

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Янкин

Успех в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта основывается, прежде всего, на использовании современных методов диагностики с обязательным фенотипированием опухоли и определением специфических маркеров. Корректный гистопатологический диагноз дает возможность не только определить характер и тип опухоли, но и прогнозировать развитие заболевания.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют менее 2% всех опухолей этой локализации. Встречаемость наибольшей группы – пациентов с карциноидами, составляет 2,4 на 100 000 населения. Реальные показатели заболеваемости – по всей видимости, далеки от действительности, так как при исследовании аутопсийного материала карциноиды брюшной полости встречаются с частотой 8,4 на 100 000 человек [6, 23]. По своей сути нейроэндокринные опухоли – это гетерогенная группа эпителиальных опухолей с эндокринно-клеточной дифференцировкой и наличием ряда антигенов нервной ткани. В литературе существуют следующие синонимы этих новообразований: «карциноидные опухоли», «АПУД-омы», «гастроэнтеропанкреатические опухоли», «опухоли островковых клеток». Они отражают не только отдельные виды НЭО, но и являются своего рода иллюстрацией истории открытия этой группы заболеваний: в 1902 г. Oberndorfer впервые ввел термин «карциноид»; в конце 70-х годов Pearse выдвинул концепцию специализированной высокоорганизованной клеточной системы, которую он назвал APUD-системой (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

НЭОЖКТ можно представить в виде двух больших групп 1-я – *карциноиды*; и 2-я – *опухоли поджелудочной железы*, к которым относятся: гастринома, соматостатинома, глюкагонома, вилома, инсулинома. 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 [32]. Источником других нейроэндокринных опухолей, таких как гастринома, вилома, соматостатинома, является мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Потенция к злокачественному росту неоплазм из этих клеток достигает 60–70% [16].

НЭО поджелудочной железы по способности секретировать специфический гормон делятся на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли составляют 60%, встречаются с частотой 3,6–4 на 1 млн. населения и включают в себя такие известные клинические синдромы, как Золлингера – Эллисона, гипогликемический синдром, синдром Вернера – Моррисона и др. Опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами, называются нефункционирующими и составляют 15–30% всех НЭО [15]. Несмотря на отсутствие характерных клинических проявлений, эти опухоли также секретируют гормоны (хромогранин А, панкреатический полипептид YY), не вызывающие каких-либо клинических проявлений, но определяющие принадлежность их к НЭО [16, 35]. Карциноиды классифицируют по эмбриогенезу относительно отделов эмбриональной кишечной трубки: из верхней, средней и концевой части – *foregut*, *midgut*, *hindgut* соответственно. К *foregut* НЭО относят опухоли легких, тимуса, желудка, ДПК и поджелудочной железы; к *midgut* НЭО – опухоли тонкой кишки, аппендикса, правых отделов толстой кишки; к *hindgut* НЭО опухоли левой половины ободочной кишки и прямой кишки. В этих подгруппах для опухолей характерны определенные общие биологические и клинические характеристики. Так, *foregut* НЭО отличает низкое содержание серотонина, частая секреция гистамина и различных гормонов, определяющих клинику и онтогенез опухоли. Эта группа опухолей характеризуется высоким потенциалом метастазирования в кости и атипичным течением карциноидного синдрома. *Midgut* НЭО редко секретируют гормоны, но секреция серотонина и других вазоактивных субстанций (кинины, простагландины, субстанция Р) обуславливает высокую частоту карциноидного

синдрома. В то же время, при локализации НЭО в дистальных отделах толстой кишки карциноидный синдром практически не встречается. При этом отмечается высокая частота метастазирования в печень и очень редко поражение костей [15].

Нейроэндокринные опухоли могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий. Известно 4 синдрома: MEN-1, MEN-2, синдром von Hippel-Lindau, комплекс Carney. Наиболее часто с НЭОЖКТ ассоциируется синдром MEN-1, описанный в 1954 г. Вермером. Наследуется он по аутосомно-доминантному типу. У родственников I степени риск заболеть множественными эндокринными опухолями составляет 50% [21]. Неоплазии в этой группе больных возникают в 2–4 органах, содержащих эндокринные клетки. Характерны следующие проявления MEN-1: паратиреоидная гиперплазия (90%), доброкачественные и злокачественные панкреатические эндокринные опухоли (80%), аденомы гипофиза (40%), аденомы надпочечников (15%), аденомы щитовидной железы, карциноиды, липоматоз [30]. Лиц с MEN-1 во 2–3-й декаде жизни и их родственников подвергают тщательному мониторингу. Для этого используют специальную программу скрининга, предложенную В. Eriksson [11, 12], включающую обязательное определение следующих биохимических показателей:

- 1) сывороточный кальций;
- 2) паратиреоидный гормон в сыворотке;
- 3) гастрин и инсулин в крови натощак;
- 4) хромогранин А и панкреатический полипептид в плазме;
- 5) пролактин в сыворотке у женщин.

