

# Акромегалия и нейроэндокринные опухоли: современный взгляд на диагностику и лечение

## Лекции ведущего мирового эксперта

**В** этом году украинским врачам представилась уникальная возможность прослушать лекции ведущего мирового эксперта в области нейроэндокринологии, профессора Медицинской и стоматологической школы г. Бартса и г. Лондона, почетного врача-консультанта Госпиталя св. Бартоломею и Лондонского королевского госпиталя Эшли Гроссмана. Нашим читателям мы предоставляем возможность ознакомиться с обзором этих лекций, посвященных современным принципам диагностики и лечения акромегалии и нейроэндокринных опухолей.

Первая лекция профессора Э. Гроссмана была посвящена акромегалии — тяжелому нейроэндокринному заболеванию, которое развивается в результате избыточной продукции соматотропного гормона (СТГ), преимущественно аденомой гипофиза. Распространенность этой патологии составляет около 40-60 случаев на 1 млн населения, заболеваемость — 3-4 случая на 1 млн в год. Клинически заболевание проявляется диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов. Отсутствие своевременной и адекватной терапии приводит к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. Около половины больных при отсутствии лечения умирают в возрасте до 50 лет. Увеличение длительности активной фазы акромегалии повышает риск развития сердечной недостаточности, эндокринных нарушений, доброкачественных и злокачественных опухолей.

— Впервые акромегалия была описана в 1886 г. французским неврологом Пьером Мари, который наблюдал двух братьев с гигантизмом (рис.). Уже более 100 лет ученые и клиницисты занимаются изучением данной патологии, но, несмотря на значительные достижения, в первую очередь в области нейрохирургии, вопрос радикального лечения акромегалии в настоящее время остается открытым. В данной лекции я постараюсь ответить на четыре основных вопроса: почему необходимо лечить это заболевание? Как подтвердить диагноз акромегалии? Каковы современные подходы к лечению данной патологии? Как контролировать терапию?

Приступая к лечению акромегалии, следует четко определить цели терапии.

**Прежде всего, необходимо стремиться улучшить, а по возможности — полностью устранить ее симптоматические проявления. Для этого нужно снизить содержание СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) как минимум до уровня, при котором не отмечается увеличения смертности и роста заболеваемости сопутствующей патологией у пациентов с акромегалией.**

Важными задачами терапии являются также устранение локальных изменений, связанных с увеличением размеров опухоли, нормализация других функций гипофиза, максимальное улучшение качества жизни пациентов и минимизация расходов на лечение.

В диагностике акромегалии большое значение имеет определение уровня СТГ, выполненного на фоне теста толерантности к глюкозе. Около 10 лет назад считали, что для подтверждения диагноза акромегалии уровень гормона роста в крови должен составлять  $\geq 1$  мкг/л (Giustina et al., 2000). Однако, по данным некоторых авторов, у многих пациентов с активными проявлениями акромегалии уровень СТГ может находиться в пределах от 0,33 до 1 мкг/л (Freda et al., 1998). Зафиксирован случай,

когда у больного акромегалией этот показатель составил 0,14 мкг/л (Dimaraki et al., 2002).

Согласно современным рекомендациям при подозрении на акромегалию необходимо в первую очередь определить уровень ИФР-1, а СТГ оценивать избирательно. Если показатель ИФР-1 находится в пределах физиологической нормы, а уровень СТГ составляет  $< 0,3$  мкг/л, диагноз акромегалии необходимо исключить. В том случае, когда показатель ИФР-1 вызывает сомнения, необходимо определить уровень СТГ на фоне теста толерантности к глюкозе (пороговое значение СТГ — 0,3 мкг/л).

