

Ведение больных с дифференцированными нейроэндокринными опухолями илеоюнальной локализации (по материалам международных клинических рекомендаций)

Д.Г. Бельцевич, Г.А. Мельниченко

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Бельцевич Д.Г. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Мельниченко Г.А. – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Management of patients with differentiated neuroendocrine tumors of jejunum and ileum (according to international guidelines)

D.G. Beltsevich, G.A. Melnichenko

Federal State Institution Endocrinology Research Center of Russian Federation Healthcare and Social Development Ministry (FSI ERC), Moscow

Клинические рекомендации по ведению больных с нейроэндокринными опухолями дистальной части тонкой (тощей и подвздошной) кишки выработаны группой международных экспертов и освещают обновление эпидемиологических данных, пересмотр различных параметров классификации опухолей (ВОЗ, гистологические критерии, TNM), а также мультидисциплинарные проблемы, связанные с различными вопросами диагностики, стадирования и выбора оптимальных методов лечения больных с нейроэндокринными опухолями указанной локализации. Полный текст рекомендаций: *Neuroendocrinology* – 2008, 87, р. 8–19. Авторы: В. Eriksson, G. Kloppel, E. Krennin, H. Ahlman, U. Plockinger, B. Wiedenmann, R. Arnold, C. Auernhammer, M. Korner, G. Rindi, S. Wildi et al.

Эпидемиология и клинко-патологические особенности

Нейроэндокринные опухоли дистальной части тонкой (тощей и подвздошной) кишки составляют 23–28% всех эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ежегодная выявляемость составляет 0,28–0,8 случая на 100 000 населения [1, 2]. Большинство опухолей характеризуются высокой дифференцированностью и медленным ростом. По причине длительного периода между началом заболевания и клиническими проявлениями на момент постановки диагноза у большинства пациентов имеется манифестная форма заболевания. Эти опухоли выявляют с равной частотой у мужчин и женщин, пик заболеваемости приходится на 6-е и 7-е десятилетия жизни [1]. В 26–30% наблюдений опухоли мультицентричны [3, 4], 15–29% опухолей сочетаются с другими зло-



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
E-mail: beltsevich@rambler.ru

качественными образованиями [5–7]. Клинически манифестировавшие тонкокишечные нейроэндокринные опухоли встречаются значительно реже, чем при аутопсии, – соотношение 1/150 [9]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 65,4 года. По данным литературы, половых различий в заболеваемости нет, у афроамериканцев риск несколько выше, чем у белых.

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

I группа. Высокодифференцированная эндокринная опухоль (карциноид) доброкачественного течения, ограниченная слизистым или подслизистым слоем, без признаков сосудистой инвазии, 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 с низкоагрессивной 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.

Клиническая картина

Нефункционирующие опухоли

Бессимптомные эндокринные опухоли илеоюнальной локализации выявляют, как правило, при расширенном поиске по поводу метастазов в печени, 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 регионарные лимфоузлы. Типичным клиническим признаком является дискомфорт в животе, ошибочно трактуемый как синдром раздраженной кишки. Перитуморальный фиброз может привести к кишечной непроходимости [10]. У некоторых пациентов из-за чрезмерно быстрой бактериальной

диссеминации развивается несекреторная диарея. Десмопластическая реакция брыжейки может привести к ишемии кишки и гидронефрозу.

Функционирующие опухоли

Более чем у 18% пациентов с эндокринной опухолью тонкой кишки и метастазами печени имеется карциноидный синдром, который может включать в себя приливы, диарею, карциноидную кардиопатию (ККП) и непостоянный бронхоспазм [11]. 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 (резкое покраснение лица с возможным фиолетово-цианотическим оттенком), жаром, гипо- или гипертонией, диареей, тяжелым бронхоспазмом и нарушениями сердечного ритма. Типичный карциноидный синдром, обусловленный продукцией серотонина, отмечается у 20–30% больных. В качестве причины диареи ишемия тонкой кишки конкурирует с гормональными причинами. Приливы являются более частым признаком карциноидного синдрома (90%), чем диарея (80%). Атипичный карциноидный синдром, обусловленный продукцией гистамина, не характерен для эндокринных опухолей тонкой 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 вену, у 5% пациентов вызывают типичный карциноидный синдром.

