

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

А.В.Янкин

Скрининг генетически детерминированных НЭО, использование современных методов диагностики позволяют выявить локализованные формы заболевания и добиться оптимальных результатов лечения. Рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических подходов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) панкреатодуоденальной зоны – опухоли эпителиальной природы с эндокринно-клеточной дифференцировкой. В литературе встречаются следующие синонимы этих новообразований: «карциноидные опухоли», «АПУД-омы», «гастроэнтеропанкреатические опухоли», «опухоли островковых клеток». В 1902 г. S.Oberndorfer [48] впервые ввел термин «карциноид» для злокачественных опухолей тонкой кишки, характеризующихся медленным ростом и относительно благоприятным прогнозом. В конце 70-х годов английский гистохимик и патолог Пирс выдвинул концепцию о существовании в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы, которую он назвал APUD-системой (Amine Precursor Uptake Decarboxylase), так как клетки этой системы обладают универсальными свойствами поглощать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины, необходимые для построения и функции регуляторных пептидов. Данные о локализации моноаминов и идентичных активных пептидов, как нервных, так и эндокринных клеток различных органов, позволили объединить эти элементы в единую регулируемую систему организма – *дисфузную нейроэндокринную систему*, и этот термин стал употребляется чаще, чем термин «APUD-система» [1]. Эти клетки являются базой развития соответствующих нейроэндокринных опухолей. В настоящее время известны следующие основные типы НЭО: гастринома, соматостатинома, глюкагонома, вилома, инсулинома и карциноидные опухоли. Нейроэндокринные опухоли могут секретировать полипептидные гормоны и амины, что во многом определяет их клиническую картину (табл.1). НЭО имеют различные источники происхождения. Карциноидные опухоли, развивающиеся из энтерохромаффинных клеток, и инсулинома, источником которой являются клетки островкового аппарата поджелудочной железы, в 80–90% случаев являются доброкачественными, поскольку в основе их лежит трансформация специализированных зрелых клеток [45]. Источником других нейроэндокринных опухолей, таких как гастринома, вилома, соматостатинома, является мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Потенция к злокачественной трансформации неоплазм из этих клеток достигает 60–70% [61]. Таким образом, большинство (более чем в 60% случаев) НЭО являются злокачественными (табл. 1).

Систематическое сопоставление морфофункциональных характеристик опухолей с клиническими синдромами позволяет выделить определенные типы эндокринных опухолей. Вышеперечисленные НЭО относятся к функционирующим и встречаются с частотой 3,6–4 на 1 млн. населения. Опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, называются нефункционирующими и составляют 15–30% всех НЭО [1].

Достаточно долгое время НЭО поджелудочной железы разделялись на доброкачественные (аденомы) и злокачественные (карциномы). В 1997 г. E.Solcia и соавт. предложили новую схему, которую дополнили «опухоли с неопределенной степенью злокачественности», или «пограничные опухоли» [58]. Это медленно растущие опухоли, имеющие хороший прогноз при их радикальном хирургическом лечении. Однако без лечения они могут прогрессировать и метастазировать.

Два наиболее важных морфологических критерия степени злокачественности большинства опухолей – атипия и инфильтративный рост не пригодны для оценки злокачественности НЭО. Поэтому авторами были использованы новые критерии

Таблица 1
Общая характеристика нейроэндокринных опухолей [23, 43]

Тип опухоли	Происхождение Гормон	Гормональный эффект	Клинические симптомы	Частота	Основная локализация, %	Частота злокачественных форм, %
Гастронома	G-клетки <i>Гастрин</i>	Гиперсекреция соляной кислоты желудка с базальной секрецией > 15 ммоль/ч	Пептические язвы, рефрактерные к терапии, диарея, стеаторея Синдром Золингера-Эллисона	20%	ПЖЖ – 60–70 ДПК – 25–30 Др. – 5–10	0,5–1,5/1000000 70–90
Соматостатинома	D-клетки Гормон роста	Ингибирование секреции инсулина, гастрина, серотонина, панкреатического полипептида	Сахарный диабет, диарея, стеаторея. камни в желчных протоках, анегастрономамия, похудание	–	ПЖЖ – 53 ДПК – 33 Др. – 14	1/4000000 90
Глюкагонома	A-клетки <i>Глюкагон</i>	Гликогенолитическое и липолитическое действие	Сахарный диабет, кожные высыпания, венозный тромбоз, похудание	1	ПЖЖ – 100	0,01– 0,1/1000000 80
ВИПома	D1-клетки <i>ВИП</i>	Массивная секреция жидкости и электролитов тонкой кишки	Синдром Вернера–Моррисона Тяжелая водная диарея, гиперкалиемия, гипохлоридрия, обезвоживание, похудание	3–4	ПЖЖ – 90 надпочечник –10	0,05– 0,2/1000000 80
Исулинома	Бета-клетки <i>Инсулин</i>	Гипогликемия с повышением уровня инсулина	Приступы гипогликемии	70–80	ПЖЖ – 100	0,8–2,0/1000000 10
Карциоид	Энтеро-хромаффинные клетки <i>Серотонин</i>	Гиперпродукция серотонина, усиление моторики	Приливы крови к лицу и туловищу, диарея, бронхоспазм Правосторонний фиброз эндокарда	1–2	ДПК – 3 ПЖЖ – 0	0,2/1000000 10–20

