

# Стратегії лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами органів травлення

**Нейроендокринні пухлини (НЕП) – гетерогенна група злоякісних новоутворень, що походять з ендодерми, синтезують різноманітні біогенні аміни й поліпептиди та можуть розвиватися у різних органах. Більшість НЕП виникають у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і підшлунковій залозі, їх називають гастроентеропанкреатичними НЕП. Серед усіх злоякісних новоутворень НЕП становлять лише 0,5% (B. Oronskey et al., 2017). На відміну від інших типів раку, НЕП характеризуються сприятливим прогнозом, однак для забезпечення тривалої виживаності пацієнтів необхідно своєчасно виявити хворобу, встановити стадію та призначити лікування відповідно до характеристик пухлини. 3 грудня за підтримки Українського товариства хірургічної онкології (USSO) та Європейського товариства хірургічної онкології відбувся міжнародний вебінар «Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроінтестинальних нейроендокринних пухлин». Спікерами заходу стали президент USSO, заступник директора з наукової роботи Національного інституту раку (НІР; м. Київ), доктор медичних наук Андрій Володимирович Лукашенко, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини НІР, кандидат медичних наук Микола Геннадійович Зубарев, лікар-рентгенолог, радіолог НІР Андрій Валерійович Ашихмін, завідувачка відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ) Юлія Ігорівна Зайвелева, а також запрошений гість – доктор медицини та філософії Міланського університету (Італія) Стафано Партеллі.**

У вступному слові А.В. Лукашенко зазначив, що в аспекті НЕП необхідно налагодити ефективну взаємодію між різними фахівцями: патоморфологами, загальними онкологами, онкохірургами, хімотерапевтами, гастроентерологами. На відміну від інших пухлин, НЕП мають сприятливий перебіг у разі своєчасної діагностики та вибору адекватної терапії. Тому тема НЕП є надзвичайно актуальною для всієї медичної спільноти.

Стафано Партеллі, який є експертом з питань НЕП ШКТ і підшлункової залози, підкреслив, що НЕП є рідкісними, тому їх виявлення потребує мультидисциплінарного підходу.



**Микола Геннадійович Зубарев** розповів про різні підходи до хірургічного лікування НЕП прямої кишки залежно від біологічних і молекулярних особливостей пухлини.

– За статистичними даними, на НЕП прямої кишки припадає близько 2% усіх пухлин органа та 20% усіх НЕП ШКТ. НЕП цієї локалізації характеризуються сприятливим прогнозом (5-річна загальна виживаність – 3В – сягає 90%).

У клінічних настановах визначальним фактором при виборі тактики лікування НЕП прямої кишки є їх розмір. Відповідно до клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (2021), хірургічне видалення пухлини (трансанальне або ендоскопічне висічення) рекомендоване при стадії T1, при стадіях T2–T4 можливе виконання низької передньої або абдомінально-перинеальної резекції (при розмірі пухлини  $\geq 2$  см або залученні лімфатичних вузлів).

На сьогодні дані щодо кореляції між розміром НЕП, ризиком ураження лімфатичних вузлів і розвитку віддалених метастазів суперечливі. E. Bertani та співавт. (2018) проаналізували низку досліджень і виявили чітку кореляцію між поширеністю пухлинного процесу та розміром пухлини. Так, пухлини розміром  $< 1$  см асоціювалися з низькою частотою розвитку метастазів (2%) та високою 5-річною 3В (96–100%). У 2/3 хворих із розміром лімфатичних вузлів  $> 1$  см або з віддаленими метастазами при встановленні первинного діагнозу 3В знижувалася до 60% (E. Bertani et al., 2018). Результати іншого дослідження, у якому були проаналізовані дані 11 329 пацієнтів з НЕП за 1988–2012 рр., свідчать про вищу ефективність локального висічення пухлини порівняно з резекцією (особливо на стадіях T3/T4). Варто відзначити, що лише у 4,2% пацієнтів з цієї вибірки були уражені лімфатичні вузли, 1,3% мали віддалені метастази (Y.J. McConnell et al., 2016).

