

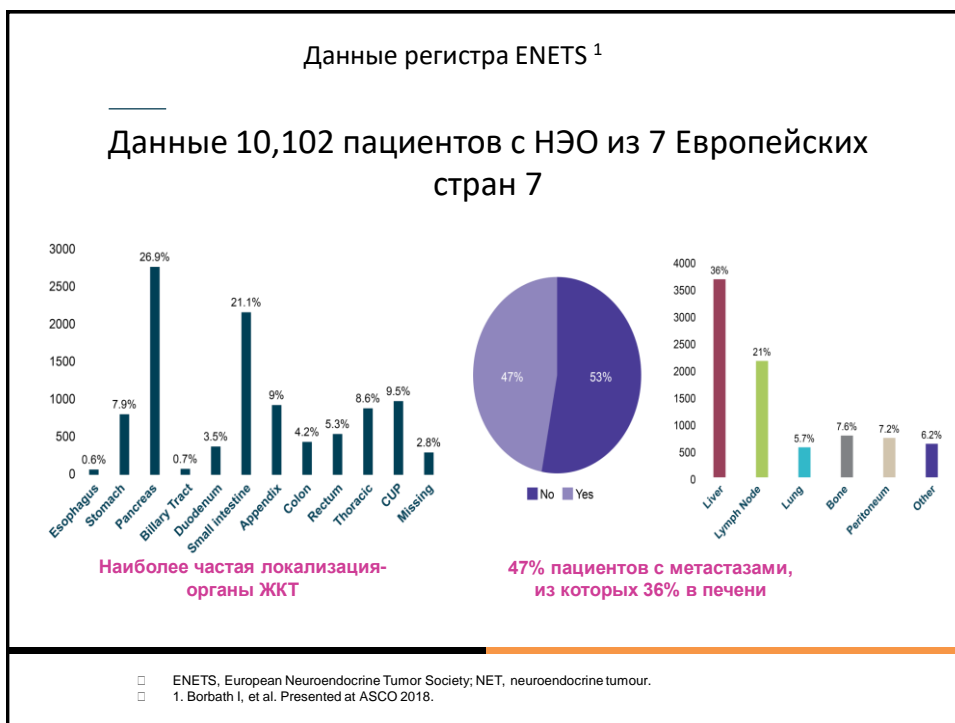
## Лекарственная терапия НЭО в зависимости от степени злокачественности

Маркович Алла Анатольевна  
к.м.н., ст. научный сотрудник отделения  
научно консультативного ФГБУ НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина  
01.11.2019

### Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

- 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 отдалает время постановки диагноза (в среднем до 9 лет)





## Нейроэндокринные опухоли могут возникать в любых органах, где имеются эндокринные клетки <sup>1</sup> :

•органах пищеварительного тракта (60,9%)

•легких (27,4%)

(по данным SEER USA при анализе более 35 000 НЭО, Modlin I.M. et al.. 2007)

•тимусе

•молочной железе

•щитовидной и паращитовидной железах

•почках

•яичниках

•простате

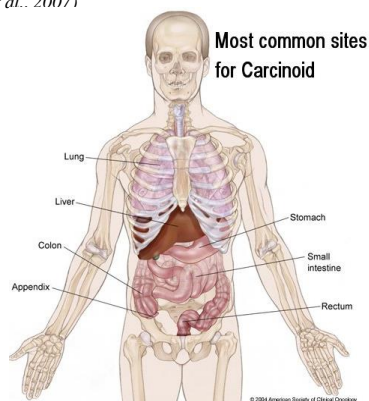
•коже

и других органах

88,3%

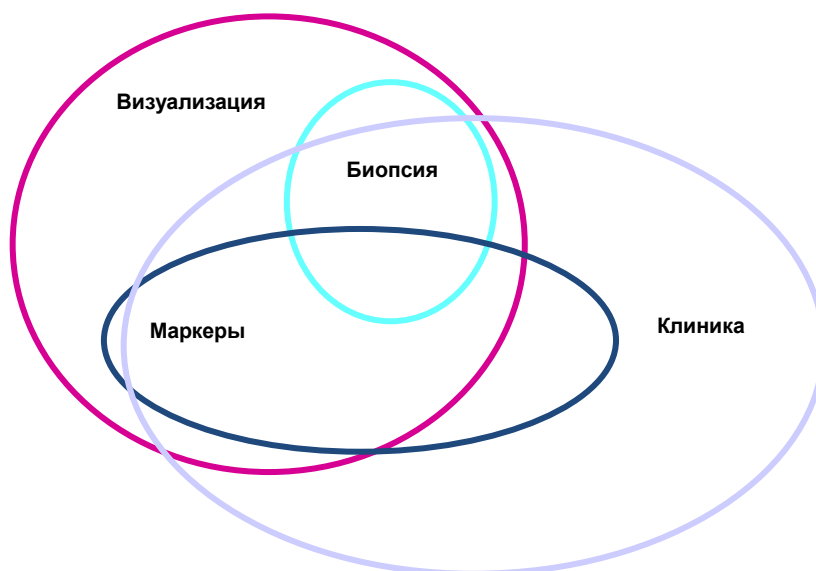
### Прогностические факторы:

- Локализация первичной опухоли
- Стадия
- Распространенность
- Степень злокачественности (grade)
- Индекс пролиферации (Ki 67)
- Возраст больного
- Наличие карциноидного синдрома
- Общее состояние



1. Aaron I.V. Vnik et al, Neuroendocrine tumors. A comprehensive guide to diagnosis and management. Hand book, Inter Science Institute, 2012

## Системный подход в диагностике НЭО





### Этапы морфологической диагностики НЭН включают гистологическую и ИГХ-оценку новообразования, которая проводится с учетом клинической информации