малигнизации НЭО поджелудочной железы (в порядке их значимости) [55, 58]:

- метастазы;
- макроскопически видимая местная инвазия;
- инвазия периневральных пространств и кровеносных сосудов;
- размеры опухоли более 3 см.

Необходимо отметить, что большинство нейроэндокринных опухолей при иммуногистохимическом исследовании отличаются выраженным полиморфизмом, т.е. состоят из нескольких клеточных типов, и являются мультигормональными. Учитывая все вышесказанное, для постановки правильного диагноза и точной классификации НЭО необходим учет всех клинических проявлений и морфологических особенностей опухоли.

Внедрение новых методов исследования опухоли позволило улучшить диагностику и наблюдение за больными с различными новообразованиями. Неспецифическим маркером НЭО является прогормон хромогранин А. Уровень хромогранина А в сыворотке крови повышается вне зависимости от типа опухоли. Хромогранин А обнаруживается как в секретирующих гормоны и амины, так и в несекретирующих нейроэндокринных опухолях, поэтому определение данного гликопротеина может быть использовано для скрининговых исследований. Повышение уровня хромогранина А наблюдается у 87–99% больных. Уровень хромогранина А более 10 нмоль/л (норма – менее 4,5 нмоль/л) указывает на наличие секретирующей нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы [60]. Учитывая высокую ди-

агностическую ценность, определение уровня хромогранина А является обязательным при обследовании больных с НЭО [1, 22, 28].

Нейроэндокринные опухоли могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий (MEN–синдром). Известно несколько таких синдромов. При MEN-1 в 90–100% случаев отмечается поражение поджелудочной железы и ДПК (Multiple Endocrine Neoplasia type 1, или синдром P. Wermer, по имени ученого, впервые наиболее полно описавшего его в 1954 г.) [52]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. У родственников I степени риск заболеть множественными эндокринными опухолями составляет 50%. Ген MEN-1 идентифицирован и расположен в периферической области длинного плеча хромосомы 11 (11q13) [21]. Опухоли у этой группы больных возникают в 2–4 эндокринных органах. Возможны следующие проявления MEN-1: паратиреоидная гиперплазия, доброкачественные и злокачественные панкреатические эндокринные опухоли, аденомы гипофиза, доброкачественные аденокортикотропные опухоли, аденомы щитовидной железы, карциноиды, липоматоз. Лица с синдромом MEN-1 во 2–3-й декаде жизни и их родственников подвергают тщательному мониторингу. Для этого используют специальную программу скрининга, предложенную B.Eriksson и соавт. [14]. При этом у больных необходимо определять следующие биохимические показатели:

- 1) сывороточный кальций;
- 2) паратиреоидный гормон в сыворотке;

- 3) гастрин и инсулин в крови натошак;
- 4) хромогранин А и панкреатический полипептид в плазме;
- 6) пролактин в сыворотке у женщин.

Как указывалось выше, более половины нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы являются функционально активными. Секрция пептидных гормонов и аминов определяет клиническую картину. Известны такие специфические гиперсекреторные синдромы, как синдром Золлингера–Эллисона, синдром Вернера–Моррисона, гипогликемический, карциноидный и акромегалический синдромы. В то же время, характерная клиническая картина, лабораторные исследования (биохимические показатели крови, радиоиммунологическое и иммуноферментное определение гормонов) позволяют констатировать наличие нейроэндокринной опухоли, но не дают представления о локализации, размерах, злокачественности и наличии метастазов. Эти задачи решаются с помощью инструментальных методов исследования. Спектр методов, используемых для диагностики НЭО, достаточно широк и включает в себя 3 группы: неинвазивные: УЗИ, КТ, МРТ, ЭУЗИ, ПЭТ; сканирование рецепторов сандостатина (СРС); инвазивные и интраоперационные – селективная ангиография, интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ), интраоперационная дуоденоскопия с трансиллюминацией.

