



МОЛНЭО

Современный взгляд на лекарственную терапию НЭО

Горбунова Вера Андреевна

д.м.н., профессор, зав. отделением
химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина, президент
«МОЛНЭО»



5 октября 2018

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

Гетерогенная группа новообразований, представляющих определенные клинические трудности

Опухоли развиваются из **энтерохромаффинных клеток**, разбросанных в различных органах и тканях¹

НЭО включают гетерогенную группу новообразований, которые могут быть функционально или симптоматически активными (**функционирующими**) или **нефункционирующими**^{2,3}

–Гастро-энтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП НЭО)³

–Опухоли из клеток островков поджелудочной железы²

–Феохромоцитома/параганглиома^{2,3}

–Типичный карциноид бронхо-легочной системы

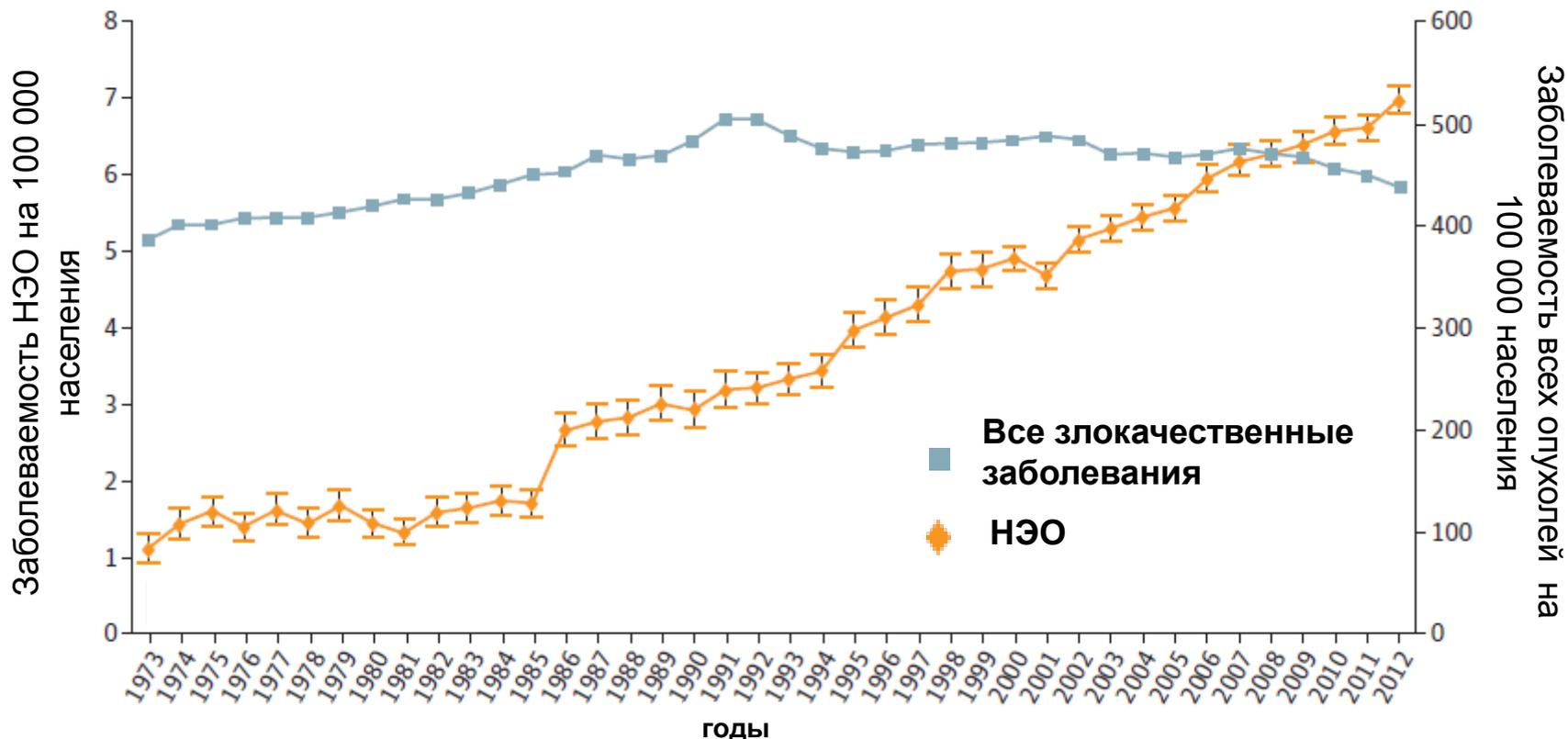
–Атипичный карциноид бронхо-легочной системы

–Мелкоклеточный рак легкого^{2,3}

–Карцинома из клеток меркеля^{2,3}



Общая заболеваемость НЭО растет быстрее, чем заболеваемость всеми новообразованиями



- Заболеваемость НЭО увеличилась в 6,4 раз за последние 40 лет
- Отчасти это обусловлено улучшением диагностики НЭО

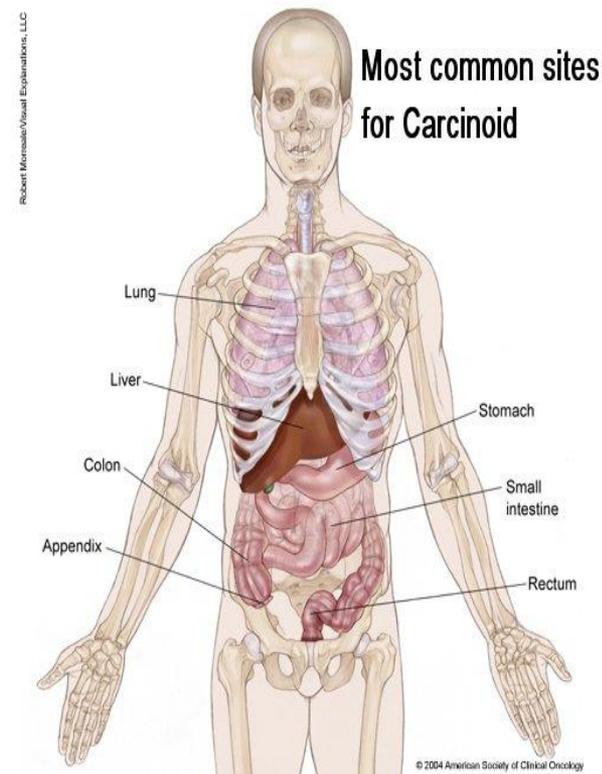
Нейроэндокринные опухоли могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки ¹ :

- **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*

в сумме 88,3%

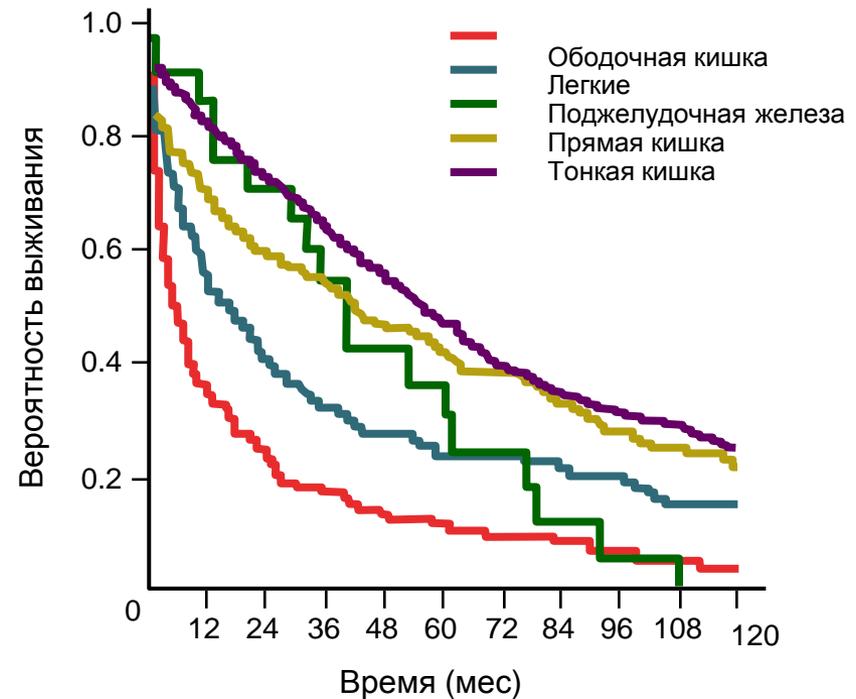


Корреляция между локализацией первичной опухоли и выживаемостью

Известные прогностические факторы :

- Локализация первичной опухоли
- Распространенность болезни
- Стадия процесса
- Степень дифференцировки/
Пролиферативный индекс (ПИ)
- Степень злокачественности (grade)
- Возраст больного
- Общее состояние

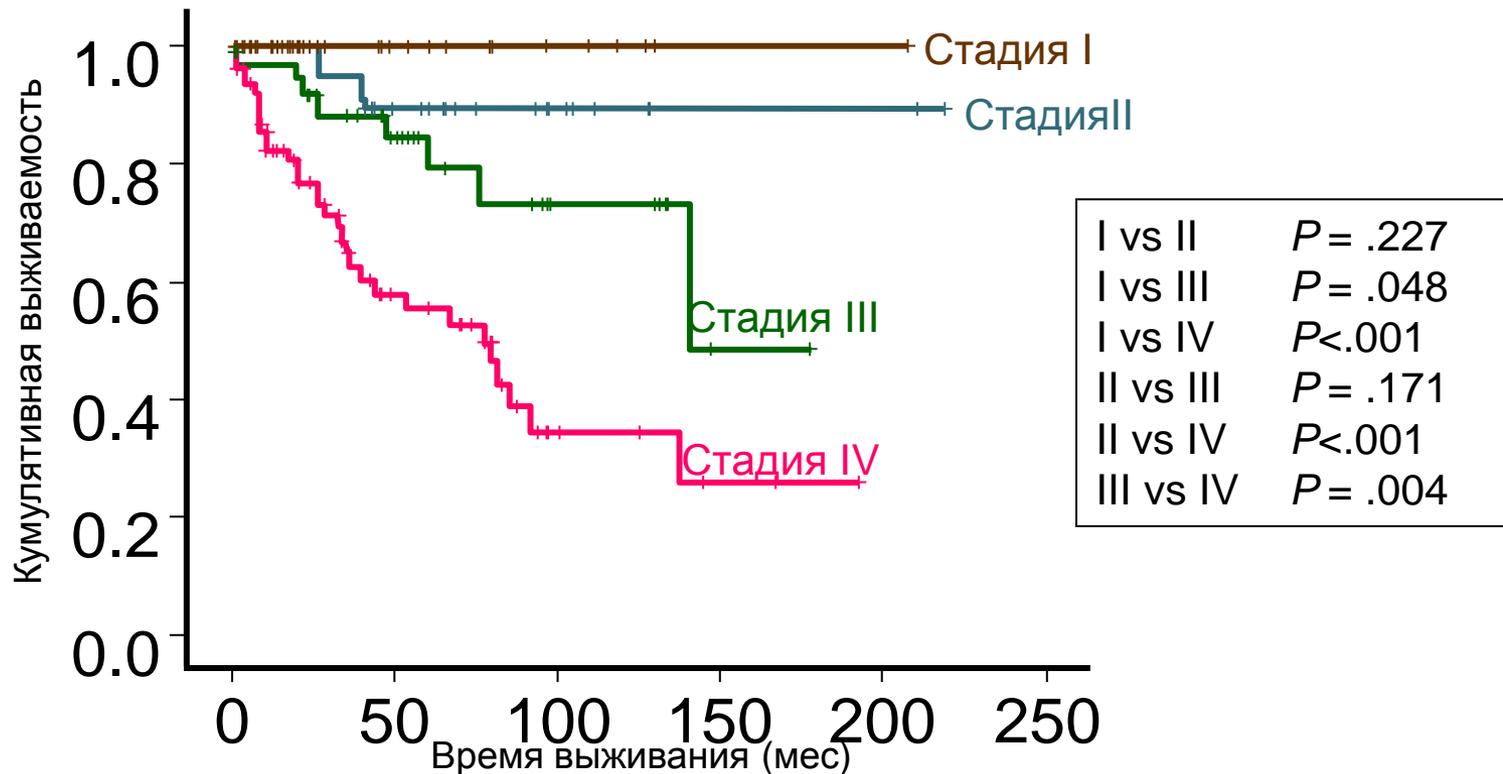
Отдаленные метастазы



65% больных с метастатическими НЭО погибнут в течение 5 лет

Корреляция между стадией опухолевого процесса и кумулятивной выживаемостью

(стадирование по системе TNM, ENETS)