Как указывалось выше, более половины нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта являются функционально активными. Секреция пептидных гормонов и аминов определяет клиническую картину. Целесообразным является более детальное рассмотрение опухолей, определяющих эти синдромы.

Карциноиды

Карциноидные опухоли встречаются с частотой 2–3 на 100 000 человек. Самая частая локализация карциноидных опухолей – червеобразный отросток, второе место занимает тонкая кишка (подвздошная в 23 % случаев, тощая кишка в 1%). Карциноиды толстой и прямой кишки редко сопровождаются карциноидным синдромом, на их долю приходится 1–2% всех раков этой локализации. В желудке и двенадцатиперстной кишке карциноид диагностируется лишь в 3–6% случаев, поэтому среди НЭО билиопанкреатодуоденальной области встречается всего в 3–4% случаев. Возникают карциноиды из желудочно-кишечных энтерохромаффинных клеток [32].

К моменту постановки первичного диагноза метастазы определяются у 45% больных. По частоте метастазирования первое место занимает поджелудочная железа – 76%, затем идет тонкая и толстая кишка – 71%. Пятилетняя выживаемость всех карциноидов, независимо от ло-

кализации, составляет примерно 50%. В 10% случаев они ассоциируются с MEN-1 [15].

Карциноидные опухоли секретируют в разных пропорциях биоактивные амины и пептиды, включая нейронспецифическую энolahу, серотонин, 5-гидрокситриптофан, синаптофизин, хромогранины А и С, инсулин, панкреатический полипептид, гормон роста, нейротензин, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон, кальцитонин, различные тахикинины, рилизинг-гормон-β, фактор роста тромбоцитарного происхождения, гормон роста, бомбезин, трансформирующий фактор роста Р [35]. Они могут быть определены в сыворотке заболевших с помощью иммунохимических и радиоиммунохимических методов.

Специфическим клиническим проявлением является карциноидный синдром. Типичная форма синдрома отмечается в 95% случаев и чаще всего манифестирует при метастазах в печень. Для него характерны следующие симптомы: приливы (90%), поносы (70%), боли в животе (40%), поражение клапанов сердца (45%), телеангиэктазии (25%), диспноэ (15%), пеллагра (5%). Типичный синдром в первую очередь обусловлен серотонином, тахикининами, калликреином, простагландинами. Атипичный синдром регистрируется в 5% случаев, характеризуется приливами, головными болями, слезотечением, бронхоспазмами. Атипичный синдром является следствием опухолевой секреции 5-гидрокситриптофана, гистамина и других пептидов и гормонов и характерен для карциноидов желудка и ДПК [15]. Приливы при атипичном синдроме проявляются кратковременным покраснением лица, шеи, туловища по сосковым линиям. Основными жалобами являются ощущение жара, слезотечение, потливость, зуд. Кожа при атипичном синдроме приобретает пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы возникают множественные телеангиэктазии. Эти изменения более длительные, чем при типичном синдроме.

У больных развиваются кардиальные нарушения, обусловленные фиброзом эндокарда, который приводит к дефектам клапанов. Обычно повреждаются створки трикуспидального клапана и клапаны легочных вен, что ведет к трикуспидальной недостаточности и вторичной правожелудочковой недостаточности. При высоких уровнях тахикининов кардиологические осложнения особенно выражены. Больные с карциноидным синдромом страдают от белковой недостаточности, поскольку 50% пищевого триптофана расходуется на синтез серотонина.

Наиболее тяжелым осложнением является карциноидный криз. Он может возникнуть спонтанно или провоцироваться такими факторами, как стресс, анестезия, биопсия опухоли. Все симптомы в этот период обостряются в связи с выбросом в кровь больших количеств биологически активных веществ. Карциноидный криз является неотложным жизнеугрожающим состоянием.