Ці дані стали підставою для формування гіпотези, що локальна резекція може бути ефективним альтернативним методом лікування у пацієнтів з НЕП прямої кишки розміром  $> 10$  мм, а біологічні характеристики пухлини та різний потенціал злоякісності можуть мати значення при виборі тактики лікування. Однак сьогодні недостатньо даних великих проспективних рандомізованих досліджень, які підтверджували б цю теорію, а також недостатньо доказів на користь локальної резекції у пацієнтів з карциномою прямої кишки високого ризику. Проте результати майбутніх досліджень можуть допомогти хірургам приймати клінічні рішення й уникати радикальної резекції прямої кишки у пацієнтів з НЕП, зберігаючи хорошу якість їх життя.

У нашому багатоцентровому ретроспективному дослідженні оцінювали онкологічні результати (3В, виживаність без хвороби – ВБХ) у пацієнтів з НЕП прямої кишки I–III стадії залежно від об'єму резекції. Вивчали також вплив потенційних прогностичних факторів на 3В і ВБХ. Були проаналізовані дані пацієнтів з НЕП прямої кишки протягом 2006–2017 рр. Учасники дослідження були розподілені на дві групи: до 1-ї увійшли хворі з НЕП, яким виконували трансанальну мініінвазивну операцію (Transanal Minimally Invasive Surgery, TAMIS), до 2-ї – з НЕП, яким проводили радикальну операцію. Однофакторний аналіз показав, що на ВБХ впливає об'єм операції, розмір пухлини, ступінь диференціації та інвазія, однак у ході мультифакторного аналізу виявлено, що на ВБХ в обох групах статистично значущий вплив мала лише

інвазія пухлини. Зіставні дані були отримані щодо 3В: за результатами мультифакторного аналізу лише інвазія впливала на 3В хворих. Подальший аналіз виявив сильний кореляційний зв'язок між інвазією (що асоціюється з гіршим прогнозом щодо ВБХ і 3В) та розміром первинної пухлини, ступенем мітотичної активності й станом лімфатичних вузлів (N-статусом). При оцінюванні первинної кінцевої точки (порівняння 3В і ВБХ у групах TAMIS та радикальної резекції) зафіксовано значну перевагу TAMIS через 1, 3 та 5 років спостереження. Так, 5-річна ВБХ у 1-й та 2-й групах становила 94,4 та 68,0% відповідно, 5-річна 3В – 100 та 84,6% відповідно. Оскільки інвазія є незалежним прогностичним фактором, ми оцінили її вплив на 1-, 3- та 5-річну виживаність хворих. Було виявлено, що при слизовій і підслизовій інвазії пухлини ВБХ та 3В значно вищі порівняно з НЕП з глибшою інвазією.

Обмеження цього дослідження – невелика кількість випадків НЕП і гетерогенність характеристик учасників. Результати цього дослідження дають підстави вважати, що при виборі тактики хірургічного втручання більше значення має глибина інвазії пухлини, а не її розмір. Оцінити ступінь інвазії первинної пухлини дозволяють спеціальні методи дослідження – магнітно-резонансна томографія й ультразвукове дослідження.

У разі нерезектабельної НЕП та/або наявності карциноідного синдрому (КС) необхідно розглянути можливість медикаментозного лікування, а саме – аналогів соматостатину (АСС) пролонгованої дії ланреотиду або октреотиду. У дослідженні GETNE-TRASGU, учасники якого отримували у 1-й лінії терапії АСС (ланреотид або октреотид), вища виживаність без прогресування (ВБП) зафіксована у пацієнтів групи ланреотиду, ніж октреотиду (медіана ВБП 30,1 та 28,0 міс відповідно; P. Jimenez-Fonseca et al., 2021). У дослідженні ELECT лікування ланреотидом сприяло хорошему контролю симптомів КС у хворих на функціонуючі НЕП, знижувало потребу у застосуванні АСС короткої дії і забезпечувало сприятливий профіль користі/ризиків (A. Vinik et al., 2014).

Отже, у пацієнтів із резектабельними НЕП прямої кишки при виборі виду хірургічного втручання необхідно звертати увагу не лише на розмір пухлини, а й на глибину інвазії. При нерезектабельних НЕП G1–2 1-ша лінія терапії представлена АСС, зокрема ланреотидом, який характеризується хорошою переносимістю, високою ефективністю та дозволяє контролювати симптоми КС. У разі НЕП G3 використовують протокол лікування аденокарциноми прямої кишки.

