

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Д. Сакаева

Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Сакаева Дина Дамировна, д-р мед. наук,
зам. гл. врача по химиотерапии,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-23,
e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта представляют собой гетерогенную группу заболеваний, что требует дифференцированного подхода к лечению. Успех в лечении основывается на использовании современных методов диагностики с обязательным определением специфических маркеров.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, аналоги соматостатина.

NEUROENDOCRINE GI TRACT AND PANCREATIC TUMORS

D.D. Sakaeva

Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Neuroendocrine GI tract tumors represent heterogenic disease group and demand graded treatment approach. The treatment success is based on modern thermodiagnostics methods with the obligatory determination of specific markers.

The key words: neuroendocrine tumors, somatostatin analogues.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) - гетерогенная группа новообразований, происходящих из эндокринного эпителия эктодермы [7], который представлен в различных органах и тканях человека (поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз, легкое и т.д.). Важной особенностью новообразований данной группы является

способность синтезировать биологически активные вещества – амины и полипептиды, обладающие функцией гормонов и проявлять себя специфическими клиническими синдромами и симптомами.

Наиболее частой локализацией НЭО является желудочно-кишечный тракт ~ 68 %, бронхи, легкие ~ 25 %, гонады ~ 2 %, другое ~ 5%.

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (НЭО ЖКТ) выявляются по различным статистическим данным с частотой, не превышающей 10-20 случаев на 1 млн. населения в год. В последние 10 лет частота обнаружения НЭО значительно возросла (приблизительно в 2-3 раза), что связано не только с повышением уровня инструментальной и лабораторной диагностики, с использованием иммуногистохимических маркеров и электронной микроскопии, но и с истинным ростом заболеваемости [1].

В зависимости от секретируемых пептидов, НЭО подразделяются на следующие основные типы: гастринома, соматостатинома, вилома, глюкагонома, инсулинома и карциноиды. В таблице 1 указаны основные локализации опухолей и патологические синдромы, развивающиеся в зависимости от секретируемого гормона.

Таблица 1

Классификация НЭО в зависимости от секретируемого пептида

Опухоль	Пептид	Локализация	Синдром
Гастронома 9%	Гастрин	Поджелудочная железа, 12-перстная кишка	Пептические язвы, диарея (синдром Золлингера-Эллисона)
Инсулинома 17%	Инсулин	Поджелудочная железа	Гипогликемия
ВИРома 2%	VIP	Поджелудочная железа, легкое	Диарея – синдром Вернера-Моррисона «панкреатическая холера»
Глюкагонома	Глюкагон	Поджелудочная железа, 12-перстная кишка	Некротическая сыпь, диабет, кахексия
Соматостатинома	Соматостатин	Поджелудочная железа	ЖКБ, желтуха, стеаторея, диабет
Карциноид 55%	Серотонин, гистамин	Кишка, легкое	Диарея, приливы, серд.-сосуд. недостаточность

В 1997 году была предложена патоморфологическая классификация нейроэндокринных опухолей (WHO), согласно которой опухоли подразделяются на доброкачественные, злокачественные и опухоли с неопределенным потенциалом:

- **высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль** (с неопределенным злокачественным потенциалом доброкачественная);
- **высокодифференцированная нейроэндокринная карцинома** (низкой степени злокачественности);
- **низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома** (высокой степени злокачественности).

Классификация также учитывает:

- Локализацию опухоли;
- Размер опухоли;
- Гормональную продукцию;

- Пролиферативный индекс → Ki67;
- Инвазию сосудов опухоли.

По способности секретировать специфический гормон НЭО делятся на функционирующие и нефункционирующие. Гормональноактивные опухоли составляют 60% и приводят к развитию тяжелых патологических состояний, таких как гипогликемическая болезнь, синдром Золлингера-Эллисона, синдрома Вернера-Моррисона и т. д. В диагностике и лечении этих заболеваний принимают врачи разных специальностей: эндокринологи, гастроэнтерологи, дерматологи, хирурги, онкологи. Опухоли, не сопровождающиеся клиническими симптомами – нефункционирующие [9]. Несмотря на отсутствие характерных клинических проявлений, эти опухоли также секретируют гормоны (хромогранин А, панкреатический полипептид YY), не вызывающие каких – либо клинических проявлений, но определяющие их принадлежность к НЭО [10].