Прогноз

В сравнении с другими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями у опухолей подвздошной/тощей кишки прогноз неблагоприятен в связи с тенденцией метастазировать в печень, минуя регионарные лимфоузлы [3, 10]. Выживаемость коррелирует со стадией болезни: 5-летняя выживаемость составляет 65% при местном процессе и отсутствии отдаленных метаста-

зов и 36% при наличии отдаленных метастазов [1, 3, 10, 12]. Пациенты с высокодифференцированной опухолью, медленным ростом и низким Ki-67 живут дольше, чем с аналогичной быстрорастущей опухолью и высоким Ki-67 [13].

В сравнении с другими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями сопоставимого размера опухоли подвздошно-тощекишечной локализации отличаются более агрессивным клиническим течением [14]. Только у 23% больных с кажущейся радикальной операцией в течение 25-летнего наблюдения 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:

- при опухолях, 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].

Средняя выживаемость после первого криза составляет 38 мес и после выявления в моче повышения уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) – 23 мес [18].

Распространенность ККП у больных с карциноидным синдромом составляет 30–65% [19, 20]. Не прогрессия опухоли, а правожелудочковая недостаточность в рамках 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].

Улучшение показателей выживаемости у этих больных (несмотря на то, что средний возраст постановки диагноза не уменьшается) связано с мультидисциплинарным подходом: с более агрессивной хирургической тактикой, ориентированной на удаление первичной опухоли и солитарных метастазов

печени, медикаментозной терапией и появлением новых видов терапевтического воздействия на опухоль. Адаптация новой TNM-классификации с различием М-стадий тонкокишечных эндокринных опухолей может иметь важную прогностическую ценность.

Диагностика

Топическая диагностика

Стандартные методы топической диагностики при эндокринных опухолях тощей/подвздошной кишки включают УЗИ, мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости в комбинации со сцинтиграфией 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 в 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 + однофотонная эмиссионная томография (ОФЭТ), чувствительность метода составляет 80–90% [23]. Метод позволяет обнаружить первичную опухоль, метастазы в регионарные 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-го и 5-го типов (*sst2* и *sst5*). В некоторых специализированных центрах в качестве альтернативного метода предложено применение протонно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с мечеными Ga⁶⁸ аналогами соматостатина [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 трехфазной КТ или МРТ с контрастным усилением [25–27]. Радиально распространяющаяся опухолевая инфильтрация брыжейки считается патогномоничной для брыжеечного метастаза карциноидной опухоли.

Несмотря на то что метастазы печени можно легко обнаружить топическими методами, выявление первичного очага в тонкой кишке может быть затруднительным. Колоноскопия позволяет 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 – капсульной эндоскопии и двойной баллонной энтероскопии. При высокодифференцированных эндокринных опухолях выполнение стандартной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ неэффективно, в отличие от специфических меток, используемых для диагностики нейроэндокринных опухолей, – ^{11}C -5-гидрокситриптофана (ГТФ) или ^{18}F -дигидроксифенилаланина (ДОФА). Чувствительность метода при выявлении первичной карциноидной опухоли тонкой кишки составила более 90%, что превышает аналогичный показатель СРС, КТ и МРТ [28, 29].

Если при СРС выявляются костные метастазы, то для оценки риска переломов показано выполнение МРТ. При отрицательной СРС показано сканирование костей. Выполнение эхокардиографии необходимо 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 для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования. Капсульную эндоскопию следует про-

водить 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 для поиска опухолей тонкокишечной локализации нецелесообразно.

Топическая диагностика с использованием СРС + ОФЭТ наиболее предпочтительна, так как метод дает более точную информацию о локализации опухоли. При отрицательных данных СРС возможно применение ПЭТ с ^{18}F -ДОФА- или ^{11}C -5-ГТФ. Использование ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-octreotide (не требует внутреннего циклотрона, однако метод доступен в немногих исследовательских центрах) позволяет выявить на 30% больше опухолевых изменений, чем СРС [24].

Лабораторная диагностика

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.

Хромогранин А является чувствительным маркером как функционирующих, так и нефункционирующих опухолей тощей и подвздошной кишки. Однако его специфичность невысока. Существует отчетливая корреляция между уровнем хромогранина А и прогнозом [32]. Нужно помнить, что чувствительность определения хромогранина А зависит от специфичности применяемых в лаборатории антител [33].

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

Повышение уровня хромогранина А может быть ложноположительным при:

- приеме препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП),
- атрофическом гастрите,
- почечной недостаточности,
- воспалительных заболеваниях тонкой кишки.

Во избежание получения ложноположительного результата определения 5-ГИУК анализ должен быть собран со строгими диетическими ограничениями.