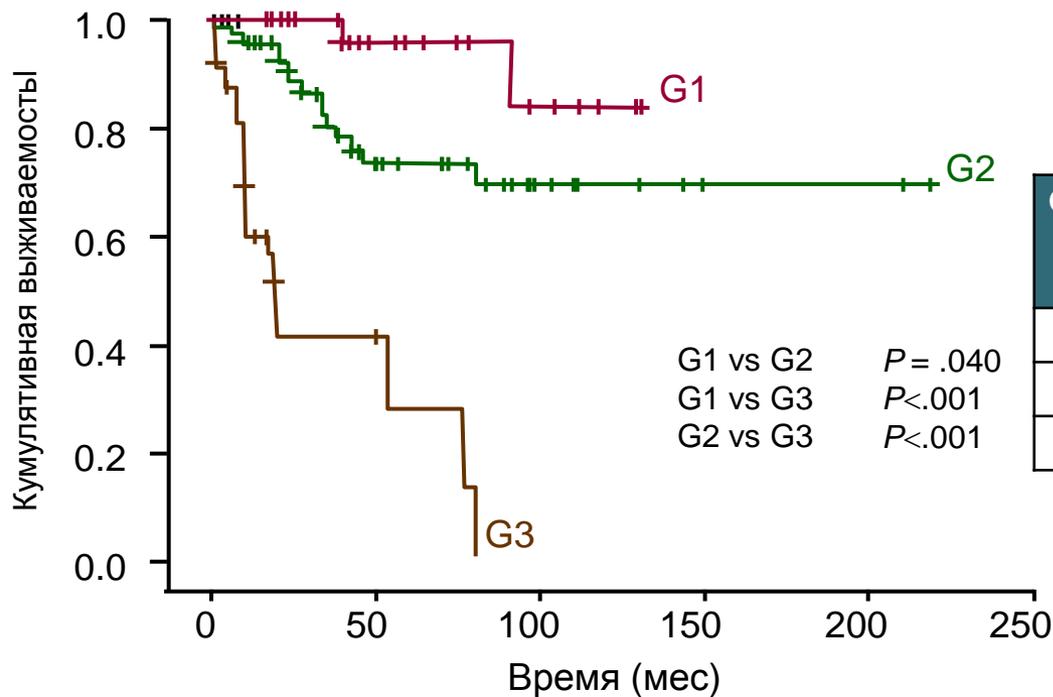


Патоморфология НЭО – основа выбора терапии

- Широкий спектр от высокодифференцированных до низкодифференцированных опухолей
- Микроскопически «органоидный тип строения и характерная ядерная морфология»
- Клетки имеют четкие ИГХ признаки нейроэндокринной дифференцировки (экспрессия хромогранина А, синаптофизина)
- Терминология, критерии классификации, частота встречаемости варьируют от анатомического расположения
- Общие подходы к биологии, стадированию, стандартам лечения

Корреляция между Grade и кумулятивной выживаемостью

(разработана ENETS для определения Grade)



Grade ¹	Число МИТОЗОВ (10 РПЗ) ²	Ki-67 Индекс (%) ³
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

¹ Определение грейда, разработано ENETS

² 10 РПЗ (репрезентативные поля зрения при большом увеличении) = 2 mm², с просмотром не менее 40 полей зрения (40x кратное увеличение) в зонах наибольшей митотической активности.

³ MIB1 антитела; % от 2,000 опухолевых клеток в зонах наибольшего окрашивания ядрышек

Неспецифические симптомы НЭО часто приводят к запоздалой диагностике

Обращение в первичное звено

- Неопределенные абдоминальные симптомы
- Могут трактоваться как синдром раздраженного кишечника
- Больные могут направляться на консультацию к другим специалистам если симптомы сохраняются

Направляются ко множеству специалистов

- Состояние ухудшается или проводятся консультации по другим причинам
- Диагноз остается неясным

Осматриваются гастроэнтерологом или др специалистами

- Назначается КТ
- Обнаруживаются метастазы в печени или первичную опухоль
- Может быть случайной находкой

Хирург, патолог производят биопсию и резекцию

- Биопсия позволяет поставить диагноз НЭО
- Больной направляется к онкологу
- Лечение зависит от стадии, гистологии и симптомов

Мультидисциплинарный подход к НЭО

Диагностика
Молекулярная, биохимическая, ИГХ,
радиоизотопная

МОРФОЛОГ

Генетик

**Диагностика
и лечение
НЭО**

Эндокринолог

Рентгенолог

Гастроэнтеролог

Радиолог

Химиотерапевт

Хирург

Терапевтические возможности при лечении больных с распространенными НЭО

Лекарственная терапия

- Аналоги соматостатина
- Интерферон-α
- Таргетные препараты: эверолимус (Афинитор), сунитиниб (Сутент)
- Химиотерапия

Оперативное лечение

- Циторедуктивные вмешательства
- Радиочастотная абляция
- ТАХЭ: трансартериальная химиоэмболизация.

Радионуклидная терапия

- PRRT/ радионуклидная терапия с аналогами соматостатина

Медикаментозная терапия НЭО ЖКТ и ПЖ

Аналоги соматостатина

PROMID: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сандостатина-ЛАР

Больные:

- Высокодифференцированные НЭО средней кишки
 - Не получавшие лечения
 - Местно нерезектабельные или метастатические
- N = 85

РАНДОМИЗАЦИЯ

1:1

Сандостатин- ЛАР
30 мг в/м / 28 дней

Плацебо
в/м / 28 дней

Лечение продолжалось до констатации прогрессирования по данным КТ или МРТ либо до наступления смерти

Основной изучаемый показатель:

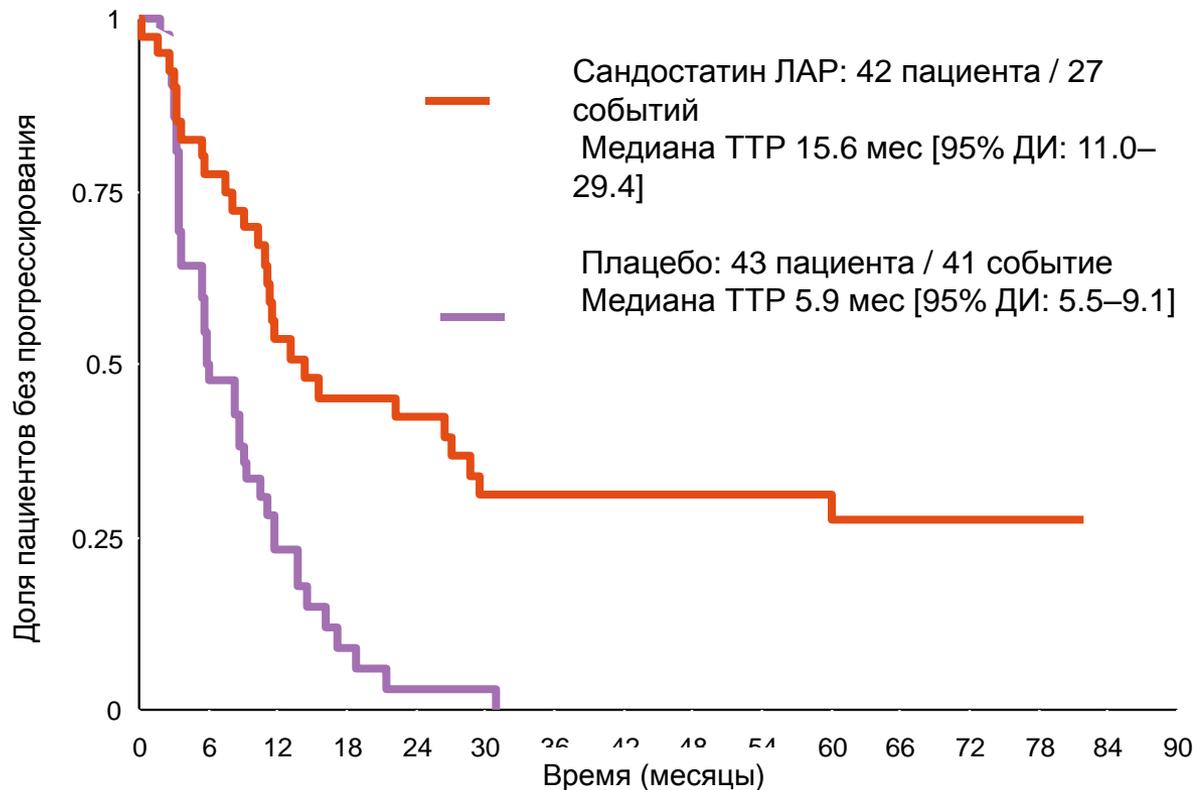
- Среднее время до прогрессирования

Вторичные изучаемые показатели

- Частота объективного ответа
- Контроль симптомов
- Общая выживаемость

Сандостатин ЛАР (Октреотид-депо) в дозе 30 мг, по сравнению с плацебо, значительно увеличил время до прогрессирования (ТТР)

Риск прогрессирования опухоли снизился на 67 %
OR=0.33; 95% ДИ: 0.19–0.55; P=0.000017



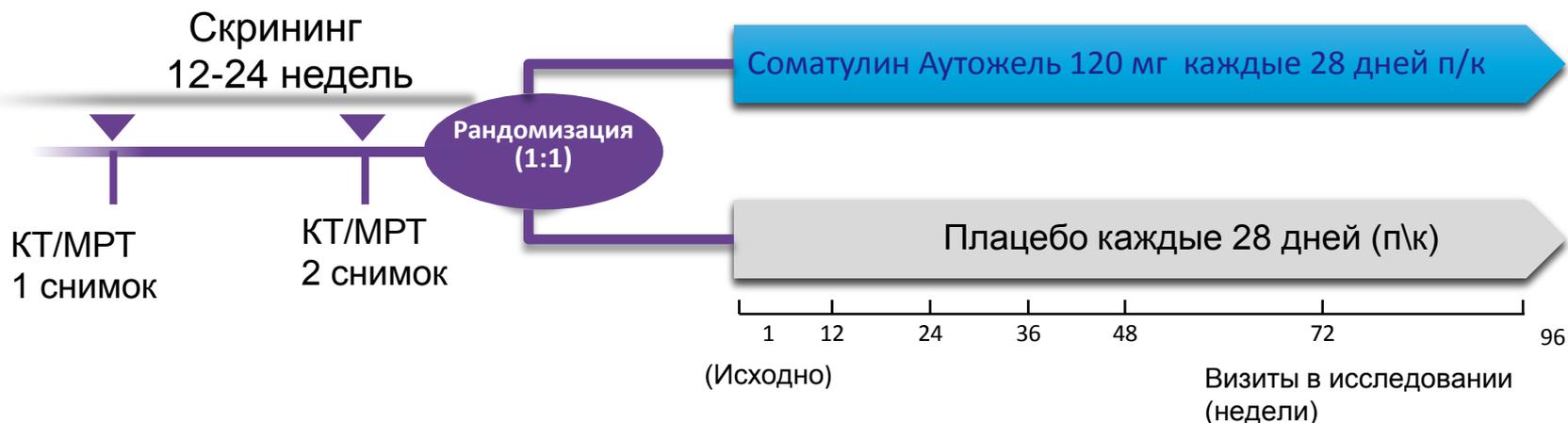
CLARINET, базовое исследование фазы III при НЭО поджелудочной железы и ЖКТ