Нейроэндокринные опухоли могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественных эндокринных неоплазий. Известно 4 синдрома: MEN-1, MEN-2, синдром von Hippel-Lindau, комплекс Carney. Наиболее часто с GEP NETs ассоциируется синдром MEN-1. Для множественной эндокринной неоплазии 1 типа (MEN-1) характерно сочетание опухолей паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы, карциноидов, аденомы надпочечников, липоматоза [10]. Генетически детерминированный синдром MEN-1 встречается в одном случае на 30 тысяч населения.

Диагностика

Диагностика НЭО сводится к постановке синдромального, а затем и топического диагноза, за исключением нефункционирующих опухолей, которые часто являются случайной находкой или проявляются симптомами сдавления соседних органов и отдаленными метастазами [1]. Основные диагностические подходы при постановке диагноза НЭО включают:

- Изучение клинической картины;
- Определение содержания гормонов;
- Компьютерная томография /МРТ/ ПЭТ;
- Гистологическое заключение (ИГХ).

Гастрономы (синдром Золлингера-Эллисона) – опухоли, продуцирующие гастрин. Как правило, встречаются в двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе. Большая часть опухолей имеет злокачественный характер, 25% опухолей связаны с мутацией MEN-1 [2,12]. Достаточно часто встречается синдром образования множественных пептических язв дистальной части пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки в результате гиперсекреции гастрина опухолью островкового аппарата поджелудочной железы.

ВИПомы (синдром Вернера-Моррисона) – опухоли продуцируют вазоактивный интестинальный пептид (VIP). В 75-80% случаев ВИПы развиваются в поджелудочной железе. При выявлении, как правило, уже присутствуют метастазы. VIP приводит к развитию тяжелых, изнуряющих поносов – эндокринной холеры [2,12].

Инсулиномы - наиболее распространенные функционально активные опухоли поджелудочной железы. Чаще возникают у мужчин в возрасте от 30 до 60 лет. 70% инсулином представляют собой солитарные образования и никогда не проявляют клинических симптомов. 8–10% инсулином являются злокачественными и способны к обширному метастазированию. Основным симптомом - гипогликемия, связанная с гиперсекрецией опухоли инсулина [2,12].

Карциноиды встречаются с частотой 2-3 на 100000 человек [5].

Карциноидные опухоли классифицируются по эмбриогенезу:

- верхние: опухоли дыхательных путей, желудка, 12-перстной кишки, поджелудочной железы;
- средние: опухоли тонкой кишки, аппендикса, слепой кишки, восходящего отдела ободочной кишки;
- нижние: опухоли поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки.

Карциноидные опухоли в 39% случаев развиваются в тонком кишечнике (87% опухолей развиваются в подвздошной кишке), в 66% они проявляют признаки метастазирования. Аппендикс является второй по распространенности локализацией карциноидов (26%). При вскрытии карциноидные опухоли аппендикса обнаруживают в 1 из 150 случаев, при аппендэктомии - в 1 из 300 случаев. Кроме того, опухоли могут локализоваться в прямой кишке (15%), легком (10%), толстом кишечнике (5-7%), желудке (2-4%), поджелудочной железе (2-3%).

Выживаемость при карциноидах зависит от локализации опухоли, скорости метастазирования и размеров опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Размер карциноидной опухоли и частота метастазирования

Размер опухоли	Частота метастазирования, %
<1 см	15%
>1 < 2см	58%
>2 см	78%

Специфическим клиническим проявлением является карциноидный синдром. Для него характерны следующие симптомы: приливы, диарея, кардиальные проявления, затруднение дыхания, дыхательная недостаточность (табл.3).