\*\*\*

Для обговорення проблеми гастроентеропанкреатичних НЕП 14 грудня відбувся круглий стіл експертів, у рамках якого висвітлювалися сучасні стратегії і власний досвід спікерів щодо лікування таких хворих.



**Доцент кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова** розповіла про основні підходи до лікування НЕП органів ШКТ.

– За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (2010), яка ґрунтується на мітотичній активності та ступені проліферації, виділяють високодиференційовані НЕП (G1; мітотичний індекс – MI –  $< 2$ ; індекс проліферації Ki-67  $\leq 2$ ), помірно диференційовані (G2; MI 2–20; індекс проліферації Ki-67 3–20) та низькодиференційовані НЕП (G3; MI  $> 20$ ; індекс проліферації Ki-67  $> 20$ ). У науковій літературі пухлини G1 та G2 також називають добре диференційованими НЕП. НЕП можуть синтезувати один або кілька пептидів: нейронспецифічна енолаза, серотонін, 5-гідрокситриптофан, синаптофізин, хромограніни А та С, інсулін, вазоактивні інтестинальні пептиди, гормон росту, меланоцитостимулюючий гормон, гастрин, панкреатичний поліпептид, кальцитонін, рилізінг-гормони, тахікініни, нейропептиди, адренорикотропний гормон. Надлишковий синтез того чи іншого пептиду супроводжується специфічними клінічними синдромами.

НЕП розподіляють на нефункціонуючі (безсимптомні) карциноїдні пухлини та функціонуючі, специфічним клінічним проявом яких є КС, що супроводжується ураженням усіх органів і систем. КС може бути типовим (розвивається у 95% випадків та є наслідком гіперсекреції серотоніну, тахікінінів, калікреїну, простагландинів) та атипичним (5% випадків, виникає на тлі гіперсекреції 5-гідрокситриптофану, гістаміну). Атипичний КС властивий для НЕП шлунка та дванадцятипалої кишки і характеризується появою припливів, головним болем, сльозотечею, бронхоспазмом. Припливи – це епізоди короткочасного почервоніння обличчя, шії, верхньої частини тіла до соскових ліній. При цьому пацієнти скаржаться на відчуття жару, сльозотечу, пітливість, свербіж. Шкіра набуває пурпурово-фіолетового відтінку, в зоні еритеми з'являються телеангіктазії.

Близько третини хворих із НЕП і КС помирають від серцевої недостатності, яка розвивається на тлі фіброеластозу ендокарда. Зазвичай уражаються тристулковий клапан і клапан легеневої артерії, наслідком чого є формування недостатності тристулкового клапана чи вторинної правошлункової недостатності. Ще одним загрозливим для життя станом є карциноїдний криз. Він розвивається спонтанно або може проковуватися різними факторами – стресом, застосуванням анестезії чи виконанням біопсії. Загострення симптомів зумовлене викидом великої кількості біологічно активних речовин.

Стратегія лікування НЕП включає два напрями: ерадикацію первинної пухлини та боротьбу з КС. При виборі терапії необхідно враховувати тип НЕП, TNM-стадію та ступінь диференціації пухлини, функціональну активність НЕП, ступінь метастатичного ураження печінки, загальний стан хворого, доступність різних терапевтичних методів. Для лікування пацієнтів з НЕП необхідний мультидисциплінарний підхід із залученням різних спеціалістів: хірурга, хімотерапевта, променевого терапевта, ендоскопіста, рентгенолога, фахівців лабораторної діагностики, патоморфологів.

Основним методом лікування НЕП є хірургічне видалення пухлини. Однак цей метод ефективний менше ніж у 30% випадків, і у 75% осіб протягом 15 років виникає рецидив хвороби. Тому разом з хірургічним методом або при нерезектабельності пухлини можна застосовувати біотерапію (синтетичні АСС, інтерферон (ІФН) альфа, пегільований ІФН), хімотерапію у монорежимі (стрептозоцин, доксорубіцин, 5-фторурацил – 5-ФУ, дактиноміцин, етопозид, цисплатин) або поліхімотерапію (стрептозоцин + 5-ФУ + доксорубіцин; цисплатин + етопозид), таргетну терапію (інгібітори mTOR – еверолімус або інгібітори тирозинкінази – сунітиніб), симптоматичну терапію (E.T. Janson et al., 2010).