Морфологическая диагностика

Патоморфологический диагноз является обязательным во всех наблюдениях. Материал для исследования получают при чрескожной толстоигольной биопсии под ультразвуковым контролем или же при открытой биопсии. Морфологическая диагностика опухолей тощей/подвздошной кишки проводится с использованием окрашивания гематоксилином и эозином, иммуногистохимического окрашивания на хромогранин А и синаптофизин [36]. **Определение митотического индекса и индекса Ki-67 при иммуногистохимическом исследовании является обязательным.**

Морфологическое исследование оценивается по следующим критериям:

- подсчет количества митозов в областях самой высокой митотической плотности (минимально в 40 полях зрения размером 2 мм² при 40-кратном увеличении);
- определение индекса Ki-67 (с применением антител MIB1; определение процента окрашенных из 2 тыс. клеток в зоне наиболее интенсивного окрашивания) [37].

Гистопатологическая информация о митотической активности и индексе пролиферации позволяет стратифицировать заболевание по критериям ВОЗ и TNM-классификации. 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 тонкой кишки, рекомендации по генетическому исследованию герминальных и соматических мутаций отсутствуют [38, 39].

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

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

Стадия I – опухоли T1 с ограниченным ростом.

Стадия II – опухоли > 1 см или более агрессивные опухоли, т. е. 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.

Стратификация 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 счет > 20 или Ki-67 > 20%.

Система стратификации опухолей по морфологическим критериям не является точно соответствующей критериям ВОЗ. Например, среди лиц с опухолями G3 (относительно митотического индекса/Ki-67) могут быть пациенты 2-й группы ВОЗ (высокодифференцированная карцинома) или 3-й 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 стратифицировать по опухоли наибольшего диаметра. Для того чтобы констатировать стадию N0, необходимо морфологически оценить минимум 12 лимфоузлов.

Хирургическое лечение

Радикальные операции

К радикальной операции у пациентов с нейроэндокринными опухолями подвздошной/тощей кишки нужно стремиться при ог-

раниченной 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]. Объем операции на 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]. В недавних публикациях сообщается о 30% 5-летней выживаемости со средним показателем выживаемости 3–4 года при отказе от операции у больных с тонкокишечным карциномой и печеночными метастазами [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, так как, кроме хирургического лечения, применялся мультиmodalный подход [11]. В качестве оценки предоперационного риска и целесообразности выполнения столь расширенных вмешательств предлагается исходить из показателей вероятности смерти в периоперационном периоде <5% и вероятности рецидива <30%.

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

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

При увеличении лимфоузлов верхней брыжечной 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. Мультицентричность, выявленная при СРС, КТ, эндоскопии, пальпаторно во время операции, не влияет на показания к операции.

Плохие результаты хирургического лечения отмечаются при внепеченочных отдаленных метастазах, инфильтративном поражении корня брыжейки, 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% массы опухоли, 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 показано для предотвращения кишечной непроходимости и ишемических осложнений из-за десмопластической реакции брыжейки. Перечисленные осложнения коррелируют с размером опухоли, поэтому уменьшение размеров опухоли обеспечивает симптоматическое улучшение у 70–100% пациентов. Удаление первичной опухоли (за исключением печени) значительно увеличивает выживаемость – с 69 до 130 мес [53, 58]. Однако при интерпретации этих данных нужно помнить о том, что большинство пациентов получают мультиmodalную терапию, также 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 уменьшения массы опухоли.

Паллиативная хирургия показана в тех случаях, когда после ее проведения появляется 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 значительное 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 пациентов с прогрессирующей опухолью.

Аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина эффективно ослабляют симптомы гормональной гиперпродукции у больных с карциноидным синдромом. Антисекреторный эффект приводит к уменьшению 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 нед, доза титруется индивидуально. Эффективность ланреотида и октреотида сопоставима [65, 66, 70]. Незначительные начальные побочные эффекты включают временный дискомфорт в брюшной полости, иногда стеаторею (корректируемую пероральными ферментами) [61, 66, 67, 75]. Более чем у 50% больных появляются желчные камни (чаще всего бессимптомные) [75]. С целью профилактики карциноидного криза аналоги соматостатина следует вводить 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 опухо-

лями [61], но 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 аналогов соматостатина. Стеаторея может привести к нарушению всасывания витамина D и соответственно кальция [75]. При длительном получении аналогов соматостатина необходим контроль уровня витамина B₁₂, так как он может быть снижен. Лоперамид, холестирамин, панкреатические ферменты можно применять после тонкокишечной или илеоцекальной резекции для ликвидации или снижения интенсивности диареи.

