



# Нейроэндокринные опухоли глазами врача и пациента

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к редким видам онкологических заболеваний. Между тем современные визуализационные и биохимические методы диагностики позволяют чаще выявлять пациентов с НЭО. В рамках XX Российского онкологического конгресса (Москва, 17 ноября 2016 г.) состоялся сателлитный симпозиум компании «Ипсен» под председательством профессора, д.м.н., заведующей отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреата Государственной премии Веры Андреевны ГОРБУНОВОЙ. В ходе мероприятия прозвучали доклады, посвященные вопросам диагностики и лечения НЭО. Были представлены данные, подтверждающие значимый антипролиферативный эффект аналогов соматостатина и их ведущую роль в терапии НЭО.



К.м.н.  
М.В. Лысанюк

Старший преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. Максим Викторович ЛЫСАНЮК рассказал о клинических проявлениях и современных возможностях лабораторных и инструментальных методов диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО). Он отметил, что актуальность вопроса, касающегося диагностики НЭО, обусловлена высокой частотой их выявления.

## Долгий путь до диагноза: простые и сложные вопросы диагностики НЭО

Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов лабораторной, топической и морфологической диагностики, ранняя диагностика НЭО остается сложной задачей. У половины пациентов такие опухоли обнаруживаются на стадии генерализации онкологического процесса. У четверти больных выявление первичного источника локализации НЭО вызывает серьезные затруднения. В ряде случаев НЭО являются частью генетических синдромов<sup>1</sup>.

В отличие от других злокачественных опухолей адекватное лечение НЭО, в том числе при генерализации заболевания, в большинстве случаев дает хороший результат.

НЭО развиваются в любых органах, где имеются клетки с нейроэндокринной дифференцировкой. На основании базы данных SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), включающей

свыше 35 000 пациентов с нейроэндокринными новообразованиями различных локализаций, в 75% случаев НЭО локализуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)<sup>2</sup>.

Факторы, затрудняющие диагностику НЭО, можно разделить на субъективные и объективные. К объективным относятся особенности клинических проявлений и структурно-морфологические особенности нейроэндокринных новообразований. Основным субъективным фактором считается недостаточный уровень знаний практических врачей об особенностях клинических проявлений и современных возможностях диагностики НЭО.

По способности секретировать специфический гормон НЭО поджелудочной железы подразделяются на функционирующие и нефункционирующие. Клинические проявления при функционирующих НЭО поджелудочной железы

<sup>1</sup> Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site // Neuroendocrinology. 2016. Vol. 103. № 2. P. 172–185.

<sup>2</sup> Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.



## Сателлитный симпозиум компании «Ипсен»

имеют сходство с таковыми при ряде гастроэнтерологических, психоневрологических, инфекционных и других заболеваний. Как правило, при локализации непосредственно в ЖКТ НЭО развивается в тонкой кишке с метастатическим поражением печени. В большинстве случаев НЭО ЖКТ клинические проявления в течение длительного времени отсутствуют либо носят неспецифический характер, что затрудняет диагностику новообразований. Выявление НЭО зачастую запаздывает на пять – семь лет. На момент постановки диагноза в 50% случаев выявляются регионарные или отдаленные метастазы<sup>3</sup>.

Иногда наличие у пациента в течение длительного периода неспецифических гастроэнтерологических симптомов, не нашедших объективного объяснения, позволяет заподозрить НЭО. В подобной ситуации только результаты исчерпывающего лабораторно-инструментального обследования и морфологического исследования способны подтвердить диагноз нейроэндокринного новообразования.

Современные методы лабораторной диагностики, включающие оценку специфических маркеров, а именно исследование соответствующих гормонов при НЭО в поджелудочной железе, а также оценка уровня серотонина и 5-индолуксусной кислоты при НЭО ЖКТ, в большинстве случаев позволяют выявить характерные изменения и установить диагноз. В то же время при НЭО существенная роль принадлежит хромогранину А – общему маркеру НЭО, имеющему как диагностическое, так и прогностическое значение. Чувствительность данного показателя зависит от локализации НЭО и распространенности онкологического процесса. Наиболее высокие показатели уровня хромогранина А отмечаются при НЭО тонкой кишки, НЭО желудка, а также при сочетании данных опу-

холей с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН).