Основной причиной смерти пациентов с акромегалией являются осложнения со



стороны сердечно-сосудистой системы. Возникают вопросы: до какого уровня необходимо снижать показатели ИФР-1 и СТГ, чтобы уменьшить смертность больных от сердечно-сосудистой патологии, и как часто необходимо проводить контроль терапии? В одном из исследований было показано, что у пациентов с акромегалией единичное измерение сывороточного СТГ тесно коррелирует со средним показателем сывороточного СТГ. Таким образом, единичное измерение уровня СТГ может свидетельствовать о выраженности патологического процесса (Kaltsas et al., 2001).

В Новой Зеландии было проведено исследование, в котором изучали корреляцию уровня СТГ и смертности у пациентов с акромегалией. При уровне СТГ  $< 1$  мкг/л показатель смертности больных акромегалией был сопоставим с таковым в общей популяции. Повышение уровня СТГ сопровождалось увеличением смертности. При показателе СТГ  $< 2$  мкг/л 30-летняя выживаемость пациентов составляла около 45%, от 2 до 5 мкг/л — 34%,  $> 5$  мкг/л — 15%. Подобная закономерность прослеживалась и в отношении ИФР-1. Если уровень ИФР-1 не достигал 2 мкг/л, 30-летняя выживаемость

больных была сопоставима с общепопуляционным показателем; при повышении ИФР-1 до 2 мкг/л и более она составляла приблизительно 20% (L.M. Holdaway et al., 2004).

**Таким образом, одним из критериев эффективности лечения больных акромегалией является снижение уровня СТГ  $< 2,5$  мкг/л и нормализация уровня ИФР-1 (соответственно возрасту и полу).**

При условии достижения данных показателей уровень смертности пациентов приближается к таковому в соответствующих возрастных группах общей популяции. Даже если другие показатели гормонального статуса (уровень тиреотропного гормона, нарушение толерантности к глюкозе) не соответствуют физиологической норме, решающее значение в прогнозе заболевания играет концентрация СТГ и ИФР-1.

Еще одной причиной увеличения смертности больных акромегалией является рак толстого кишечника. По нашим данным, показатель выявляемости колоректального рака у пациентов с акромегалией в 13,4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции. Аденома толстой кишки, которая является предраковым заболеванием, встречается у таких больных в 2,36 раза чаще. При проведении колоноскопии у пациентов с акромегалией была выявлена определенная закономерность — у лиц с аденомой толстой кишки резко (в 2-3 раза) возрастает уровень ИФР-1 по сравнению с пациентами, у которых диагностированы гиперпластические полипы или слизистая оболочка кишечника не изменена (Jenkins et al., 2000). Поэтому высокий уровень ИФР-1 может указывать на высокую вероятность аденомы толстой кишки, что является еще одной весомой причиной для периодического контроля ИФР-1. Пациентам с активными проявлениями акромегалии и больным, у которых была обнаружена аденома толстой кишки при предыдущей колоноскопии, рекомендуется проводить колоноскопию каждые 5 лет.

**Методом первого выбора в лечении акромегалии является трансфеноидальная аденомэктомия.**

По данным Kaltsas и соавт. (2001), оперативное вмешательство при микроаденомах позволяет достичь ремиссии в 80% случаев, при макроаденомах — в 44% случаев (под ремиссией подразумевается нормализация показателей СТГ и ИФР-1). В большинстве случаев (приблизительно 80%) у пациентов с акромегалией обнаруживают макроаденому гипофиза, достичь ремиссии оперативным путем удается в среднем у половины пациентов.

**В том случае, если оперативное лечение не позволило достичь ремиссии, показана медикаментозная, лучевая терапия или их комбинация.**



Э. Гроссман

Следует помнить о том, что терапевтический эффект лучевой терапии (нормализация уровней СТГ и ИФР-1) проявляется достаточно медленно — в среднем через 5-10 лет. Чаще всего мы применяем традиционную фракционированную лучевую терапию длительностью 6 нед с использованием 3 порталов (общая суммарная доза — 4500 сГр; 180 сГр/сут за 25 фракций). Этот метод лечения рекомендован в первую очередь пациентам с большой резидуальной опухолью с интракавернозной локализацией при незначительно повышенных уровнях СТГ и ИФР-1. После проведенной лучевой терапии в достаточно редких случаях возникают нарушения зрения или происходит рецидив.