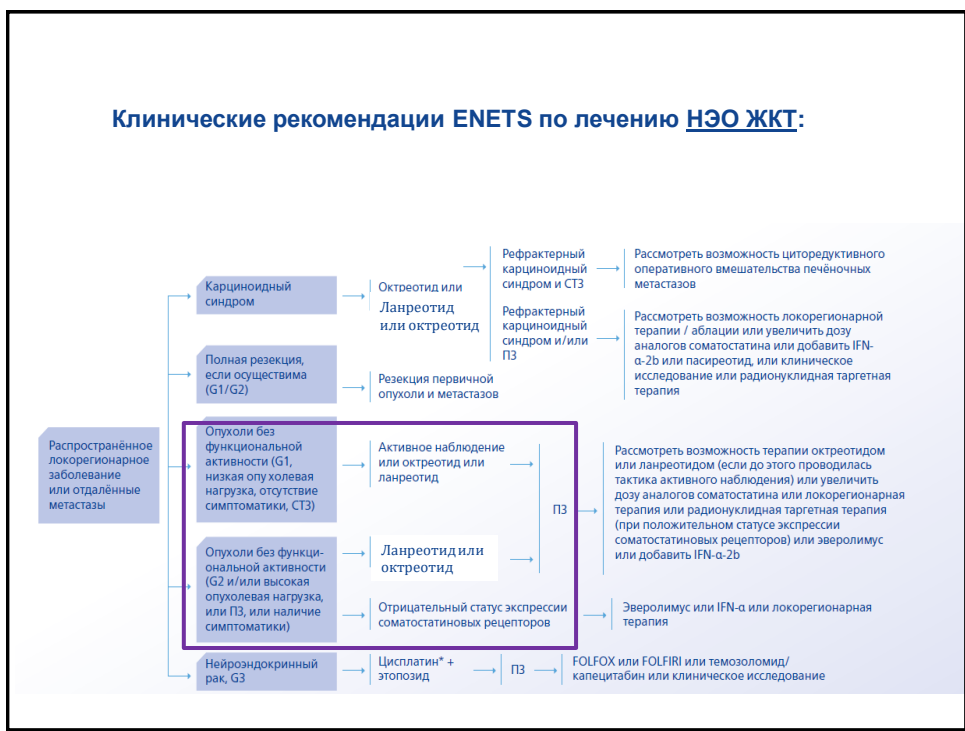
НЭО G3 ПЖ

| Клеточный иммунофенотип   |  |
|---|--|
| <b>Обязательная окраска:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хромогранин А (Cg A)</li> <li>• Синаптофизин (Syn)</li> <li>• Ki-67 (MIB-1)</li> <li>• CD 56</li> <li>• CK18 (СК8, САМ 5.2)</li> <li>• Транскрипционные факторы:<br/>TTF-1, CDX-2, PDX-1, PAX-8, ISL-1</li> </ul> | <b>Дополнительные тесты:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Рецепторы соматостатина (SSTRs)</b><br/>SSTR-2A и SSTR-5</li> <li>• <b>Гормоны</b><br/>Инсулин<br/>Гастрин<br/>Серотонин</li> <li>• <b>Сосудистые маркеры:</b><br/>CD34, D2-40</li> </ul> |

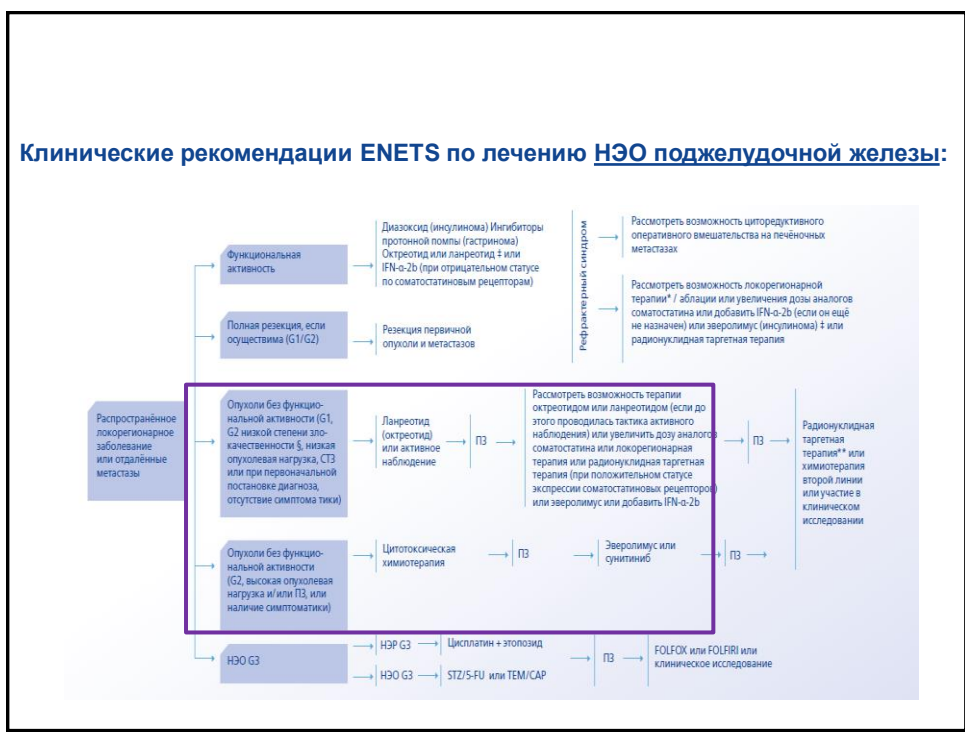
Zalatai A, E, Galambos, Perjesi E. Importance of Immunohistochemical Detection of Somatostatin Receptors. Pathol Oncol Res. 2018.

