

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.277.3:616-006.88.04].036

*Емельянова Г.С., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Маркович А.А., Кузьминов А.Е., Сельчук В.Ю.***ЗНАЧИМОСТЬ РЕГУЛЯРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА И ИНТЕРФЕРОНА- α У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ (клинический случай)**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», 115478, г. Москва

*Представленный клинический случай демонстрирует значимость регулярного применения аналогов соматостатина и интерферона- α у больных высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями.*Ключевые слова: *нейроэндокринные опухоли; биохимические маркеры; аналоги соматостатина.**Для цитирования:* Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 30–32.

SIGNIFICANCE OF REGULAR SOMATOSTATIN ANALOGUES AND INTERFERON-ALPHA APPLICATION IN PATIENTS WITH HIGHLY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE TUMORS (CLINICAL CASE)

Emelianova G.S., Gorbunova V.A., Orel N.F., Markovich A.A., Kuzminov A.E., Selchuk V.Yu.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

*Presented clinical case demonstrates the importance of regular use of somatostatin analogues and interferon-alpha in patients with well differentiated NETs.*Key words: *neuroendocrine tumor; biochemical markers; somatostatin analogs.**Citation:* Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 30–32.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) нельзя назвать чувствительными к химиотерапии, это обусловлено низкой митотической активностью, а также высокой экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости (MDR1) и антиапоптотического гена (*BCL2*) [1].

Необходимо отметить, что, имея в арсенале такие препараты, как интерферон, аналоги соматостатина, обладающие сравнимым с химиотерапией эффектом, но значительно меньшей токсичностью, показания для проведения химиотерапии больным с высокодифференцированными НЭО должны быть четко определены. По данным различных международных исследований, при применении биотерапии у больных высокодифференцированными НЭО эффект наблюдается от 0 до 20% больных. Крайне мало данных об отдаленных результатах биотерапии (длительность стабилизации).

Интерферон используется для лечения больных с карциноидным синдромом около 30 лет. Повод для проведения иммунной терапии связан со способностью интерферонов (ИФН- α) стимулировать NK-клетки [2], а также с прямым антиангиогенным эффектом [3]. Исследования показали, что ИФН способны стимулировать функцию естественных клеток-киллеров, вызывать интратуморальный фиброз, ингибировать синтез белков и гормонов, блокировать клеточное деление в G1- и S-фазе клеточного цикла, влиять на ангиогенез за счет ингибирования VEGF [4].

Впервые К. Oberg [5] в 1982 г. начал исследование эффективности интерферона при НЭО ЖКТ и получил объективный эффект у 15% больных. Анализ сводных данных лечения 383 больных ИФН- α продемонстрировал следующие результаты: симптоматический эффект наблюдался в 40–60% случаев, биохимический ответ – в 30–60%, стабилизация опухоли (более 36 мес) – в 40–60%, редукция опухоли – 10–15% случаев. Доза ИФН колебалась от 3 до 9 МЕ 3 раза в неделю. Корреляции между дозой и объективным эффектом не отмечено, использование высоких доз не привело к улучшению результатов. Медиана выживаемости составила 20 мес. [6].

Особое место в лечении больных с функционально активными НЭО имеют аналоги природного соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид). Соматостатин был открыт в 1972 г. как гормон, способный подавлять секрецию гормона роста (ГР). Как показали последующие исследования, соматостатин подавляет базальную и стимулированную секрецию ГР, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида. Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию аналогов соматостатина, обладавших, в отличие от природного соматостатина, значительной резистентностью к ферментативному расщеплению, а следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием. С конца 1980-х годов аналоги соматостатина использовались в лечении синдромов гиперсекреции для достижения облегчения симптомов карциноидного синдрома.

В настоящее время считается, что антипролиферативный эффект, которым обладает пролонгированный аналог соматостатина октреотид в дозе 30 мг, осуществляется путем связывания с рецепторами соматостатина и с системным воздействием, что при-

Для корреспонденции: *Емельянова Галина Сергеевна* – аспирант; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: docgalina@mail.ru.

Correspondence to: *Galina Emel'yanova* – MD; e-mail: docgalina@mail.ru.

Рандомизированные исследования совместного применения аналогов соматостатина и интерферона

Количество пациентов	Результат	Препарат	Автор, год
68	5-летняя выживаемость, % 36,6 56,8 HR 0,62 (CI 95% = 0,3–1,1) $p = 0,132$	октреотид октреотид + IFN- α	Kolby L. и соавт., 2003 [9]
80	1-летняя выживаемость, % 44,4 44 50	IFN α ланреотид IFN- α + ланреотид	Faiss S. и соавт., 2003 [10]
109	Медиана выживаемости, мес 35 51 HR 1,19 (CI 95% = 0,67–2,13) $p = 0,55$	октреотид октреотид + IFN- α	Arnold R. и соавт., 2005 [11]

водит к угнетению таких клеточных функций как секреция, подвижность и пролиферация [7, 8].