Ключову роль у лікуванні метастатичних форм НЕП відіграють синтетичні АСС. Більшість НЕП експресують рецептори соматостатину (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5, найчастіше – SSTR2), активація яких лежить в основі пригнічення секреції гормонів.

Серед синтетичних АСС у клінічній практиці широко застосовують октреотид і ланреотид. Високі дози синтетичних АСС справляють виражений антипроліферативний ефект (зниження проліферації, індукція апоптозу у пухлині, пригнічення ангіогенезу, циркулюючих факторів росту у мікрооточенні пухлини, імуномодулюючий ефект) незалежно від функціонального статусу пухлини. Октреотид (20–30 мг внутрішньом'язово 1 р/міс) використовують для лікування пацієнтів із симптомами функціонуючих НЕП підшлункової залози та ШКТ. Показанням до застосування ланреотиду (120 мг підшкірно 1 р/міс) є місцево-поширені або метастатичні гастроентеропанкреатичні НЕП 1 та 2 ступеня диференціації (індекс Ki-67  $< 10\%$ ).

У рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні PROMID вивчали ефективність октреотиду ЛАР у пацієнтів із вперше виявленими високодиференційованими НЕП. Було встановлено значне подовження ВБП на тлі лікування АСС порівняно з плацебо (14,3 та 6,0 міс відповідно). Найбільш сприятливий ефект – стабілізація хвороби – був відмічений у 66,7% хворих групи октреотиду ЛАР та 37,2% групи плацебо через 6 міс лікування (A. Rinke et al., 2009).

У міжнародному рандомізованому клінічному дослідженні CLARINET оцінювали ефективність синтетичного АСС ланреотиду 120 мг (Соматулін Аутожел) порівняно з плацебо у пацієнтів з ентопанкреатичними нефункціонуючими НЕП (ступінь диференціації G1 та G2). Згідно з результатами дослідження, ланреотид значно подовжує ВБП порівняно з плацебо (медіана ВБП не досягнута та 18,0 міс відповідно; відношення ризиків – ВР – прогресування чи смерті 0,47). Доведена антипроліферативна дія ланреотиду у пацієнтів із невеликим і значним ураженням печінки та із прогресуванням хвороби (M.E. Carlin et al., 2014).

Побічними ефектами АСС можуть бути холелітаз (при тривалому застосуванні), брадикардія, нудота, спастичний біль у животі, діарея, запор, блювання, гіпоглікемія, гострий гепатит чи панкреатит (розвиваються одразу після введення

Продовження на стор. 22.



# Стратегії лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами органів травлення

Продовження. Початок на стор. 21.

першої дози АСС і можуть зникнути самостійно після кількох тижнів лікування). Терапію АСС через побічні ефекти припиняють у 2,0-2,5% пацієнтів.

ІФН застосовують при високодиференційованих НЕП. Ефективність ІФН зів'язана з такою АСС, проте ефект з боку симптомів може проявлятися пізніше. Стандартного режиму дозування ІФН немає, потрібний індивідуальний підбір дози. Слід зазначити, що лікування ІФН частіше супроводжується появою побічних ефектів порівняно з АСС. Водночас у клінічних дослідженнях комбінована терапія ІФН та АСС не показала переваг порівняно з монотерапією АСС.

НЕП характеризуються невисокою чутливістю до хіміотерапії, що зумовлено низькою мітотичною активністю та високим рівнем експресії гена множинної медикаментозної резистентності (*MDR-1*) та антиапоптозного гена (*BCL-2*). При НЕП застосовують вузький спектр хіміотерапевтичних агентів. Хіміотерапія ефективна у пацієнтів з низькодиференційованими НЕП і має призначатися у 1-й лінії.

У пацієнтів із метастатичними НЕП, яким неможливо виконати хірургічне видалення пухлини та які мали прогресування хвороби на тлі медикаментозного лікування, можна призначити пелтидорцепторну радіонуклідну терапію (ПРРТ). При ПРРТ вводять АСС з радіоактивним ізотопом. Обов'язковою умовою проведення ПРРТ є позитивний рецепторний статус пухлини за даними скінтиграфії з міченим октреотидом.