Чувствительность УЗИ в диагностики НЭО достаточно низкая и не превышает 40%, тем не менее, она продолжает использоваться для оценки больших объемных образований и осложнений, связанных с НЭО билиопанкреатодуоденальной области [33]. Компьютерная томография диагностирует только 50% первичных и метастатических форм НЭО [49]. Ее возможности во многом зависят от размера опухоли. С помощью КТ не удалось определить ни одной опухоли до 1 см, лишь 30% опухолей размером от 1 до 3 см и только при опухолях более 3 см ее эффективность составила 95% [49]. Часто опухоли, определяемые в ДПК, при ЭФГДС и компьютерной томографии, не диагностируются. При опухолях, локализующихся в ДПК и головке поджелудочной железы, эффективность ЭУЗИ достигает 80% [36]. КТ практически неэффективна в определении внепеченочных метастазов и мультиорганных локализациях НЭО. В большом проспективном исследовании, включающем 240 человек, была показана эффективность селективной ангиографии в диагностике первичных опухолей – 68% и метастазов в

печень 87% [34]. При сравнительном анализе при ангиографии было выявлено на 20% больше МТС в печень, чем при КТ. В комбинации эффективность обоих методов составила 96% [18, 19]. МРТ несколько чувствительнее КТ в диагностике первичных и метастатических НЭО, но уступает селективной ангиографии [18, 19]. По сводным данным их эффективность можно расположить следующим образом: УЗИ – 33%, КТ – 35%, МРТ – 46%, селективная ангиография – 63% и комбинация этих методов дает возможность диагностировать 93% опухолей [36]. Во многих случаях диагностический процесс при НЭО билиопанкреатодуоденальной зоны продолжается во время операции. Так, по данным L. Axelrod, у 12 больных с инсулиномой пальпация поджелудочной железы дала возможность выявить опухоль только в 41% случаев, в то время как ИОУЗИ во всех случаях [3].

Интересно исследование, проведенное J.A. Norton и соавт. у больных с гастриномой. Из 23 случаев 22 были диагностированы с помощью ИОУЗИ при локализации опухоли в поджелудочной железе, а новообразования ДПК были выявлены лишь в 7 из 12 случаев [41]. Более эффективным (чувствительность 93%) при подслизистой локализации опухоли является интраоперационная дуоденоскопия с трансиллюминацией, дающая возможность найти небольшие опухоли, недоступные для других методов исследования. Сравнительный анализ показал, что чувствительность дооперационных методов составила всего 25%; тогда как интраоперационная дуоденоскопия + пальпация были эффективны в 96% случаев. Таким образом, интраоперационная дуоденоскопия с трансиллюминацией является методом выбора в диагностике НЭО ДПК [19, 61].

Наиболее чувствительным и специфичным методом является скинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными радиоактивными изотопами. Благодаря тому, что большинство НЭО органов пищеварения и их метастазов имеют соматостатиновые рецепторы, тропные к синтетическому сандостатину – октреотиду, скинтиграфия с помощью радиоактивного ¹¹¹In-пентретида (октреоскан) является перспективным методом их диагностики. Исключение составляют инсулиномы, клетки которой экспрессируют рецепторы соматостатина только в 50% случаев (табл. 2).

Введенный внутривенно меченый октреоскан через 24–48 ч определяется на соматостатиновых рецепторах и позволяет визуализировать соматостатин-позитивную

Таблица 2

Частота выявления рецепторов соматостатина в различных НЭО [25]

Опухоль	Частота выявления рецепторов соматостатина
Гастронома	100% (12/12)
Карциноид	96% (69/72)
Глюкагонома	100% (3/3)
Инсулинома	44% (10/23)
Параганглиома	100% (33/33)
Нейробластома	89% (8/9)
Феохромоцитомы	86% (12/14)
Опухоли гипофиза	75% (21/28)

опухоль [28, 29, 59]. По данным европейских многоцентровых исследований [29], при проведении скинтиграфии рецепторов соматостатина из 350 пациентов в 80% случаев определена локализация опухоли (глюкагонома – у 100%, вилома – у 88%, карциноид – у 87%, нефункционирующие островково-клеточные опухоли – у 82%, инсулинома – у 46%). Чувствительность СРС во многом зависит от размера опухоли, но ее эффективность значительно выше, чем у других методов исследования. Так, с помощью СРС диагностировано 30% гастрином до 1 см, 64% – до 2 см и 96% – более 2 см. В ряде работ отмечается высокая специфичность и чувствительность СРС при метастазах опухоли в кости: 84 и 90% соответственно [20, 29]. Европейской группой по изучению нейроэндокринных опухолей СРС рекомендован как метод выбора в диагностики НЭО [8].