Интерферон

Показания к применению интерферона 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 мес. Из-за более выраженных побочных эффектов интерферон используется как терапия второй линии для симптоматического лечения. Интерферон (обычно рекомбинантный интерферон-α) 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 массы тела и утомляемость. Наиболее серьезные побочные эффекты включают аутоиммунные реакции, депрессию и психические расстройства. Проявления, связанные с гепатотоксичностью и реакцией со стороны костномозгового кровотока, обычно умеренны и регулируются снижением дозы препарата.

Применение интерферона рекомендовано как лечение второй линии при функционирующих опухолях тощей/подвздошной кишки с медлен-

ным 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 при хорошем эффекте монотерапии пациентам можно назначать дополнительно комбинацию.

Химиотерапия

Результаты системной химиотерапии у больных с эндокринными опухолями тощей/подвздошной кишки неудовлетворительны. При монотерапии (5-фторурацил, доксорубин) и комбинации (стрептозотин + доксорубин или 5-фторурацил) лечебный ответ имеется 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-го 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-х годов использовались различные радионуклиды для РТТ [94–97]. Наиболее многообещающие результаты при опухолях, экспрессирующих *sst2*-рецепторы по данным СРС, получены при проведении РТТ с использованием ⁹⁰Y-DOTA-octreotide [98–109] и ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate [110–113]. Первая и вторая фазы клинических испыта-

ний показали симптоматическое улучшение при распространенных формах нейроэндокринных опухолей. Частичный, незначительный ответ и стабилизация размеров опухоли у больных с прогрессирующим заболеванием отмечены 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 ^{177}Lu -DOTA-octreotate больше чем 36 мес [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 ^{90}Y -DOTA-octreotide и ^{177}Lu -DOTA-octreotate.

Карциноидная кардиопатия

ККП развивается у 40–50% больных с карциноидным синдромом [19, 20], из них в качестве причины смерти она описана у 30–50% [20, 21]. Проявляется чешуйчатым фиброзным поражением эндокарда, преимущественно 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 В. I. Gustafsson и соавт. [116], продемонстрировавшими 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 качест-

ве 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 метастазов или печеночной эмболизацией.

Больным с карциноидным синдромом и ККП ЭхоКГ выполняется ежегодно. Для оценки необходимости кардиохирургической замены трикуспидального или легочного клапана целесообразно определение натрийуретического 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 мес, за исключением больных с низкодифференцированными карциномами тонкой кишки, которые должны наблюдаться каждые 3 мес. Минимальное обследование включает измерение хромогранина А, 5-ГИУК, трехфазную КТ. СРС выполняется перед принятием лечебных решений. Наблюдение должно быть пожизненным (после 25 лет наблюдения только 23% находятся в ремиссии) [15].