Цель

Сравнить влияние препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг по сравнению с плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО

Дизайн

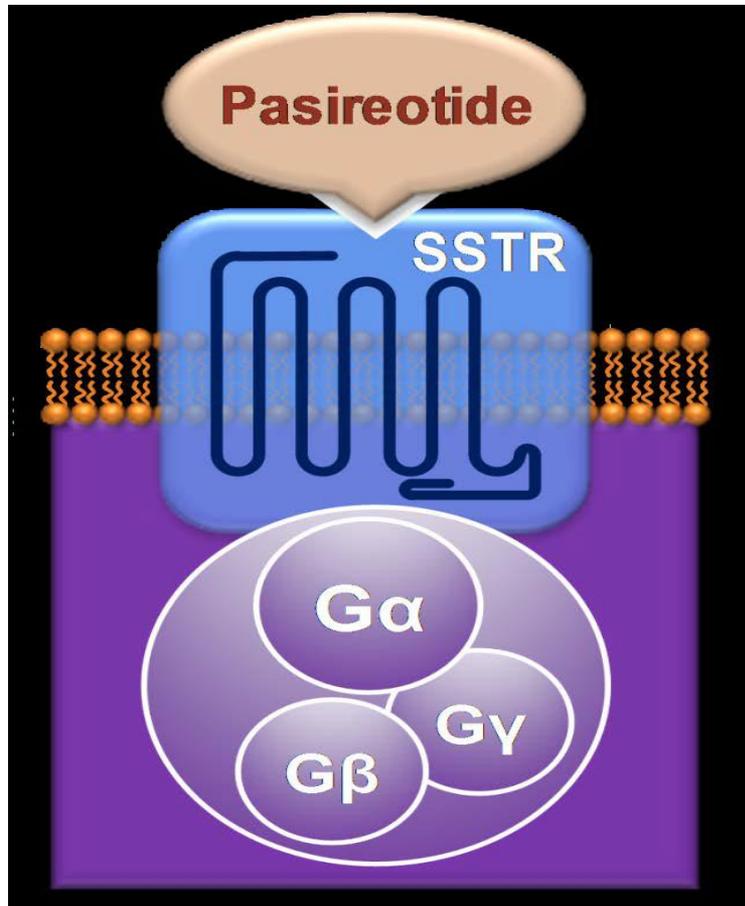
Международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III



Финальный анализ CLARINET OLE показал достоверное увеличение медианы ВБП при применении ланреотида Аутожель® по сравнению с первичным анализом: **38,5 мес¹**



2-е поколение аналогов соматостатина



Пасиреотид: 08.10.2009
одобрен EMA и 14.12.2012
одобрен FDA при **болезни
Кушинга** (при невозможности
оперативного лечения)

Преимущества пасиреотида перед аналогами соматостатина 1 поколения

SOM230 (ПАСИРЕОТИД)

- Повышенное сродство к рецепторам соматостатина (SSTR1, SSTR2, SSTR3 И SSTR5)
 - В 30-40 большее сродство к рецепторам SSTR1 и SSTR5, чем у октреотида
- Более выраженное и длительное угнетение секреции СТГ и инсулиноподобного фактора роста -1.

Синдромы при НЭО

Синдромы при НЭО. Лечение

- **Синдром Кушинга** – 1-2% при ЛК лечение: кетоконазол; метирапон, этомидат или мифепристон

Кетоконазол по 600-800 мг в день;

Метирапон (метопирон) по 1г/день, разделить на 4 дозы с возрастанием до 4,5г/день

- **Эктопический ГТРГ** – секреторный синдром и акромегалия – аналоги соматостатина (ас)
- **Эктопический АКТГ-синдром** – аналоги соматостатина (АСС); при неэффективности – различные виды локорегиональной терапии (ТАХЭ, РЧА, паллиативные операции); АСС + интерферон, PRRT– у отдельных больных
- **Профилактика карциноидного криза:** у пациентов с функционирующими НЭО до инициирования любых процедур на печени требуется терапия АСС с целью предупреждения карциноидного криза

Карциноидный синдром-сочетание симптомов, вызванных гормонами, выделяемыми нейроэндокринными опухолями в кровотоке

Сердце

Истончение и стеноз легочного и трикуспидального клапанов, эндокардиальный фиброз

Кожа

Покраснение (приливы)

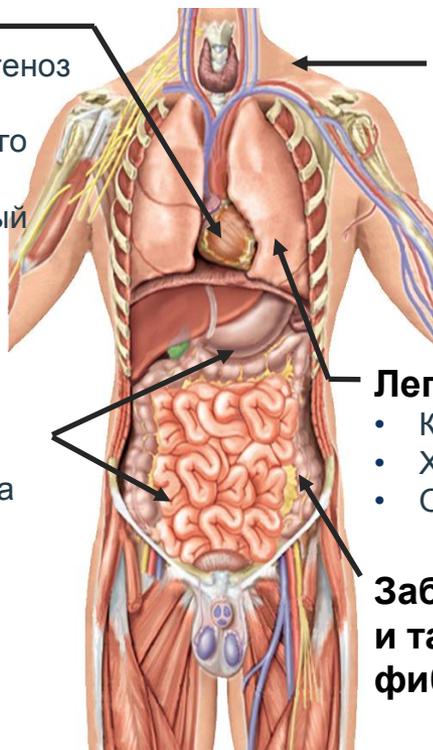
ЖКТ

- Диарея
- Колики
- Тошнота
- Рвота

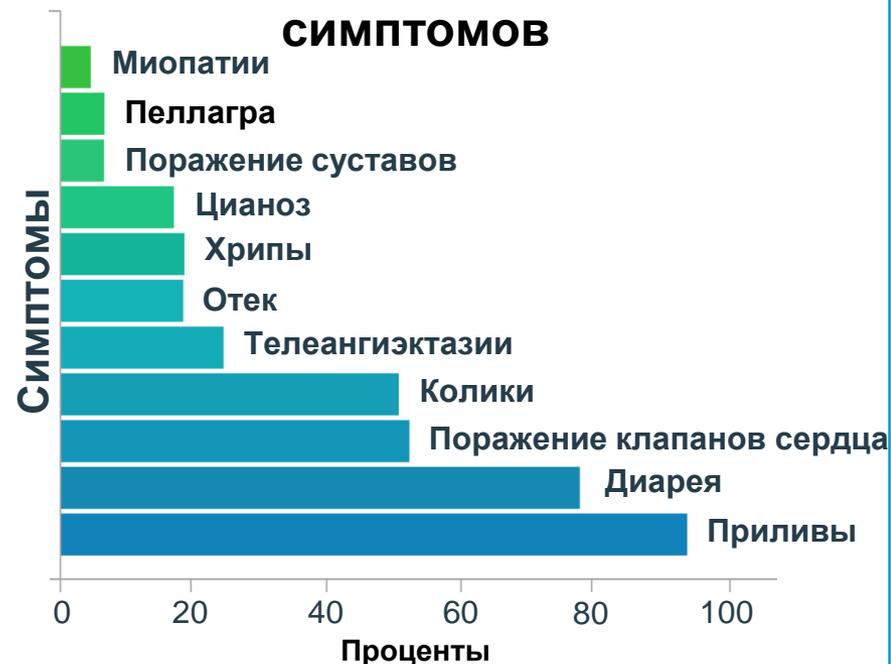
Легкие

- Кашель
- Хрипы
- Одышка

Забрюшинный и тазовый фиброз



Частота встречаемости СИМПТОМОВ



У 5% пациентов карциноидный синдром развивается без наличия метастазов в печени

АСС –основные системные препараты для лечения карциноидного синдрома и карциноидной болезни сердца



- Применение аналогов соматостатина снижает возникновение карциноидной болезни сердца на 20%
- Использование АСС приносит дополнительные преимущества пациентам за счет замедления или предотвращения прогрессирования КБС

Правильность выполнения инъекций влияет на выраженность карциноидного синдрома

115 пациентов,
149 инъекций

Октреотид в/м

НЕПРАВИЛЬНО

Выполнено
в/м

62%

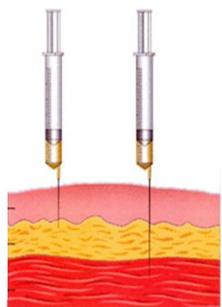
Выполнено
п/к

38%

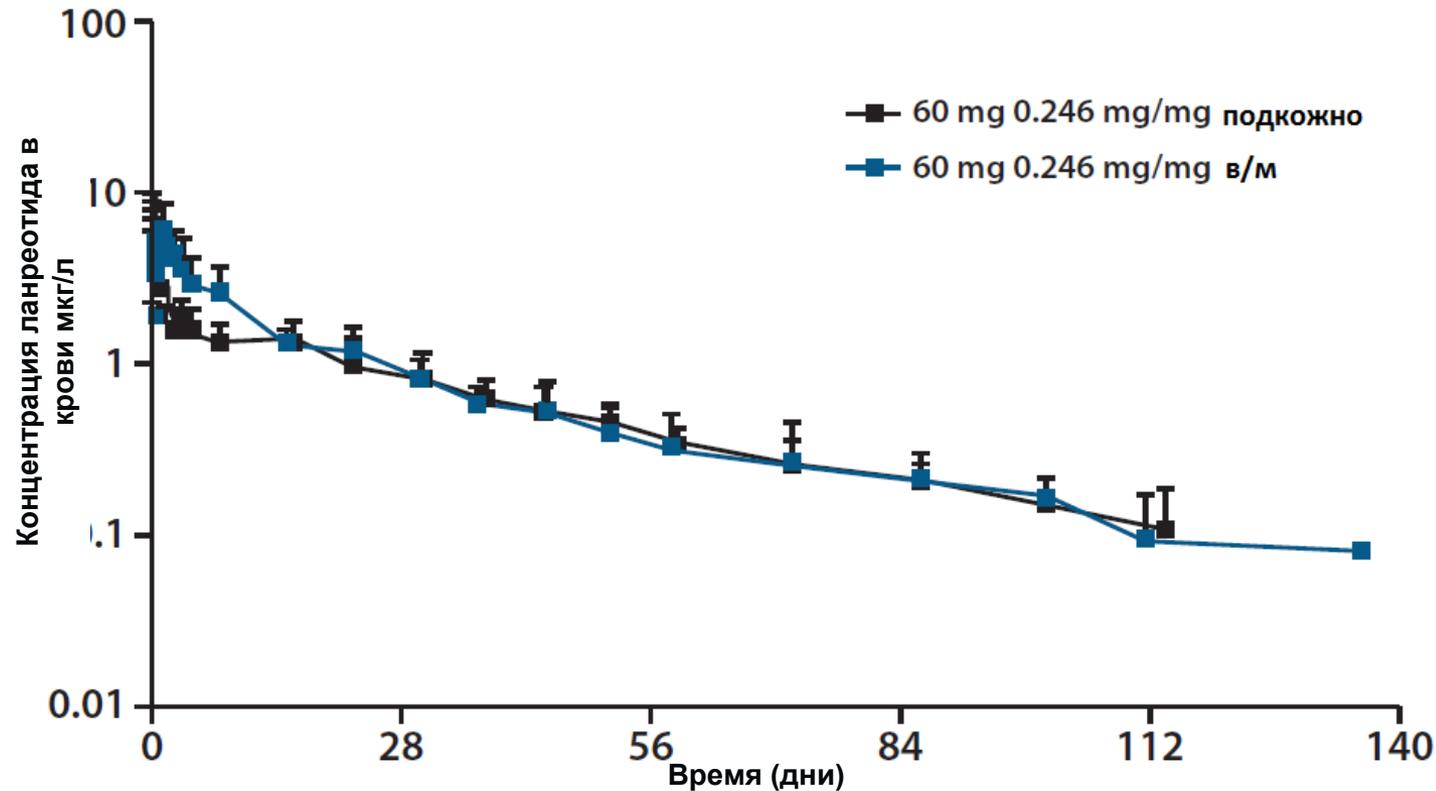
Количество
приливов

Количество
приливов

В 3 раза выше



Путь введения Ланреотида не влияет на фармакокинетику препарата



Базируясь на данных максимальной концентрации и периода полувыведения, внутримышечное и подкожное введение препарата не влияет на его фармакокинетические свойства.



