

## ПО МАТЕРИАЛАМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ИЛЕОЕЮНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А.

Полный текст рекомендаций:

*B. Eriksson, G. Kloppel, E. Krennin, H. Ahlman, U. Plockinger, B. Wiedenmann, R. Arnold, C. Auernhammer, M. Korner, G. Rindi, S. Wildi et al. Neuroendocrinology – 2008, 87, p. 8–19*

### Эпидемиология и клиничко-патологические особенности

Нейроэндокринные опухоли дистальной части тонкой (тощей и подвздошной) кишки составляют 23–28 % всех эндокринных опухолей ЖКТ и ежегодная выявляемость составляет 0.28–0.8 на 100 000 населения [1, 2]. Большинство опухолей хорошо дифференцированы и имеют медленный рост. По причине длительного периода между началом заболевания и клиническими проявлениями, на момент диагноза большинство пациентов имеет развернутую форму заболевания. Эти опухоли выявляются с равной частотой у мужчин и женщин, пик заболеваемости приходится на 6-ое и 7-ое десятилетие жизни [1]. У 26–30% опухоли мультицентричны [3, 4], 15–29% опухолей сочетаются с другими злокачественными образованиями некарциноидной природы [5–7].

**Классификация ВОЗ** подразделяет опухоли тощей и подвздошной кишки, как и другие гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли на три общих категории [8]:

**I группа.** Высокодифференцированная эндокринная опухоль (карциноид) доброкачественного течения, ограниченная слизистым или подслизистым слоем, без признаков ангиоинвазии, до 1 см в диаметре, или неопределенного течения нефункционирующая опухоль, ограниченная слизистым или подслизистым слоем, более 1 см в диаметре или с признаками ангиоинвазии.

**II группа.** Высокодифференцированная эндокринная карцинома (злокачественная карцинома) с низкой степенью злокачественного течения, с глубокой инвазией (в мышечный слой или за его пределы) или с метастазами.

**III группа.** Низкодифференцированная эндокринная карцинома (мелкоклеточная карцинома), с высокой степенью злокачественности.

*Манифестировавшие клинически тонкокишечные эндокринные опухоли встречаются значительно реже, чем при аутопсии (соотношение 1/150) [9]. Средний возраст постановки диагноза составляет 65.4 лет, и по данным литературы половых различий заболеваемости нет, риск несколько выше у афроамериканцев по сравнению с белыми.*

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

#### Нефункционирующие опухоли

Бессимптомные эндокринные опухоли илеоюнальной локализации выявляются, как правило, при расширенном поиске по поводу метастазов в печени или при колоноскопии или интубации подвздошной кишки. На

момент постановки диагноза опухоли обычно имеют размер более 2 см, прорастают мышечный слой кишки и имеют метастазы в регионарных лимфоузлах. Типичным признаком является дискомфорт в брюшной полости, ошибочно трактуемый, как синдром раздраженной кишки. Перитуморальный фиброз может привести к кишечной непроходимости [10]. У некоторых пациентов развивается несекреторная диарея из-за чрезмерно-быстрого бактериального роста. Десмопластическая реакция брыжейки может привести к ишемии кишки и гидронефрозу.

#### Функционирующие опухоли

Более 18 % пациентов с эндокринной опухолью подвздошной/тощей кишки и метастазами печени имеют карциноидный синдром [11], который может включать в себя: приливы, диарею, карциноидную кардиопатию (ККП) и непостоянный бронхоспазм. В результате десмопластической реакции брыжейки возможна боль в животе. Карциноидный криз — серьезное и потенциально фатальное гормональное расстройство, часто индуцируемое анестезией или хирургическими манипуляциями.

- Клиническая картина карциноидного криза представлена: приливами (резким покраснением лица с возможным фиолетово-цианотическим оттенком), жаром, гипо- или гипертонией, диареей, тяжелым бронхоспазмом и нарушениями сердечного ритма.

- Типичный (обусловленный продукцией серотонина) карциноидный синдром отмечается у 20–30% больных.

- В качестве причины диареи ишемия тонкой кишки конкурирует с гормональными причинами.

- Приливы, по данным литературы, являются более частым признаком карциноидного синдрома (у 90% пациентов), чем диарея (80%).

- Атипичный (обусловленный продукцией гистамина) карциноидный синдром не характерен для эндокринных опухолей подвздошной/тощей кишки.

- Карциноидный синдром обычно отмечается у 95% больных с метастазами в печени.

- При ретроперитонеальных метастазах или яичниковых опухолях тахикинин и серотонин, не попадающие в портальную у 5% пациентов вызывают типичный карциноидный синдром.