Список литературы

1. *Modlin I.M., Lye K. D., Kidd M.* A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
2. *Kulke M.H., Mayer R.J.* Carcinoid tumors. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 858–868.
3. *Burke A.P., Thomas R.M., Elsayed A.M., Sobin L.H.* Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086–1093.
4. *Peck J.J., Shields A.B., Boyden A.M.* et al. Carcinoid tumors of the ileum. *Am. J. Surg.* 1983; 146: 124–132.
5. *Modlin I.M., Sandor A.* An analysis of 8,305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829.
6. *Loftus J.P., van Heerden J.A.* Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Adv. Surg.* 1995; 28: 317–336.
7. *Godwin J.D.* 2nd: Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560–569.
8. *Solcia E.K.G., Sobin L.H.* 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 W.E., Talpos G., Eckhauser F., Thompson N.* Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch. Surg.* 1983; 118: 391–397.
 11. *Marshall J.B., 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 E.W., Guduric B., Brennan M.F.* Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 1007–1009.
 13. *Arnold R., Rinke A., Klose K.J.* et al. Octreotide versus octreotide plus interferon- 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 C.G.* 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. N. 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 J.M., Bonfrer J.M., Korse C.M.* et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor- 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.* et al. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 865–872.
 23. *Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H.* et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111 In-DTPA- D - Phe 1]- and [123 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 Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 1751–1757.
 25. *Ricke J., Klose K.J., Mignon M.* et al. 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.* et al. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 15–27.
 27. *Bader T.R., Semelka R.C., Chiu V.C.* et al. 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 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 K.P., de Vries E.G., Kema I.P.* et al. Staging of carcinoid tumours with 18 F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 728–734.
 30. *Van Tuyl S.A., van Noorden J.T., Timmer R.* et al. 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 J.E., 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 J.M., O'Dorisio T.M.* 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 S.R.* 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 J.A. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994; 55(suppl 3):98–103.
45. Goede A.C., Winslet M.C. Surgery for carcinoid tumours of the lower gastrointestinal tract. *Colorectal. Dis.* 2003; 5: 123–128.
46. Frilling A., Rogiers X., Malago M. et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch. Surg.* 1998; 383: 62–70.
47. Lehnert T., Knaebel H.P. Diagnosis and therapy of liver metastases of neuroendocrine tumors in German). *Hirurg* 1997; 68: 122–131.
48. Chen H., Hardacre J.M., Uzar A. et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J. Am. Coll. Surg.* 1998; 187: 88–93.
49. Que F.G., Nagorney D.M., Batts K.P. et al. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am. J. Surg.* 1995; 169: 36–43.
50. Sarmiento J.M., Heywood G., Rubin J. et al. 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 R.S., Canes D., Brown K.T. et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J. Am. Coll. Surg.* 2000; 190: 432–445.
52. Norton J.A., Warren R.S., Kelly M.G. et al. 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 C.G., Sauer W.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 1961; 14: 901–912.
55. Dousset B., Saint-Marc O., Pitre J. et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J. Surg.* 1996; 20: 908–915.
56. Chung M.H., 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., Tylan U. et al. Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction. *World J. Surg.* 1996; 20: 892–899.
58. McEntee G.P., Nagorney D.M., Kvols L.K. et al. 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 A.N., Eriksson B., Salmela P.I. 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., Ruszniewski P., Chayvialle J.A. 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 M.E., 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. Ruszniewski P., Ducreux M., Chayvialle J.A. 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 U.F., Bohmig M. et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – 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 W.L., Pasiaka J.L. 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 non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244–248.
75. Plockinger U., Dienemann D., Quabbe H.J. Gastrointestinal side-effects of octreotide during long-term treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1658–1662.
76. Oberg K., Norheim I., Lind E. et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon: long-term results. *Cancer Treat. Rep.* 1986; 70: 1297–1304.
77. Valimaki M., Jarvinen H., Salmela P. et al. Is the treatment of metastatic carcinoid tumor with interferon not as successful as suggested? *Cancer* 1991; 67: 547–549.
78. Doberauer C., Mengelkoch B., Kloke O. et al. Treatment of metastatic carcinoid tumors and the carcinoid syndrome with recombinant interferon. *Acta Oncol.* 1991; 30: 603–605.
79. Creutzfeldt W., Bartsch H.H., Jacobaschke U., Stockmann F. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon- and octreotide. *Acta Oncol.* 1991; 30: 529–535.
80. Moertel C.G., Rubin J., Kvols L.K. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 865–868.
81. Janson E.T., Ronnblom L., Ahlstrom H. et al. Treatment with -interferon versus α -interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. *Ann. Oncol.* 1992; 3: 635–638.
82. Oberg K., Alm G., Magnusson A. et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with recombinant interferon alfa-2b: development of neutralizing interferon antibodies and possible loss of antitumor activity. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81: 531–535.
83. Smith D.B., Scarffe J.H., Wagstaff J., Johnston R.J. Phase II trial of rDNA alfa-2b interferon in patients with malignant carcinoid tumor. *Cancer Treat. Rep.* 1987; 71: 1265–1266.
84. Tiensuu Janson E.M., Ahlstrom H., Andersson T., Oberg K.E. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur. J. Cancer* 1992; 28A:1647–1650.
85. Jacobsen M.B., Hanssen L.E., Kolmannskog F. et al. Interferon- α 2b, with or without prior hepatic artery embolization: clinical response and survival in mid-gut carcinoid patients. The Norwegian Carcinoid Study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 789–796.
86. Dirix L.Y., Vermeulen P.B., Fierens H. et al. De Schepper B, Corthouts B., Van Oosterom A.T.: Long-term results of continuous treatment with recombinant interferon- α in patients with metastatic carcinoid tumors – an antiangiogenic effect? *Anticancer. Drugs* 1996; 7: 175–181.
87. Oberg K., Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors. *Acta Oncol.* 1991; 30: 519–522.
88. Nold R., Frank M., Kajdan U. et al. Combined treatment of metastatic endocrine tumors of the gastrointestinal tract with octreotide and interferon- α (in German). *Z. Gastroenterol.* 1994; 32: 193–197.
89. Kolby L., Persson G., Franzen S., Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon- α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br. J. Surg.* 2003; 90: 687–693.
90. Frank M., Klose K.J., Wied M. et al. Combination therapy with octreotide and α -interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1381–1387.
91. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (suppl. 2): S111–S114.
92. Rougier P., Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl. 1):73–78.
93. Pelley R.J., Bukowski R.M. Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr. Opin. Oncol.* 1999; 11: 32–37.
94. De Jong M., Breeman W.A., Bernard H.F. et al. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Q. J. Nucl. Med.* 1999; 43: 356–366.
95. De Jong M., Breeman W.A., Bakker W.H. et al. Comparison of 111 In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res.* 1998; 58: 437–441.
96. Stolz B., Smith-Jones P., Albert R. et al. Somatostatin analogues for somatostatin-receptor-mediated radiotherapy of cancer. *Digestion* 1996; 57 (suppl. 1):17–21.
97. Valkema R., De Jong M., Bakker W.H. et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin. Nucl. Med.* 2002; 32: 110–122.
98. Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. et al. The clinical value of [90 Y-DOTA]- D -Phe 1 -Tyr 3 –octreotide (90 Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 941–945.
99. Waldherr C., Pless M., Maecke H.R. et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90 Y-DOTATOC. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 610–616.
100. Waldherr C., Schumacher T., Maecke H.R. et al. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using 90 Y-DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur. J. Nucl. Med.* 2002; 29 (suppl.):S100.
101. Virgolini I., Britton K., Buscombe J. et al. In- and YDOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin. Nucl. Med.* 2002; 32: 148–155.
102. Virgolini I., Traub T., Novotny C. et al. Experience with indium-111 and yttrium-90- labeled somatostatin analogs. *Curr. Pharm. Des.* 2002; 8: 1781–1807.
103. De Jong M., Breeman W.A., Bernard B.F. et al. Tumor response after [90 Y-DOTA 0, Tyr 3]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 1841–1846.
104. Chinol M., Bodei L., Cremonesi M. Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA- D -Phe-Tyr-octreotide: the expe-