Ефективними у лікуванні НЕП є таргетні препарати. У дослідженнях RADIANT-2 та -3 використання еверолімусу сприяло значному подовженню ВБП у пацієнтів із поширеними прогресуючими НЕП ШКТ і легені (у комбінації з октреотидом ЛАР), а також поширеними прогресуючими НЕП підшлункової залози (М.Е. Pavel et al., 2011; J.C. Yao et al., 2011). У дослідженні RADIANT-4 застосування еверолімусу в осіб із НЕП легені та ШКТ супроводжувалося зниженням ризику смерті або прогресування хвороби на 52% порівняно з плацебо (ВР 0,48; J.C. Yao et al., 2015). Застосування сунітинібу у пацієнтів з добре диференційованими (G1/G2) НЕП підшлункової залози асоційоване зі значним подовженням тривалості ВБП порівняно з плацебо (11,4 та 5,5 міс відповідно; E. Raymond et al., 2011).

У 2016 р. на конгресі Європейського товариства нейроендокринних пухлин (ENETS) були анонсовані консенсусні рекомендації щодо лікування НЕП та опубліковані мінімальні консенсусні висновки щодо можливих терапевтичних опцій у таких пацієнтів (М. Pavel et al., 2016):

- АСС (октреотид і ланреотид) є ефективними препаратами для контролю КС;
- з антипроліферативною метою АСС можуть бути використані у пацієнтів зі стабілізацією чи прогресуванням захворювання або з невідомим первинним вогнищем;
- АСС рекомендовані у 1-й лінії терапії для пацієнтів з НЕП, які походять із середньої кишки, підшлункової залози (Ki-67 <10%): рекомендації щодо ланреотиду при НЕП підшлункової залози мають вищий рівень доказовості;

- еверолімус і сунітиніб можна застосовувати як антипроліферативну терапію при прогресуючих НЕП після АСС чи поліхіміотерапії;
- таргетні препарати можна розглядати як 1-шу лінію терапії при неможливості використання АСС чи поліхіміотерапії;
- еверолімус можна застосовувати у 3-й лінії при неефективності ПРРТ;
- при нефункціонуючих НЕП не рекомендується призначати таргетні препарати з АСС;
- не рекомендується застосовувати сунітиніб при інших, окрім підшлункової залози, локалізаціях НЕП (виняток – клінічні дослідження);
- схеми на основі стрептозоцину є опцією для лікування НЕП підшлункової залози (G1/G2);
- схеми на основі стрептозоцину рекомендовані після АСС і таргетних препаратів у пацієнтів з великим пухлинним навантаженням з/без клінічних симптомів та/або інтенсивним прогресування хвороби протягом 6-12 міс;
- поліхіміотерапія на основі препаратів платини у 1-й лінії рекомендована при НЕП G3.

Таким чином, ефективність лікування НЕП залежить від застосування сучасних методів діагностики. Метою терапії НЕП є видалення первинної пухлини, сповільнення пухлинного процесу та пригнічення гормональної секреції. При високодиференційованих НЕП застосовують АСС, ІФН альфа, таргетні препарати.



У рамках круглого столу клінічний онколог, лікар-хіміотерапевт Медичного центру Mediland Анна Василівна Хмель представила цікавий клінічний випадок НЕП.

## Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 1981 р.н.

У 2016 р. з'явилися скарги на періодичну появу діареї, блювання, рясне потовиділення, втому, висип (більше на обличчі).

Березень 2016 р. – пацієнтка звернулася до гастроентеролога. Хвору було направлено на фіброгастродуоденоскопію та ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП).

За даними додаткових методів обстеження був встановлений діагноз хронічний панкреатит, стадія загострення; гастроентерофагальна рефлюксна хвороба. Призначено відповідне лікування, на фоні якого настало тимчасове покращення стану.

2016-2018 рр. – пацієнтка не зверталася за медичною допомогою. При появі симптомів займалася самолікуванням.