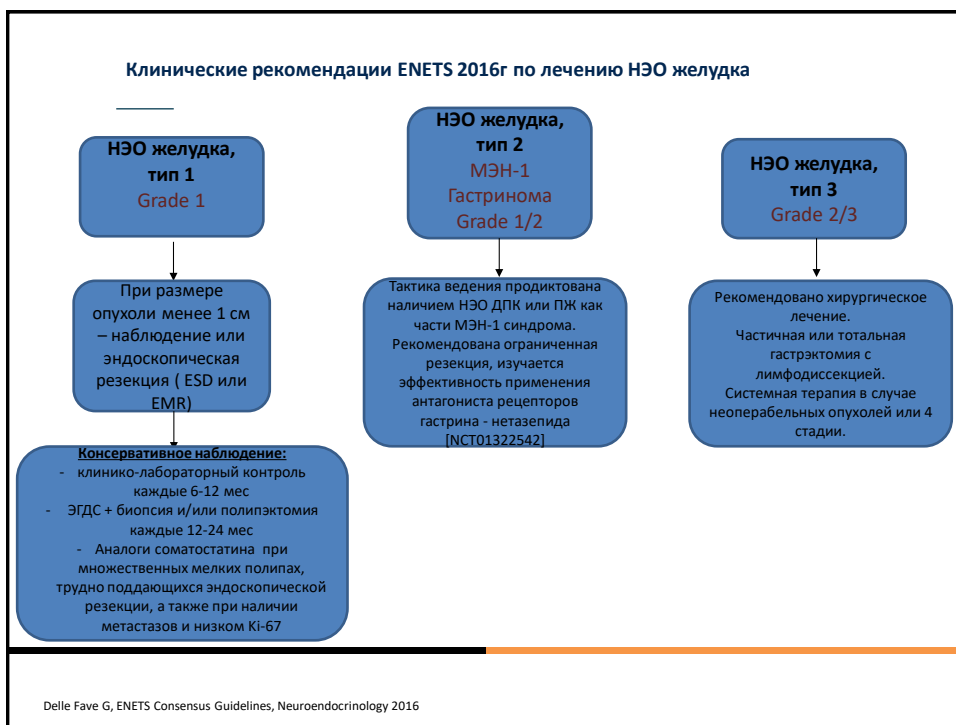
Делекторская В.В. ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

### Клинические рекомендации ENETS по лечению НЭО ЖКТ:



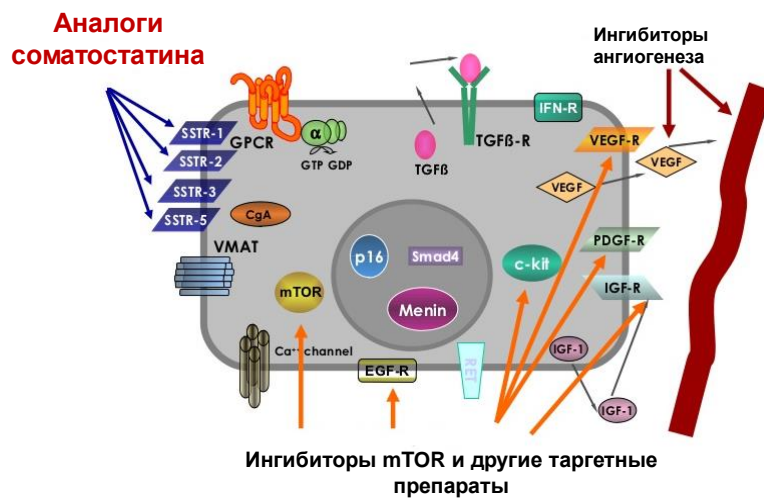
### Клинические рекомендации ENETS по лечению НЭО поджелудочной железы:





## Высокодифференцированные НЭО G1-G2. Аналоги соматостатина

### Молекулярные мишени в нейроэндокринных опухолях

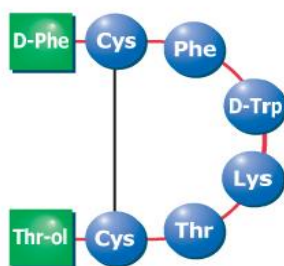


## Аналоги соматостатина – основные системные препараты для лечения высокодифференцированных НЭО



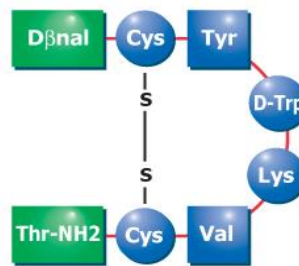
\* По данным анализа инструкций для медицинского применения Октреотид Лонг, Октреотид Депо и Соматулин Аутожелъ от 15.03.2019г.

## Аналоги соматостатина



Октреотид ацетат

- Сандостатин, в том числе пролонгированная форма ЛАР - Новартис, Швейцария
- Октреотид, в том числе пролонгированные формы:
- ДЕПО – Фармсинтез, Россия
- ЛОНГ - Натива, Россия

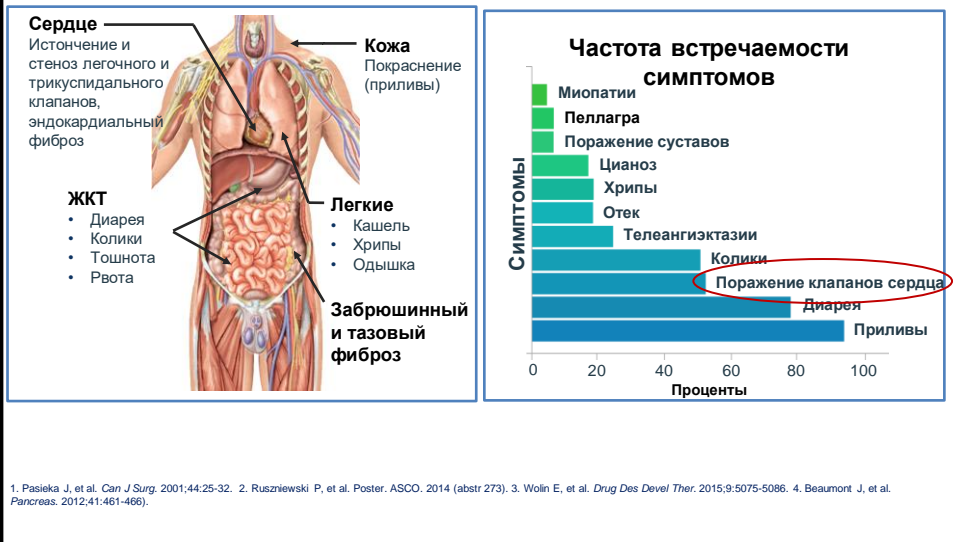


Ланреотид

- Соматулин® Аутожелъ® (ланреотид) - Ипсен, Франция



## Симптомы карциноидного синдрома



### Что мы имеем сегодня?

Системная терапия аналогами соматостатина (АС)  
для контроля карциноидного синдрома