Анализируя результаты исследования, необходимо помнить, что уровень хромогранина А способен повышаться при гастроэнтерологических, сердечно-сосудистых, эндокринологических заболеваниях, а также при наличии других злокачественных опухолей (рак предстательной железы, молочной железы, яичников). Кроме того, уровень хромогранина А может возрастать на фоне применения лекарственных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы<sup>4</sup>.

Наибольшие трудности возникают при проведении инструментальной (топической) диагностики НЭО. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее доступным диагностическим методом. Трансбдоминальное УЗИ – скрининговое исследование, применяемое в диагностике НЭО как поджелудочной железы, так и ЖКТ. Альтернативными считаются эндоскопическое УЗИ и интраоперационное УЗИ, особенно при НЭО поджелудочной железы. При НЭО ЖКТ эндоскопическое УЗИ позволяет выявить новообразования желудка и прямой кишки, расположенные под слизистой оболочкой, а также оценить их распространение в пределах стенки органа и за его пределами. При топической диагностике и оценке распространенности НЭО обязательно применяются томографические методики. Наибольшей информативностью обладают современные протоколы исследования: спиральная компьютерная томография (СКТ) с внутривенным контрастным усилением, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, выполненная в режиме диффузно-взвешенного изображения. Современные протоколы СКТ и МРТ – основные методы диагностики и стадирования НЭО тонкой кишки.

Исследования (СКТ и МРТ) в режиме энтерографии характеризуются хорошими показателями чувствительности и специфичности – 85–90%.

Эндоскопические методы диагностики – основные способы выявления НЭО желудка и толстой кишки. Выполнение фиброгастроскопии и фиброколоноскопии с многократным оптическим увеличением и в узкоспектральном режиме позволяет увидеть типичные изменения структуры слизистой оболочки, а также изменение сосудистого рисунка, характерного для НЭО. Наиболее проблемным отделом ЖКТ, в котором часто локализуются НЭО, в плане визуализации считается тонкая кишка. Существующие методы этероскопии (капсульная и баллонная этероскопия) показали достаточно высокую информативность как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях тонкой кишки. На данный момент капсульная и баллонная этероскопия служит дополнительным методом диагностики НЭО тонкой кишки, когда лучевые методы диагностики неэффективны.

Еще одним дополнительным методом диагностики и оценки распространенности НЭО, за исключением инсулиномы, признан радиоизотопный метод. Среди доступных методов радиоизотопных исследований – позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия (Octreoscan) для выявления метастазов в печени. В диагностике инсулиномы по-прежнему актуальны применение селективной ангиографии и выполнение артериально-стимулированного забора крови, позволяющие в большинстве случаев определять отдел поджелудочной железы, где происходит гиперпродукция инсулина.

Сегодня основная проблема связана с диагностикой метастатических НЭО без выявленного первичного очага. Согласно данным SEER, такие новообразования составляют 13% НЭО всех локализаций. Обыч-

<sup>3</sup> Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A. et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors // *Pancreas*. 2009. Vol. 38. № 8. P. 876–889.

<sup>4</sup> Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 2427–2443.



но первичным источником данных опухолей являются легкие, а со стороны брюшной полости – тонкая кишка и поджелудочная железа. В диагностике данных новообразований применяют топические методы. Существенная роль принадлежит иммуногистохимическому исследованию биоптатов опухоли. При этом использование определенной панели антигенов для гистохимического исследования позволяет определить первичную локализацию НЭО в 89,1% случаев<sup>5</sup>. Как уже отмечалось, НЭО могут являться генетическим синдромом. Так, МЭН 1-го типа представляет собой наследственное ауто-сомно-доминантное заболевание, при котором одновременно или последовательно развиваются эн-

докринно-клеточные гиперпластические процессы в нескольких эндокринных органах. При этом наряду с поджелудочной железой опухоли нередко развиваются в щитовидной железе и гипофизе. Показаниями к диагностике синдрома МЭН у больных НЭО поджелудочной железы служат множественные НЭО поджелудочной железы, гастринома, НЭО поджелудочной железы, которые сочетаются с опухолью в одном и более МЭН-ассоциированном эндокринном органе, а также НЭО поджелудочной железы у пациентов, у родственников которых в анамнезе имеется синдром МЭН 1-го типа. Окончательный диагноз может быть поставлен только на основании генетического тестирования (мутация гена MEN).