- rience of the European Institute of Oncology Group. *Semin. Nucl. Med.* 2002; 32: 141–147.
105. *Paganelli G., Zoboli S., Cremonesi M.* et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90YDOTA- D -Phe 1 -Tyr 3 -octreotide. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 426–434.
106. *Valkema R., Kvols L., Jamar F.* et al. Phase I study of therapy with 90 Y-SMT487 (Octreo- Ther) in patients with somatostatin receptor- positive tumors. *J. Nucl. Med.* 2002; 5 (suppl.):33P.
107. *Bodei L., Cremonesi M., Zoboli S.* et al. Receptor- mediated radionuclide therapy with 90 Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 207–216.
108. *Rolleman E.J., Valkema R., de Jong M.* et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 9–15.
109. *Bushnell D., O'Dorisio T., Menda Y.* et al. Evaluating the clinical effectiveness of 90 YSMT487 in patients with neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1556–1560.
110. *De Jong M., Breeman W.A., Bernard B.F.* et al. [177 Lu-DOTA 0 ,Tyr 3]octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int. J. Cancer* 2001; 92: 628–633.
111. *Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kooij P.P.* et al. [177 Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate: comparison with [111 In-DTPA 0] octreotide in patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 1319–1325.
112. *De Jong M., Bernhard H..F, Breeman W.A.P.* et al. Combination of 90 Y- and 177 Lu-labeled somatostatin analogs in superior for radionuclide therapy compared to 90 Y- or 177 Lu-labeled analogs only. *J. Nucl. Med.* 2002: 123–124.
113. *Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kam B.L.* et al. Treatment of patients with gastroenteropancreatic tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue 177 Lu- DOTA 0, Tyr 3] octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30: 417–422.
114. *Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H.* et al. Radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2754–2762.
115. *Jacobsen M.B., Nitter-Hauge S., Bryde P.E., Hanssen L.E.* Cardiac manifestations in mid-gut carcinoid disease. *Eur. Heart. J.* 1995; 16: 263–268.
116. *Gustafsson B.I., Tommeras K., Nordrum I.* et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005; 111: 1517–1522.
117. *Zuetenhorst J.M., Korse C.M., Bonfrer J.M.* et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 2073–2079.