Типичный карциноидный синдром сопровождается развитием специфических клинических симптомов, обусловленных повышенной продукцией биологически активных веществ (БАВ) (серотонина, тахикитинов, простагландинов).

Атипичный синдром регистрируется в 5% случаев, характеризуется приливами, головными болями, слезотечением, бронхоспазмами.

Уникальные фиброзные изменения сердца поражают преимущественно эндокард правых отделов сердца, страдает клапанный аппарат с преобладанием стеноза легочной артерии и недостаточностью трикуспидального клапана.

Таблица 3

Частота встречаемости основных клинических симптомов при карциноидном синдроме

Синдром	Частота, %
Приливы	25-73% изначально 63-94% в течение болезни
Диарея	32-78% при карциноид. с-ме 68-84% в течение болезни
Поражение сердца	11-53%
Боли в животе	10-50%
Астмоподобный	8-25%
Пеллагроподобный	2-6%

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

Для диагностики и мониторинга карциноидного синдрома в моче определяют серотонин и его основной метаболит – 5 гидроксидиндолуксусную кислоту. Если содержание в моче 5-ГИУК >150 мкмоль за 24 часа – это четкое подтверждение карциноидного синдрома.

Однако при мониторинге 5 - ГИУК присутствуют следующие недостатки:

Ложноположительные результаты

- при употреблении продуктов: грецкие орехи, орехи пекан, бананы, помидоры;
- при приеме пищевых добавок: мелатонин, 5-ГТФ;
- при приеме лекарственных препаратов (метилдоп);
- при диарее или нарушении всасывания;
- при наличии некарциноидных нейроэндокринных опухолей.

Ложноотрицательные результаты

- при наличии карциноидов, не вырабатывающих 5-ГИУК.

Из лабораторных методов диагностики основное значение имеет определение неспецифических маркеров НЭО – хромогранина А и синаптифизина. Уровень первого показателя в сыворотке крови повышается вне зависимости от типа опухоли. Хромогранин обнаруживается как в секретирующих гормоны, так и нефункционирующих опухолях [6]. Определение его уровня является обязательным. При исследовании гормонального фона чаще всего определяют уровни инсулина, глюкагона, гастрин, серотонина.

Важным этапом диагностики является выявление источника гиперпродукции гормонов, что часто представляет трудности из-за небольших размеров опухоли и множественностью поражения. Спектр методов достаточно широк: УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, эндоскопическое УЗИ, скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Морфологическая диагностика включает изучение серийных и ступенчатых срезов как самой опухоли, так и внеопухолевой ткани поджелудочной железы. Иммуногистохимический метод позволяет оценить секреторные свойства опухоли, степень ее дифференцировки, что по существу определяет прогноз заболевания [2,9].

При лечении больных НЭО ставится несколько целей:

- Тотальное удаление опухоли (не всегда возможно)
- Замедление роста опухоли
- и/или**
- Купирование клинической симптоматики
- Улучшение качества жизни.

Радикальное удаление первичной опухоли является наиболее эффективным методом лечения, так как прерывает не только рост злокачественной опухоли, но и избавляет больного от тягостных симптомов [5]. Однако почти 70% больных на момент первичного обращения имеют метастатический процесс, что требует комплексного подхода для получения максимального результата (рис.1).

В случае резектабельности опухоли на первом этапе проводится циторедуктивное удаление первичного очага с последующим назначением адъювантной лекарственной и симптоматической терапии.

При наличии метастазов в печень может быть проведена селективная химиоэмболизация опухоли, внутриартериальная химиоинфузия [1], криоабляция, высокочастотная радиоабляция.

При низкодифференцированных генерализованных НЭО рекомендуется проведение химиотерапии. Спектр цитостатиков, используемых с этой целью, невелик. Наиболее приоритетными режимами являются комбинации стрептозотоцина или любого производного нитрозомочевины с доксорубицином или фторпиримидинами [3].