Вересень 2018 р. – різке погіршення стану. З'явилися задишка, виражена слабкість, різке зниження маси тіла, біль у грудному відділі хребта. Із цими симптомами самостійно звернулася до діагностичного кабінету для проведення УЗД ОЧП та органів малого таза (ОМТ). Виявлено новоутворення тіла підшлункової залози,

множинні новоутворення печінки. Пацієнтка направлена на консультацію до онколога.

Результати комп'ютерної томографії (КТ; 07.10.2018) ОЧП та ОМТ з контрастуванням: КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3×1,2 см), вторинне ураження печінки, правої легені, лімфаденопатія заочеревинних лімфатичних вузлів.

Біопсія новоутворення не проводилася.

Діагноз був встановлений на основі КТ-візуалізації: рак тіла підшлункової залози (T2NxM1). Метастази в печінці, правій легені. Стадія IV. Клінічна група 2.

Листопад 2018 – лютий 2019 – проведено 3 курси поліхіміотерапії за схемою гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла внутрішньовенно (в/в) у 1-й, 8-й дні 21-денного курсу + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в у 1-й день. Курси поліхіміотерапії супроводжувалися вираженою інтоксикацією.

КТ ОЧП та ОМТ з контрастуванням (12.02.2019): КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (2,3×1,2 см), незначне збільшення розмірів вторинних вогнищ у печінці, метастази в правій легені. Лімфаденопатія заочеревинних лімфатичних вузлів. Поява підозрілого вогнища в тілі S2.

Лютий 2019 р. – стан хворої погіршився. Посилюлися задишка, висип, слабкість, збільшилася частота діареї. Рекомендована симптоматична терапія за місцем проживання.

26.02.2020 – консультація іншого фахівця. Було прийнято рішення провести біопсію новоутворення підшлункової залози.

Результати патогістологічного дослідження біоптату (06.03.2019): високодиференційована (G1) НЕП підшлункової залози, типовий карциноїд, Ki-67 – 1%.

Від діагностики ПЕТ-КТ GA-68 DOTATE пацієнтка відмовилася. Було прийнято рішення призначити Соматулін Аутожель (120 мг) без додаткового обстеження.

09.03.2019 – перше введення препарату. Через 8 днів стан хворої покращився.

23.03.2020 – хроматографін А – 5427 нг/мл.

24.03.2020 – за даними остеосцинтиграфії вторинного ураження кісток не виявлено.

Діагноз: нейроендокринна карцинома (типовий карциноїд) тіла підшлункової залози із вторинним ураженням печінки, правої легені T2cNxM1 G1. Стадія IV. Клінічна група 2.

Динаміка рівня хроматографіну А: 1221 нг/мл (20.06.2020); 530 нг/мл (21.09.2020); 420 нг/мл (23.03.2021); 395 нг/мл (20.09.2021).

Сьогодні пацієнтка отримує Соматулін Аутожель (120 мг у 21-й день). Останнє введення було у листопаді 2021 р.

КТ органів грудної клітки, ОЧП, ОМТ із контрастуванням (16.11.2021): КТ-ознаки неопластичного ураження тіла підшлункової залози (1,7×0,9 см), вторинне ураження печінки, правої легені. Незначна позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів новоутворення у підшлунковій залозі та вторинних вогнищ у печінці. Розміри новоутворення у правій легені стабільні.

На сьогодні симптоматика стабілізувалася: висип на шкірі відсутній, маса тіла стабілізувалася, діарея виникає рідко.

Отже, симптоми НЕП не є специфічними, що може призвести до значної затримки встановлення правильного діагнозу, а значить, і відтермінування лікування. Тому важливо ретельно обстежувати пацієнтів з підозрою на злоякісне новоутворення, використовувати візуалізаційні методи діагностики та патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу.

Підготувала Ілона Цюпа

## КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ

### О.В. Пономарьова

– Основними проблемами, пов'язаними з веденням хворих на НЕП ШКТ в Україні, є відсутність деяких сучасних методів діагностики та неповне забезпечення пацієнтів необхідними лікарськими засобами. Водночас останніми роками в нашій країні почали виявляти більше таких хворих, що пов'язано з покращенням гістологічної діагностики, настороженістю хірургів щодо цієї патології.