Проводилось 3 рандомизированных исследования по изучению аналогов соматостатина в комбинации с ИФН- α , 2 из них с октреотидом и 1 с ланреотидом (см. таблицу). Изучались аналоги соматостатина короткого действия.

Из вышеприведенных рандомизированных исследований вытекает вывод о том, что комбинированное применение аналогов соматостатина и ИФН сравним по эффективности с химиотерапией, однако качество жизни при применении биотерапии существенно лучше в сравнении с химиотерапией.

На наш взгляд, недооценена роль регулярного введения аналогов соматостатина, т.е. отсутствие перерывов в получении биотерапии. Больные высокодифференцированными НЭО получают аналоги соматостатина и интерферон длительно, иногда годами, без прогрессирования заболевания, и очень важно, чтобы не было перебоев во введении этих препаратов.

Приводим клиническое наблюдение по лечению пациентки Л., у которой длительность стабилизации при лечении пролонгированными аналогами соматостатина в сочетании с иммунотерапией составила 74 мес.

Пациентка Л., 62 года, обратилась в РОНЦ в июне 2003 года с жалобами на тошноту, приливы 5–6 раз в день с покраснением лица, тахикардией, приступами удушья. При обследовании выявлено множественное очаговое поражение печени, первичный очаг не найден, ТхNхM1, IV стадия. Выполнена биопсия опухолевого образования в печени. Гистологически: опухоль солидно-альвеолярного строения, соответствующая высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли. ИГХ не проводилась. Биохимические маркеры повышены: серотонин – 10 норм, 5-ГИУК в моче – 5 норм, также повышено содержание гастрин – 5 норм, хромогранин А на момент начала лечения не определялся. В связи с распространенностью процесса хирургическое лечение не показано. Начата биотерапия пролонгированными аналогами соматостатина (сандостатин ЛАР) 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в сочетании с ИФ по 3 млн Ед 3 раза в неделю. На фоне лечения состояние

больной значительно улучшилось: количество приливов сократилось до 1–2 раз в месяц. Отмечено снижение уровня биохимических маркеров: серотонин до 2 норм, 5-ГИУК до 2,5 нормы. При КТ-обследовании в печени отмечается положительная динамика в виде уменьшения метастатических очагов в рамках частичной регрессии. С декабря 2008 г., в связи с отсутствием препаратов по месту жительства сандостатин ЛАР и интерферон вводился нерегулярно с перерывами 2–3 мес, во время которых отмечено усиление приливов, а также повышение биохимических маркеров. В мае 2010 г. зарегистрировано прогрессирование болезни в виде увеличения очагов в печени, значительное повышение биохимических маркеров: серотонин 9 норм, хромогранин А – 83 нормы, 5-ГИУК – 10 норм. Больной выполнена скintiграфия с ^{111}In -октреотидом: результаты свидетельствуют о наличии активной специфической ткани нейроэндокринной природы в обеих долях печени и забрюшинных лимфатических узлах. По данным Эхо КГ: уплотнение створок трикуспидального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, трикуспидальная регургитация II–III степени, уплотнения фиброзного кольца и створок митрального клапана, митральная регургитация II степени, ФВ=61%. NT-proBNP -205 пг/мл (норма до 160 пг/мл). Было рекомендовано повысить дозу сандостатина ЛАР до 30–40 мг внутримышечно, продолжить терапию ИФН- α . На фоне систематического лечения достигнута стабилизации опухолевого процесса, отмечено снижение хромогранина А до 6 норм, серотонина до 5 норм, 5-ГИУК до 6 норм. Прогрессирование, которое зарегистрировано в мае 2013 г., сопровождалось повышением биохимических маркеров. С июня 2013 г. получает афинитор в дозе 10 мг/сут в сочетании с гормонотерапией пролонгированными аналогами соматостатина 40 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней.