Исчерпывающая диагностика НЭО возможна только при рациональном сочетании современных лабораторных и инструментальных методов. Выбор оптимального диагностического алгоритма основан на особенностях клинических проявлений, локализации НЭО и распространенности заболевания. Наибольшую чувствительность в топической диагностике НЭО обеспечивает комбинация анатомических (томографических, эндоскопических) и функциональных (радиоизотопных) методов. Иммуногистохимическое исследование при метастатических НЭО без выявленного первичного очага с высокой степенью достоверности позволяет определить первичную локализацию опухоли.



К.м.н.  
А.А. Маркович

### Контроль карциноидного синдрома: нерешенная проблема

**Н**ЭО отличаются способностью синтезировать, запасать и выделять биологически активные вещества, экспрессировать нейроэндокринные маркеры. Их избыточная продукция приводит к возникновению различных симптомов и синдромов вследствие поражения органов. Доклад старшего научного сотрудника научно-консультативного отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Аллы Анато-

льевны МАРКОВИЧ был посвящен проявлениям и терапии карциноидного синдрома у пациентов с НЭО. Карциноидный синдром представляет собой совокупность симптомов, возникающих в результате массивного высвобождения серотонина и других нейропептидов непосредственно в системный кровоток<sup>6</sup>. Несмотря на то что до 84% пациентов с НЭО имеют повышенный уровень серотонина в крови, только у 18–35% наблюдается карциноидный синдром<sup>7</sup>. Карциноидный синдром напрямую связан с метаболизмом серотонина, который образуется из триптофана, метаболизируется в печени, распадается до 5-индолуксусной кислоты (5-ИУК), выделяемой почками. При этом 90% эндогенного серотонина содержится в ЖКТ, где он синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках, принимая участие в регуляции

моторики ЖКТ и секреции слизи. К секреции серотонина способны и тучные клетки. 5% серотонина синтезируется в 5-гидрокситриптофан (5-ГТ)-нейронах. Почти весь (95%) 5-ГТ плазмы связывают тромбоциты. В ходе исследований установлена связь метаболизма серотонина, его низкого или высокого уровня, с продолжительностью жизни больных. Пациенты с происхождением НЭО из средней кишки с более низким уровнем 5-ИУК имели лучшие показатели выживаемости. У пациентов с уровнем 5-ИУК менее 20 ммоль медиана выживаемости составила 33 месяца по сравнению с 90 месяцами у пациентов с умеренным повышением ( $\leq 20$  ммоль)<sup>8</sup>. Клинические проявления карциноидного синдрома разнообразны. Среди частых симптомов – приливы, диарея, поражения клапанов сердца, колики. Реже (менее 30%)

<sup>5</sup> Maxwell J.E., Sherman S.K., Stashek K.M. et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors // *Surgery*. 2014. Vol. 156. № 6. P. 1359–1365.

<sup>6</sup> Öberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. vii72–80.

<sup>7</sup> Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 61–72.

<sup>8</sup> Van der Horst-Schrivers A.N., Post W.J., Kema I.P. et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol. 43. № 18. P. 2651–2657.



## Сателлитный симпозиум компании «Ипсен»

наблюдаются телеангиэктазии, отеки, хрипы, цианоз, поражения суставов, пеллагра, миопатии.

Рациональная терапия больных НЭО предполагает использование аналогов соматостатина. Они применяются в клинической практике с 1987 г. С их появлением связано достоверное увеличение медианы выживаемости пациентов с диссеминированными НЭО за период 1998–2004 гг. (39 месяцев) по сравнению с 1973–1987 гг. (18 месяцев)<sup>2</sup>. Аналоги соматостатина изменили течение НЭО, обеспечили лучший контроль карциноидного синдрома. На фоне применения препаратов этого класса практически прекратились случаи развития карциноидного криза – основной причины смерти пациентов с карциноидным синдромом.

Таким образом, аналоги соматостатина – препараты первой линии при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца. Они одобрены в качестве антисекреторной и противоопухолевой терапии НЭО. Влияние аналогов соматостатина на фиброз пока мало изучено. Между тем на фоне применения этих препаратов заболеваемость карциноидной болезнью сердца, которая связана именно с фиброзом, снизилась до 20%. Аналоги соматостатина целесообразно назначать даже в отсутствие клинических признаков карциноидного синдрома, а также при повышенном пороговом уровне биомаркеров (биохимический карциноидный синдром). В отечественной практике применяются два вида аналогов соматостатина – октреотида ацетат и ланреотид. Октреотида ацетат используют свыше десяти лет.