Для диагностических целей, а также мониторинга терапии карциноидного синдрома, в моче определяют серотонин и его основной метаболит – 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-Н1АА). Если содержание в моче

5-НИАА > 150 мкмоль за 24 ч – это несомненное свидетельство карциноидного синдрома [35].

В целом у пациентов с карциноидными опухолями прогноз относительно хороший – 5-летняя выживаемость для всех стадий заболевания составляет 50%. Пятилетняя выживаемость после появления карциноидного синдрома составляет 30–47%, так как появление этих симптомов является признаком поздних стадий заболевания [15].

Инсулиномы

Эти опухоли были впервые описаны в 1938 г. Основной симптом – гипогликемия, связан с гиперсекрецией опухолью инсулина. У 97% больных он выше 10 pU/ml, в норме – менее 5 pU/ml. На 25% повышается уровень проинсулина. Типичным для наличия опухоли является соотношение инсулина к глюкозе, равное 0,3 [2]. Инсулиномы в 90% случаев – доброкачественные опухоли, возникающие в 99% случаев в β -клетках поджелудочной железы, очень редко в двенадцатиперстной кишке. Лишь 4–5% инсулином имеют отношение к синдрому MEN-1. Эти опухоли встречаются с частотой 0,8–2,0/1 000 000. Среди больных инсулиномой 60% женщин. Обычно инсулиномы имеют небольшие размеры – не более 2 см, в 90% они носят характер солитарных, в 10% – множественных [15].

Характерными клиническими проявлениями являются: триада Випля (симптомы гипогликемии, уровень глюкозы в крови – менее 45 mg/dl (менее 2,2 ммоль/л), исчезновение симптомов при принятии сахара); нейрогликопенические симптомы; адренергические симптомы. Больные испытывают чувство голода, у них расплывчатое зрение, спутанное сознание, нейропсихические нарушения, судороги. Проявлениями адренергических нарушений являются тремор, повышенная потливость [2].

Гастрономы (синдром Золлингера – Эллисона)

Впервые синдром образования множественных пептических язв дистальной части пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки в результате гиперсекреции гастрина опухолью островкового аппарата поджелудочной железы описан в 1955 г. [15]. Опухоли, продуцирующие гастрин, получили название гастроном. Встречаются они с частотой 0,5–1,5 на 1 000 000 человек, чаще у мужчин. По частоте после инсулином занимают второе место среди эндокринных опухолей поджелудочной железы. В 70% случаев опухоли возникают в двенадцатиперстной кишке, в 25% – в головке поджелудочной железы, в 5% – в других органах (желудке, тонкой кишке). В большинстве случаев эти опухоли злокачественны, 25% опухолей связаны с мутацией MEN-1 [22].

Гастрономы обычно маленького размера, трудно обнаруживаются во время операции. Метастазы в лимфатические узлы и печень встречаются в 75–80% случаев уже на момент диагностики, метастазы в кости в 12%. Четко прослеживается вероятность озлокачествления гастроном в

зависимости от размеров первичной опухоли. Если они менее 1 см в диаметре, метастазы в печень наблюдаются в 4%, при диаметре опухоли от 1 до 2,9 см – в 28%, от 3 см и выше – в 61%. Спорадические гастрономы растут медленно, в 34% они бессимптомны [15].

Диагноз гастроном ставится в первую очередь с помощью биохимических исследований. В крови у больных обнаруживаются избыточные количества гастрина G-17 (в 80%) или G-34 (в 20%). Если pH желудочного сока более 2,5, диагноз гастрономы можно исключить. Кроме упомянутых вариантов гастрина, гастрономы экскретируют панкреатический пептид (PP) в 17–50% случаев, инсулин (20–30%), глюкагон (33%), соматостатин (35%), мотилин (29%), нейротензин (20%), гастрин рилизинг-пептид (10%), хромогранины А, В и С [15, 22].

Гипергастринемия обуславливает трофические нарушения в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишке. У 93% пациентов обнаруживаются пептические язвы, в 36% случаев они множественные. Возникающие при этом осложнения (перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности. Другим симптомом гастроном является диарея до 30 раз в сутки, связанная с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением ее моторики и физиологии (гиперсекрецией гастрина, инактивацией панкреатической липазы, осаждением желчных кислот) [15].