У сучасних українських реаліях ми бачимо широке і часто необгрунтоване застосування хіміотерапії. Натомість специфічні методи лікування, зокрема синтетичні АСС, які чинять кращий вплив на перебіг НЕП ШКТ, призначаються досить рідко. Ключовою причиною такої ситуації є те, що АСС не закуповуються за кошти державного бюджету, і кількість хворих, які можуть самостійно оплатити лікування АСС, невелика. Обмеженням є доступ і до таргетних препаратів. Слід зазначити, що лікування пацієнтів з НЕП відповідно до сучасних стандартів забезпечує дуже сприятливий прогноз порівняно з іншими онкологічними хворобами, тому необхідно покращувати доступ українських пацієнтів до новітніх методів лікування.

### А.В. Хмель

– НЕП – це дуже рідкісні захворювання, які часто виявляють уже на запущених стадіях,

коли наявні метастази у печінці та кістках. Однією з причин такої ситуації є недостатня онконастороженість сімейних лікарів. Симптоми НЕП дуже різноманітні, і зазвичай лікарі первинної ланки медичної допомоги призначають симптоматичну терапію. Це дозволяє тимчасово покращити стан хворих, тому до вузьких фахівців вони звертаються на пізніх стадіях.

На ранній стадії хвороби основним методом лікування є хірургічне видалення пухлини. Воно є фінансово доступним, після видалення пухлини подальше медикаментозне лікування не потрібне. За таких обставин прогноз для пацієнтів дуже сприятливий. На занедбаній стадії медикаментозне лікування дороге та не покривається коштами державного бюджету. Новітні методи терапії, зокрема застосування таргетних препаратів та АСС, забезпечують тривалу виживаність хворих (до кількох десятиліть) та хорошу якість життя. Однак через «фінансову токсичність» лікарі часто призначають менш ефективні та токсичні схеми хіміотерапії, які погіршують загальний стан хворого. Для вирішення цих проблем необхідно в Національний перелік основних лікарських засобів включити сучасні препарати, створити спеціалізований центр НЕП, підвищувати обізнаність про НЕП сімейних лікарів та онкологів у різних регіонах України.

### М.Г. Зубарев

– У зв'язку з тим, що НЕП належать до рідкісних захворювань, наявна низка труднощів у їх виявленні та лікуванні. По-перше, в Україні немає єдиного спеціалізованого центру для пацієнтів із цією патологією. Поки створення центру НЕП лише планується. По-друге, онкологи, хірурги й інші спеціалісти дуже рідко стикаються з НЕП. Відповідно, через брак досвіду не завжди вдається встановити правильний діагноз. Крім того, діагноз нейроендокринна пухлина встановлюється на підставі результатів імуногістохімічного дослідження (лише морфологічного дослідження для верифікації НЕП недостатньо), виконати яке можна лише в деяких медичних закладах. Як результат – відсутність правильного діагнозу тягне за собою неправильне лікування.

По-третє, на сьогодні в Україні не проводиться одне з ключових досліджень НЕП – ПЕТ-КТ з радіонуклідом <sup>68</sup>Ga та не застосовується радіонуклідна терапія міченими АСС (лютецієм) при поширених НЕП. Вирішення цих трьох проблем дозволить істотно покращити рівень діагностики та лікування НЕП.

У різних країнах Європи є спеціалізовані центри, які займаються веденням пацієнтів з НЕП. Крім того, діагностика та лікування у таких закладах доступні для жителів сусідніх європейських країн. Для пацієнтів з НЕП з України значно складніше потрапити

до таких центрів, особливо в період пандемії COVID-19.

Говорити про компетентність українських лікарів щодо НЕП складно, адже у нас відсутній спеціалізований центр. Лікарям первинної ланки достатньо своєчасно запідозрити пухлинне утворення та направити пацієнта в онкоцентр для додаткового обстеження. Тобто сімейним лікарям достатньо мати загальні знання про НЕП. Далі уже онкологам важливо запідозрити НЕП та направити хворого до референтного центру.

Ще однією цікавою темою для обговорення є різниця діагностичних і лікувальних можливостей у Києві (у Національному інституті раку) й інших регіонах України. У Національному інституті раку є октреоскан, що має значно більше значення у діагностиці НЕП, ніж звичайні комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, та дозволяє оцінити поширеність пухлинного процесу, доступні унікальні для України методи радіонуклідної терапії, працюють фахівці із досвідом лікування НЕП. Водночас доступність сучасного медикаментозного лікування поширених форм НЕП є обмеженою, адже новітні препарати не закуповуються за кошти державного бюджету.