- Аналоги соматостатина (АС) – первая линия терапии
- Октреотид и Ланреотид, являются эффективными лекарственными средствами для контроля карциноидного синдрома
- В случае рефрактерности:
  - увеличение дозы АС является опцией (даже если это не указано в инструкции);
  - уменьшение интервала введения (1 раз в 3 недели) для пролонгированных форм АС

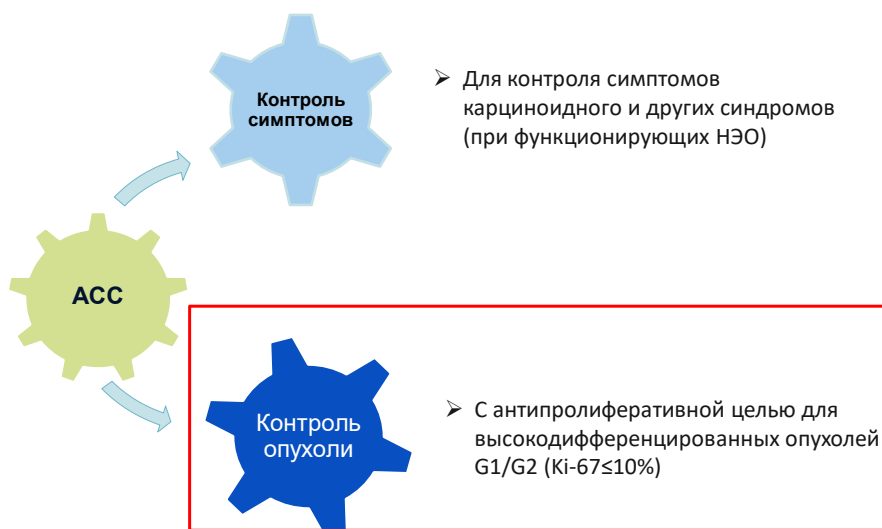
## Карциноидный синдром: клинические рекомендации



- Применение **аналогов соматостатина** снижает возникновение карциноидной болезни сердца на 20%

*ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: follow-up and documentation» 2017.*

## Аналоги соматостатина – основные системные препараты для лечения НЭО



\* По данным анализа инструкций для медицинского применения Октреотид, Лонг, Октреотид Депо и Соматулин Аутогель от 02.11.2018г.





## Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия АС: для контроля роста опухоли

- Консенсусным соглашением является назначение АС, когда имеется положительный рецепторный статус (SSTR), определенный по ИГХ или при помощи радионуклидных методов диагностики, для высокодифференцированных опухолей G1 или G2 (Ki <10%).
- Прямое действие - ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания с рецепторами SSTR-2 и SSTR-5 и снижения пролиферации опухолевых клеток.
- Непрямое действие - ингибирование секреции факторов роста: IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), TGF (трансформирующий фактор роста)
- Консенсусным соглашением является необходимость назначения АС сразу после установки диагноза в случае наличия метастазов в печени или метастатического поражения другой локализации
- Рекомендовано использовать АС при объеме поражения печени > 25%

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

### 3.3.1.1 Высокодифференцированные НЭО (G1, Ki-67 ≤ 2%)

#### Биотерапия

**Аналоги соматостатина. Октреотид** короткого действия вводится подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированный октреотид длительного действия (октреотид-депо; октреотид-лонг; сандостатин – LAR) вводится внутримышечно по 20–30 мг каждые 4 недели [2–4]. В случае прогрессирования на первоначальной дозе производится эскалация дозы до 40–60 мг. В плане эскалации дозового уровня возможно также сокращение интервала между введениями до 3 недель. Лицензионная дозировка пролонгированного октреотида по 10 мг не применяется самостоятельно, а существует только для эскалации рекомендуемой дозы.

Для ланреотида (Соматулин Аутожел), вводимого подкожно, рекомендуемая доза составляет 120 мг каждые 4 недели. При прогрессировании рекомендуется сокращение интервала между введениями ланреотида при сохранении той же дозы. При прогрессировании опухолевого процесса октреотид может быть заменен на ланреотид и наоборот. Также при непереносимости одного из препаратов может быть назначен другой (III, А; II, А) [5–8].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — Ia).

Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

### 3.3.1.2. НЭО (G2, Ki-67 3–20%)

#### Аналоги соматостатина

Октреотид короткого действия вводится подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированные препараты длительного действия — октреотид (депо, лонг LAR) 20–30 мг вводится внутримышечно или ланреотид (Соматулин Аутожел) 120 подкожно [2–4] каждые 4 недели; при прогрессировании возможно использовать более высокие дозы октреотида — 40 мг и выше. Дозировка 10 мг не применяется самостоятельно, а существует только для эскалации рекомендуемой дозы. Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг подкожно каждые 4 недели (III, А; II, А) [5–8], при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель. При прогрессировании опухолевого процесса или же при непереносимости октреотид может быть заменен на ланреотид и наоборот.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — Ia).



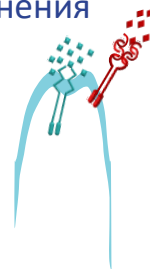
## **α-интерфероны**

- ▶ **α-интерфероны** – вторая линия терапии для высокодифференцированных НЭО
- ▶ При функционирующих опухолях возможно применение **α-интерферонов** в комбинации с аналогами соматостатина
- ▶ **α-интерфероны** назначаются в случае отсутствия рецепторов соматостатина в опухоли
- ▶ Как антипролиферативный агент **α-интерфероны** назначаются в случае отсутствия других препаратов для системной терапии высокодифференцированных опухолей (в частности, для НЭО поджелудочной железы)