Лечение нейроэндокринных опухолей

Проблема лечения больных с НЭО заключается не только в ликвидации опухолевого процесса, но и в избавлении от тягостного симптомокомплекса, обусловленного гиперпродукцией характерного активного гормона или пептида. Часто причиной смерти больного является не прогрессия опухоли, а осложнения, развившиеся в результате гормональной гиперпродукции. Радикальное удаление первичной опухоли при НЭО является наиболее эффективным методом лечения, так как прерывает не только рост злокачественной опухоли, но и избавляет больного от тягостных страданий. Эффективность хирургического лечения можно продемонстрировать исследованием, проведенным в Национальном институте рака США. В группе из 151 больного, радикально оперированных по поводу НЭО, 10-летняя выживаемость составила 94%, метастатическое поражение печени за 10 лет отмечалось в 3% случаев. При этом в контрольной группе из 26 человек, которым проводилось медикаментозное лечение, метастазы в печень за 5 лет отмечались в 26% случаев. В первой группе не было смертей от прогрессирования опухоли, во второй от генерализации процесса умерли 3 пациента. Это исследование дало возможность авторам сделать достаточно смелый вывод о том, что хирургическое вмешательство прекращает естественную историю развития НЭО [42].

Несмотря на столь обнадеживающие результаты, необходимо отметить, что больные со злокачественными формами НЭО на момент первичного обращения в 65–70% случаев имеют метастазы в печень и другие органы, что требует комплексного подхода для получения максимального клинического результата. Циторедуктивное удаление НЭО и ее депозитов является ведущим этапом лечения данной группы больных. В ряде исследований было показано, что полное удаление опухоли и метастазов в печени дает возможность добиться 80% 5-летней выживаемости [9, 53]. L. Barclay и соавт. [5] опубликовали работу, в которой проанализировали результаты циторедуктивных операций (surgical debulking) у 20 больных с распространенными формами НЭО: у 10 больных от-

мечались МТС в печень, причем, у 6 в обеих долях, в 14 случаях опухоль поражала забрюшинные лимфатические узлы, воротную вену. Полной циторедукции удалось добиться в 75% случаев. За период 19 мес выживаемость составила 90%, у 60% не отмечалось рецидива заболевания. Таким образом, это небольшое исследование показало обоснованность подобных вмешательств. Безусловным показателем перспективности и необходимости циторедуктивных вмешательств является трансплантация печени, при ее изолированном метастатическом поражении. В публикациях H. Lang и Le Y.P. Treut представлены отдаленные результаты 12 и 31 больного с ОТТП по поводу изолированного метастатического поражения печени нейроэндокринными опухолями. Послеоперационная летальность составила 14% и 19%; 5-летняя выживаемость 50% и 36% соответственно [31, 32].

Однако совершенно понятно, что лечение метастатических форм НЭО немыслимо без адьювантной и симптоматической терапии. Спектр эффективных химиотерапевтических препаратов для лечения генерализованных форм не столь велик. В табл. 3 представлены основные препараты и их эффективность в лечении НЭО. Стрептозотоцин (СТ) долгое время считался основным препаратом для лечения НЭО. Мы проанализировали 5 исследований, в которых суммарно в режиме монотерапии стрептозотоцин был применен у 158 пациентов, из них у 74 (46,8%) больных зарегистрирован объективный эффект [15, 30]. При изучении стрептозотоцина при гастриномах эффект регистрируется у 50% больных [40]. При применении доксорубина в режиме монотерапии объективный эффект отмечен у каждого пятого больного (20%) [39]. Комбинация стрептозотоцина и доксорубина вызывала эффект у 69% больных с разными НЭО и у 64% пациентов с гастриномами. Комбинация стрептозотоцина с фторурацилом была активна у 45% пациентов [7]. В настоящее время принято считать, что комбинация стрептозотоцин + доксорубин наиболее эффективна при хорошо дифференцированных эндокринных опухолях [26]. При анаплазированных НЭО предпочтение отдается комбинации цисплатина и этопозида. Эффект был достигнут в 67% случаев, а при хорошо дифференцированных опухолях только в 14% [38].

Роль интерферона

Впервые K. Oberg в 1982 г. начал исследование эффективности интерферона при НЭО и получил объективный эффект у 15% больных [45, 47]. В табл. 4 представлены сводные данные лечения больных НЭО альфа-интерфероном. Из 383 больных объективный эффект удалось получить лишь в 11% случаев. Медиана выживаемости составила 20 мес [16].