В последнее время стали более широко применять радиохирургический метод лечения. Он характеризуется высокой эффективностью, но показан только в тех случаях, когда речь идет о небольших опухолях определенной локализации.

В исследовании Swords и соавт. (2003) была оценена эффективность стереотаксической радиохирургии (с применением гамма-ножа) при акромегалии, в частности методики SMART (Stereotactic Multiple Arc RadioTherapy). После нейрохирургической операции и традиционной лучевой терапии (суммарная доза — 4500-5000 сГр) 12 пациентам с акромегалией была проведена SMART (однократно 800-1500 сГр). Во всех случаях имело место существенное снижение уровня СТГ и ИФР-1 по сравнению с исходными данными.

В настоящее время радиохирургический метод лечения можно рекомендовать тем пациентам, у которых не удалось достичь безопасных уровней СТГ и ИФР-1 с помощью оперативного вмешательства, традиционной лучевой терапии и медикаментозного лечения.

В тот период, когда пациент ожидает эффекта от лучевой терапии, необходимо проведение медикаментозного лечения, которое позволяет достаточно быстро нормализовать уровни СТГ и ИФР-1. С этой целью используют три группы препаратов: агонисты дофамина, аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов СТГ.

Раньше в лечении акромегалии очень широко использовали бромкриптин, но этот препарат обладает низкой эффективностью и позволяет достичь целевых уровней СТГ и ИФР-1 только у 10%

Продолжение на стр. 42.

# Акрomezалия и нейроэндокринные опухоли: современный взгляд на диагностику и лечение

Продолжение. Начало на стр. 41.

## Лекции ведущего мирового эксперта

пациентов. Другой представитель агонистов дофамина — каберголин — вызывает нормализацию уровня ИФР-1 приблизительно в 40% случаев. Если опухоль секретирует пролактин, эффект каберголина более выражен, что позволяет достичь нормализации уровня ИФР-1 в 50% случаев (Abs et al., 1998). Считается, что длительное применение высоких доз каберголина оказывает негативное влияние на клапаны сердца, что ограничивает его широкое применение у пациентов с акромегалией.

**!** Препаратами первой линии медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время являются аналоги соматостатина.

Большинство опухолей гипофиза экспрессируют рецепторы соматостатина (в большей степени подтип 2 и в меньшей степени подтип 5). Аналог соматостатина октреотид эффективно связывает оба типа рецепторов. Период его полувыведения составляет около 5 ч, что значительно больше, чем у нативного соматостатина, однако не совсем удобно для практического применения. В лечении акромегалии предпочтение следует отдавать аналогам соматостатина длительного действия, которые необходимо вводить в среднем один раз в 4 нед. После инъекции такого препарата наблюдается медленное повышение концентрации препарата в сыворотке крови в течение 2-3 нед, после чего достигается фаза плато, которое поддерживается повторными инъекциями.

Согласно данным английского многоцентрового исследования, при применении октреотида длительного действия удается достичь снижения уровня СТГ до целевых значений у 79% пациентов и нормализации показателя ИФР-1 у 53% обследуемых (Bevan et al., 2002). Результаты различных исследований отличаются, однако в целом при назначении октреотида длительного действия более чем у 80% больных акромегалией удается достичь снижения СТГ <2,5 мкг/л, а у 50-60% пациентов — одновременного снижения уровня СТГ до целевых значений и нормализации уровня ИФР-1. Кроме того, по результатам 7 исследований терапия октреотидом длительного действия приводит к уменьшению размеров самой опухоли у 57% пациентов. При назначении препарата до нейрохирургического вмешательства уменьшение размера опухоли отмечалось у 80% пациентов (Bevan et al., 2005). Для сравнения: применение агонистов дофамина приводит к уменьшению размеров опухоли только в 5% случаев (Melmed et al., 2005).