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

## **Высокодифференцированные НЭО G1-G2 Таргетная терапия**

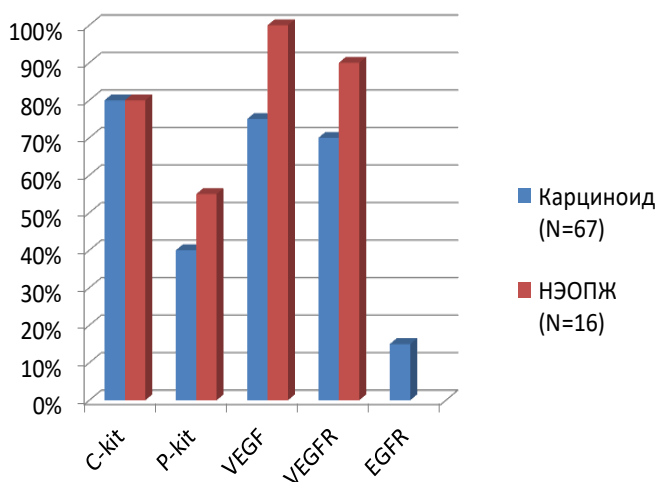
## Обоснование комбинированного применения Эверолимуса и Октреотида-ЛАР



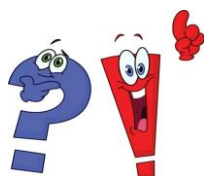
- mTOR – центральный регулятор роста, пролиферации, метаболизма, и ангиогенеза<sup>1-3</sup>
- В НЭО выявлены генетические изменения, которые вызывают активацию mTOR-киназного пути<sup>2,3</sup>
- Эверолимус ингибирует mTOR<sup>3</sup>
- Октреотид ингибирует IGF-1, который является активатором PI3K/AKT/mTOR-киназного пути<sup>4</sup>
- В исследовании II фазы была показана активность комбинации Эверолимуса с октреотидом-ЛАР

1. O'Reilly T, McSheehy PM. *Transl Oncol.* 2010;3(2):65-79. 2. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. *J Clin Oncol.* 2009;27:2278-2287. 3. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. *Nat Rev Drug Disc.* 2006;5:671-688. 4. Susini C, Buscail L. *Ann Oncol.* 2006;17:1733-1742. 5. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:4311-4318.

### Уровень экспрессии рецепторов с тирозинкиназной активностью в нейроэндокринных опухолях (иммуногистохимия)



Kulke MH, Chemotherapy Foundation Symposium XXVIII, November 9-13, 2010



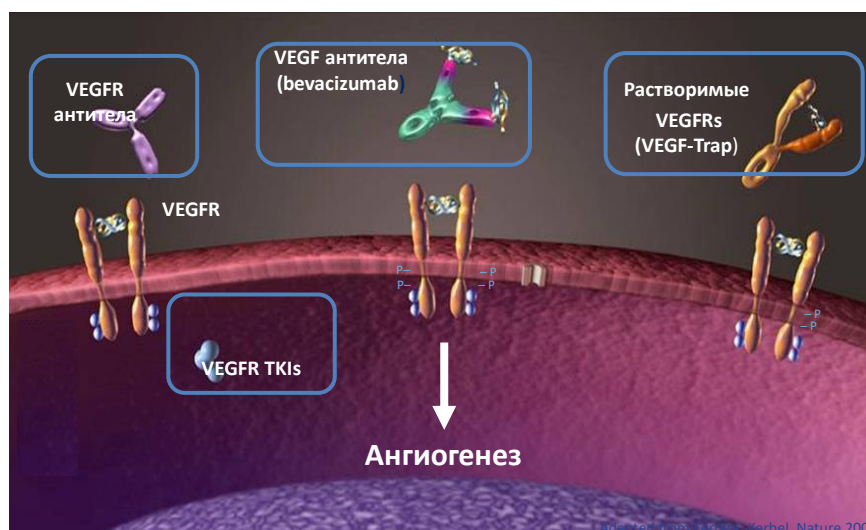
## Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия Ингибиторы mTOR в терапии НЭО

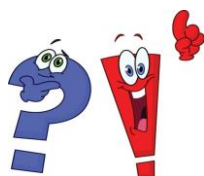
- Ингибитор mTOR эверолимус эффективен в терапии НЭО различных локализаций, включая НЭО поджелудочной железы, кишечника и легких
- Утвержден для лечения прогрессирующих нефункционирующих высокодифференцированных опухолей.
- Достижение объективного эффекта наблюдается редко, однако, достигнуто продление выживаемости без прогрессирования
- Влияние на общую выживаемость не доказано (данные RADIANT-4 неокончательные)
- Выбор тактики лечения зависит от клинических и морфологических характеристик, а также доступности препарата
- Недостаточно предиктивных маркеров для выбора терапии
- Применение эверолимуса ограничивается побочными эффектами и развитием первичной и вторичной резистентности

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

## Антиангиогенная терапия

Мишени для НЭО: VEGFRs или VEGF лиганды





## Что мы имеем сегодня? Таргетная терапия

Ингибиторы тирозинкиназ в терапии НЭО.

Сунитиниб

Сорафениб ? Пазопаниб?

- Получены данные, свидетельствующие о клинической эффективности и безопасности сунитиниба у пациентов с неоперабельными НЭО поджелудочной железы (*рандомизированное исследование A6181111*).
- При высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы сунитиниб увеличивает медиану безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо: 11.4 месяцев против 5.5 месяцев, ОР 0.418,  $p=0.0001$
- увеличивает общую выживаемости по сравнению с плацебо. HR 0.409,  $p=0.0204$
- статистически значимо увеличивает частоту объективного эффекта 9.3% vs. 0%,  $p=0.0066$ .
- Нежелательные явления в целом хорошо контролируются путем прекращения лечения, редукции дозы и симптоматической терапии
- Сорафениб и пазопаниб не показали достаточной эффективности для терапии НЭО

Neuroendocrinology (DOI:10.1159/000443167)