#### Прогноз

В сравнении с другими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями у опухолей

подвздошной\тощей кишки прогноз неблагоприятен, так как у них имеется тенденция метастазировать в печень, минуя регионарные лимфоузлы [3, 10]. Выживаемость коррелирует со стадией болезни: 5-летняя выживаемость составляет 65% при местном процессе и отсутствии отдаленных метастазов, и 36% при наличии отдаленных метастазов [1, 3, 10, 12]. Пациенты с высокодифференцированной опухолью, медленным ростом и низким Ki-67 живут дольше чем аналогичной опухолью и быстрым ростом и высоким Ki-67 [13].

*В сравнении с другими гастроэнтеро-панкреатическими нейроэндокринными опухолями сопоставимого размера, опухоли подвздошно-тощейкишечной локализации клинически более агрессивны [14].*

*Только у 23% больных с кажущейся радикальной операцией через 25 лет отмечается ремиссия [15].*

*На момент постановки диагноза метастазы в регионарные лимфоузлы отмечаются у 36-39%, отдаленные метастазы - у 64.1% больных [1].*

*5-летняя выживаемость составляет:*

- для опухолей, локализованных в тонкой кишке — 65-75% [1, 7, 16];
- при регионарных метастазах 64-73% [1],
- при местно-распространенных опухолях — 50% (согласно регистру SEER) [1]
- при наличии метастазов в печени — 18-32% [1, 7, 10],
- совокупная (при объединении всех стадий) — 60.5% [1],
- при наличии карциноидного синдрома 21% [17].

*Среднее время выживания после первого криза составляет 38 месяцев и 23 месяца после выявления в моче повышения уровня 5-гидрокси-индол-уксусной кислоты (5-ГИУК) [18].*

Распространенность ККП у больных с карциноидным синдромом составляет 30-65% [19, 20]. Не опухолевая прогрессия, а правожелудочковая недостаточность в следствие ККП является причиной смерти у 30-50% пациентов с карциноидным синдромом [19-21]. Самым существенным предиктором смерти, помимо пожилого возраста и повышения 5-ГИУК является трикуспидальная регургитация [22].

Несмотря на то, что средний возраст постановки диагноза не уменьшается, показатели выживаемости у этих больных улучшаются. Это во многом связано с мультидисциплинарным подходом: с более агрессивной хирургической тактикой, ориентированной на удаление первичной опухоли и солитарных метастазов печени, медикаментозной терапии, и появлением новых видов терапевтического воздействия на опухоли. Адаптация новой TNM-классификации с различием M-стадий тонкокишечных эндокринных опухолей, может иметь важную прогностическую ценность.

### Диагностика

Стандартные методы топической диагностики при эндокринных опухолях тощей\подвздошной кишки включают брюшную УЗИ, спиральную КТ или МРТ брюшной полости в комбинации со скинтиграфией рецепторов к соматостатину (СРС), эндоскопию, эхокардиографию, сканирование костей и МРТ позвоночника (для обнаружения костных метастазов при

отрицательных данных СРС). У большинства пациентов с метастазирующим карциноидом тощей\подвздошной кишки – УЗИ брюшной полости является средством первичной диагностики метастазов в печени. Чувствительность и специфичность УЗИ зависят от квалификации специалиста. Новые технологии УЗИ с применением контраста улучшили чувствительность и специфичность до 95%. УЗИ активно используется для контроля при чрескожной толстоигольной биопсии для гистологической верификации диагноза.

После гистологического подтверждения диагноза, рутинным исследованием при подозрении на карциноид тощей\подвздошной кишки для определения стадии и распространенности заболевания является СРС+СПЕКТ, чувствительность метода составляет 80-90% [23]. Метод позволяет обнаружить первичную опухоль, регионарные метастазы в лимфатические узлы, легкие, кости и головной мозг. Разрешающая способность метода ограничена при опухолях менее 1 см и при опухолях с отсутствием экспрессии рецепторов к соматостатину 2 и 5 типов (sst2 и sst5). В некоторых специализированных центрах применение ПЭТ с мечеными Ga68 аналогами соматостатина предложено, как альтернативный метод [24].

С целью определения резектабельности первичной опухоли, метастазов необходима оценка размера новообразований, их взаимоотношения с кровеносными сосудами, наличия десмопластической реакции брыжейки вследствие метастатического поражения или местного распространения опухоли. Для этого необходимо выполнение трехфазного КТ или МРТ с контрастным усилением [25-27]. Радиально распространяющаяся опухолевая инфильтрация брыжейки считается патогномоничной для брыжеечного метастаза карциноида средней кишки.