Нежелательные реакции при лечении аналогами соматостатина в большинстве случаев выражены незначительно и имеют транзиторный характер: диарея, абдоминальная боль, стеаторея, билиарный сладж и очень редко — алопеция.

Приведенная выше схема терапии октреотидом длительного действия (1 инъекция каждые 4 нед) не является строгой рекомендацией. После второй инъекции препарата есть возможность увеличить интервал между введениями препарата, при этом несущественно снизив контроль над заболеванием. По данным Jenkins и соавт. (2000), акромегалию удалось контролировать у 72% пациентов

при применении октреотида длительного действия каждые 4 нед и у 63% больных при его введении каждые 6 нед. Схожие результаты были достигнуты в отношении контроля ИФР-1. У некоторых пациентов ремиссия сохранялась при применении препарата каждые 6 и даже 8 нед. Таким образом, через некоторое время после начала терапии можно увеличить интервал между введениями октреотида длительного действия, регулируя дальнейшую периодичность инъекций на основании показателей СТГ и ИФР-1.

В исследовании Colao и соавт. (2009) с участием 104 больных акромегалией проводили изучение эффективности октреотида длительного действия в виде монотерапии. Пациентам 1-й группы была проведена нейрохирургическая операция, больные 2-й группы на протяжении 12 мес получали октреотид длительного действия в дозе 20 мг каждые 4 нед. Через 6 мес контроль заболевания был лучше в группе нейрохирургического вмешательства по сравнению с медикаментозной терапией (49 vs 25% случаев ремиссии). Однако уже через 1 год не было установлено статистически достоверной разницы в контроле заболевания у пациентов обеих групп (39 и 28% случаев соответственно). Выраженность симптомов акромегалии через год после начала терапии была также сопоставимой. Таким образом, октреотид длительного действия может быть альтернативой нейрохирургическому вмешательству у некоторых пациентов.

Аналоги соматостатина показаны также в качестве предоперационной подготовки больных акромегалией, что позволяет улучшить состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшить выраженность отека слизистой оболочки верхних дыхательных путей (в исследовании Seidman и соавт. (2000) проведение интубации было затруднено у 12 из 28 больных акромегалией и только у 1 из 28 пациентов группы контроля), нормализовать показатели обмена веществ и в результате снизить риск послеоперационных осложнений. Эффективность предоперационного применения октреотида длительного действия изучали в исследовании Carlsen и соавт. (2008) с участием 62 пациентов с акромегалией, из которых 32 больным перед оперативным вмешательством был назначен 6-месячный курс терапии данным препаратом. Вероятность благоприятного исхода операции (нормализация уровня ИФР-1) была выше в группе лиц, которым в предоперационном периоде назначали октреотид длительного действия (45 vs 23% в группе контроля,  $p=0,11$ ). В случае макроаденомы предоперационная терапия аналогом соматостатина была более эффективной (50 vs 16% в группе контроля,  $p=0,017$ ). По данным некоторых исследователей, эффективность октреотида длительного действия (нормализация уровня ИФР-1) была достоверно выше, чем другого аналога соматостатина ланреотида (65-75 vs 48-45% соответственно,  $p<0,001$ ).

Подводя итоги первой лекции, еще раз отмечу, что в настоящее время золотым стандартом лечения акромегалии является трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство, выполненное квалифицированным специалистом. Согласно международным рекомендациям высококвалифицированным специалистом может