## Моноклональные антитела Бевацизумаб (anti-VEGF)

Результаты неконтролируемых исследований

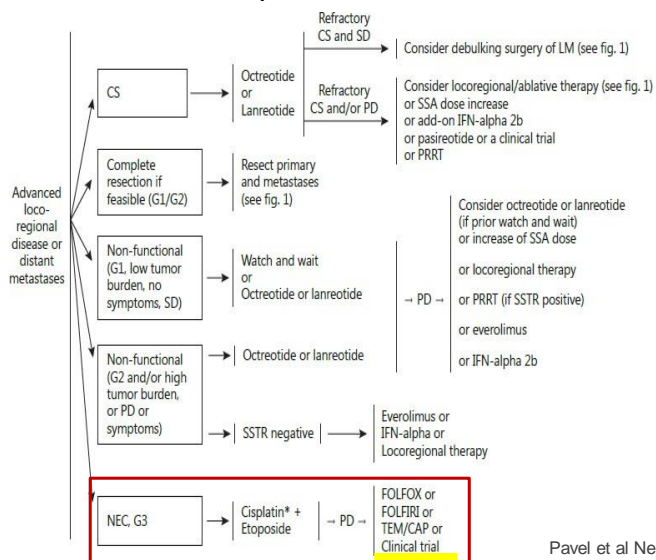
|                                     | Опухоль        | Пациенты | ЧОО (%) | БПВ (мес) | ОВ (мес)          |
|-------------------------------------|----------------|----------|---------|-----------|-------------------|
| <b>Temozolomide + Bevacizumab</b>   | пНЭО карциноид | 18       | 24      |           |                   |
| <b>Sorafenib+ Bevacizumab</b>       |                |          |         |           |                   |
| <b>Oxaliplatin+ CAP Bevacizumab</b> |                |          |         |           |                   |
| <b>Temsirolimus Bevacizumab</b>     | + пНЭО         | 56       | 41      | 13.2      | 32                |
| <b>STZ/5-FU Bevacizumab</b>         | + пНЭО         | 34       | 56      | 23.7      | NR; 88% at 24 mo. |

В отсутствии контролируемых исследований остается неясным значение и место добавления Бевацизумаба



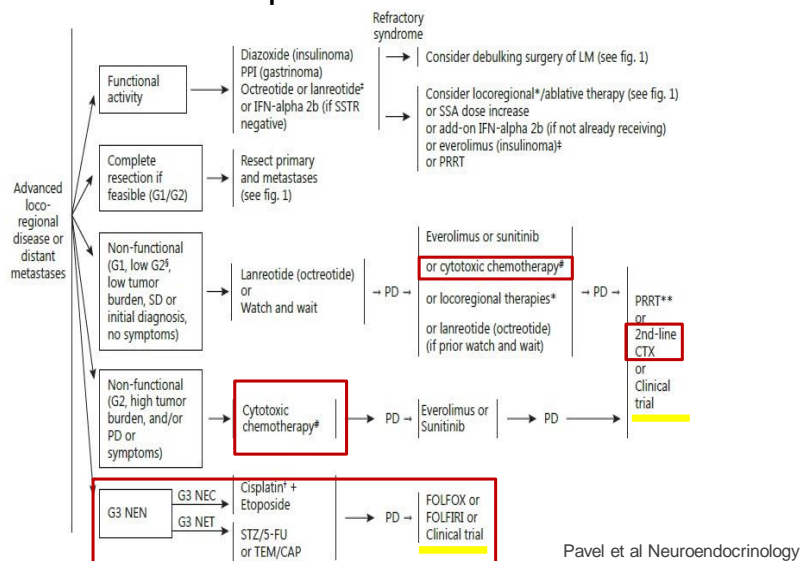
## Химиотерапия НЭО

### Место химиотерапии в лечении НЭО ЖКТ



Pavel et al Neuroendocrinology 2016;103:172–185

## Место химиотерапии в лечении НЭО ПЖ



9<sup>th</sup> ENETS Postgraduate Course | 6  
March 2019

## Химиотерапия

Высокодифференцированные НЭО (G2) - классические режимы химиотерапии включают различные комбинации стрептозотоцина, доксорубицина и фторурацила.  
*Объективный эффект 35-69%*

В России стрептозотин не зарегистрирован, изучается нитропроизводное Араноза

Рекомендуется в качестве химиотерапии I линии – Темозоломид в монотерапии, либо в сочетании - Темозоломид + капецитабин.

*Объективный эффект до 60%*

Исследуются схемы: оксалиплатин + капецитабин (XELOX)

оксалиплатин + гемцитабин (GEMOX)

темозоломид + иринотекан

доцетаксел + капецитабин

капецитабин ± бевацизумаб

## Химиотерапия

- Низкодифференцированные опухоли НЭК G3 :
- I линия- цисплатин (карбоплатин) + этопозид
- II линия, применяются: доксорубицин, таксаны, карбоплатин, цисплатин, циклофосфан, винкрестин
- исследуются: темозоломид ± капецитабин ± бевацизумаб
- цисплатин + иринотекан,
- темозоломид + иринотекан
- 

37

## Система градации НЭН ПЖ и ЖКТ (WHO 2017/2019)

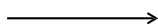
| Категория НЭН   | Индекс Ki67 % | Митотический индекс X10 HPF |
|---|---------------|-----------------------------|
| <b>Высокодифференцированные НЭН</b>   |               |                             |
| ▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G1  | <3            | <2                          |
| ▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G2  | 3 - 20        | 2 - 20                      |
| ▪ Нейроэндокринная опухоль (НЭО), G3  | > 20          | > 20                        |
| <b>Низкодифференцированные НЭН</b>  |               |                             |
| ▪ Нейроэндокринный рак (НЭР), G3<br>- Мелкоклеточный тип<br>- Крупноклеточный тип | > 20          | > 20                        |
| <b>Смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (MiNEN)</b>           |               |                             |

15

Lloyd RV, Ourselin RV, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC; 2017

## Все ли НЭО G3 отвечают на платиносодержащие режимы ПХТ?

- Исследование NORDIC : 305 пациентов с НЭК ( Ki-67>20%, крупно – или мелкоклеточные)
  - Ответ варьировал в зависимости от Ki-67: лучше для более высокого Ki-67
  - Нет данных по морфологической дифференцировке (возможно включены НЭО G3)