Карциноидный синдром состояние после 3-х линий химиотерапии и отмены октреотида-депо по 20 мг



До лечения

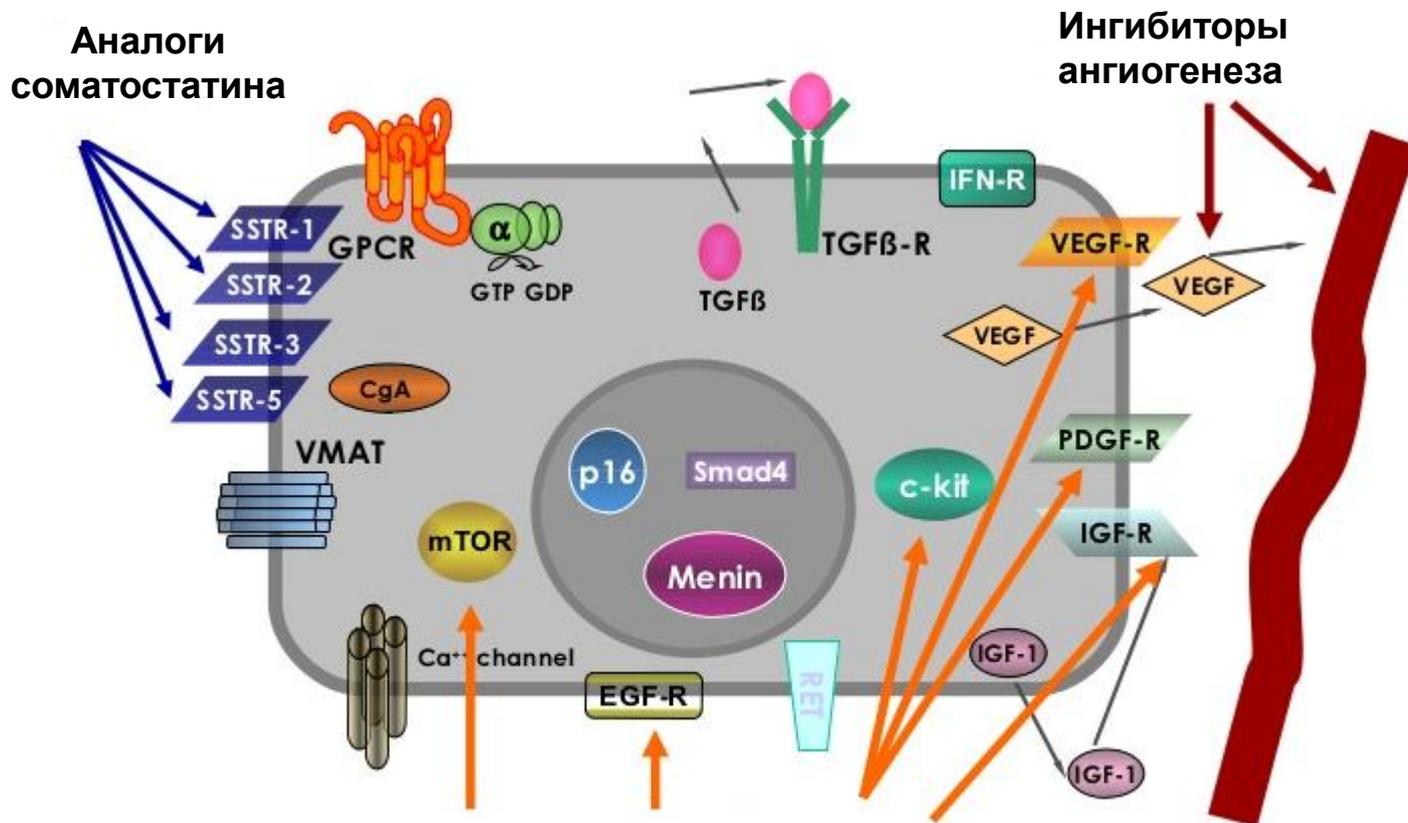


После 1 курса лечения
Аранозой + октреотидом-
депо 40мг

Таргетная терапия



Молекулярные мишени в нейроэндокринных опухолях



Ингибиторы mTOR и другие таргетные препараты

Дизайн исследования RADIANT-3: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы

Больные с распространенными прогрессирующими пНЭО, N=410

- Распространенные пНЭО низкой или умеренной степени злокачественности
- Прогрессирование в течение 12 месяцев, подтвержденное лучевыми методами диагностики
- Допускается предшествующая противоопухолевая терапия
- Функциональный статус по ВОЗ ≤ 3

Стратификация по:

- Статусу ВОЗ
- Предшествующей химиотерапии

РАНДОМИЗАЦИЯ

1:1

Эверолимус 10 мг/день
Наилучшее поддерживающее лечение*
n = 207

Допускается переход в случае прогрессирования

Лечение до прогрессирования

Плацебо +
Наилучшее поддерживающее лечение
n = 203

Мультифазную КТ или МРТ выполняют каждые 12 недель

Основной оцениваемый показатель:

- Беспрогрессивная выживаемость
- Статистический порог $\leq .025$

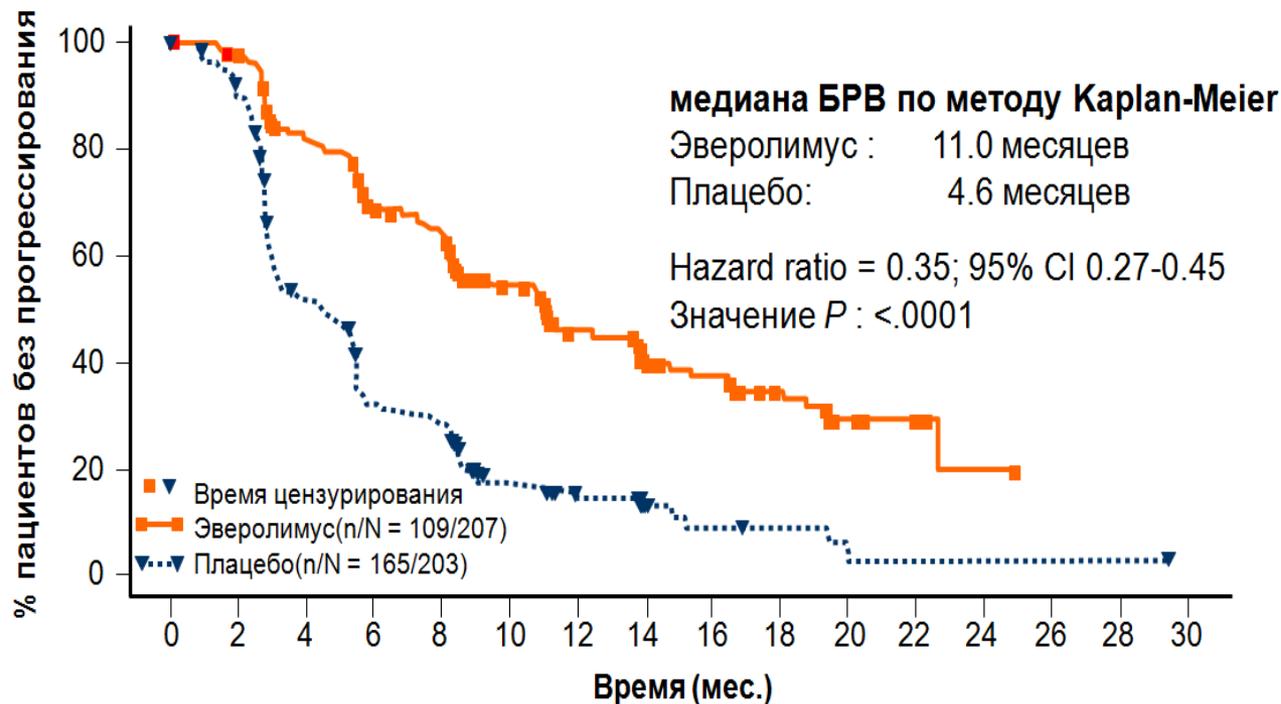
Вторичные оцениваемые показатели:

- Общая выживаемость
- Общая частота ответа
- Биомаркеры
- Безопасность
- Фармакокинетика

Рандомизация: август 2007- май 2009

* Одновременное назначение аналогов соматостатина разрешено

Выживаемость без прогрессирования



148 больных из группы плацебо перешли в группу эверолимуса с момента прогрессирования

P value obtained from stratified 1-sided log-rank test
Hazard ratio is obtained from stratified unadjusted Cox model

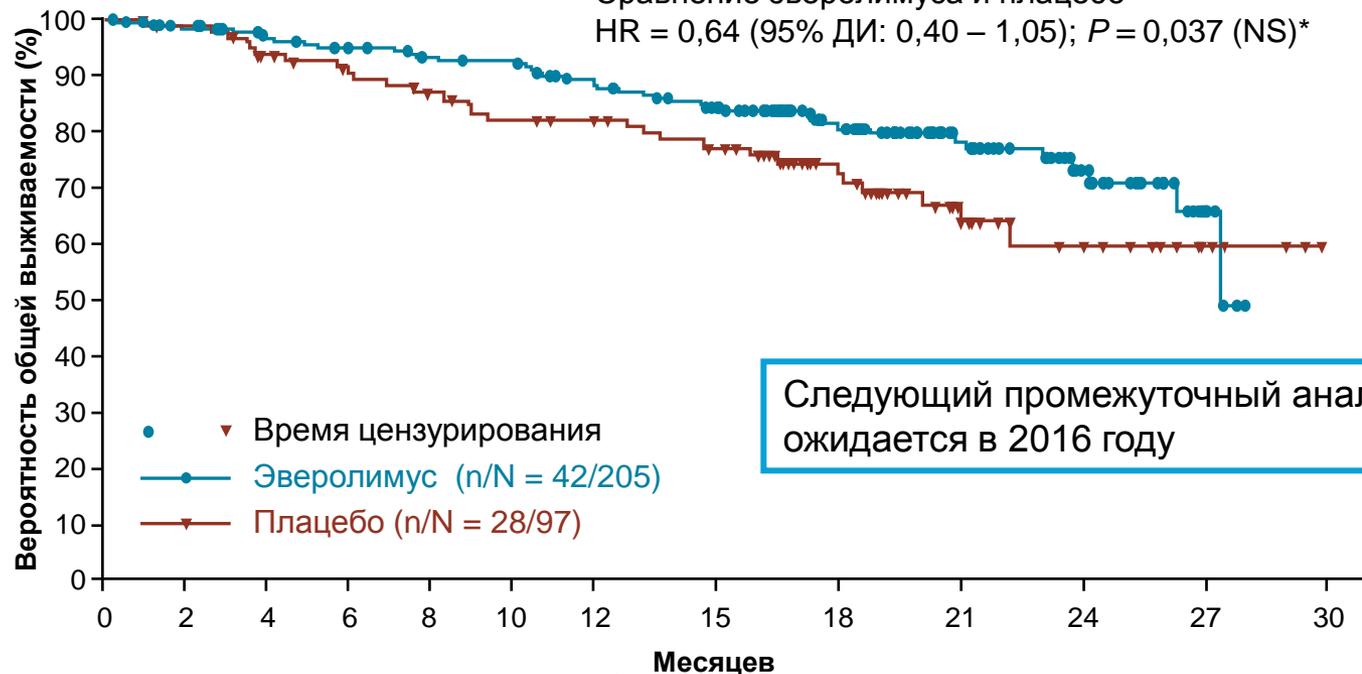


Промежуточный анализ общей выживаемости

Результаты первого промежуточного анализа, проведенного после накопления 37% ожидаемой информации, были в пользу эверолимуса