Хирургический метод способен излечить больных гастрономой. После удаления первичной опухоли 51% пациентов переживают 5 лет [27]. Симптомы, связанные с гиперсекрецией гормонов, исчезают после удаления опухоли. Однако, в большинстве случаев, гастрономы широко метастазируют в печень, лимфатические узлы, кости. При метастазах в печень лишь 30% пациентов доживают до 5 лет [15].

Випомы (синдром Вернера – Моррисона)

Опухоли получили такое название из-за секреции vasoактивного интестинального пептида (VIP). Впервые синдром описан в 1958 г. Встречается в основном у взрослого населения с частотой 0,05–0,2 на 1 000 000 человек при соотношении мужчин и женщинам 1:3. Випомы в 70–80% случаев возникают в поджелудочной железе (в 75% случаев в ее хвостовой части), в 10–20% – в надпочечниках, нервных ганглиях, тонкой кишке, средостении, легких. Панкреатические випомы почти всегда злокачественные (в 80% метастазируют в печень), экстрапанкреатические – доброкачественны. Синдром MEN-1 диагностируется лишь у 6% больных.

VIP приводит к развитию тяжелых, изнуряющих поносов, получивших название эндокринной холеры. Хронические поносы приводят к обезвоживанию, потере электролитов, тетанусу, судорогам, кардиальным изменениям. Из-за развития гипокалиемии возможна внезапная смерть. Кроме VIP, в сыворотке часто обнаруживается его предшественник PNM-27 (пептид гистидин, метионин).

Другими симптомами выпом являются эритема кожи головы и туловища, гиперкальциемия, в 41% случаев гипохлоридрия, гипергликемия [34].

Глюкагономы

Глюкагономы в 100% случаев возникают в α -клетках поджелудочной железы, в хвосте (50–80% случаев), в головке (в 22%), теле (в 14%). По заболеваемости глюкагономы относятся к крайне редким опухолям – от 0,01 до 0,1 на 1 000 000 человек. С синдромом MEN-1 связано 5–17% заболевших. Глюкагономы в 80% случаев злокачественные, метастазируют в печень в 90% случаев, в лимфатические узлы в 30%, редко описываются метастазы в позвоночник, яичники, по брюшине [15].

Связь симптоматики глюкагоном с выработкой глюкагона установлена в 1974 г. Уровень глюкагона в крови больного превышает норму в 10 раз. Глюкагон стимулирует распад гликогена, глюконеогенез, кетогенез, секрецию инсулина, липолиз, тормозит желудочную и поджелудочную секреции.

Клиническими проявлениями синдрома являются: потеря массы тела (70–80%), диабет (75%), дерматит (65–80%), стоматит (30–40%), диарея (15–30%). Нередкими проявлениями заболевания являются психические расстройства, тромбозы и тромбоземболии. Первичные опухоли на момент диагностики достигают крупных размеров – от 5 до 10 см, в 80% случаев имеются отдаленные метастазы в печень [15].

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. Нередко 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 оперированного по поводу НЭО, 10-летняя выживаемость составила 94%, метастатическое поражение печени за 10 лет отмечалось лишь в 3% случаев. При этом в контрольной группе из 26 человек, получавших лишь лекарственное 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 [27].

Несмотря на столь обнадеживающие результаты, в 65–70% случаев больные со злокачественными формами НЭО

на момент первичного обращения 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. Полное удаление опухоли и метастазов в печень дает возможность добиться 80% 5-летней выживаемости [7, 31]. L. Barclay и соавт. [4] опубликовали работу, в которой проанализировали результаты циторедуктивных операций у 20 больных с распространенными формами НЭО: у 10 больных отмечались метастазы в печень, причем, у 6 в обе доли, в 14 случаях опухоль поражала забрюшинные лимфатические узлы. Полной циторедукции удалось добиться в 75% случаев. За период 19 мес выживаемость составила 90%, у 60% не отмечалось рецидива заболевания. Иллюстрацией перспективности и необходимости циторедуктивных вмешательств является трансплантация печени, при ее изолированном метастатическом поражении. В публикациях H. Lang и соавт., Y.P. Le Treut и соавт. представлены отдаленные результаты лечения 12 и 31 больного с ортотопической трансплантацией печени (ОТП) по поводу изолированного метастатического поражения нейроэндокринными опухолями. Послеоперационная летальность составила 14% и 19%; 5-летняя выживаемость – 50% и 36% соответственно [19, 20].

В то же время, необходимо отметить, что лечение метастатических форм НЭО не возможно без дополнительной химио- и симптоматической терапии.