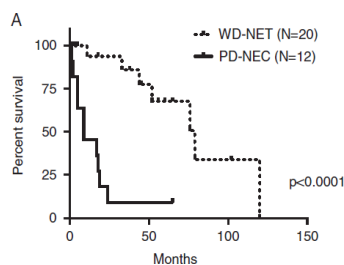
Ответ в соответствии с Ki-67

|                                  | PR/CR (%) | SD (%) | PD (%) | PFS (months) Median (95% CI) | OS (months) Median (95% CI) |
|----------------------------------|-----------|--------|--------|------------------------------|-----------------------------|
| All patients                     | 31        | 33     | 36     | 4 (3.4–4.6)                  | 11 (9.4–12.6)               |
| Location of primary <sup>a</sup> |           |        |        |                              |                             |
| Esophagus                        | 44        | 11     | 45     | 3 (1.7–4.3)                  | 14 (2.3–25.7)               |
| Stomach                          | 50        | 13     | 37     | 5 (3.7–6.3)                  | 11 (7.1–14.9)               |
| Pancreas                         | 30        | 40     | 30     | 5 (3.8–6.2)                  | 15 (10.3–19.7)              |
| Colon                            | 16        | 28     | 56     | 3 (2.1–3.9)                  | 8 (6.0–9.9)                 |
| Rectum                           | 23        | 53     | 24     | 4 (3.1–4.9)                  | 10 (7.9–12.1)               |
| CUP <sup>b</sup>                 | 37        | 31     | 32     | 4 (2.8–5.2)                  | 11 (8.4–13.6)               |
| Other GI                         | 37        | 38     | 25     | 7 (2.3–11.7)                 | 15 (8.8–21.2)               |
| Ki-67 <sup>c</sup>               |           |        |        |                              |                             |
| <55%                             | 15        | 47     | 38     | 4 (3.2–4.8)                  | 14 (10.7–17.3)              |
| ≥55%                             | 42        | 24     | 34     | 4 (3.1–4.9)                  | 10 (8.4–11.6)               |
| Morphology <sup>d</sup>          |           |        |        |                              |                             |
| Small-cell                       | 36        | 33     | 31     | 5 (4.0–6.0)                  | 12 (10.5–13.5)              |
| Non small-cell                   | 28        | 34     | 38     | 4 (3.5–4.5)                  | 11 (8.0–14.0)               |

Sorbye et al, Cancer 2014

## Почему так важно разделить НЭО G3 и НЭК?

- Их **прогноз отличается** (лучше для НЭО G3)
  - 5-летняя выживаемость
  - 62% для НЭО G2,
  - 29% для НЭО G3,
  - 16% для НЭК\*
- Их **ответ на лечение отличается** (более низкий уровень ответа на химиотерапию на основе платины для НЭО G3)
  - Пациенты НЭО с Ki-67 <55% имеют более низкий уровень ответа на препараты платины (цисплатин, карбоплатин)



-Are G3 ENETS NEN heterogeneous? Velayoudom-Cephise, ERC 2013

-Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal NEC (WHO G3): the NORDIC NEC study. Sorbye, Cancer 2014

-Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Heetfeld, ERC 2015

-The High-grade (WHO G3) PNET Category Is Morphologically and Biologically Heterogeneous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms, Basturk, Am J Surg Pathol 2015

- Well-diff NET with a morphologically apparent high grade component: a pathway distinct from poorly-diff NEC. Tang, Clin Cancer Res 2016.

- A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) WD-NET and PD-NEC of the Pancreas. Tang, Am J Surg Pathol 2016

- \* WHO Classification of Endocrine Organs, WHO/IARC classification of tumours, 4th Edition, volume 10, 2017

Как отвечают G3 НЭО и НЭК на платиносодержащую терапию?

→ Ответ в соответствии с морфологией

**Table 4** Efficacy of platinum-etoposide first-line chemotherapy according to differentiation of Grade 3 neuroendocrine neoplasms

|                             | NET G3        | NEC              | P     |
|-----------------------------|---------------|------------------|-------|
| Number of patients          | 12            | 113              |       |
| OR, n (%)                   | 2 (17)        | 39 (35)          | 0.18  |
| SD, n (%)                   | 1 (8)         | 25 (22)          | 0.24  |
| PD, n (%)                   | 6 (50)        | 30 (27)          | 0.09  |
| NA, n (%)                   | 3 (25)        | 19 (17)          | 0.36  |
| DCR (%)                     | 3 (33%)       | 64 (68%)         | 0.036 |
| Median PFS (95% CI), months | 2.4 (1.1–3.8) | 5.0 (4.0–6.1)    | 0.049 |
| Median OS (95% CI), months  | NR            | 16.4 (13.4–19.5) | 0.003 |

OR, objective response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NA, not available; DCR, disease control rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival; NR, not reached.

Ответ на платиносодержащую терапию тем хуже, чем ниже степень злокачественности НЭО, при низком Ki-67 <55%

Heetfeld et al, ERC 2015

### 3.3.1.3. Высокодифференцированные НЭО (G3, Ki-67 > 20%)

Биотерапия: аналоги соматостатина пролонгированного действия и  $\alpha$ -интерфероны (см. режимы) при высокодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов в дополнение к химиотерапии при наличии карциноидного синдрома и при положительном статусе рецепторов соматостатина 2A или 5 типов в опухоли.

Для лечения НЭО G3 с индексом пролиферации Ki-67 более 55% схемы лечения такие же, как при НЭР. См. таблицу.

### 3.3.2.1. Низкодифференцированные НЭР (НЭН NEC) G3

**Химиотерапия является первой линией  
терапии НЭР**

Биотерапия не применяется самостоятельно в первой линии терапии, а существует только как вспомогательный элемент для контроля симптомов. Аналоги соматостатина пролонгированного действия и  $\alpha$ -интерфероны (см. режимы) при низкодифференцированном нейроэндокринном раке G3 имеют ограниченное значение и используются для контроля симптомов в дополнение к химиотерапии при наличии карциноидного синдрома либо при положительном статусе рецепторов соматостатина 2А или 5 типа в опухоли.