Сравнение эверолимуса и плацебо

HR = 0,64 (95% ДИ: 0,40 – 1,05); $P = 0,037$ (NS)*



Количество пациентов с сохраняющимся риском события

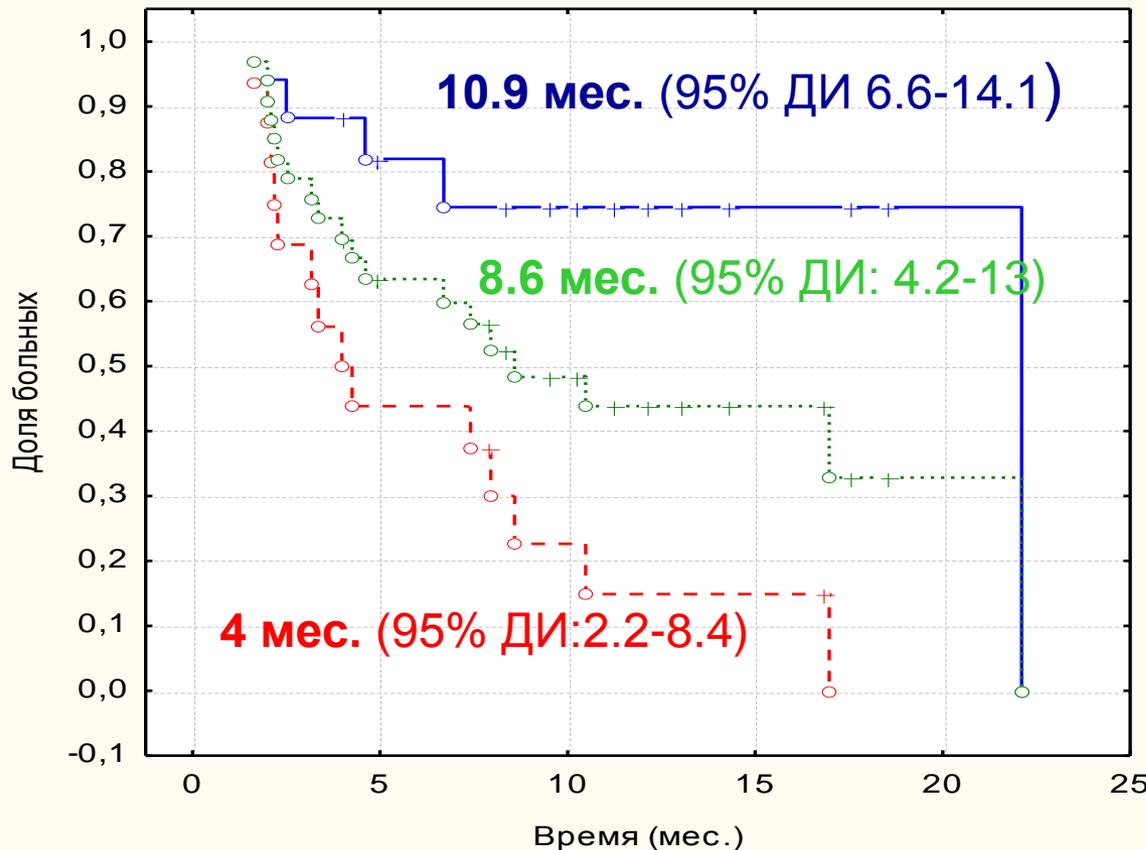
Эверолимус	205	195	184	179	172	170	158	143	100	59	31	5	0
Плацебо	97	94	86	80	75	70	67	61	42	21	13	5	0

* Пороговый уровень P для определения значимости = 0,0002.

Значение P получено по результатам одностороннего логранкового теста с стратификацией. Отношение рисков получено на основании модели Cox со стратификацией. NS = не достоверно (not significant).

Опыт лечения эверолимусом отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Зависимость эффекта от линии лечения

Выживаемость без прогрессирования



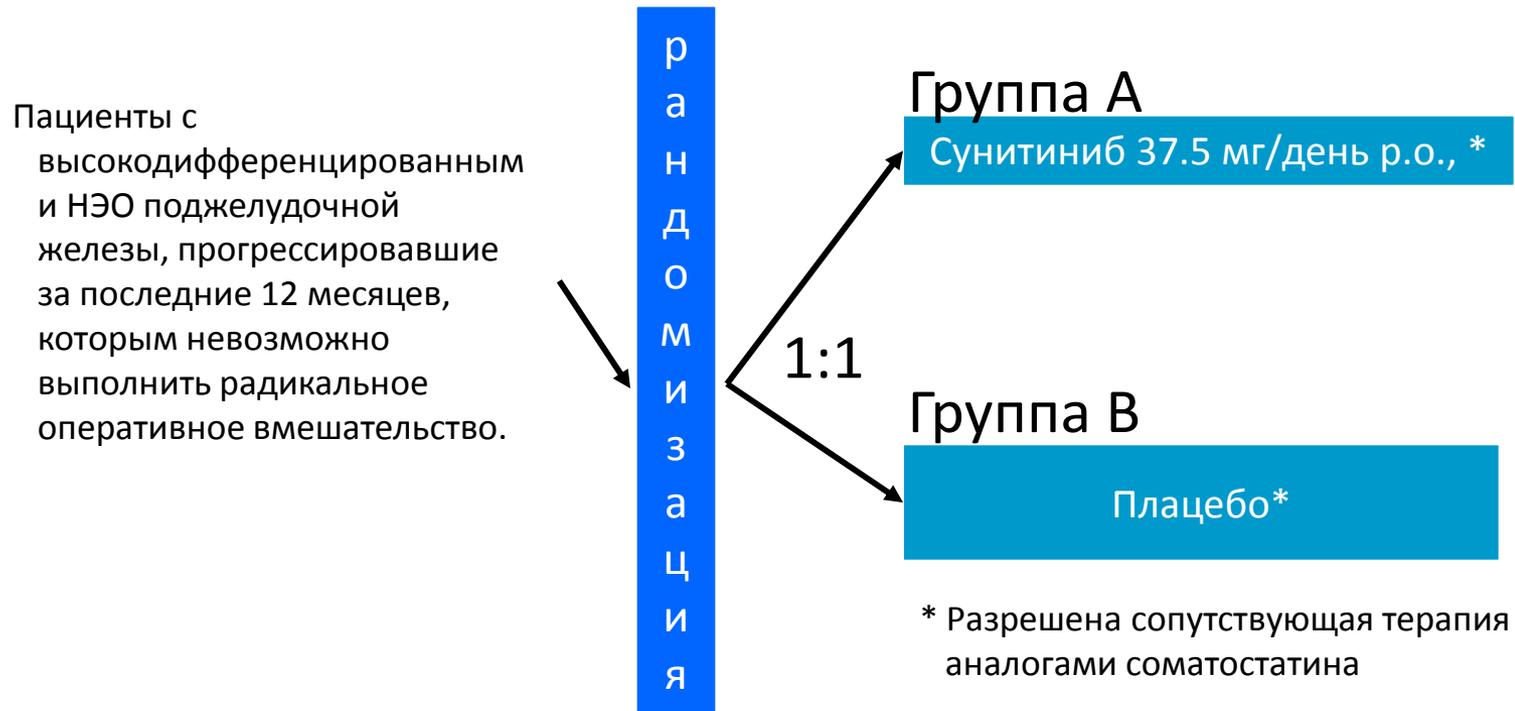
33 больных НЭО
G1/G2 получали
эверолимус +
октреотид до
прогрессирования
или
непереносимой
токсичности
ОЭ – 3%
Стаб. – 76%
ВБП – 8,6 мес.
Максимальная
длительность
лечения 28мес.

$p=0.001$

— 1-2 линии терапии
- - - 3 и более линии
терапии
..... ВБП (общая)

Рандомизированное исследование сунитиниба при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы.

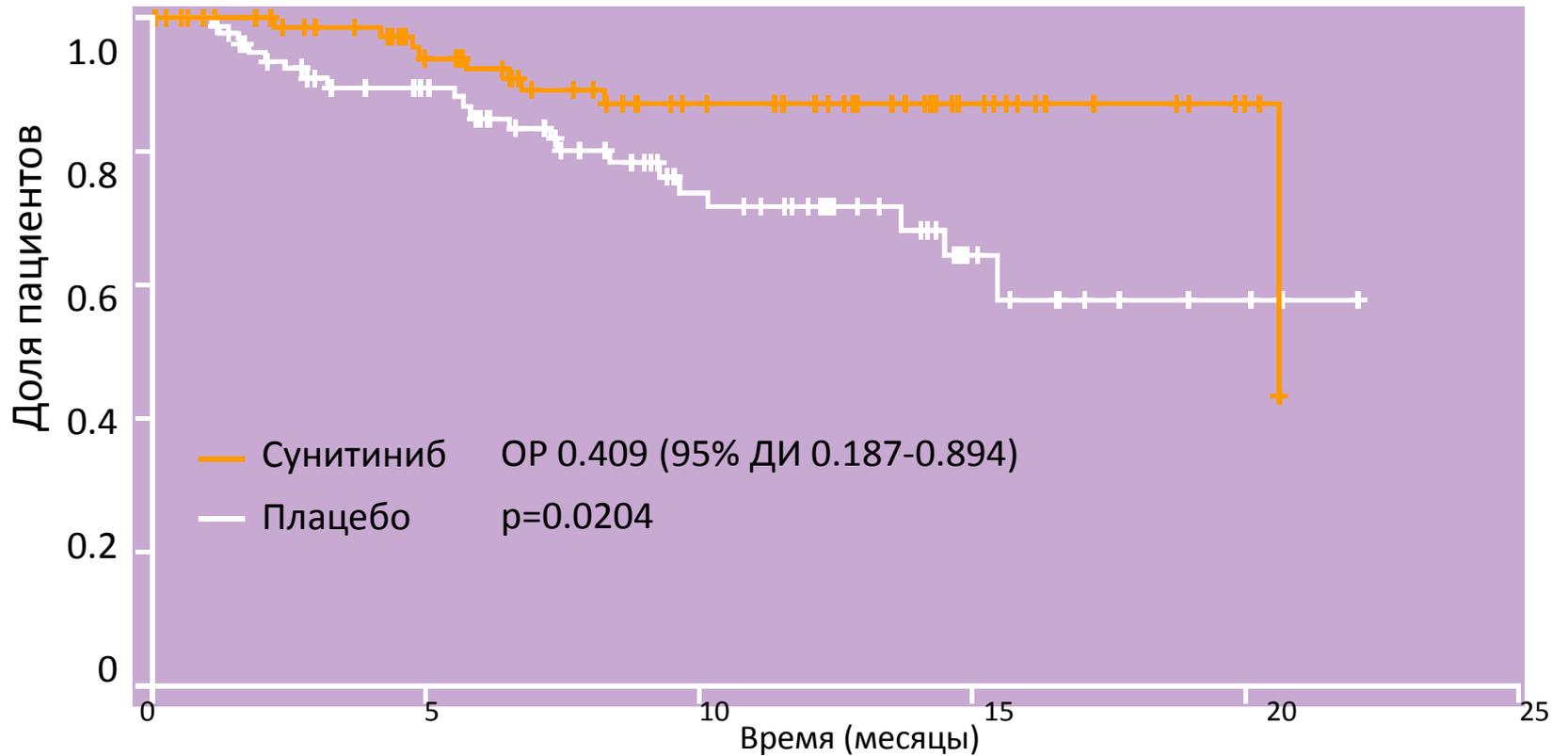
Двойное слепое плацебо контролируемое исследование III фазы