По данным K. Oberg, добавление интерферонов к комбинированной химиотерапии не улучшает результаты лечения НЭО. Этот автор предлагает на основании собственного опыта использовать последовательное применение химиотерапии, а потом альфа-интерферонов [46]. Эффективность альфа-интерферона сравнима с проти-

Таблица 3

Лекарственная терапия НЭО поджелудочной железы и ДПК

Препарат	Число больных	Объективный эффект	Авторы
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и ДПК			
Стрептозотин (СЗТ)	31	15 (54%)	Eriksson B., et al. 1993
	52	26 (50%)	Moertel C.G., et al 1991
	17	7 (41%)	Kvols L.K., et al. 1987
	16	10 (62%)	Buchanan K.D., et al. 1986
	42	14 (36%)	Moertel C.G., et al. 1980
Этопозид	6	0 (0%)	Kelsen D.P., et al. 1987
Доксорубин	20	4 (20%)	Moertel C.G., et al. 1982
Карбоплатин	9	0 (0%)	Saltz L., et al. 1993
Хлорозотин	13	7 (53%)	Bukowski R.M., et al. 1983
	33	10 (33%)	Moertel C.G., et al. 1992
Дакарбазин	11	1 (9%)	Moertel C.G., et al. 1994
Этопозид + цисплатин	14	2 (14%)	Moertel C.G., et al. 1991
ХЗТ + 5-ФУ	44	14 (32%)	Bukowski R.M., et al. 1992
СЗТ + 5-ФУ	40	25 (63%)	Moertel C.G., et al. 1980
	22	1 (5%)	Ruszniewski P., 1991
	30	19 (68%)	Oberg K., et al.1993
	33	15 (45%)	Moertel C.G., et al. 1992
СЗТ+доксорубин	5	1 (20%)	Kelsen D.G., et al. 1982
	36	25 (69%)	Moertel C.G., et al. 1992
СЗТ или СЗТ + 5-ФУ	45	19 (42%)	Bonfils S., et al. 1986
СЗТ + 5-ФУ + доксорубин	10	4 (40%)	von Schrenck T., et al. 1988
5-ФУ + доксорубин + цисплатин	5	1 (20%)	Maton P.N., et al.1989
Октреотид	46	8 (17%)	Maton P.N., et al.1989
	66	8 (11%)	Maton P.N., et al.1989
	42	0 (0%)	Arnold R., et al.1994
	13	0 (0%)	Arnold R., et al.1993
Интерферон	11	0 (0%)	Pisegna J.R., et al. 1993
	322	39 (12%)	Eriksson B., et al. 1995
Интерферон + 5-ФУ	7	1 (14%)	Saltz L., et al.1994
Гастроиномы			
СЗТ	24	12 (50%)	Moertel C.G., et al. 1980
ХЗТ	4	4 (25%)	Moertel C.G., et al. 1992
СЗТ + 5-ФУ	3	1 (33%)	Moertel C.G., et al. 1980
	10	8 (80%)	Mignon M., et al. 1995
	22	1 (5%)	Ruszniewski P., et al. 1991
	11	5 (45%)	Moertel C.G., et al 1992
СЗТ + доксорубин	1	7 (64%)	Moertel C.G., et al 1992
СЗТ + 5-ФУ	28	12 (42%)	Bonfils S., et al. 1986
СЗТ	17	7 (42%)	Bonfils S., et al. 1986
СЗТ + 5-ФУ + Доксорубин	10	4 (40%)	von Schrenck T et al. 1988
Октреотид	9	1 (11%)	Kvols L.K., et al.1987
	16	3 (19%)	Maton P.N., et al. 1989
	22	3 (14%)	Maton P.N., et al. 1989
	6	0 (0%)	Arnold R., et al.1993
Интерферон	4	2 (50%)	Eriksson B., et al. 1986
	11	0 (0%)	Pisegna J.R., et al. 1993

воопухолевого активностью длительнодействующего сан- достатина. При этом токсичность и побочные действия последнего значительно меньше.

Роль октреотида

Особое место в лечении больных функционирующими НЭО имеет аналог природного соматостатина – октреотид. Всего выделено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов. Соматостатин и его синтетический аналог октреотид оказывают наибольшее блокирующее влияние через рецепторы 2-го и 5-го подтипов. Рецепторы соматостатина представлены и в первичных опухолях, и в их метастазах [12, 25, 63]. Природный соматостатин имеет короткий период полураспада (3 мин), поэтому не мо-

жет быть использован для лечения нейроэндокринных опухолей. Для этих целей используется аналог соматостатина – октреотид, полураспад которого составляет 2 ч. Октреотид оказывает яркий симптоматический эффект, понижая секрецию гормонов и пептидов, экскретируемых при випомах (89%), глюкагономах (75%), инсулиномах (65%). Улучшение продолжается от 6 до 12 мес [4, 6, 64].