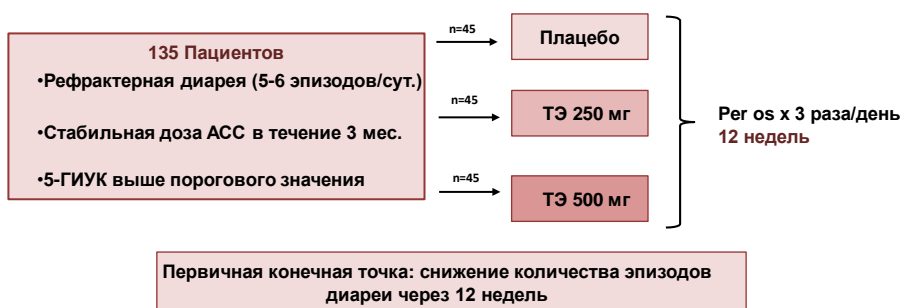
Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2019.

новое в лекарственной терапии НЭО

## Телотристант – новый препарат для лечения рефрактерной диареи

**Телотристант** - пероральный ингибитор синтеза серотонина, предназначен для лечения карциноидного синдрома, который неудовлетворительно контролируется аналогами соматостатина

**TELESTAR**, фаза III, мультицентровое, двойное слепое исследование



1. Pavel M, et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172–85; 2. NCCN Guidelines<sup>®</sup> – Neuroendocrine Tumors – Version 3.2017, 13 June 17; 2. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23.

## Телотристант

По результатам исследования TELESTAR, рекомендовано применение Телотристанта в дозе 250 мг по соотношению риск/польза для лечения рефрактерной диареи у взрослых в комбинации с аналогами соматостатина<sup>1</sup>

Телотристант представлен в международных клинических руководствах, в том числе ENETS<sup>2</sup>, NCCN<sup>3</sup> and NANETS<sup>4</sup>

**в России в настоящий момент не зарегистрирован**

□ EMA, European Medicines Agency; ENETS, European Neuroendocrine Tumour Society; NANETS, North American Neuroendocrine Tumour Society; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

□ 1. Kulke MH, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23; 2. Pavel M, et al. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172–85; 3. NCCN Guidelines<sup>®</sup> – Neuroendocrine Tumors – Version 3.2017, 13 June 17; 4. Strosberg JR, et al. *Pancreas*. 2017;46:707–14.

## Новые ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ)

| Рецептор               | Препараты (МНН)                               | Механизм действия  | Исследование  |
|------------------------|---|--|---|
| VEGFR<br>FGFR<br>PDGFR | <b>Рамуцирумаб + ACC</b><br><b>Нинтедамид</b> | VEGFR-2 антагонист<br>VEGFR1-3, FGFR1-3<br>PDGFR α/β-ингибитор | Фаза 2 при карциноиде<br>Фаза 2 при карциноидах/НЭН |
|                        | <b>Сулфатиниб</b>                             | VEGFR1-3, FGFR1-ингибитор                                      | Фаза 3 при НЭО ПЖ<br>Фаза 3 при карциноидах         |
|                        | <b>Ленватиниб</b>                             | VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, c-kit, PDGFRα                          | Фаза 2 при НЭО ПЖ/ЖКТ                               |
|                        | <b>Кабозантиниб</b>                           | VEGFR-2, c-Met ингибитор                                       | Фаза 2 при НЭО ПЖ и карциноиде                      |
|                        | <b>Зив Афлиберцепт</b>                        | Связывание VEGF-A, VEGF-B и PLGF                               | Фаза 2 при карциноиде                               |
|                        | <b>Акситиниб</b>                              | VEGFR1-3, PDGFR  | Фаза 2/3 при карциноиде                             |

MUNICH 2018 ESMO congress

## Пептидно-рецепторная радионуклидная терапия с <sup>177</sup>Lu-DOTATATE



### Механизм действия

Рецептор к соматостатину



Меченый-излучателем АСС доставляет летальную дозу облучения в опухолевую клетку

SSR, somatostatin.  
1. Mitra ES, et al. Nuclear Med and Mol Imaging Rev 2018;211:278-285.



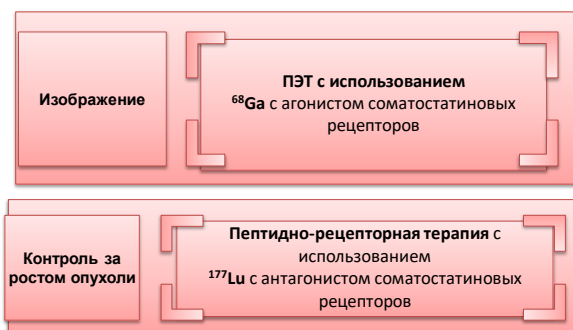
## Тераностика (терапия+диагностика) - перспективное направление молекулярной медицины, сочетающее в себе диагностику и терапию, объединенные на основе одной технологии



Применяется один и тот же туморотропный агент (вектор), например, аналог соматостатина, который сначала метится диагностическим радионуклидом ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ) для оценки эффективности его включения в опухолевую ткань (диагностический этап), а затем его метят терапевтическим радионуклидом и получают радиофармпрепарат для радионуклидной терапии.

### Тераностические пары:

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  –  $^{186,188}\text{Re}$   
 $^{123}, ^{124}\text{I}$  –  $^{131}\text{I}$   
 $^{111}\text{In}$  –  $^{90}\text{Y}$   
 $^{68}\text{Ga}$  –  $^{177}\text{Lu}$



## Основные проблемы диагностики и лечения НЭО в России - слайд 2014г

### 2014 г - Отсутствуют:

- алгоритмы и стандарты обследования и лечения больных с НЭО – **2019 г алгоритмы «RUSSCO», АОР, клин рекомендации МЗРФ**
- эпидемиологические исследования
- регистр НЭО – **регистр МОЛНЭО, морфологический регистр**
- специализированные биохимические лаборатории – **2019г биохим. лаб. НИИЦ онкологии им Н.Н. Блохина, ИНВИТРО, КДМ и др**
- радиоизотопная диагностика с галлием - **2019г Санкт-Петербург, Екатеринбург ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA- октреотидом**

- Радионуклидная терапия
- Низкая осведомленность врачей
- Недостаточная квалификация специалистов-морфологов

**После конференции «Опухоли эндокринных органов и оксцитология» – достаточная!**