Несмотря на то, что метастазы печени могут быть с легкостью обнаружены на УЗИ, КТ, МРТ, СРС – выявление первичного очага в тонкой кишке может быть затруднительно. Колоноскопия может выявить опухоль в дистальной части подвздошной кишки или в баугиниевой заслонке. Ирригоскопия или энтеральная клизма крайне редко дают диагностический результат. Многообещающим является применение новых методов: капсульная эндоскопия и двойная баллонная энтероскопия. При высокодифференцированных эндокринных опухолях выполнение стандартного ПЭТ-18-ФДГ не эффективно. в отличие от недавно начатого использования ПЭТ со специфическими метками для нейроэндокринных опухолей: с 11C-5-гидрокси-триптофаном (ГТФ) или 18F-дигидроксибензил-аланином (ДОФА). Чувствительность метода при выявлении первичной карциноидной опухоли средней кишки составила более 90% [28, 29], что превышает аналогичный показатель СРС, КТ и МРТ.

Если при СРС выявляются костные метастазы, то для оценки риска переломов показано выполнение МРТ. При отрицательной СРС показано сканирование костей.

Эхокардиография строго показана при карциноидном синдроме для подтверждения или исключения ККП и оценки тяжести поражения клапанного аппарата.

Колоноскопия показана при поиске первичной опухоли, особенно в контексте синхронной неоплазии.

Двойная баллонная энтероскопия является обнадеживающим диагностическим методом, но нуждается в дальнейшем исследовании.

Капсульная эндоскопия показана при отрицательном диагностическом результате энтеральной клизмы.

Диагностическая ценность капсульной эндоскопии сопоставима с СРС, ее преимущество выражается в возможности дифференцировки опухоли кишечной и мезентериальной локализации [30, 31].

Проведение эндоскопического УЗИ при опухолях данной локализации нецелесообразно.

Топическая диагностика с использованием СРС+СПЕКТ наиболее предпочтительна, так как метод дает более точную информацию о локализации опухоли.

При отрицательных данных СРС возможно применение 18F-ДОФА-ПЭТ или 11С-5-ГТФ-ПЭТ.

Использование 68Ga-DOXA-octreotide-ПЭТ (не требует внутреннего циклотрона, однако, доступен в немногих исследовательских центрах) позволяет выявить на 30% больше опухолевых изменений, чем СРС [24].

### Лабораторная диагностика

Специфическое сочетание симптомов требует выполнения определенных биохимических тестов. Хромогранин А является чувствительным маркером как функционирующих, так и нефункционирующих опухолей тощей и подвздошной кишки. Однако, его специфичность невысока при среднечеревных нейроэндокринных опухолях. Существует отчетливая корреляция между уровнем хромогранина и прогнозом [32]. Нужно помнить, что чувствительность определения хромогранина А зависит от специфичности различных антител [33].

Эндокринные опухоли тощей/подвздошной кишки продуцируют серотонин, при этом может быть выявлен повышенный уровень 5-ГИУК в суточной моче. Чувствительность метода в отношении выявления среднечеревного карциноида составляет 73%, специфичность — 100% [33, 34]. Хромогранин А — более чувствителен — 87% [32], и может служить ранним маркером рецидива [35].

Ложно-положительное повышение уровня хромогранина А отмечается при:

- приеме больными препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП),
- при атрофическом гастрите,
- почечной недостаточности,
- воспалительных изменениях кишки.

Во избежание ложно-положительного результата анализ на суточную экскрецию 5-ГИУК должен быть собран со строгими диетическими ограничениями.

Минимально необходимые биохимические тесты при нейроэндокринных опухолях ЖКТ включают определение хромогранина А и 5-ГИУК. Тест выполняется как для первичной диагностики, так и для дальнейшего динамического наблюдения.

### Морфологический диагноз

Патоморфологический диагноз является обязательным во всех наблюдениях! Материал для исследования получают при УЗ-контролируемой чрескожной толстоигольной биопсии или при открытой

биопсии. Диагностика опухолей тощей/подвздошной кишки проводится с использованием окрашивания гематоксилин-эозином, иммуногистохимического окрашивания на хромогранин А и синаптофизин [36]. Определение митотического индекса и индекса Ki-67 при иммуногистохимическом исследовании является обязательным! Опухоли должны быть стадированы по классификации ВОЗ [8], подавляющее большинство опухолей принадлежит ко II группе (ВОЗ).

Для постановки диагноза необходимо гистологическое подтверждение.

Цитологический материал может оказаться недостаточным для постановки диагноза.