После применения октреотида при разных опухолях поносы прекращаются у 40–60% больных [4]. Октреотид контролирует гипогликемию при инсулиномах, некротические кожные повреждения при глюкагономах, препарат значительно улучшает качество жизни пациентов [4, 64]. При випомах октреотид полностью прекра-

Таблица 4
Результаты лечения НЭО интерфероном-альфа [47]

Авторы	Число больных	Дозы	Биохимический ответ, %	Ответ опухоли, %
Moertel et al.	27	IFN ^{2a} ; 24 MIU/m ² x3/week	39	20
Schober et al.	21	IFN ^{2b} 3 MIU/m ² x3/week	56	10
Hansen et al.	19	IFN ^{2b} 5 MIUx8/week	40	10
Bartsch et al.	18	rIFN ^{2c} 2 MIU/m ² x 12/week	44	0
Valimaki et al.	8	nIFN-alfa 3 MIU x 7/week	50	12,5
Oberg et al.	37	nIFN-alfa 6 MIU x 7/week	49	11
Oberg et al.	21	nIFN ^{2b} 5 MIUx3/week SC	53	0
Norheim et al.	20	nIFN-alfa 6 MIU x 7/week vs streptozotocin + 5FU	50 0	11 0
Oberg and Eriksson	111	nIFN-alfa x 7/week C nIFN ^{2b} 5 MIUx3/week	42	15
Janson et al.	22	rIFN ^{2a} 3 MIU/m ² x3/week vs rIFN-alfa ² 3 MIU/m ² x 3/week + streptozotocin + adriamycin	25 0	17 0
Biesma et al.	11	rIFN-alfa ^{2b} 2,5 MIUx 7/week	60	18
Eriksson and Oberg	571	rIFN-alfa ^{2b} 5–6 MIUx3–5/week	51	12
Dirix et al.	11	rIFN-alfa ^{2b} 3–6 MIUx 3/week	71	27
Всего	383		44	11

Таблица 5
Влияние сандостатина-LAR на рост опухоли у больных с генерализованными формами НЭО [2]

Стандартные дозы	
Saltz et al., 1993 n = 34	Стабилизация роста опухоли 2–27 мес – 50% Без регресса опухоли
Arnold et al., 1996 n = 52	Стабилизация роста опухоли 3–6 мес – 36% Без регресса опухоли
Di Bartolomeo et al., 1996 n = 38	Стабилизация роста опухоли 6–32 мес – 52% Частичный регресс опухоли – 3%
Сверхвысокие дозы	
Erikson et al., 1997 n = 13	Стабилизация роста опухоли 6–32 мес – 70% Частичный регресс опухоли – 5%
Faiss et al., 1999 n = 30	Стабилизация > 12мес – 70% Частичный регресс опухоли – 3% Полная ремиссия – 3%

щает диарею в 38% случаев, еще у 38% больных значительно ее уменьшает, улучшает общее состояние в 75–85%, полностью подавляет секрецию VIP гормона у 40% больных, уменьшает уровень этого пептида еще у 40% [57].

Октреотид, помимо выраженного симптоматического эффекта, оказывает противоопухолевое действие, большинство авторов признают, что аналоги соматостатина в обычных дозах замедляют рост нейроэндокринных опухолей [56]. E. Vajetta и соавт. [4] у 58 больных со злокачественными нейроэндокринными опухолями показали, что октреотид в высоких дозах (0,5 и 1,0 мг подкожно 3 раза в день) обеспечивает длительную стабилизацию процесса (более 6 мес), редукцию клинических проявлений и снижение уровня маркеров опухоли (в 73% и 77% случаев соответственно). Имеются сообщения, что сверхвысокие дозы октреотида (5 мг подкожно 3 раза в день) обладают антипролиферативным действием, задерживают в 43% случаев рост опухоли при лечении в течение года [62].

Определенный интерес представляет депо форма октреотида – сандостатин-LAR. Кроме удобства (поскольку применяется один раз в месяц), он имеет преимущества

перед обычным сандостатином за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме, что увеличивает симптоматический и противоопухолевый эффекты. В табл. 5 представлены сводные литературные данные, демонстрирующие антипролиферативный эффект препарата при НЭО в стандартных и сверхвысоких дозах. Стабилизация опухоли отмечалась от 36% до 70% случаев. Регрессия опухоли отмечалась лишь в 3–5% случаев при использовании высоких доз препарата (табл. 5) [2, 13, 14, 17, 56].

В последние годы открылись новые возможности терапии злокачественных нейроэндокринных опухолей, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии октреосканом (¹¹¹In-октреотидом). Для радиотерапии используются высокие кумулятивные дозы октреоскана (¹¹¹In-октреотида) – 20 Gbq. Радиоактивный октреотид, внедряясь в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект [28]. В 2004 г. опубликованы обнадеживающие результаты лечения 400 больных НЭО. Пятилетняя выживаемость пролеченных этим методом составила 50% [28].