Роль интерферона

Впервые K. Oberg в 1982 г. начал исследование эффективности интерферона при НЭО и получил объективный эффект у 15% больных [29]. Анализ сводных данных лечения 383 больных альфа-интерфероном продемонстрировал следующие результаты: симптоматический эффект наблюдался в 40–60% случаев, биохимический ответ – в 30–60%, стабилизация опухоли (более 36 мес) – у 40–60% больных, редукция опухоли – 10–15%. Доза интерферона колебалась от 3 до 9 МЕ 3 раза в неделю. Корреляции между дозой и объективным эффектом не отмечено, использование высоких доз не привело к улучшению результатов. Медиана выживаемости составила 20 мес [13]. Использование интерферона в качестве второй линии (после химиотерапии) дало возможность получить ответ в 77% случаев [28]. По данным K. Oberg, комбинация интерферонов с химиотерапией не улучшила результатов лечения [28].

Таким образом, лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью, как в первой, так и во второй линии, а также в качестве второй линии после химиотерапии. Комбинация интерферона и аналогов сандостатина целесообразна при клинически манифестированных формах НЭО [28].

Роль октреотида

Особое место в лечении больных с функционально активными НЭО имеет аналог природного соматостати-

на – 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 [3]. Природный соматостатин имеет короткий период полураспада (3 мин), поэтому не может 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 в 89%, при глюкагономах – в 75%, при инсулиномах – в 65% наблюдений. Клиническое улучшение отмечается от 6 до 12 мес [5, 36].

После применения октреотида при разных опухолях поносы прекращаются у 40–60% больных [8]. Октреотид контролирует гипогликемию при инсулиномах, некротические кожные повреждения при глюкагономах, что значительно улучшает качество жизни пациентов [9]. При випомах октреотид полностью прекращает диарею в 38% случаев, еще у 38% больных значительно ее уменьшает, улучшает общее состояние в 75–85%, полностью подавляет секрецию VIP у 40% больных, уменьшает уровень этого пептида еще у 40% [34].

Октреотид, помимо выраженного симптоматического эффекта, оказывает противоопухолевое действие. Большинство авторов признают, что аналоги соматостатина в обычных дозах замедляют рост нейроэндокринных опухолей [33]. E. Bajetta и соавт. [3] у 58 больных со злокачественными нейроэндокринными опухолями показали, что октреотид в дозах 1,0 мг 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 высокие дозы октреотида – 5 мг подкожно 3 раза в день обладают антипролиферативным действием, задерживают в 43% случаев рост опухоли при лечении в течение года [11].

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

ства перед обычным сандостатином за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме, что увеличивает симптоматический и противоопухолевый эффекты. В таблице представлены сводные литературные данные, демонстрирующие антипролиферативный эффект препарата при НЭО в стандартных и высоких дозах. Стабилизация опухоли отмечалась в 36–70% случаев. Регрессия опухоли отмечалась лишь в 3–5% случаев при использовании высоких доз препарата [1, 10, 11, 14, 33].

В последние годы открылись новые возможности терапии злокачественных нейроэндокринных опухолей, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии октреосканом (^{111}In -октреотид). Для радиотерапии используются высокие кумулятивные дозы октреоскана – 20 Gbq. Радиоактивный октреотид, внедряясь в опухолевую клетку, подавляет секрецию гормонов и оказывает антипролиферативный эффект [17]. В 2004 г. опубликованы обнадеживающие результаты лечения 400 больных НЭО. Пятилетняя выживаемость пролеченных этим методом составила 50% [17].

Химиотерапия

НЭО нельзя назвать чувствительными к химиотерапии, это обусловлено низкой митотической активностью, а также высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости (MDR-1) и антиапоптотического гена (BCL-2) [15]. Спектр эффективных химиотерапевтических препаратов для лечения генерализованных форм не столь уж велик. Стрептозотоцин (СЗТ) долгое время считался основным препаратом для лечения НЭО. В режиме монотерапии стрептозотоцином объективный эффект зарегистрирован у 46,8% больных [18]. В то же время, применение доксорубина в режиме монотерапии дало эффект лишь у каждого пятого больного (20%) [25]. Комбинация стрептозотоцина и доксорубина вызывает эффект у 69% больных. Комбинация стрептозотоцина с фторурацилом активна у 45% пациентов [26].