считаться нейрохирург, выполняющий в год не менее 25 таких операций. В том случае, если с помощью хирургического лечения не удается достичь ремиссии заболевания, рекомендуется применение традиционной лучевой терапии или радиохирургии. На сегодня нет убедительных доказательств преимуществ радиохирургического метода перед традиционной лучевой терапией. В случае резидуальных проявлений болезни после оперативного вмешательства и лучевой терапии, в периоде ожидания эффекта от лучевой терапии и при предоперационной подготовке пациентов с акромегалией необходимо назначение медикаментозного лечения для нормализации показателей СТГ и ИФР-1. С этой целью можно использовать каберголин. Однако следует помнить о том, что его эффективность ниже, чем у аналогов соматостатина, которые, по мнению большинства экспертов, являются препаратами первого выбора. Эффективны также антагонисты рецепторов СТГ (пегвисомант), однако лечение этими препаратами очень дорогостоящее и рекомендуется только в случаях резистентности к другим видам терапии.

В ходе второй лекции профессор Э. Гроссман осветил современные подходы к диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей.

— Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой достаточно гетерогенную группу новообразований, происходящих из клеток APUD-системы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Сегодня известны такие НЭО, как гастринома, соматостатинома, глюкагонома, ВИПома, инсулинома, карциноидные опухоли. НЭО — это, как правило, медленно растущие опухоли с достаточно разнообразными клиническими проявлениями, с разной скоростью прогрессирования и чувствительностью к терапии. В большинстве случаев их выявляют на стадии метастазов. Одной из наиболее важных характеристик НЭО является наличие рецепторов к соматостатину.

**!** Большинство гастроинтестинальных НЭО (более 60%) не сопровождаются какими-либо клиническими симптомами, то есть являются нефункционирующими (несекретирующими). В остальных случаях (секретирующие, или функционирующие, НЭО) развиваются гиперфункциональные (гиперсекреторные) эндокринные синдромы.

Это связано со способностью НЭО продуцировать различные полипептидные гормоны и амины, что определяет особенности клинической картины. Например, гастринома секретирует гастрин, что приводит к развитию синдрома Золлингера-Эллисона — гиперсекреции соляной кислоты, что клинически проявляется рефрактерными к терапии пептическими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Инсулинома продуцирует инсулин с развитием гиперинсулинемии, которая проявляется частыми гипогликемическими состояниями. Соматостатинома секретирует соматостатин и сопровождается развитием сахарного диабета, стеатореи, желчнокаменной болезни. При ВИПомах (избыточная продукция

вазоактивного интестинального пептида) развивается синдром Вернера-Моррисона, который характеризуется тяжелой, изнуряющей диареей, приводящей к обезвоживанию, потере электролитов, развитию судорожного синдрома. Карциноидный синдром возникает приблизительно у 10% пациентов с карциноидными опухолями вследствие избыточной продукции брадикинина, простагландинов, серотонина, гистамина и проявляется приливами крови к коже лица и шеи, диареей, астматическими приступами, пеллагроподобными и склеродермоподобными кожными высыпаниями, поражением клапанов сердца. Наличие метастазов карциноидной опухоли чаще сопровождается клиническими симптомами и более тяжелым течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и легочного сердца. Прогноз заболевания при наличии метастазов неблагоприятный. По уровню соответствующих гормонов (гастрин, инсулин и др.) мы можем судить об активности опухоли и косвенно — о ее размерах и наличии метастазов.

**!** Все НЭО, в том числе не вызывающие каких-либо клинических проявлений, секретируют гормоны хромогранин А и синаптофизин. Определение данных неспецифических маркеров может быть использовано для скрининговых исследований.

Учитывая то, что в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, точная распространенность и заболеваемость НЭО не установлены. Принято считать их редкой патологией. Однако современные эпидемиологические данные позволяют предположить, что заболеваемость НЭО составляет приблизительно 25 случаев на 1 млн населения в год. Таким образом, в Украине ежегодно врачи должны выявлять около 5 тыс. новых случаев таких опухолей, а общее количество больных должно превышать 20 тыс. Такие цифры не позволяют говорить о том, что эта патология является очень редкой. А низкие показатели 5-летней выживаемости пациентов с НЭО (11-40%) подтверждают высокую медико-социальную значимость данной проблемы. К сожалению, на современном этапе не только в Украине, но и других странах Европы у большинства пациентов НЭО не выявляют на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно.