Минимальными вспомогательными тестами, подтверждающими гистологический диагноз являются: иммуногистохимическое исследование на хромогранин А, синаптофизин, при наличии клинических проявлений - серотонин.

Необходима оценка по следующим критериям:

- подсчет количества митозов в областях самой высокой митотической плотности (минимально в 40 полях зрения (2 мм<sup>2</sup>) под 40-кратным увеличением),
- определение индекса Ki-67 (с применением антител MIB1; определение % окрашенных клеток из 2000 клеток в зоне наиболее интенсивного окрашивания) [37].

Гистопатологическая информация о митотической активности и индексе пролиферации позволяет стадировать заболевание по критериям ВОЗ и TNM-классификации (см. ниже). Иммуногистохимическое исследование на p53 и sst2 обычно не рекомендуется, за исключением окрашивания для sst2A (рецепторы к соматостатину 2A типа), если СРС дает отрицательный результат.

Несмотря на то, что выявлены семейные кластеры при нейроэндокринных опухолях средней кишки [38, 39], рекомендации по генетическому исследованию герминальных и соматических мутаций отсутствуют.

### Соответствие классификации ВОЗ критериям TNM для нейроэндокринных опухолей подвздошной/тощей кишки

Классификация TNM описывает размер опухоли (T1-4), где T2 — опухоль >1 см и оценивается степень инвазии в стенку кишки.

**Стадия I** — опухоли T1 с ограниченным ростом.

**Стадия II** — опухоли >1 см или более агрессивные опухоли, то есть T2 или T3, но без метастазов.

**Стадия III** — наличие опухолевой инфильтрации в окружающие структуры (IIIa), T4, или метастазы в регионарные лимфатические узлы (IIIb).

**Стадия IV** — наличие отдаленных метастазов.

### Стадирование с учетом морфологических критериев:

**G1** — категория опухолей с митотическим индексом <2 или Ki-67 <2%,

**G2** — митотический индекс 2-20 или Ki-67- 2-20%,

**G3** — митотический индекс >20 или Ki-67 >20%.



Система стадирования опухолей по морфологическим критериям не является точно последовательной критериям ВОЗ. Например, среди опухолей G3 (относительно митотического индекса Ki-67), могут быть пациенты 2 группы ВОЗ (высокодифференцированная карцинома) или 3 группы (низкодифференцированная карцинома с Ki-67 >30%). В связи с этим полноценный диагноз должен включать информацию об индексе пролиферации, иммуногистохимическую оценку в отношении хромогранина А и синаптофизина, размер опухоли и наличие инвазии. При множественных опухолях необходимо стадировать по опухоли наибольшего диаметра. Для того, чтобы выставить стадию N0, должны быть оценены минимум 12 лимфоузлов.

### Хирургическое лечение

Радикальные операции. К радикальной операции у пациентов с НЭО подвздошной тощей кишки нужно стремиться при ограниченной форме болезни. Размер первичной опухоли не соответствует метастатическому потенциалу. Так как метастатическое распространение опухоли в лимфоузлы и печень возможно при небольших первичных опухолях, выбор объема хирургического лечения должен опираться на онкологические принципы. При выполнении мезентериальной лимфаденэктомии необходимо стремиться к сохранению сосудистых структур брыжейки и уменьшению объема резекции кишки [40-45].

Радикальная операция (т.е. удаление опухоли в пределах здоровых тканей, регионарная лимфаденэктомия, резекция печеночных метастазов) возможна у 20% больных [42, 46, 47, Ahlman, 2004, #369]. Хирургия печени может заключаться в энуклеации метастаза, сегментарной резекции, гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии. Для полноценного выявления всех метастазов печени интраоперационное УЗИ является обязательным компонентом операции. В большинстве сообщений периоперационная смертность составляет 3% и 5-летняя выживаемость после оперативного лечения составляет 61% и выше [46-53]. При отказе от операции у больных со среднекишечным карциноидом и печеночными метастазами недавние публикации сообщают о 30% 5-летней выживаемости со средним выживанием 3-4 года [7, 46, 47, 51, 54-57]. В этих исследованиях положительно оценивалась возможность радикальной операции, однако затруднительно полноценно сравнить эти группы из-за отсутствия рандомизации исследований, т.к. кроме хирургического лечения применялся мультимодальный подход [11]. В качестве оценки предоперационного риска и целесообразности выполнения столь расширенных вмешательств предлагается исходить из показателей смертности <5% и вероятности рецидива <30%.