Основной оцениваемый параметр: Выживаемость без прогрессирования(БРВ)

Другие оцениваемые параметры: ОВ, непосредственная эффективность, длительность ответа, время до эффекта, безопасность

Общая выживаемость



№ пациентов с риском прогрессирования

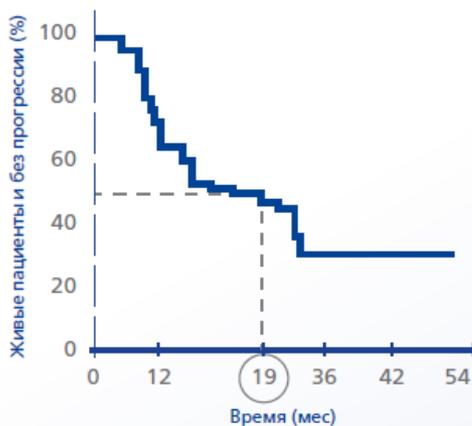
Сунитиниб	86	60	38	16	3	0
Плацебо	85	61	33	12	3	0

На декабрь 2009

Результаты исследований с применением ланреотида, эверолимуса и сунитиниба согласуются между собой по эффективности у пациентов с прогрессирующими НЭО ПЖ

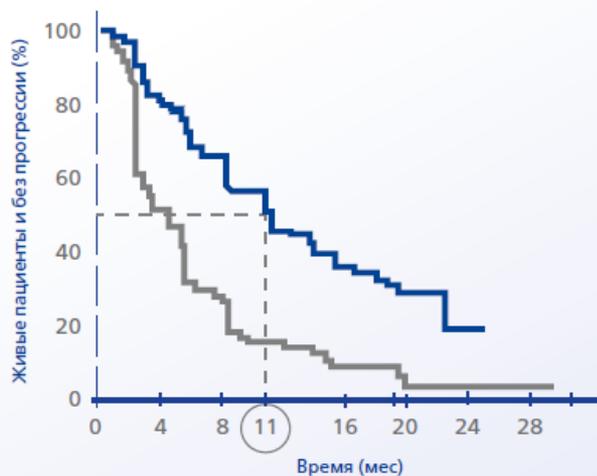
ФИНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ CLARINET OLE (КЛАРИНЕТ ОЛЕ):

Время, прошедшее от первого прогрессирования до повторного – 19 мес***



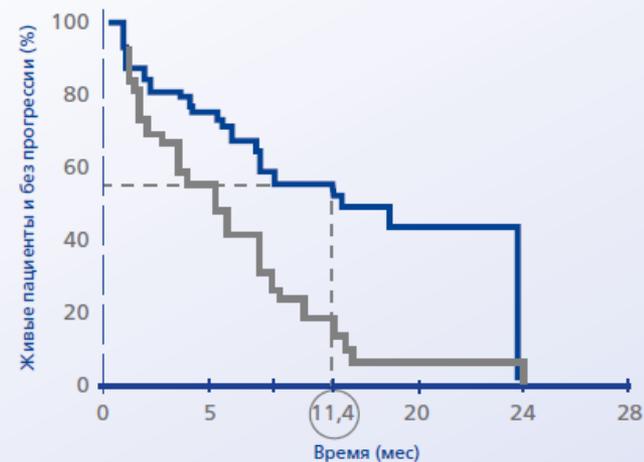
ИССЛЕДОВАНИЕ RADIANT (РАДИАНТ-3):

Медиана выживаемости без прогрессирования – 11,0 мес**



ИССЛЕДОВАНИЕ СУНИТИНИБ МАЛАТ В ЛЕЧЕНИИ НЭО ПЖ:

Медиана выживаемости без прогрессирования – 11,4 мес*



* E. Raymond, L. Dahan et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors N Engl J Med Vol. 364, N 6, Feb 2011

** J. C. Yao, M.H.Shah et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors N Engl J Med 2011; 364:514-23

*** Cwikla J. et al. Ann Oncol. 2017;28<Suppl S1>: Abstract 451 P.

II фазы исследования бевацизумаба при диссеминированных НЭО ЖКТ

Режим	Тип опухоли	n	ОЭ (%)	ВБП (мес.)	Автор
Бевацизумаб + капецитабин	Желудок, тонкая, толстая кишка G1-G2	49	18,4	23,4	Mitry 2012
Бев + ФУ + Стр	Поджелудочная железа G1-G2	34	56	23,7	Ducrex 2012

Бевацизумаб при НЭО

Режим	Вариант	ОЭ	ВБП	ОВ	Автор
Темодал + бевацизумаб II фаза	НЭО ПЖ	33%	14,3 мес.	41,7 мес.	Chan J.F. 2012
	Карциноид	0%	7,3 мес.	18,8 мес.	
	Карциноид + НЭО ПЖ	15%	11 мес.	33,3 мес.	
Октреотид + ПЕГИФН vs Октреотид + Бевацизумаб	Карциноиды	Ст. 68%	16,6 мес.	н/д	Yao J.C. 2015
		18% + Ст 77%	15,4 мес.		

Химиотерапия НЭО



Химиотерапия НЭО

- Стрептозоцин **одобрен при НЭО поджелудочной железы***, однако неэффективен при НЭО ЖКТ
- Схемы лечения на основе стрептозоцина являются общепринятыми, однако эффективность терапии не подкреплена современными работами¹⁻⁵
- Эффективность темозоламида показана в сериях небольших ретроспективных исследований⁶

*одобрена в США и небольшом числе других стран

¹Moertel, et al. *N Engl J Med*. 1980;303:1189-1194. ²Moertel, et al. *N Engl J Med*. 1992;326:519-523.

³Cheng, et al. *Cancer*. 1999;86:944-948. ⁴McCollum, et al. *J Clin Oncol* 2004;27(5):485-488. Kouvariaki et al. *JCO* 2004; 22:4762-4771. ⁶ Ekebald S. et al. 2007 *Clinical Cancer Research*.

Рандомизированные контролируемые исследования эффективности химиотерапии

Проведено большое число исследований, но немногие из них были рандомизированные и контролируемые

В ранних исследованиях по химиотерапии не использовали критерии RECIST и не оценивали выживаемость без прогрессирования (PFS)

Тип опухоли	Режим	n	Объективный ответ (%)	Общая выживаемость (мес)	Оценка ответа
НЭО поджелудочной железы ¹	STZ + DOX	36	69	26	Лучевыми методами диагностики
	STZ + 5-FU	33	45	18	
НЭО ЖКТ	STZ + 5-FU	80	22	16	Клиническое обследование
	DOX	81	21	12	

Алкилирующий противоопухолевый препарат: Темозоломид

В ретроспективном анализе монотерапии темозоламидом показана его эффективность в лечении **легочных и панкреатических НЭО**, однако эти **исследования не были контролируемы**¹

Отсутствие экспрессии метил-гуанин-метил-трансферазы представляется **ключевым механизмом эффективности темозоламида**

Исследование	Препарат	Ответ
Kulke; 2006 ²	Темозоламид + бевацизумаб	<ul style="list-style-type: none">• ПНЭО; RR 24%• ЖК НЭО; RR 0%• PFS; 8.6 мес
Kulke; 2007 ³ (ретроспективное)	Темозоламид + бевацизумаб или талидомид	<ul style="list-style-type: none">• ПНЭО; RR 31%• ЖК НЭО; RR 0%
Strosberg; 2011 ⁴ (ретроспективное)	Темозоламид + капецитабин	<ul style="list-style-type: none">• ПНЭО; PR 70% (RECIST)• PFS; 18 мес

Связь MGMT с ответом на ХТ на основе темозоломида

ИГХ статус MGMT в зависимости от типа опухоли

	N	MGMT-	MGMT+
НЭО ПЖ	37	19 (51%)	17 (49%)
Карциноид (40 бронх/20 тонкий кишечник)	60	0	60 (100%)

Ответ на лечение в зависимости от статуса MGMT

	N	Радиологический ответ (RECIST)	Медиана ВБП	Медиана ОБ
MGMT+	16	0/16 (0%)	9,25	14
MGMT-	5	4/5 (80%)	19	не достигнута

MGMT = O6-methylguanine-DNA-methyltransferase ВБП= выживаемость без прогрессирования ОБ = общая выживаемость