Таким образом, в настоящее время принято считать, что комбинация стрептозотоцина и доксорубина более эффективна при высокодифференцированных НЭО [26], а при анаплазированных НЭО предпочтение отда-

Влияние сандостатина на рост опухоли у больных с генерализованными формами НЭО

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

ется сочетанию цисплатина и этопозида (эффект достигается в 67% случаев) [24]. Необходимо также отметить, что имея в арсенале такие препараты, как интерферон, аналоги сандостатина, октреоскан, обладающие сравнимым с химиотерапией эффектом, но значительно меньшей токсичностью, показания для ее проведения должны быть четко определены. На сегодняшний день химиотерапия показана при генерализованных формах низкодифференцированных НЭО, а также при опухолях, резистентных к другим видам лечения [28].

Заключение

Успех в лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта основывается, прежде всего, на использовании современных методов диагностики с обязательным фенотипированием опухоли и определени-

ем специфических маркеров. Корректный гистопатологический диагноз дает возможность не только определить характер и тип опухоли, но и прогнозировать развитие заболевания.

Основными лечебными задачами являются: удаление первичной опухоли, торможение опухолевого роста, подавление гормональной экспрессии, улучшение качества жизни больных с НЭО.

Хирургический метод остается методом выбора и единственным способом, дающим возможность добиться выздоровления.

Рациональное и комплексное использование современного арсенала хирургических и терапевтических методов дает возможность значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей.

Литература

1. 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
2. Axelrod L. Insulinoma: cost-effective care in patients with a rare disease // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 123. – P. 311.
3. Bajetta E., Carnagi C., Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // Digest. – 1996. – Vol. 57 (Suppl. 1). – P. 72-77.
4. Barclay L. Aggressive surgical intervention suggested for neuroendocrine tumor // Arch. Surg. – 2003. – Vol. 138. – P. 859-866
5. 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.
6. Berge T., Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period // Acta. Pathol. Microbiol. Scand. [A]. – 1976. – Vol. 84. – P. 322-330.
7. Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors // Surgery. – 1992. – Vol. 112. – P. 1024.
8. Coupe M., Levi S., Ellis M. et al. Therapy for symptoms in the carcinoid syndrome // Ann. Med. – 1989. – Vol. 73. – P. 1021-1036.
9. Degen L., Beglinger C. The role of octreotide in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors // Digest. – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 2). – P. 9-14.
10. 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.
11. 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.
12. Eriksson B., Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors // Acta. Oncol. – 1993. – Vol. 32. – P. 203.
13. Eriksson B., Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors // Endocrine tumors of the pancreas: Recent Advances in Research and Management, 1995. – P. 451-460
14. Faiss S., Rath U., Mansmann U. et al. Ultra high dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours // Digest. – 1999. – Vol. 60. – P. 469-476.
15. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors endocrine reviews 25 (3). – P. 458-511.
16. Kloppel G., Schroder S., Heitz PU. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors // Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management / Mignon M., Jensen R.T. eds. – Basel: S. Karger, 1995. – P. 120.
17. 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», 2004.
18. Kvols LK, Buck M. Chemotherapy of the metastatic carcinoid and islet cell tumors: a review // Amer. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 77.
19. Lang H., Oldhafer KJ, Weimann A. et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225. – P. 347-354.

20. *Le Treut Y.P., Delpero J.R., Dousset 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.
21. *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.
22. *Metz D.C.* Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // *Semin. Gastrointest Dis.*
23. *Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
24. *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.
25. *Moertel C.G., Lavin P.T., Habn R.G.* Phase II trial of doxorubicin for advanced islet cell carcinoma // *Cancer. Treat. Rep.* – 1982. – Vol. 66. – P. 1567.
26. *Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al.* Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 519.
27. *Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al.* Surgery to cure the Zollinger – Ellison syndrome // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 635.
28. *Oberg K.* Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 111–114.
29. *Oberg K.* Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors // *Digest.* – 2000. – Vol. 62 (Suppl. 1). – P. 92-97.
30. *Padberg B., Schroder S., Capella C. et al.* Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // *Virch. Arch.* – 1995. – Vol. 426. – P. 541-548.
31. *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.
32. *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: John Libbey Eurotext, 1999. – P. 177-191
33. *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.
34. *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.
35. *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.
36. *Vinik A., Moattari A.R.* Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome // *DigDis. Sci.* – 1989. – Vol. 34. – P. 14S-27S.

Поступила в редакцию 25.11.2005 г.