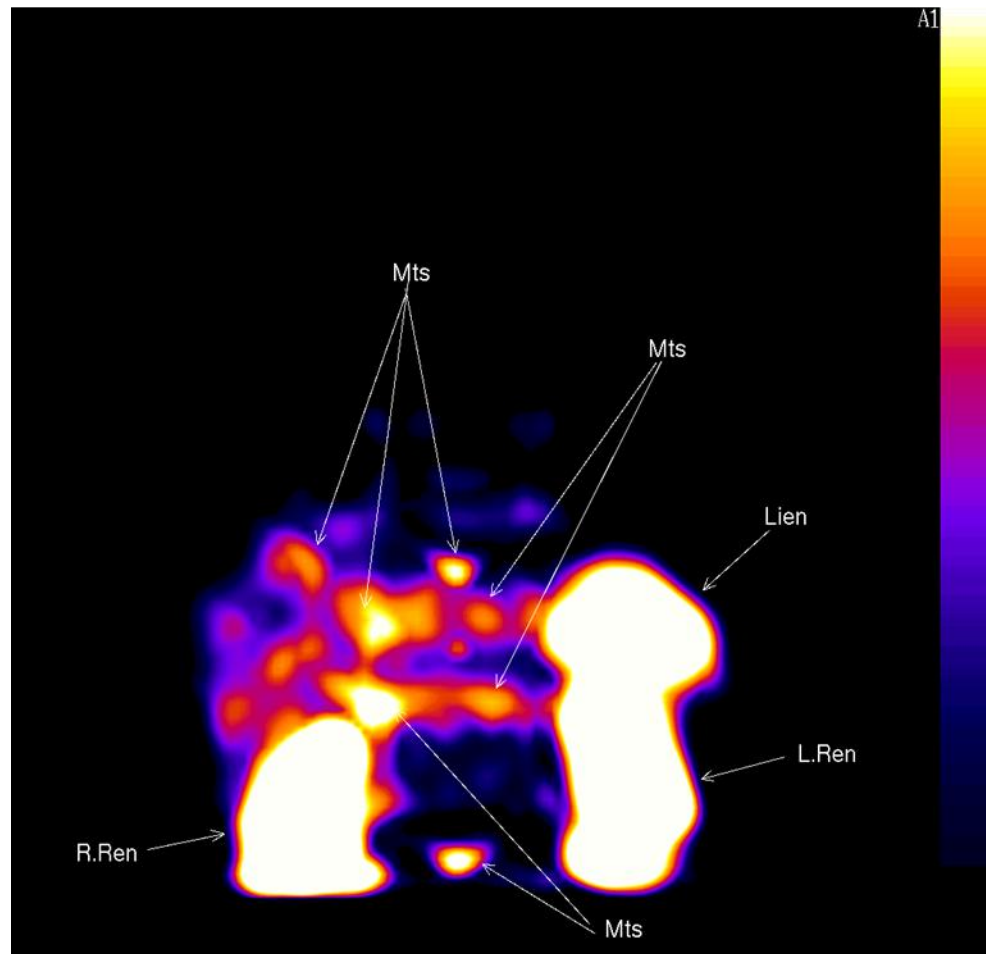
ССР с октреотидом, ^{111}In у пациентки с карциноидом восходящей кишки (метастаз в печень - ложноположительный результат)