Kulke MH et al. Clin Can Res 2009; 15: 338-45

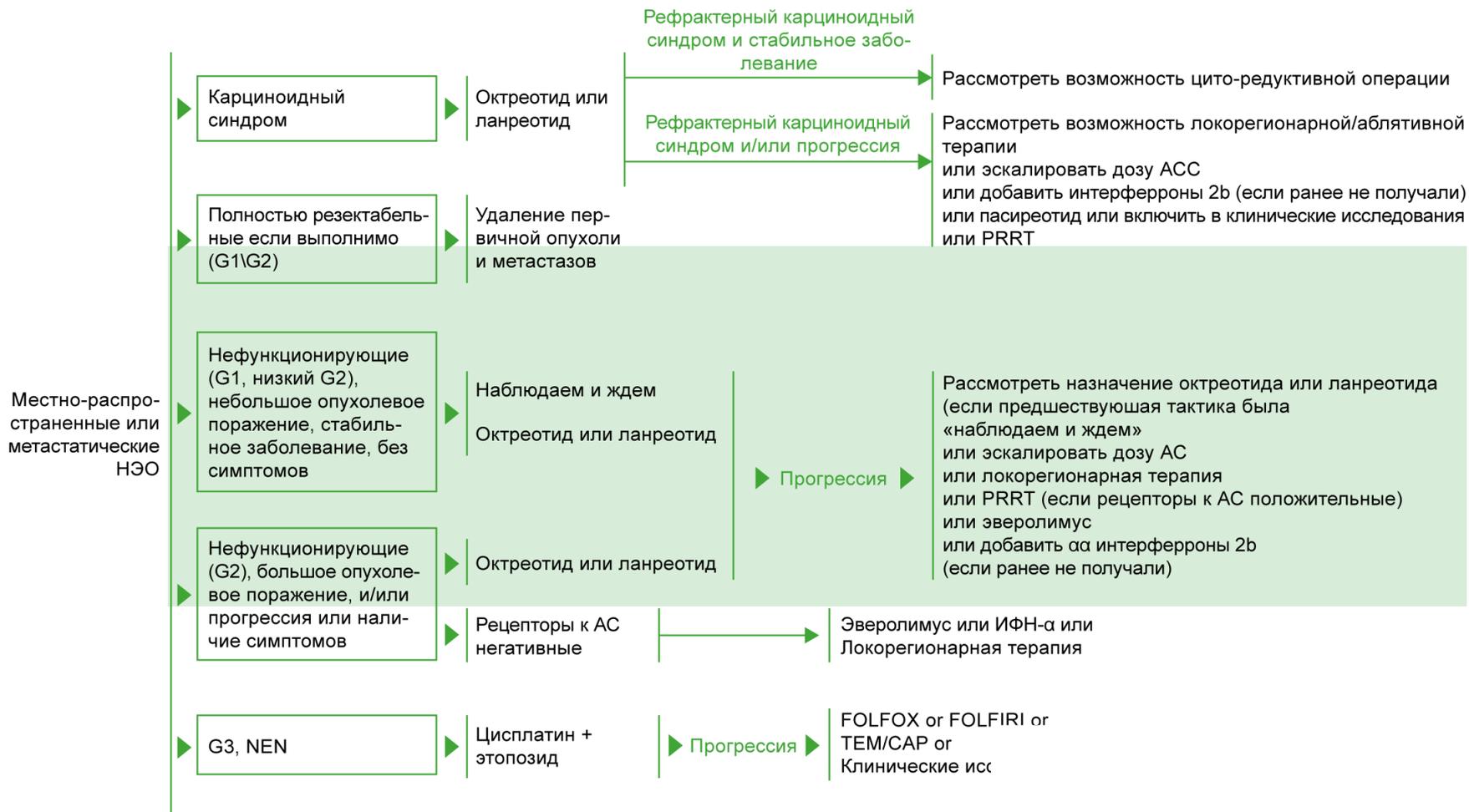
Комбинированная химиотерапия НЭО

Исследование	N	ОЭ/ПБ	ВДП /ОВ (медиана)
Bajetta, 2007 XELOX, Фаза 2, прогрессирующие на октреотиде ВД и не получавшие лечение НД	27 ВД 13 НД	30%/22% 23%/70%	-
Cassier, 2009 GEMOX / Ретроспективное исследование/ прогрессирующие после 2 и > линии высокодифференцированные НЭО	20	17%	7 мес./23 мес
Walter, 2014 GEMOX/FOLFOX (ретроспективное, НЭО легких)	21/21	17%/14%	14 мес./35 мес.

Сравнительная эффективность различных режимов химиотерапии при ВД НЭО

Режимы	Медиана ВБП, мес.	
	НЭО ПЖ	Непанкреатические НЭО
СТЗ+доксорубицин+5-ФУ [Kouvaraki M, 2004]	18	---
СТЗ+5-ФУ+цисплатин [Sarker D, 2004]	15,1	---
Дакарбазин [Sun W, 2005]		4
FED [Walter T, 2010]	17	8
Темозоломид [Crona J, 2013]	---	5,3
Темозоломид [Bello R, 2016]	---	6
Темозоломид+капецитабин [Strosberg J, 2011]	18	---
Темозоломид+капецитабин [Crespo G, 2016]	18,4	15,3
Темозоломид+эверолимус [Chan J, 2013]	15,4	---
Темозоломид+капецитабин [Fine R, 2014]	>18,2	>22
Режимы на основе Аранозы	15,2	18,4
FED – 5-ФУ+эпирубицин+дакарбазин, СТЗ- стрептозотоцин, ЧОЭ – частота объективного эффекта		

Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ЖКТ¹



Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ПЖ¹



АСС являются первой линией терапии для высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ

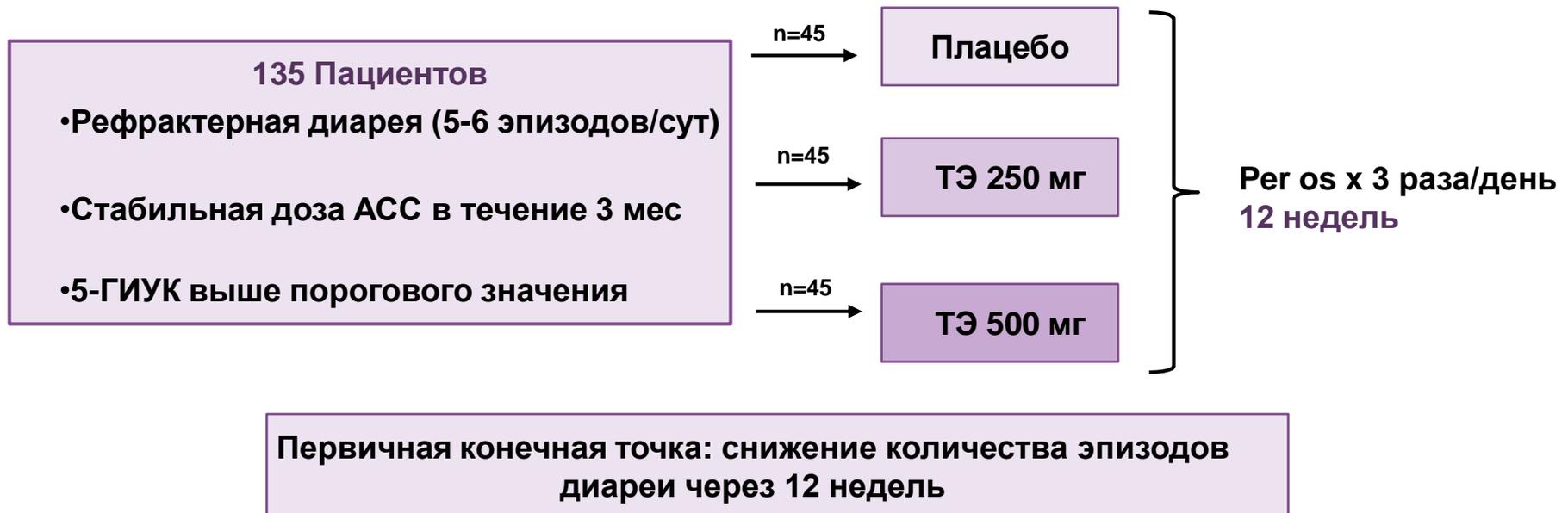
Новое в лечении карциноидного синдрома



Телотристат – новый препарат для лечения рефрактерной диареи

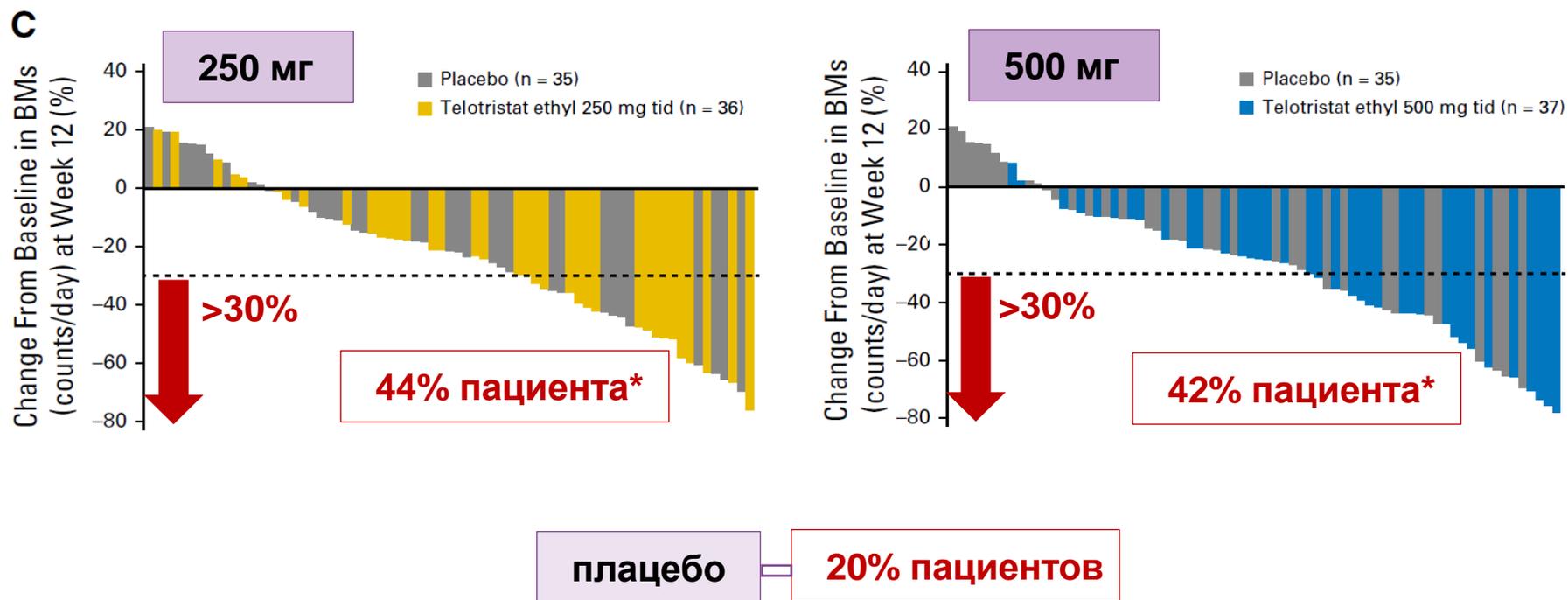
Телотристат - пероральный ингибитор синтеза серотонина, предназначен для лечения карциноидного синдрома, который неудовлетворительно контролируется аналогами соматостатина

TELESTAR, фаза III, мультицентровое, двойное слепое исследование



Применение телотристата снижает количество эпизодов диареи

Снижение кол-ва эпизодов диареи/сут к 12 неделе исследования (в % от исходного уровня) у каждого пациента



*p<0,001 vs плацебо

Телотристат

По результатам исследования TELESTAR, рекомендовано применение Телотристата в дозе 250 мг по соотношению риск/польза для лечения рефрактерной диареи у взрослых в комбинации с аналогами соматостатина¹

Телотристат представлен в международных клинических руководствах, в том числе ENETS², NCCN³ and NANETS⁴

в России в настоящий момент не зарегистрирован

Другие новые направления терапии в НЭО



Ланреотид в лечении НЭО легких (исследование SPINET)

Международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование , фаза III

Пациенты с НЭО

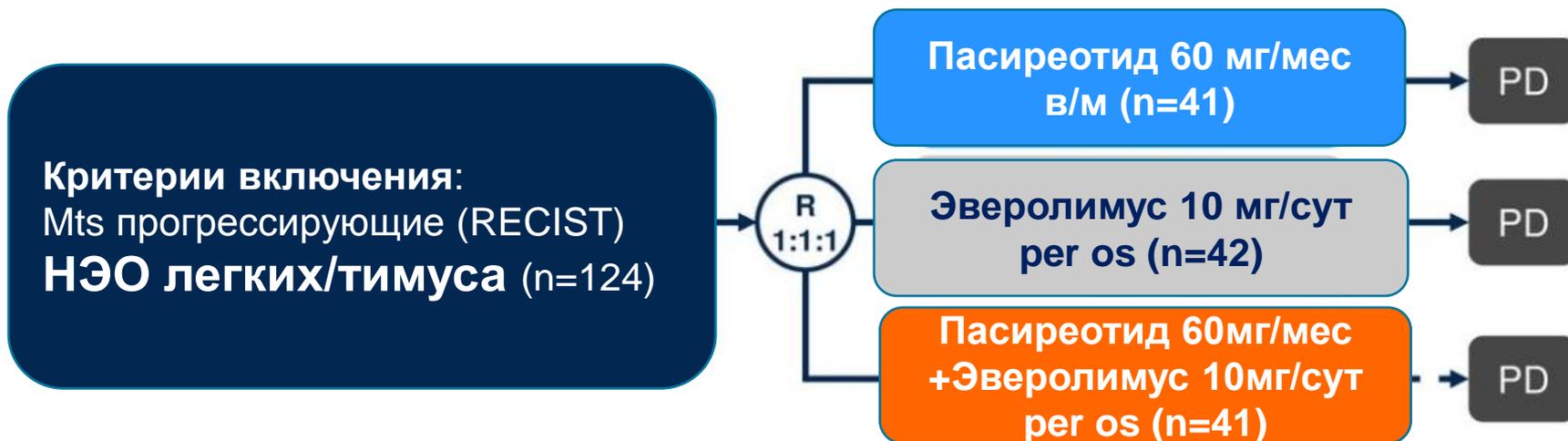
- Легких
- Место-распространенные или метастатические
- SSTR+
- Высокодифференцированные (атипичный или типичный карциноид)
- Митотический индекс <math>< 10/2 \text{ мм}^2</math>