Таким чином, для надання якісної медичної допомоги пацієнтам з НЕП не вистачає трьох основних складових: спеціалізованого центру, доступності сучасних методів діагностики та забезпечення хворих інноваційним лікуванням.



# ТРИМАЙ У ШОРАХ ПРОГРЕСУВАННЯ

Соматулін Аутожель  
120 мг має показання для лікування  
гастроентеропанкреатичних нейроендокринних пухлин  
(ГЕП-НЕП) 1-го і 2-го ступеня (Ki-67 до 10 %) у дорослих  
пацієнтів із місцево-поширенимабо метастазуючим  
типом захворювання<sup>1</sup>



Соматулін Аутожель 120 мг,  
що застосовується як протипухлинна  
терапія 1-ї лінії, здатний **значно поліпшити  
перебіг захворювання<sup>2</sup>**

**ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ  
ЗАТВЕРДЖЕНИЙ\***

АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНУ ДЛЯ КОНТРОЛЮ  
НЕЙРОЕНДОКРИНИХ ПУХЛИН  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА СЕРЕДНЬОЇ КИШКИ

1. Соматулін Аутожель 120 мг. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

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

\* Значно покращує виживаність без прогресування захворювання в пацієнтів із метастатичними ентоеропанкреатичними нейроендокринними пухлинами.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг

**Склад:** діюча речовина: lanreotide; 1 попередньо наповнений шприц містить ланреотид (у вигляді ланреотиду ацетату) 60 мг, або 90 мг, або 120 мг; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій пролонгованого вивільнення. Для глибокого підшкірного введення. **Фармакотерапевтична група.** Гормони, що уповільнюють ріст. **Код АТХ** N01C B03. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування клінічних симптомів карциноїдних пухлин. Лікування нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або підшлункової залози (GEP-NETS) 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцевопоширених або метастатичних пухлинах. **Протипоказання.** Гіперчутливість до соматостатину або споріднених пептидів, а також до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування GEP-NETS 1-го ступеня диференціювання та підмножини пухлин 2-го ступеня диференціювання (індекс Ki-67 до 10%) походженням з середньої кишки, підшлункової залози або з невідомим походженням, при виключенні походження з ділянок задньої кишки, у дорослих пацієнтів при нерезектабельних місцево-поширених або метастатичних пухлинах. Рекомендована доза становить одну ін'єкцію лікарського засобу Соматулін Аутожель 120 мг через кожні 28 днів. Лікування лікарським засобом Соматулін Аутожель слід продовжити стільки, скільки необхідно для контролю пухлини. **Побічні реакції.** Під час проведення клінічних досліджень було зафіксовано побічні реакції у пацієнтів, що хворіють на акромегалію та GEP-NETS. Побічні реакції подано відповідно до такої класифікації: дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). Найбільш частими побічними реакціями після лікування ланреотидом є порушення з боку шлунково-кишкового тракту (найчастіше діарея, біль у животі, зазвичай легкі або помірні та тимчасового характеру), жовчнокам'яна хвороба (найчастіше безсимптомна) та реакції в місці введення (біль, вузлики, затвердіння). Профіль побічних реакцій аналогічний для всіх показань. **Термін придатності** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від +2 до +8 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Для негайного використання після відкриття пакетика. **Упаковка.** По 1 попередньо наповненому шприцу для одноразового використання місткістю 0,5 мл з автоматичною захисною системою, 1 голкою (1,2x20 мм) в захисному пластиковому ковпачку у багатовартовому пакетіку в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ІПСЕН ФАРМА БІОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH).

Представництво «Іпсен Фарма»Україна, 01004, м. Київ,  
вул.Дегтярівська, 27Т; тел./факс: +38 (044) 502-65-29; [www.ipсен.ua](http://www.ipсен.ua)  
Реєстраційне посвідчення № UA/13432/01/01

SOM-UA-000276

 **IPSEN**  
Innovation for patient care



**Соматулін Аутожель**  
ланреотид