Согласно анатомической классификации НЭО желудочно-кишечного тракта выделяют опухоли верхних, нижних и средних отделов. Большинство новообразований локализуется в тонкой кишке (29% случаев), аппендиксе (19% случаев) и прямой кишке (13% случаев). Опухоли в аппендиксе обнаруживаются преимущественно случайно при аппендэктомии. Если размер опухоли при этом небольшой (<1 см), она высококодифференцированная и инеинвазивная, то дальнейшее лечение не требуется. Пятилетняя выживаемость пациентов с такими опухолями превышает 90%. Вовлечение лимфатических узлов при НЭО желудочно-кишечного тракта не оказывает значимого влияния на выживаемость, но при метастатическом поражении внутренних органов выживаемость пациентов снижается в несколько раз.

Согласно патологической классификации выделяют высокодифференцированные НЭО, высокодифференцированную нейроэндокринную карциному, низкодифференцированную нейроэндокринную карциному, смешанные (эндокринные/экзокринные) формы НЭО.

**Ведущая роль в установлении диагноза отводится патогистологу, который определяет степень дифференцировки клеток, клеточную атипию, митотический индекс и нуклеарный полиморфизм; делает заключение о пролиферативной активности опухолевых клеток.**

В настоящее время создана Европейская рабочая группа по изучению НЭО, которая разработала новые стандарты диагностики и терапии этих опухолей. Были предложены четкие критерии стадирования опухоли в зависимости от митотического индекса, который тесно коррелирует с прогнозом заболевания (выживаемостью), а следовательно, и определяет степень интенсивности терапии. Митотический индекс <2% соответствует I стадии опухоли, 2-20% – II, >20% – III стадии. Так, пациенты с I стадией НЭО могут прожить без лечения длительное время и в большинстве случаев не нуждаются в терапии. Если же митотический индекс гастриномы более 20%, выживаемость без адекватного лечения не превышает 2 лет.

**В диагностике НЭО важную роль играют такие методы визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), сцинтиграфия, ультразвуковое исследование. С помощью КТ можно определить наличие метастазов в печени, увеличение лимфатических узлов и карциноматоз.**

Метастазы опухоли лучше выявляются при проведении МРТ с контрастным усилением. При этом необходимо помнить, что визуализация метастазов в венозную фазу исчезает, поэтому очень важно, чтобы рентгенологи проводили данное исследование в артериальную фазу.

Высококонтрастным методом диагностики НЭО является сцинтиграфия с использованием меченых радиоизотопами аналогов соматостатина ( $^{111}\text{In}$ -октреотид) или других радиофармпрепаратов ( $^{123}\text{I}$ -mIBG).

Все большее значение в диагностике нейроэндокринных опухолей в последнее время приобретает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В отличие от КТ и МРТ этот метод диагностики дает возможность визуализировать не размер и анатомическую структуру опухоли, а интенсивность обменных процессов в опухолевых клетках (функциональная визуализация) по степени накопления в тканях метаболита радиофармпрепарата. Это позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, оценивать эффективность терапии. Однако в случае нефункционирующей опухоли использование ПЭТ будет малоинформативным. Сочетанное применение сцинтиграфии с  $^{67}\text{Ga}$ -октреотидом (более чувствительный препарат, чем  $^{111}\text{In}$ -октреотид) и ПЭТ с  $^{11}\text{FDG}$  дает возможность четко визуализировать саму опухоль и метастазы. Так как разные методы визуализации позволяют определить различные поражения при НЭО, применение нескольких методов дает более полное представление о распространении патологического процесса.