Вторичная точка: объективный ответ опухоли; общая выживаемость, хромогранин А, безопасность, фармакокинетика

Комбинация Пасиреотид ЛАР + Эверолимус в лечении НЭО легких и тимуса (исследование LUNA)

Проспективное рандомизированное открытое исследование, фаза 2



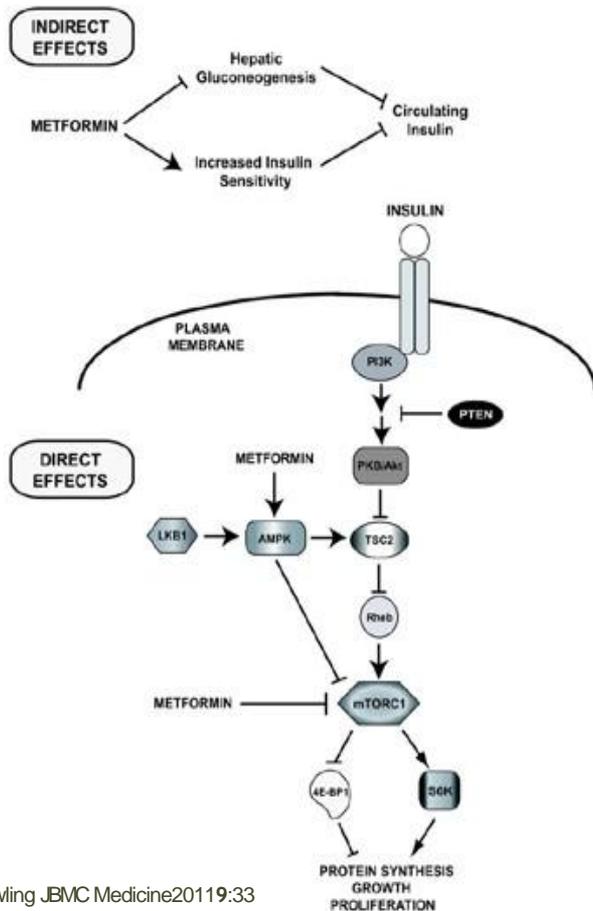
Ключевые результаты через 9 мес

	П	Э	П+Э
ОЭ, %	39,0% (95%CI 24.2, 55.5)	33.3% (95%CI 19.6, 49.5)	58.8% (95%CI 42.1, 73.7)
SD, %	34	31	49
PD, %	17	2	0

SD (stable disease), стабилизация болезни
PD (progression disease), прогрессирование

Комбинации с аналогами соматостатина: метформин

MetNET-2¹: ланреотид + метформин (фаза 1, НЭО ЖКТ и легких)



Dowling JBMV Medicine 20119:33

- Met NET-2 –исследование по изучению безопасности применения ланреотида с метформином
- Набор начат в апреле 2016 года, исследование будет продолжаться 20 месяцев
- Результаты будут известны в 2018 году

Пациенты с высокодифференцированными (G1/G2), распространенными прогрессирующими НЭО ЖКТ или легких

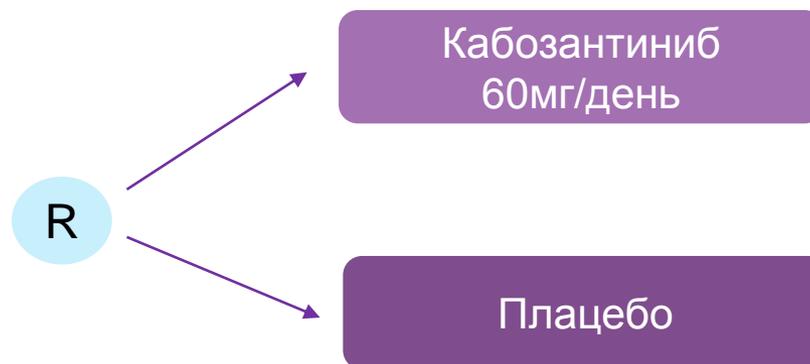
Ланреотид Аутожелъ (120 мг/28 дней) и метформин (2550 мг/день)

Первичная точка: Частота НЯ и серьезных НЯ

Таргетная терапия

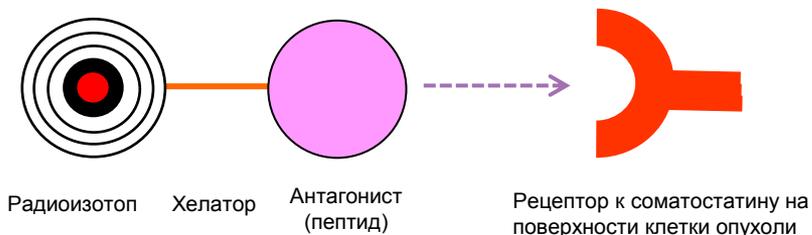
CABINET, двойное слепое клиническое исследование фазы 3, кабозантиниба vs плацебо у пациентов с НЭО после прогрессии на эверолимусе

- **Высоко- или средне-дифференцированные НЭО ПЖ или других локализаций**
- **Прогрессирование заболевания в течение 6 мес**
- **Неэффективность как минимум одной предшествующей системной терапии с применением эверолимуса**

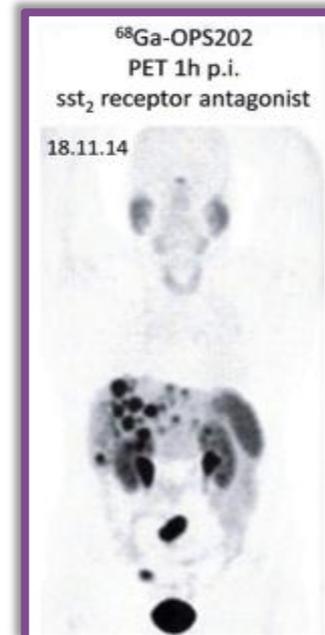
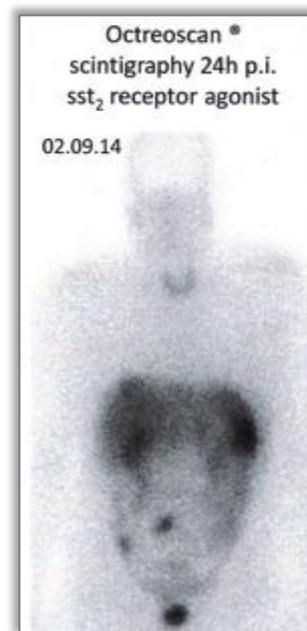


**Первичная точка: Выживаемость без прогрессирования
Предположительное время завершения 2021г.**

Тераностика (терапия+диагностика) с использованием агонистов и антагониста рецепторов к соматостатину



Новое поколение в диагностике НЭО



Изображение

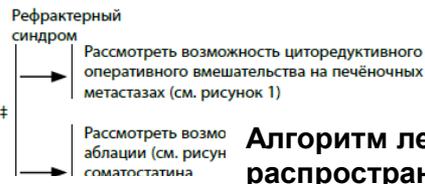
ПЭТ с использованием ⁶⁸Ga с агонистом соматостатиновых рецепторов

Контроль за ростом опухоли

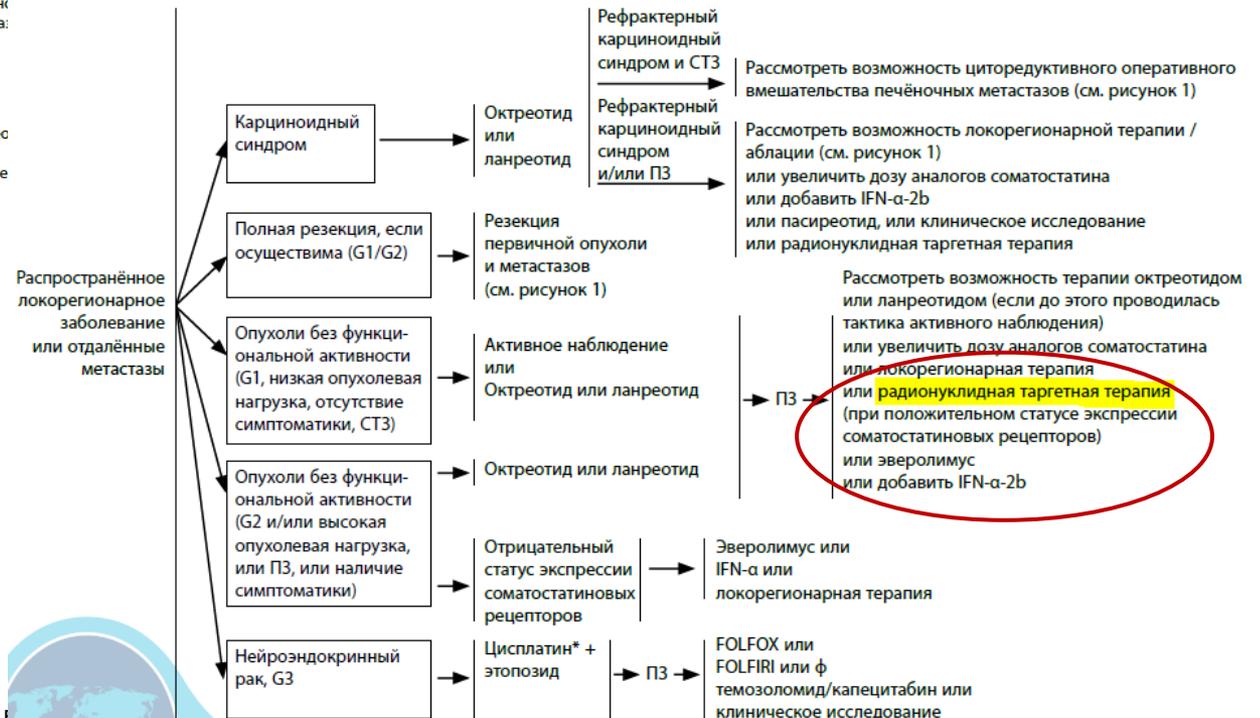
Пептидно-рецепторная терапия с использованием ¹⁷⁷Lu и ⁹⁰Y с антагонистом соматостатиновых рецепторов

Радионуклидная таргетная терапия в стандартах лечения ENETS, 2016

Алгоритм лечения НЭО поджелудочной железы с локорегионарным распространением и/или отдалёнными метастазами



Алгоритм лечения НЭО кишечника с с локорегионарным распространением и/или отдалёнными метастазами



** при положительных результатах