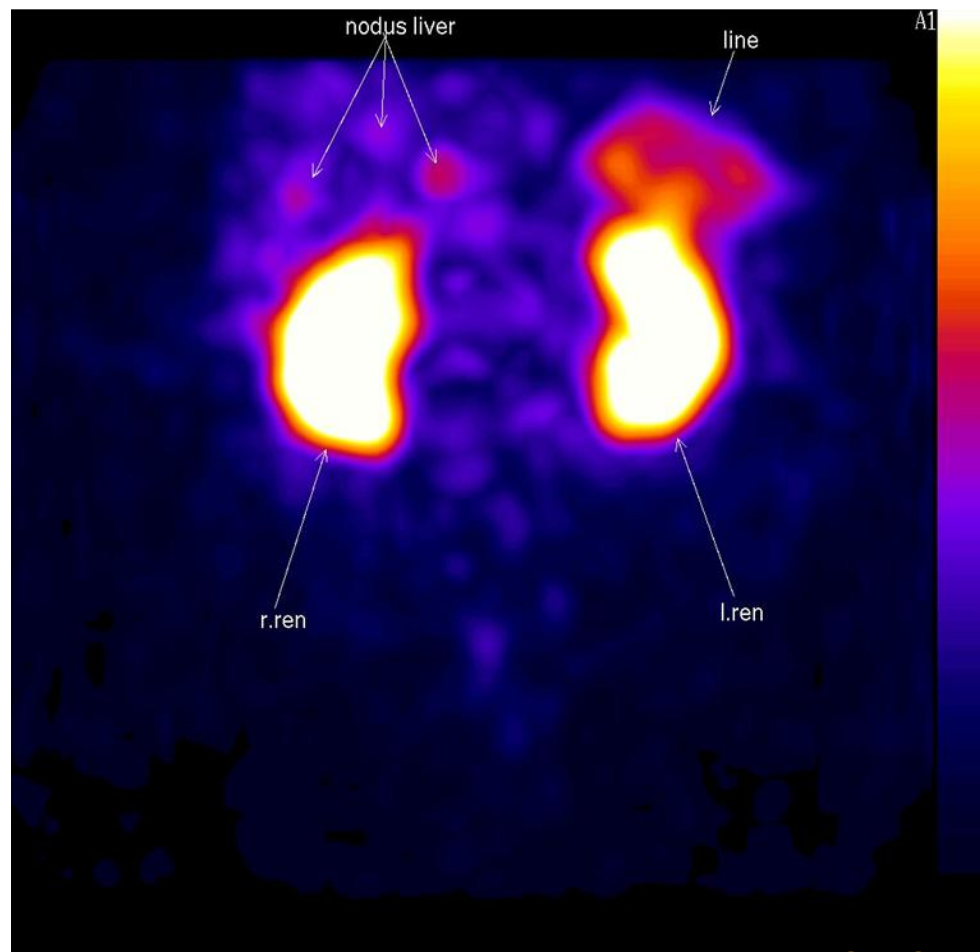
ССР с октреотидом, ^{111}In у пациента с множественными метастазами НЭО ПЖ в печень



ССР с октреотидом, ^{111}In у пациентки с АКТГ-эктопированной опухолью легкого, множественными МТС печени



ССР с октреотидом, ^{111}In у пациентки с АКТГ-эктопированной опухолью легкого после лечения «октреотидом-депо»



Показания к проведению биотерапии (n=30)

- Нерезектабельные злокачественные НЭО - 7
- После выполнения циторедуктивных операций -18
 - в монорежиме
 - в сочетании с иммунотерапией
 - в сочетании с ХТ (араноза, стрептозотоцин, цистплатина).
- Контроль симптомов - 5

Характеристика пациентов, проходящих биотерапию (длительность лечения от 3 до 70 мес.)

	Всего (n=30)
Карциноид подвздошной кишки	5
Инсулинома поджелудочной железы	5
Гастронома поджелудочной железы	3
Нефункционирующая НЭО поджелудочной железы	3
Адренокортикальный рак	4
Mts печени без выявленного первичного очага	3
Карциноид слепой кишки	2
АКТГ-эктопированный синдром	2
Карциноидный синдром	3

Результаты биотерапии

Эффект лечения	Клинический эффект	Хромогранин А	Гормональный профиль	Данные УЗИ и КТ
Положительная динамика	15/30	12/30	4/14	6/25
Стабилизация	11/30	17/30	9/14	14/25
Отрицательная динамика	4/30	1/24	1/14	5/25