Таким образом, алгоритм диагностики НЭО включает: определение специальных маркеров в плазме крови и моче для скрининга и мониторинга, патогистологическое исследование, КТ, МРТ, ультразвуковое исследование и по возможности сцинтиграфию и ПЭТ для подтверждения

диагноза и стадирования опухоли. Анализ результатов этих исследований позволяет точно оценить распространенность патологического процесса и подобрать адекватную схему терапии.

**Радикальным методом лечения НЭО является оперативное вмешательство. Лучевая терапия рассматривается при НЭО преимущественно как паллиативный метод при наличии костных метастазов. НЭО характеризуются низкой чувствительностью к химиотерапии.**

При наличии метастазов в печени можно удалять их хирургическим путем (1-2 метастаза), а также применять радиочастотную абляцию (3-6 метастазов) или эмболизацию печеночной артерии (при множественных метастазах). При уменьшении количества и объема метастазов увеличивается выживаемость пациентов.

**Что касается медикаментозной терапии, то в лечении НЭО применяют несколько классов препаратов, среди которых в первую очередь следует отметить аналоги соматостатина (октреотид, его пролонгированная форма, ланреотид).**

Клиническое применение нативного соматостатина ограничено вследствие его очень короткого периода полураспада, составляющего всего 1-3 мин. Синтетические аналоги циркулируют в крови значительно дольше. Они селективно связываются с некоторыми подтипами рецепторов соматостатина (sst2, sst5), благодаря чему оказывают антипролиферативный эффект, потенцируют апоптоз опухолевых клеток, угнетают секрецию гормонов опухолью.

В крупном исследовании J. Rubin и соавт. (1999) изучали эффективность октреотида длительного действия при карциноидном синдроме у пациентов с выраженной диареей и более чем 5 приливами в день. Пациентам вводили подкожно октреотид длительного действия каждые 2 нед на протяжении 1 мес с последующим переходом на ежемесячное применение этого препарата.

хороший ответ на терапию при незначительном количестве и выраженности побочных эффектов (Garland et al., 2003).

Как известно, около половины НЭО являются нефункционирующими и не сопровождаются значимыми клиническими проявлениями. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности применения у таких больных аналогов соматостатина. Могут ли эти препараты замедлить или приостановить прогрессирование патологического процесса и уменьшить размер опухоли?

Ответ на этот вопрос был получен в многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании PROMID, в котором приняли участие пациенты с карциноидами среднего отдела желудочно-кишечного тракта (у 40% – карциноидный синдром). У всех пациентов были высокодифференцированные медленно растущие опухоли, что было определено с помощью патогистологического исследования (митотический индекс <2%). Было установлено, что время до прогрессии опухоли у пациентов, принимавших октреотид длительного действия, составило 14 мес по сравнению с 6 мес в группе больных, получавших плацебо ( $p=0,0122$ ). При этом у 35% пациентов основной группы отмечен частичный ответ на терапию, у 30% – полная стабилизация опухолевого процесса и уменьшение количества и объема метастазов в печени. Эффект препарата не зависел от наличия или отсутствия карциноидного синдрома.

В настоящее время изучается несколько новых подходов в терапии НЭО, в частности применение ингибиторов mTOR-киназы. Как известно, факторы роста связываются с рецепторами, расположенными на клеточной мембране, и активируют специфический фермент mTOR-киназы, что приводит к активации клеточной пролиферации и неоангиогенеза. Препараты рапамицин и его аналоги способны блокировать mTOR-киназу и, вероятно, сдерживать опухолевый рост.

В американском исследовании для лечения НЭО использовали комбинацию октреотида и аналога рапамицина RAD001 (эверолимус). Было показано,

гипофосфатемиями (11%) и гипертриглицеридемиями (3%). В настоящее время в мире проводится несколько крупных исследований с применением препарата RAD001, что позволит определить его место в лечении НЭО.