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROMID доказана антипролиферативная активность аналога соматостатина октреотида ЛАР<sup>9</sup>. Октреотид статистически значимо увеличивал время до прогрессирования по сравнению

с плацебо у больных НЭО средней кишки.

Последние годы ознаменовались появлением на отечественном фармацевтическом рынке препарата Соматулин® Аутожелъ® (ланреотид), который открыл новые возможности в лечении карциноидного синдрома. Недавно были опубликованы результаты неинтервенционного статического исследования SYM-NET с участием 273 пациентов с НЭО и карциноидными симптомами, получавшими Соматулин® Аутожелъ® в течение не менее трех месяцев. Согласно данным опросника PGIC, 79,2% пациентов отмечали уменьшение тяжести диареи. В реальных условиях получены хорошие результаты применения препарата Соматулин® Аутожелъ® в рамках контроля диареи и приливов у пациентов с НЭО. Улучшение отмечалось у большинства пациентов по всем симптомам, что сопровождалось субъективной удовлетворенностью пациентов и восприятием тяжести болезни. Информация, предоставленная пациентами с НЭО в ходе опросов, свидетельствует о том, что терапия препаратом Соматулин® Аутожелъ® по поводу карциноидного синдрома позволяет достигать хорошего и стойкого контроля симптоматики.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании ELECT сравнивали эффективность и безопасность препарата Соматулин® Аутожелъ® у пациентов с карциноидным синдромом с таковыми плацебо исходя из оценки пациента (дневник пациента, оценка качества жизни) и врача (демографические данные, анамнез, клиническая оценка, включающая КТ, МРТ, УЗИ, мониторинг нежелательных явлений). Первичная конечная точка исследования – контроль симптомов карциноидного синдрома (диарея или приливы), оцениваемый по ко-

личеству использованного октреотида для внутримышечных инъекций в качестве резервной терапии. Данные исследования показали, что применение препарата Соматулин® Аутожелъ® повышает шансы на эффективность проводимой терапии по сравнению с плацебо и приводит к улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, аналоги соматостатина являются основой терапии пациентов с карциноидным синдромом с целью контроля симптоматики. Исследование ELECT уникально по дизайну. Перед исследователями стояла задача доказать, что применение аналогов соматостатина длительного действия позволяет устранить необходимость применения аналогов соматостатина в среднесрочной перспективе (резервная терапия). Основным конечным показателем эффективности в исследовании был достигнут.

А.А. Маркович подчеркнула, что при рефрактерности к одному аналогу соматостатина возможен эффект при использовании другого. Это продемонстрировано для пролонгированных и коротких форм. В случае непереносимости октреотида или привыкания к используемой дозе улучшение может наступить на фоне применения ланреотида, или наоборот.

Эффективность при перекрестном использовании аналогов соматостатина доказана в ряде клинических исследований. Их результаты подтвердили, что перекрестное применение препаратов улучшает эффективность и контроль карциноидного синдрома. При развитии тахифилаксии можно повысить дозу одного препарата или уменьшить интервал между введениями. В настоящее время за рубежом зарегистрирован препарат телотрилат – ингибитор синтеза серотонина, предназначенный для лечения карциноидного синдрома,

Онкология

<sup>9</sup> Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.



## XX Российский онкологический конгресс

неудовлетворительно контролируемо на фоне применения аналогов соматостатина.

В лечении пациентов с карциноидным синдромом используют аналоги соматостатина в комбинации

с интерферонами альфа, таргетными препаратами, химиотерапией и другими препаратами. Однако основными системными препаратами при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца

остаются аналоги соматостатина. Их следует назначать даже в отсутствие клинических признаков карциноидного синдрома при превышении порогового уровня биомаркеров.