Побочные эффекты

- Побочных эффектов 3-4 степени не наблюдалось

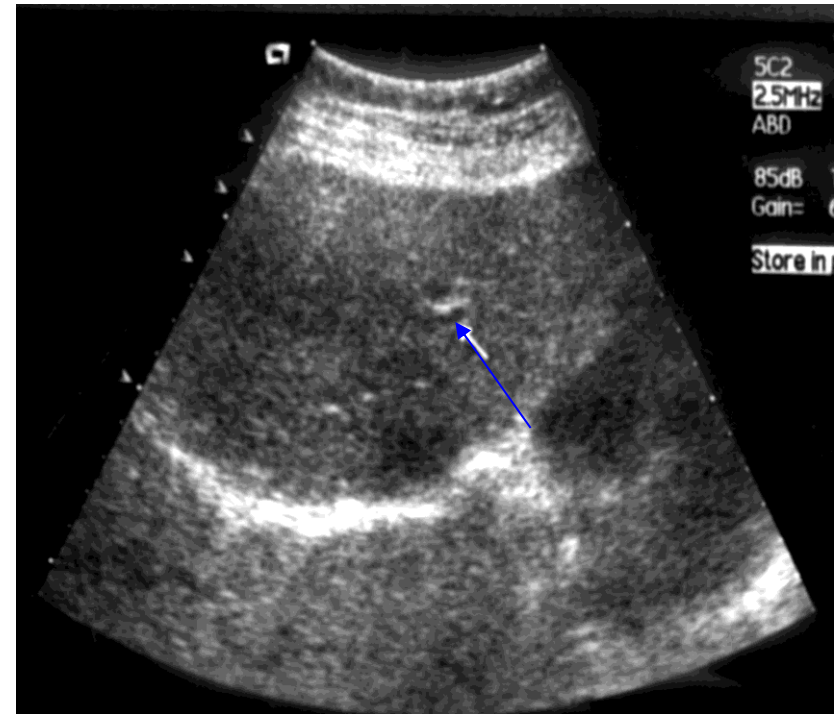
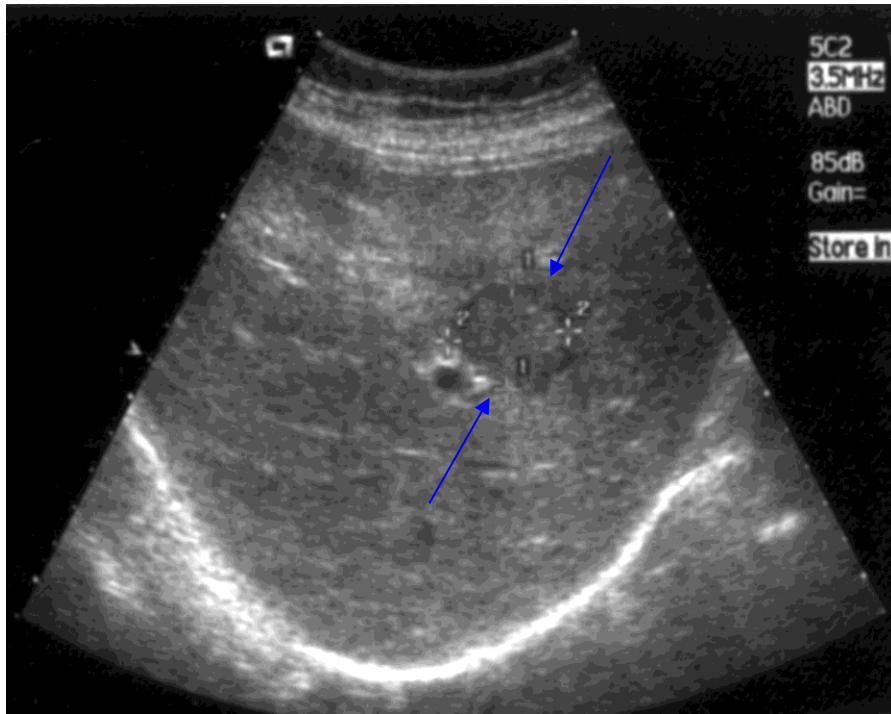
Побочные эффекты	Пролонгированные аналоги соматостатина 30 мг (n=30)
Холелитиаз	3
Абдоминальные боли	3
Гипогликемия	1
Диарея	1