Недавно появился новый химиотерапевтический алкилирующий препарат, который может применяться для лечения НЭО, – темозоломид (Об-метилгуанинДНК-метилтрансфераза). Препарат эффективен при пероральном применении (150-200 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней каждые 28 дней), он способен проникать через гематоэнцефалический барьер. Доказана высокая эффективность темозоломида в лечении глиом и меланом; предполагается, что он будет эффективен и при НЭО.

В одном из исследований, в котором приняли участие пациенты с метастатическими НЭО и феохромоцитомой, комбинация темозоломида с талидомидом позволила получить хороший биохимический ответ у 40% больных. При этом эффективность терапии при панкреатических опухолях была значительно выше (45%) по сравнению с карциноидами (7%). Однолетняя выживаемость пациентов составила 79%, 2-летняя – 61%. Прием темозоломида способствовал уменьшению размеров опухоли. Основными побочными эффектами терапии были лимфопения и оппортунистические инфекции (Kulke et al., 2006).

Еще один эффективный метод воздействия на НЭО – таргетная радиотерапия. Препарат  $^{131}\text{I}$ -мета-йодбензилгуанидин ( $^{131}\text{I}$ -mIBG) накапливается в некоторых опухолях и используется не только для диагностики, но и для лечения. Внутривенное введение  $^{131}\text{I}$ -mIBG в дозе 7,4 Гбк каждые 6 мес (максимальная суммарная доза – 50 Гбк) пациентам с НЭО позволило увеличить 5-летнюю выживаемость на 70% по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время проводятся работы по изучению эффективности аналога соматостатина с радиоактивным изотопом ( $^{90}\text{Y}$ -эдотреотид) при НЭО. При внутривенном введении препарат способен избирательно связываться с опухолевыми клетками, имеющими рецепторы к соматостатину. Предполагают, что  $^{90}\text{Y}$ -эдотреотид будет локально накапливаться в самой опухоли, проникая на глубину до 0,2 см, и оказывать выраженное антипролиферативное действие.

Суммируя изложенную информацию, следует еще раз подчеркнуть, что окончательный диагноз НЭО должен основываться на результатах патогистологического исследования, включая определение митотического индекса. Уровень хромогранина А может быть использован в качестве маркера НЭО. Во всех случаях НЭО необходимо стремиться к достижению контроля над симптомами заболевания, желательно в максимально короткие сроки. С этой целью наиболее часто с успехом используют аналоги соматостатина, преимущественно октреотид длительного действия. Помимо контроля над симптомами, октреотид может замедлять рост опухоли. Химиотерапия не является высокоэффективным методом лечения НЭО, однако может быть полезна при лечении инсулином (особенно при высоком митотическом индексе). Во всех случаях следует рассмотреть возможность проведения хирургического вмешательства для уменьшения опухолевой массы, в том числе удаления метастазов в печени. Также методами выбора при метастазах в печени могут быть эмболизация печеночной артерии и радиочастотная абляция.

Подготовила **Наталья Мищенко**  
Фото автора



Уже ко 2-му месяцу терапии удалось достичь купирования диареи и приливов. Применение у таких пациентов ланреотида приводило к существенному снижению частоты и выраженности приливов, но не оказывало влияния на выраженность диареи. Поэтому в качестве симптоматической терапии карциноидного синдрома более предпочтительны октреотид длительного действия.

В еще одном исследовании изучали эффективность терапии октреотидом у 27 пациентов с метастатическими НЭО, подтвержденными с помощью биопсии. Более чем у 90% больных отмечен

что уровень хромогранина А нормализовался у 70% пациентов, у 22% уменьшились размеры опухоли, у 70% был приостановлен ее рост. Ответ на проводимое лечение был более выраженным при опухолях поджелудочной железы (Yao et al., 2008). Предполагают, что препарат RAD001 будет достаточно эффективным в терапии злокачественных инсулином. Побочные эффекты были представлены афтозным стоматитом (приблизительно 10%), пневмонитами (2% – клинически манифестных, 25% – выявленных с помощью рентгенологического исследования), гипергликемиями (9%),