*Радикальное хирургическое лечение рекомендуется на фоне обязательного симптоматического контроля клинических проявлений; это достигается применением аналогов соматостатина или интерфероном.*

*Хирургическое лечение первичной опухоли включает сегментарную резекцию кишки и расширенную мезентериальную лимфаденэктомию.*

*При увеличении лимфоузлов верхней брыжеечной*

*артерии рекомендуется выполнение высокой расширенной лимфаденэктомии.*

*При развитии десмопластической периартериальной реакции радикальная операция невозможна.*

*Выполнение холецистэктомии целесообразно во всех наблюдениях.*

*Мультицентричность первичной опухоли отмечается в 20% всех случаев. Будучи выявлена при СРС, КТ, эндоскопии, пальпаторно вовремя операции - не влияет на показания к операции.*

*Плохие результаты хирургического лечения отмечаются при внепеченочных отдаленных метастазах, при инфильтративном поражении корня брыжейки, при канцероматозе брюшины.*

*После радикальной операции показаний к дополнительному лечению нет, за исключением периоперационного применения аналогов соматостатина для избежания карциноидного криза.*

### Паллиативная хирургия

Первичная опухоль и печеночные метастазы. У всех больных, у которых возможно удаление 90% опухолевой массы необходимо рассмотреть применение циторедуктивных методов [49, 51, 53, 58]. Хирургическое вмешательство может быть разделено на несколько этапов: на удаление первичной опухоли с регионарной лимфаденэктомией или удаление только метастазов в печени; возможна одномоментная операция.

Первичная опухоль без метастазов в печени. Удаление первичной опухоли по онкологическим показателям показано для предотвращения кишечной непроходимости и ишемических осложнений из-за десмопластической реакции брыжейки. Перечисленные осложнения коррелируют с размером опухоли, поэтому уменьшение опухолевой массы обеспечивает симптоматическое улучшение у 70-100% пациентов. Удаление первичной опухоли (за исключением печени) значительно увеличивает выживание с 69 до 130 месяцев [53, 58]. Однако, эти данные должны интерпретироваться с пониманием, что большинство пациентов получает мультимодальную терапию, так же оказывающую влияние на выживаемость.

*Цель паллиативной хирургии у больных с эндокринными опухолями тощей/подвздошной кишки уменьшить массу опухоли до минимально возможных резидуальных метастазов печени.*

*Целесообразность паллиативной хирургии определяется возможной выгодой от снижения массы опухоли.*

*Паллиативная хирургия показана по симптоматическим причинам для того, чтобы иметь возможность применения других терапевтических методов (медикаментозных и радиоактивных).*

*Объем хирургического вмешательства индивидуален. Если объем метастатического процесса в печени незначителен, то возможно одномоментное вмешательство.*

*Медикаментозная терапия при паллиативных вмешательствах, как правило, носит перманентный характер.*

## Медикаментозная терапия

### Биотерапия.

Определение биотерапии подразумевает лечение синдромов, связанных с ростом эндокринной опухоли и/или гормональной гиперпродукцией с помощью веществ, производимых человеческим организмом, или их фармакологическими аналогами. Накоплено колоссальное количество исследований, в большинстве своем не соответствующих критериям доказательной медицины, что связано с небольшим количеством наблюдений. Существует только несколько рандомизированных проспективных многоцентровых исследований по применению аналогов соматостатина и ни одного по интерферону, которые включали бы в себя пациентов с прогрессированием опухоли.

### Аналоги соматостатина.

Аналоги соматостатина эффективно снижают симптомы гормональной гиперпродукции у больных с карциноидным синдромом. Антисекреторный эффект приводит к сокращению биохимических маркеров карциноидной гиперпродукции в 40-60% наблюдений и симптоматическому клиническому улучшению у 40-80% пациентов [59-72]. Продолжительность эффекта различна и может быть ограничена из-за тахифилаксии или десенсибилизации, которые приводят к необходимости увеличения дозы. Антипролиферативный эффект аналогов соматостатина менее выражен, чем антисекреторный: частичный или полный ответ отмечается менее, чем у 10% пациентов. Однако, стабилизация роста опухоли отмечается у 24-57% больных с зарегистрированной прогрессией опухоли перед началом терапии аналогами соматостатина [62, 63, 70, 73, 74]. Переносимость аналогов соматостатина и их эффективность оцениваются индивидуально, терапию начинают препаратами короткого действия. После этого обычно назначают октреотид-LAR (20-30 мг) или Аутогель Ланреотид каждые 4 недели, доза титруется индивидуально. Эффективность ланреотида и октреотида сопоставима [65, 66, 70]. Незначительные начальные побочные эффекты включают временные дискомфорт в брюшной полости, иногда стеаторею (корректируемую пероральными ферментами) [61, 66, 67, 75]. Более чем у 50% больных появляются желчные камни, однако, фактически чаще всего они остаются бессимптомными [75]. С целью профилактики карциноидного криза аналоги соматостатина должны вводиться внутривенно во время анестезии или при других инвазивных процедурах.