К.м.н.  
А.Е. Кузьминов

**Н**аучный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Александр Евгеньевич КУЗЬМИНОВ подробно рассмотрел способность аналогов соматостатина влиять на контроль роста нейроэндокринных новообразований. Он отметил, что в 2001 г. появились первые сообщения о потенциальном противоопухолевом эффекте препаратов данной группы. Механизм антипролиферативного действия аналогов соматостатина включает два компонента: прямой и опосредованный. Прямой антипролиферативный эффект основан на непосредственном воздействии на опухолевые клетки, угнетении клеточного цикла, ингибировании влияния на ростовые факторы, проапоптотическом действии. В свою очередь непрямой антипролиферативный эффект характеризуется ингибирующим воздействием на ростовые факторы и трофические гормоны, ингибированием ангиогенеза и модулирующим влиянием на иммунную систему. Реализация биологических эффектов соматостатина происходит через специфические соматостатиновые

### Роль аналогов соматостатина в контроле роста НЭО

рецепторы. Выделяют пять подтипов таких рецепторов. Биологические эффекты аналогов соматостатина обусловлены их сродством к определенному типу рецепторов. Торможение секреции связано с SSTR2, которые наиболее распространены в НЭО. Через эти рецепторы осуществляются ингибирующие эффекты на гормональную секрецию и пролиферацию. Так, октреотид и ланреотид обладают высоким сродством к SSTR2 и одобрены в качестве антисекреторной терапии при НЭО<sup>10</sup>.

В исследовании PROMID сравнивали медиану времени до прогрессирования у пациентов с высокодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая кишка и восходящий отдел ободочной кишки), получавших октреотид ЛАР (30 мг в течение 28 дней), и у пациентов, принимавших плацебо. На фоне терапии аналогом соматостатина отмечалось достоверное увеличение времени до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования в группе октреотида ЛАР составила 14,3 месяца, в группе плацебо – шесть месяцев. Результаты исследования продемонстрировали, что октреотид ЛАР увеличивает время без прогрессирования у пациентов с функционирующими и нефункционирующими НЭО, эффективен при опухоли средней кишки, незначительном объеме метастатического поражения печени<sup>9</sup>.

После появления публикации возникли вопросы: эффективны ли аналоги соматостатина при НЭО, происходящих из передней и задней кишки? Будут ли они эффективны

при большем поражении объема печени (свыше 25%) и менее дифференцированных опухолях?

Международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое базовое исследование фазы III CLARINET было посвящено оценке антипролиферативного влияния ланреотида (Соматулин® Аутожель®) на НЭО поджелудочной железы и ЖКТ<sup>11</sup>. Первичной конечной точкой стало сравнение влияния препарата Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг и плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО в течение 96 недель после первой инъекции. В исследовании участвовали 204 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг (n = 101) (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) и группу плацебо (n = 103) (глубокая подкожная инъекция).

В исследовании участвовали пациенты с НЭО поджелудочной железы (45%), средней кишки (36%), задней кишки (7%). Первичный очаг не установлен у 13%. Среди них 34% больных были со значительным объемом поражения печени (более 25%). Grade 1 (G1 – высокая степень дифференцировки опухоли) имела место в 69% случаев, Grade 2 (G2 – умеренная степень) – в 30%. Оценивали показатели ВБП (время до прогрессирования или до смерти), а также проводили анализ ВБП в зависимости от локализации первичной опухоли, степени дифференцировки и объема поражения печени. В ходе наблюдения оценивали второстепен-

<sup>10</sup> Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

<sup>11</sup> Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.

# СДЕРЖИВАЯ ПРОГРЕССИЮ

Соматулин® Аутожелъ® – препарат  
первой линии противоопухолевой терапии  
ГЭП-НЭО<sup>1</sup>: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,  
ОДОБРЕННЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ  
ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<sup>2</sup>**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел.: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipsen.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipsen.com). В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

1. Caplin M. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med.* 2014; 371(3): 224–33. Каплин М., и соавторы, Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. *Нью Ингленд джорнал оф медицинс.* 2014; 371(3): 224–33. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожелъ®.

RUS.SOM. 28112016 На правах рекламы



**Соматулин® Аутожелъ®**  
ланреотид



ные показатели, такие как ВВП на 48-й и 96-й неделе, качество жизни, уровень хромогранина А, фармакокинетика, переносимость и общая выживаемость. Критериями включения в базовое исследование фазы III стали возраст 18 лет и старше, нефункционирующие НЭО, метастатические и/или местнораспространенные нерезектабельные НЭО, высоко или умеренно дифференцированные НЭО, Ki-67 < 10% или митотический индекс ≤ 2 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа (400-кратное), оценка скитиграфии рецепторов соматостатина по шкале Креннинга ≥ 2-й степени поглощения в течение предшествовавших шести месяцев (от однородного до неоднородного поглощения), оценка общего состояния по шкале ECOG/ВОЗ ≤ 2.