Заключение

Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной области являются достаточно редкими заболеваниями. Вместе с тем, частый наследственный характер и жизнеугрожающая симптоматика заболевания делают данную проблему актуальной. Скрининг генетически детерминированных НЭО, использование современных

методов диагностики позволяют выявить локализованные формы заболевания и добиться оптимальных результатов лечения. Рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических подходов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей.

Литература

1. Alexander HR, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumor // Cancer Principles practice of oncology / Eds. De Vita et al., 2001. – P. 1788-1813.
2. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W. et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // Gut. – 1996. – Vol. 38. – P. 430-438.
3. Axelrod L. Insulinoma: cost-effective care in patients with a rare disease // Ann. Int. Med. – 1995. – Vol. 123. – P. 311.
4. Bajetta E, Carnagi C, Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // Dig. – 1996. – Vol. 57 (suppl. 1). – P. 72-77.
5. Barclay L. Aggressive surgical intervention suggested for neuroendocrine tumor // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. – P. 859-866.
6. Battershill PE, Clissold SP. Octreotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in conditions associated with excessive peptide secretion // Drugs. – 1989. – Vol. 38. – P. 658-702.
7. Bukowski RM, Tangen C, Lee R. et al. Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10. – P. 1914.
8. Caplin M. Diagnostic algorithms for GEP NET An Educational Conference of the European Neuroendocrine Tumor Network // Current Status of the Diagnosis and Treatment of Hereditary and Sporadic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System., – Budapesht, 2004.
9. Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors // Surgery. – 1992. – Vol. 112. – P. 1024.
10. Chayvialle JA. A comparison of imaging techniques for the localisation gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. // Dig. – 1996. – Vol. 57, (suppl. 1). – P. 54-56.
11. Coupe M, Levi S, Ellis M. et al. Therapy for symptoms in the carcinoid syndrome // Ann. Med. – 1989. – Vol. 73. – P. 1021-1036.
12. Degen L, Beglinger C. The role of octreotide in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // Digest. – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 2). – P. 9-14.
13. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R. et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 402-408.
14. Eriksson B, Renstrup J, Iman H. et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects // Ann. Oncol. – 1997. – Vol. 8. – P. 1041-1044.
15. Eriksson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors // Acta Oncol. – 1993. – Vol. 32. – P. 203.
16. Eriksson B, Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors // Endocrine tumors of the pancreas Recent Advanced in Research and Management. Basel: S. Karger, 1995. – P. 451-460.
17. Faiss S, Rath U, Mansmann U. et al. Ultra high dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours // Digestion. – 1999. – Vol. 60. – P. 469-476.
18. Frucht H, Doppman JL, Norton JA. et al. MR imaging of gastrinomas: comparison with computed tomography, angiography, and ultrasound // Radiology. – 1989. – Vol. 171. – P. 713.
19. Frucht H, Norton JA, London JF. et al. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination a prospective study // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 1622.
20. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC. et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance imaging and their detection, frequency, location, and effect of their detection on management // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 1040.
21. Goebel SU, Hepper C, Burus AL. Genotype, phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1, gene mutation and sporadic gastrinoma // J. Clin. End. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 116.
22. Goebel SU, Serrano J, Yu F. et al. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas // Cane. – 1999. – Vol. 85. – P. 1470.
23. Harrison's Principles of Internal Medicine – Внутренние болезни: В 10 кн.: Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Иссельбахера, Р. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1996. – Кн. 7. – 720 с.
24. Hofland L, van Koetsveld P, Waaijers M, Lamberts S. Internalisation of isotop-coupled somatostatin analogues // Dig. – 1996. – Vol. 57. – Vol. 57, (suppl. 1). – P. 2-6.