Лоперамид и аналоги морфия могут уменьшить клинические проявления секреторной диареи. Так как у диареи могут быть не только гормональные причины (снижение синтеза желчных кислот, патологический бактериальный рост), в арсенале медикаментозной терапии рассматриваются антибиотики и холестирамин.

*Терапия аналогами соматостатина рекомендуется как лечение первой линии при функционирующем карциноиде. Симптоматическое улучшение в результате лечения отмечается у 70-80% пациентов, стабилизация роста опухоли (различная по продолжительности) у 50% пациентов.*

*Показания к применению аналогов соматостатина при нефункционирующих опухолях не установлены,*

*исследования по этой проблеме продолжаются. Опухоли, экспрессирующие по данным СРС соматостатиновые рецепторы, отвечают на лечение лучше, чем СРС-негативные опухоли. По крайней мере, одно исследование в отношении ланреотида показало улучшение качества жизни у больных с нефункционирующими опухолями [61], но в зависимости от дозы аналогов соматостатина не выявлено.*

Рекомендация о проведении холецистэктомии при операции по поводу кишечного карциноида позволяет предотвратить развитие желчных камней на фоне приема соматостатина. Стеаторея может привести к нарушению всасывания витамина D и, соответственно кальция [75]. При длительном получении аналогов соматостатина необходим контроль витамин В12, так как его уровень может быть снижен. Лоперамид, холестирамин, панкреатические ферменты могут применяться после тонкокишечной или илеоцекальной резекции для ликвидации или снижения интенсивности диареи.

### **Интерферон**

Показания к применению интерферона- $\alpha$  такие же, как и для аналогов соматостатина, за исключением карциноидного криза. Эффективность препарата сопоставима с аналогами соматостатина, но эффект развивается несколько позже. Биохимический и клинический ответ отмечается у 50% больных, тогда как частичный ответ со стороны размера опухоли выявлен только у 10-15% [76-87]. Продолжительность ответа составила 12-36 месяцев. Из-за более выраженных побочных эффектов интерферон используется как терапия второй линии для симптоматического лечения. Интерферон, (обычно рекомбинантный интерферон- ) вводится подкожно 3-5 МЕД 3-5 раз в неделю. Пегилированная форма (длительного действия) назначается однократно в неделю, доступна, но еще не зарегистрирована. Незначительные побочные эффекты подобны вирусной инфекции (корректируемые парацетамолом), возможны снижение веса и утомляемость. Наиболее серьезные побочные эффекты включают аутоиммунные реакции, депрессию и психические расстройства. Проявления, связанные с гепатотоксичностью и реакцией со стороны костно-мозгового кровообращения обычно умеренны и регулируются снижением дозы препарата.

*Применение интерферона рекомендовано как лечение второй линии при функционирующих опухолях тощей/подвздошной кишки с медленным опухолевым ростом. Доза подбирается индивидуальным титрованием с учетом количества лейкоцитов и назначается для лучшей переносимости на ночь.*

*Показания к применению интерферона, как и аналогов соматостатина, при нефункционирующих опухолях не установлены, исследования по этой проблеме продолжаются.*

Преимущество комбинации аналогов соматостатина и интерферона по отношению к монотерапии не установлено [70, 88-90], но пациенты, имеющие хороший эффект монотерапии, могут получать дополнительно комбинацию.

### Химиотерапия

Результаты системной химиотерапии у больных с эндокринными опухолями тощей\подвздошной кишки неудовлетворительны. Монотерапия (5-фторурацил, доксорубин, ДТЦ) и комбинации (стрептозотозин + доксорубин или 5-фторурацил) имеют лечебный ответ менее, чем у 15% пациентов [15, 17, 91-93].

*Химиотерапия препаратами, доступными в настоящее время, у больных с эндокринными опухолями тощей\подвздошной кишки не рекомендуется. Исключение возможно в отношении низкодифференцированных карцином.*

### Терапия радионуклидами, связывающимися с пептидными рецепторами (радиотаргетная терапия - РТТ)

Большинство эндокринных опухолей тощей\подвздошной кишки экспрессируют рецепторы к соматостатину, наиболее распространенные – 2 типа (sst2). Целевое воздействие на эти рецепторы аналогами соматостатина, маркированными радионуклидами может использоваться не только для диагностики, но также и для радиотерапии. С начала 1990-ых использовались различные радионуклиды для РТТ [94-97]. Наиболее многообещающие результаты при опухолях, экспрессирующих sst2-рецепторы по данным СРС, получены при проведении РТТ с использованием <sup>90</sup>Y-DOTA-octreotide [98-109] и <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate [110-113]. Первая и вторая фаза клинических испытаний показала симптоматическое улучшение при распространенных формах нейроэндокринных опухолей. Частичный, незначительный ответ и стабилизация размеров опухоли отмечены у больных с прогрессирующим заболеванием на начальной фазе применения РТТ в 12–35, 12–14, и 28-56%, соответственно. Новые данные выявили частичный и полный ответ у 28% больных, который развился в полной мере при применении РТТ с <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate больше чем 36 месяцев [114].