Данный случай демонстрирует, что больным с функционирующими НЭО необходима систематическая биотерапия, нарушение режима введения приводит к ухудшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev.* 2004; 25(3): 458–511.
2. Funa K., Alm G.V., Rönnblom L., Oberg K. Evaluation of the natural killer cell-interferon system in patients with mid-gut carcinoid tumours treated with leucocyte interferon. *Clin. Exp. Immunol.* 1983; 53(3): 716–24.
3. Rosewicz, S. Detjen K., Scholz A., Marschall Z. Interferon-alpha: regulatory effects on cell cycle and angiogenesis. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(1): 85–93.
4. Aparicio-Pages M.N., Verspaget H.W., Peña A.S., Jansen J.B., Lamers C.B. Natural killer cell activity in patients with neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract; relation with circulating gastrointestinal hormones. *J. Neuropeptid.* 1991; 20(1): 1–7.
5. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors. *Digest.* 2000; 62 (Suppl. 1): 92–7.
6. Eriksson B., Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors. In: *Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management.* 1995: 451–60.
7. Reisine T., Bell G. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr. Rev.* 1995; 16: 427–42.
8. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin ana-

- logs as antitumor agents. *Ann. Oncol.* 2006; 17(12): 1733–42.
9. Kølby L., Persson G., Franzén S., Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br. J. Surg.* 2003; 90(6): 687–93.
10. Faiss S., Pape U.F., Böhmig M., Dörffel Y., Mansmann U., Golder W. 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: 2689–96.
11. Arnold R., Rinke A., Klose K., Müller H., Wied M., Zamzow K. et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: A randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 761–71.

Поступила 23.06.14
Received 23.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 617.553-006-06:616.137+616.1461-089

Терешин О.С.¹, Зотов С.П.², Важенин А.В.¹

НЕЙРОФИБРОМЫ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПСЕВДООПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ, УДАЛЕНИЕ КОТОРЫХ ПОТРЕБОВАЛО РЕЗЕКЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ – РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава Челябинской области, 454087, г. Челябинск; ²МУЗ «Городская клиническая больница № 8», 454071, г. Челябинск

Представлены отдаленные результаты лечения 5 пациентов, оперированных по поводу «незлокачественных» образований забрюшинного пространства, имевших признаки местно-агрессивного роста с вовлечением крупных сосудов. Во всех случаях отделение опухоли от окружающих структур оказалось невыполнимым и ее удаление вынужденно производилось en block с сегментом сосуда – нижней полой вены и (или) общей подвздошной артерии. Артерия резецирована и протезирована в двух случаях. Нижняя полая вена в одном случае замещена протезом, в одном – резецирована на протяжении без восстановления и дважды выполнялась боковая резекция с заплатой из политетрафторэтилена в одном наблюдении. Окончательный диагноз в трех случаях – нейрофиброма, в двух – воспалительная псевдоопухоль. Результаты прослежены в сроки от 19 до 280 мес. Ремиссия во всех наблюдениях, в двух имеются признаки компенсированной венозной недостаточности.

Ключевые слова: нейрофиброма; воспалительная псевдоопухоль забрюшинной локализации; резекция нижней полой вены; резекция общей подвздошной артерии.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2014; 19(6): 32–35.

RETROPERITONEAL NEUROFIBROMAS AND INFLAMMATORY PSEUDOTUMORS, RESULTS OF RESECTIONS, INVOLVING MAJOR VESSELS

Tereshin O.S.¹, Zotov S.P.², Vazhenin A.V.¹

¹Chelyabinsk regional oncologic dispensary, 454087, Chelyabinsk, Russian Federation; ²City clinic №, 454071, Chelyabinsk, Russian Federation

Long-term results of 5 patients treatment, operated for non-malignant formations of the retroperitoneal space, with signs of locally aggressive growth involving large vessels are presented. In all cases, the separation of the tumor from the surrounding structures proved impossible and its forced removal was performed en block with a segment of the vessel – the inferior vena cava and (or) common iliac artery. Resected and a prosthetic artery in two cases. Inferior vena cava in one case is substituted with prosthesis in 1 – resected for without recovery and double lateral resection was performed with a patch of polytetrafluoroethylene (PTFE) in one case. The final diagnosis in 3 cases – neurofibroma, a 2 – inflammatory pseudotumor. Results were evaluated in terms from 19 to 280 months. Remission in all cases, there are two signs of compensated venous insufficiency.

Key words: neurofibroma; inflammatory retroperitoneal pseudotumor; vena cava resection; common iliac artery resection.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 32–35

Хорошо известной особенностью злокачественных опухолей забрюшинной локализации является длительный бессимптомный рост и значительная местная распространенность к моменту начала ле-

чения, в том числе с вовлечением крупных сосудов. У нас имеется опыт лечения и наблюдения 5 пациентов с «незлокачественными» опухолями забрюшинного пространства, удаление которых потребовало выполнения комбинированной резекции с сегментом сосуда – нижней полой вены и (или) общей подвздошной артерии. Во время операций были найдены опухолевые узлы, имевшие признаки инвазивного роста. Их удаление производилось en block в пределах здоровых тканей, по общим правилам он-

Для корреспонденции: Терешин Олег Станиславович – канд. мед. наук, зав. 3-м онкологическим отд-нием; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42, e-mail: olegter@mail.ru.

Correspondence to: Oleg Teryeshin – MD, PhD; e-mail: olegter@mail.ru.