25. Hofland L.J., Lamberts S.W.J. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12, (Suppl. 2). – P. 31-36.
26. Kelsen D.G., Cheng E., Kemeny N. et al. Streptozotocin and Adriamycin in the treatment of APUD tumors (carcinoid islet cell and medullary thyroid) // *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.* – 1982. – Vol. 23. – P. 433.
27. Kloppel G., Schroder S., Heitz P.U. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors // Mignon M., Jensen R.T., eds. *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management* / Basel: S. Karger, 1995. – P. 120.
28. Krenning E. Radiotherapy in NET. An Educational Conference of the European Neuroendocrine Tumor Network // *Current Status of the Diagnosis and Treatment of Hereditary and Sporadic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System.* – Budapest, 2004.
29. Krenning E., Kooij P., Pouwels S. et al. Somatostatin receptor scintigraphy and radionuclide therapy // *Dig.* – 1996. – Vol. 57. – Vol. 57 (suppl. 1). – P. 57-61.
30. Kvols L.K., Buck M. Chemotherapy of the metastatic carcinoid and islet cell tumors: a review // *Amer. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 77.
31. Lang H., Oldhafer K.J., Weimann A. et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 347-354.
32. Le Treut Y.P., Delpero J.R., Doussset B. et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 355-364.
33. London J.B., Shawker T.H., Doppman H.L. et al. Prospective assessment of abdominal ultrasound in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Radiology.* – 1991. – Vol. 178. – P. 763.
34. Maton P.N., Miller D.L., Doppman H.L. et al. Role of selective angiography in the management of Zollinger-Ellison syndrome // *Gastroenterology* – 1987. – Vol. 92. – P. 913.
35. Metz D.C., Jensen R.T., Ball A.F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and management // *The Parathyroids* / Eds. Bilezikian J.P. et al. – 1994. – P. 591.
36. Metz D.C. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // *Semin. Gastrointest. Dis.* – 1995. – Vol. 6. – P. 67.
37. Moertel C.G., Hanley J.A., Johnson L.A. Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303. – P. 1189.
38. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 22.
39. Moertel C.G., Lavin P.T., Hahn R.G. Phase II trial of doxorubicin for advanced islet cell carcinoma // *Cancer Treat. Rep.* – 1982. – Vol. 66. – P. 1567.
40. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 519.
41. Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H. et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 207. – P. 160.
42. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 635.
43. Norton J.A., Levin B., Jensen R.T. *Cancer of the endocrine system* // *Cancer: Principles and Practice of Oncology* / DeVita et al. 4th ed. – Philadelphia: J.B. Lippincott; 1993. – P. 1333-1435.
44. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors // *Curr. Opin. Oncol.* – 1998. – Vol. 10. – P. 49-58.
45. Oberg K. Biological aspects of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours // *Dig.* – 1996. – Vol. 57 (suppl. 1). – P. 42-44.
46. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in neuroendocrine tumours // *Curr. Opin. Oncol.* – 1993. – № 5. – P. 110-120.
47. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors // *Digestion.* – 2000. – Vol. 62 (suppl. 1). – P. 92-97.
48. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms // *Frankf. Z. Pathol.* – 1907. – Bd. 1. – S. 426-429.
49. Orbuch M., Doppman J.L., Strader D.B. et al. Imaging for pancreatic endocrine tumor localization: recent advances // *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management* / Mignon M., Jensen R.T. eds. – Basel: S. Karger, 1995. – P. 268.
50. Otte A., Jermann E., Bebe M. et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy // *Europ. J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 24. – P. 792-795.
51. Otte A., Mueller-Brand J., Delias S. et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment (letter) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 417-418.
52. Padberg B., Schroder S., Capella C. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // *Virch. Arch.* – 1995. – Vol. 426. – P. 541-548.
53. Que F.G., Nagorney D.M., Batts K.P. et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas // *Amer. J. Surg.* – 1995. – Vol. 169. – P. 36.
54. Rindi G., Capella C., Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors // *Recent Advances in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors* / Mignon M., Colombel J.F., eds. – Montrouge: J. Libbey Eurotext, 1999. – P. 177-191.

55. Sabourin J.C., Terrier P. Aspects histopathologiques des tumeurs neuroendocrines // *Oncologica*. – 1996. – № 13. – P. 5-11.
56. Saltz L., Trochanowski B., Buckley M. et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72. – P. 244-248.
57. Santangelo W.C., O'Dorisio T.M., Kim J.C. et al. Vipoma syndrome: effect of a synthetic somatostatin analogue // *Scand. J. Gastroenter.* – 1986. – Vol. 21, (suppl. 119). – P. 187-190.
58. Solcia E., Capella C., Kloppel G. Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fasc. 20. – Bethesda: Maryland, 1997.
59. Stok D., Smith-Jones P., Albert R. et al. Somatostatin analogues for somatostatin-receptor-mediated radiotherapy of Cancer // *Dig.* – 1996. – Vol. 57 (suppl. 1). – P. 17-21.
60. Stridsberg M., Oberg K., Engstrom U., Lundquist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreostatin in plasma and urina from patients with carcinoid tumours. // *J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 144. – P. 49-59.
61. Sugg S.L., Norton J.A., Fraker D.L. et al. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – P. 2.
62. Trautmann M.E., Neubaum C., Lenze H. et al. The role of somatostatin analogs in the treatment of endocrine gastrointestinal tumors // *Horm Metab. Res. Suppl.* – 1993. – Vol. 27. – P. 24-27.
63. Van Eijck C.H.J., de Jong M., Breeman W.A.P. et al. Somatostatin receptor imaging and therapy of pancreatic endocrine tumors // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10 (Suppl. 4). – P. 177-181.
64. Vinik A., Moattari A.R. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34. – P. 14-27.

Поступила в редакцию 24.05.2004 г.