Применение этих радионуклидов доступно только в нескольких центрах. Лечение выполняется в тесном сотрудничестве со специалистами по ядерной физике. Побочные эффекты ограничены, связаны с применением высоких доз и их влиянием на кроветворную функцию костного мозга и выделительную функцию почек. Использование инфузии аминокислот (лизин и аргинин) для нефропротекции позволяет применять более высокие дозы радиоактивных препаратов.

*РТТ рекомендована неоперабельным пациентам с клиническими проявлениями СРС-позитивных нейроэндокринных опухолей, резистентным к медикаментозному лечению. Рекомендованы к применению <sup>90</sup>Y-DOTA-octreotide и <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate.*

### Карциноидная кардиопатия (ККП)

ККП развивается в 40-50% больных с карциноидным синдромом [19, 20], из них в качестве причины смерти описан у 30-50% [20, 21]. Проявляется чешуйчатым фиброзным поражением эндокарда, преимущественно проявляющееся в правом желудочке, вызывающим сморщивание и сращение листков трикуспидального и легочного клапанов, приводя к правожелудочковой

недостаточности [115]. Типичным проявлением является трикуспидальная регургитация. Патогенез эндокардиального правожелудочкового фиброза частично разъяснен Gustafsson и др. [116], продемонстрировавшим роль серотонина. Несколько более ранних исследований показали, что уровень ГИУК и тахикининов выше у больных с ККП, чем без нее [20].

Скрининг на ККП обязателен при нейроэндокринных опухолях. При развитии ККП именно этот синдром конкурирует в качестве причины смерти с метастатическим поражением. Медикаментозная терапия сердечной недостаточности проводится по показаниям. У больных с признаками компенсации гормональных нарушений и контролируемым опухолевым ростом может рассматриваться замена клапана биопротезом. Кардиохирургическое вмешательство выполняется перед вмешательством по поводу печеночных метастаз или печеночной эмболизацией.

*Больным с карциноидным синдромом и ККП ЭХОКГ выполняется ежегодно. Для оценки необходимости кардиохирургической замены трикуспидального или легочного клапана целесообразно определение натрий-уретического гормона, так как его уровень отражает перегрузку правых отделов сердца [117]. Решение должно быть принято в сотрудничестве с опытным кардиологом*

### Наблюдение

Радикально оперированные больные должны обследоваться каждые 6-12 месяцев, за исключением больных с опухолями III группы, которые должны наблюдаться каждые 3 месяца. Минимальное обследование включает измерение хромогранина А, 5-ГИУК, трехфазное КТ. СРС выполняется перед принятием лечебных решений. Наблюдение должно быть пожизненным (после 25 лет наблюдения только 23% находятся в ремиссии) [15].

### ЛИТЕРАТУРА\*

- 1 Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
- 2 Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–868.
- 3 Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH: Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086–1093.
- 4 Peck JJ, Shields AB, Boyden AM, Dworkin LA, Nadal JW: Carcinoid tumors of the ileum. *Am J Surg* 1983; 146: 124–132.
- 5 Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8,305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829.
- 6 Loftus JP, van Heerden JA: Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Adv Surg* 1995; 28: 317–336.
- 7 Godwin JD 2nd: Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560–569.
- 8 Solcia E, Sobin LH, in collaboration with 9 pathologists from 4 countries: *Histological Typing of Endocrine Tumors*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumors. Berlin, Springer, 2000.
- 9 Berge T, Linell F: Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976; 84: 322–330.
- 10 Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N: Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983; 118: 391–397.
- 11 Marshall JB, Bodnarchuk G: Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 123–129.
- 12 McDermott EW, Guduric B, Brennan MF: Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1007–1009.
- 13 Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al: Octreotide versus octreotide plus interferon- $\alpha$  in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761–771.
- 14 Oberg K: Chemotherapy and biotherapy in neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 110–120.