Согласно полученным данным, Соматулин® Аутожель® значительно увеличивал медиану ВВП у пациентов с гастроэнтеропанкреатическими опухолями (ГЭП-НЭО), снижал риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо при оценке на 24-м месяце терапии.

Статистически достоверная разница более значимого увеличения ВВП на фоне применения препарата Соматулин® Аутожель® по сравнению с плацебо получена и в подгруппе пациентов с НЭО средней кишки и поджелудочной железы. При этом эффект препарата не зависел от степени дифференцировки опухоли и объема поражения печени. Преимущество препарата Соматулин® Аутожель® продемонстрировано во всех релевантных подгруппах, за исключением малочисленной подгруппы с опухолью задней кишки.

Переносимость препарата Соматулин® Аутожель® была хорошей и соответствовала таковой плацебо. Зафиксированы отсутствие летальности, связанной с терапией, и незначительное число отказов от терапии из-за нежелательных явлений. Исследование CLARINET не выявило

нарушений качества жизни в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо: оценка качества жизни показала отсутствие значимых различий между подгруппами. Это доказывает положительное соотношение профиля «польза/риск» для препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг и подтверждает место данного препарата в алгоритме ранней терапии пациентов с ГЭП-НЭО.

После завершения исследования CLARINET пациенты имели возможность войти в одногрупповую продленную фазу (OLE). Цель открытого продленного исследования – изучить долгосрочную безопасность и дополнительно оценить эффективность лечения пациентов с нефункционирующими ГЭП-НЭО. В исследовании OLE участвовали пациенты из группы препарата Соматулин® Аутожель® и группы плацебо. Все участники получали терапию препаратом Соматулин® Аутожель® 120 мг (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) до выхода из исследования или его прекращения (ожидаемая максимальная длительность – восемь лет)<sup>12</sup>.

Анализ данных исследования OLE продемонстрировал, что продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечивает долгосрочные преимущества в рамках показателя ВВП – медиана составила 32,8 месяца. Таким образом, исследование OLE расширило доказательные данные исследования CLARINET без каких-либо новых рисков в отношении безопасности. Полученные данные показали, что препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг в исследованиях при ГЭП-НЭО обеспечивает:

- 53%-ное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти;
- достоверное увеличение медианы ВВП по сравнению с отсроченной терапией;
- положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, степени опухолевого процесса и опухолевой нагрузки печени;

- улучшение отдаленных результатов лечения (ВВП) при длительной терапии;
- контроль опухолевого роста без нарушения качества жизни.

Кроме того, ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата Соматулин® Аутожель® в уникальной лекарственной форме гарантируют доставку полной дозы ланреотида с быстрым достижением максимальной терапевтической концентрации. Это дает возможность удлинять интервалы введения препарата до шести или восьми недель. Подкожная форма введения позволяет применять препарат пациентам, которым противопоказаны внутримышечные инъекции (находящимся на антикоагулянтной терапии или страдающим ожирением).

В заключение А.Е. Кузьминов отметил, что на основании исследования CLARINET в США и Евросоюзе зарегистрированы новые показания для препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг. Он показан как противоопухолевый препарат для лечения НЭО со степенью дифференцировки G1 и G2 (Ki-67 < 10%), НЭО поджелудочной железы и ЖКТ, а также НЭО без выявленного первичного очага. В России эти показания одобрены 27 октября 2015 г.

### Заключение

Соматулин® Аутожель® – аналог соматостатина ланреотид, произведенный компанией «Ипсен». Он считается препаратом выбора лекарственной терапии НЭО и используется при диссеминированных высоко и умеренно дифференцированных НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Препарат хорошо переносится пациентами и способствует значительному увеличению уровня ВВП и общей выживаемости по сравнению с другими вариантами терапии на любом этапе лечения НЭО различной локализации. ☺

<sup>12</sup> Caplin M.E., Ruszniewski P.B., Pavel M.E. et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: the CLARINET extension study // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 5s. Abstr. 4107.