Пациентка Е., 46 лет

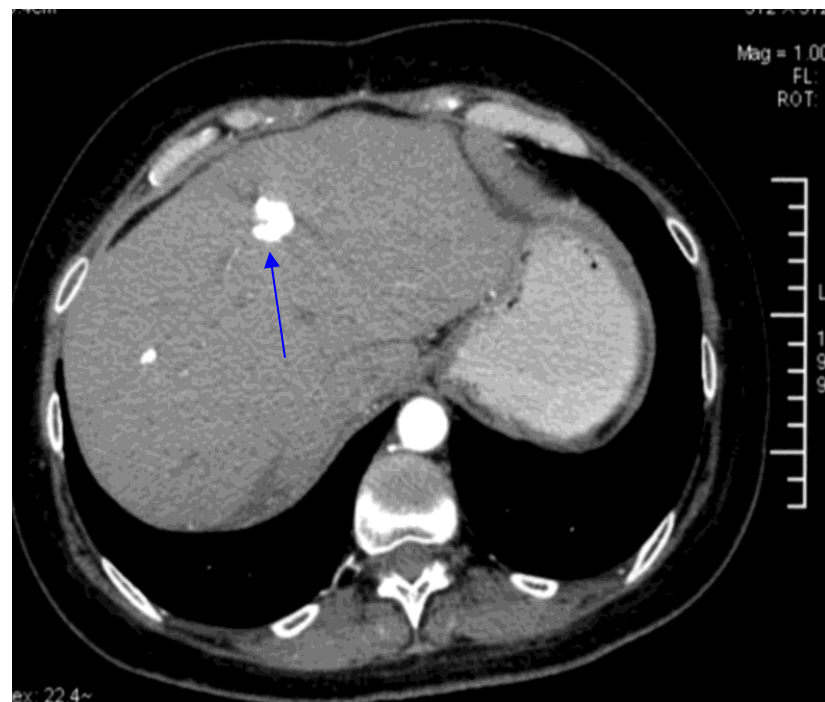
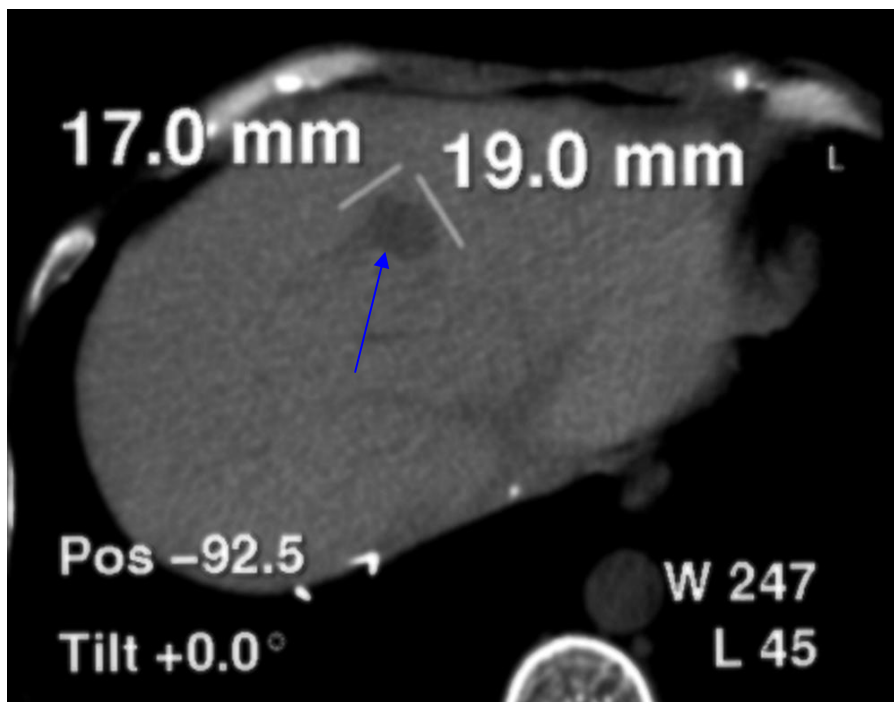
Диагноз: нейроэндокринный рак левого надпочечника. Состояние после левосторонней адренал- и нефрэктомии, расширенной правосторонней резекции печени по поводу mts, метастаз левой доли печени. Состояние после 3 курсов селективной химиоэмболизации метастаза.

В течение 10 месяцев проводится биотерапия октреотидом-депо в дозировке 30 мг. Отмечен хороший клинический эффект

УЗ-сканограмма пациентки Е. до и после биотерапии.



КТ-картина пациентки Е. до и после лечения



Показания к проведению биотерапии «октреотидом-депо»

- Нерезектабельные злокачественные НЭО
- После выполнения циторедуктивных операций
- После радикальных(?) операций по поводу НЭО с высоким потенциалом злокачественности
- Устранение симптомов заболевания при невыявленных НЭО
- Отказ от операции или отсрочка в ее выполнении

Спасибо за внимание