- 15 Moertel CG: Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1502–1522.
- 16 Creutzfeldt W: Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126–131.
- 17 Oberg K: The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 941–952.
- 18 Ahlman H, Westberg G, Wangberg B, et al: Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J Surg* 1996; 20: 196–202.
- 19 Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, Bakker R, van Tinteren H, Taal BG: Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor- $\alpha$  and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003; 97: 1609–1615.
- 20 Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al: Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115–125.
- 21 Makridis C, Rastad J, Oberg K, Akerstrom G: Progression of metastases and symptom improvement from laparotomy in midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 1996; 20: 900–907.
- 22 Westberg G, Wangberg B, Ahlman H, Bergh CH, Beckman-Suurkula M, Caidahl K: Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg* 2001; 88: 865–872.
- 23 Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [ $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe 1]- and [ $^{123}\text{I}$ -Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716–731.
- 24 Hofmann M, Maecke H, Borner R, et al: Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751–1757.
- 25 Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B: Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001; 37: 8–17.
- 26 Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznick R, Grossman AB: Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15–27.
- 27 Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT: MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 261–269.
- 28 Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al: Wholebody  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392–3400.
- 29 Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, et al: Staging of carcinoid tumours with  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 728–734.
- 30 Van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG: Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 66–72.
- 31 Swain P: Wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52(suppl 4):48–50.
- 32 Oberg K, Stridsberg M: Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumours. *Adv Exp Med Biol* 2000; 482: 329–337.
- 33 Ardill JE, Eriksson B: The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 459–462.
- 34 Feldman JM, O'Dorisio TM: Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81: 41–48.
- 35 Eriksson B, Oberg K: Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Acta Oncol* 1991; 30: 477–483.
- 36 Hamilton SR AL: Tumors of the digestive system. Pathology and Genetics. WHO Classification of Tumours. Lyon, ARC Press, 2000.
- 37 Rindi G, Kloppel G, Ahlman H, et al: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
- 38 Hemminki K, Li X: Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204–2210.
- 39 Hemminki K, Li X: Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2001; 94: 444–448.
- 40 Akerstrom G, Makridis C, Johansson H: Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991; 30: 547–553.
- 41 Rothmund M, Kisker O: Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994; 55(suppl 3):86–91.
- 42 Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, et al: Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62(suppl 1):59–68.
- 43 Makridis C, Oberg K, Juhlin C, et al: Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990; 14: 377–384.
- 44 Norton JA: Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994; 55(suppl 3):98–103.
- 45 Goede AC, Winslet MC: Surgery for carcinoid tumours of the lower gastrointestinal tract. *Colorectal Dis* 2003; 5: 123–128.
- 46 Frilling A, Rogiers X, Malago M, Liedke OM, Kaun M, Broelsch CE: Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 62–70.
- 47 Lehnert T, Knaebel HP: Diagnosis and therapy of liver metastases of neuroendocrine tumors in German. *Chirurg* 1997; 68: 122–131.
- 48 Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA: Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187: 88–93.
- 49 Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK: Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169: 36–43.
- 50 Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG: Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29–37.
- 51 Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al: Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432–445.
- 52 Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT: Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003; 134: 1057–1065.
- 53 Soreide O, Berstad T, Bakka A, et al: Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111: 48–54.
- 54 Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901–912.
- 55 Doussset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y: Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20: 908–915.
- 56 Chung MH, Pisegna J, Spirt M, et al: Hepatic cytoreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery* 2001; 130: 954–962.
- 57 Wangberg B, Westberg G, Tylen U, et al: Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction. *World J Surg* 1996; 20: 892–899.
- 58 McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS: Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108: 1091–1096.
- 59 Eriksson B, Oberg K: Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl 2):S31–S38.
- 60 Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K: High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041–1044.
- 61 Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, et al: Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1111.
- 62 Ducreux M, Ruzsiewicz P, Chayvialle JA, et al: The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3276–3281.
- 63 Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996; 77: 402–408.
- 64 Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al: Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38: 430–438.
- 65 Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al: Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014–1019.
- 66 O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al: Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88: 770–776.
- 67 Ruzsiewicz P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al: Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996; 39: 279–283.
- 68 Tomassetti P, Migliori M, Gullo L: Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1468–1471.
- 69 Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, Gullo L: Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557–560.
- 70 Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al: Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alpha, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours – The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696.
- 71 Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al: Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600–606.
- 72 Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al: Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol* 2000; 11: 1127–1130.
- 73 Leong WL, Pasiaka JL: Regression of metastatic carcinoid tumors with octreotide therapy: two case reports and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79: 180–187.
- 74 Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al: Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244–248.
- 75 Plockinger U, Dienemann D, Quabbe HJ: Gastrointestinal side-effects of octreotide during long-term treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1658–1662.

\* ) с полным списком литературы Вы можете ознакомиться на сайте [www.innohealth.ru](http://www.innohealth.ru)