В последние годы приоритет в медикаментозном лечении НЭО принадлежит биотерапии [8]. Особое место в лечении больных с функционально активными НЭО имеет аналог природного соматостатина – сандостатин. Рецепторы соматостатина представлены в первичных опухолях и в их метастазах [4].

Механизм противоопухолевой активности препаратов этой группы сложен:

- **прямой** антипролиферативный эффект аналогов соматостатина обусловлен ингибированием клеточного цикла, ингибированием ростовых факторов и стимуляцией апоптоза;
- **непрямой** антипролиферативный эффект связан с подавлением ангиогенеза, модуляцией иммунной системы, ингибированием высвобождения гормонов.

Аналоги соматостатина показаны для контроля за симптомами НЭО ЖКТ. В то же время способность аналогов соматостатина контролировать рост высокодиф-

ференцированных метастатических НЭО остается предметом дискуссий. По результатам плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования III фазы PROMID, в котором участвовали больные с высокодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая и восходящий отдел ободочной кишки).

Больных, ранее не получавших лечения, случайным образом распределили на группы плацебо и октреотида ЛАР в дозе 30 мг в/м; инъекции повторяли ежемесячно до наступления прогрессирования опухоли или смерти пациента. Основным оцениваемым показателем эффективности было время до прогрессирования, дополнительными показателями служили продолжительность жизни и противоопухолевый ответ.

Медиана времени до прогрессирования в группах октреотида ЛАР и плацебо составила 14,3 и 6 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,34; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 0,20–0,59; $p = 0,000072$). Через 6 мес. лечения стабилизация заболевания отмечена у 66,7 % пациентов из группы октреотида ЛАР и у 37,2 % – из группы плацебо. Функционально активные и неактивные опухоли реагировали на терапию сходным образом. Наиболее благоприятные результаты лечения отмечены при низкой степени метастатического поражения печени, а также после удаления первичной опухоли. В группах октреотида ЛАР и плацебо наступило 7 и 9 летальных исходов соответственно. ОР для общей выживаемости составило 0,81 (95% ДИ 0,30–2,18).

Таким образом, октреотид ЛАР статистически значимо увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо у больных с функционально активными и неактивными метастатическими НЭО средней кишки.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что проблемы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей становятся актуальными для врачей многих специальностей, что определяется многообразием клинической картины, трудностями топической и лабораторной диагностики и многоплановыми подходами к терапии. Рациональное и комплексное использование современных хирургических



Рис. 1. Алгоритм терапии при нейроэндокринных опухолях ЖКТ и поджелудочной железы

ческих и терапевтических методов позволяет значительно продлить жизнь и улучшить качество жизни больных с метастатическими формами нейроэндокринных опухолей.

Список литературы

1. Егоров А.В., Васильев И.А. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы) // Фарматека. – 2009. – №2. – С. 23-27.
2. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М., 2001.
3. Орлова Р.В., Новик А.В. Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. – №4. – С. 240-246.
4. Северцев А.Н., Ступин В.А. «Сандостатин» в абдоминальной хирургии: пособие для практических врачей. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – С. 61-62.
5. Янкин А.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. – 2005. – Т.6. – №4. – С. 227-233.
6. Arnold R, Wilke A., Rinke A. et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – №6(7). – P. 820-827.
7. Berman J.J. Tumor classification: molecular analysis meets Aristotle // BMC Cancer. – 2004. – Vol. 4(10). – P. 34 - 41.
8. Eriksson B., Oberg K. Interferon therapy of malignant endocrine pancreatic tumors // Endocrine tumors of the pancreas: Recent Advances in Research and Management. – 1995. – P. 451-460.
9. Kloppel G., Schroder S., Heitz P.U. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors // Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management / M. Mignon, R.T Jensen eds. – Basel: S. Karger, 1995. – P. 120.
10. Padberg B., Schroder S., Capella C. et al. Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited // Virch. Arch. – 1995. – Vol. 426. – P. 541-548.
11. Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // Gut 2005. – Vol. 54. – P. 1-16.
12. Santangelo W.C., O'Dorisio T.M., Kim J.C. et al. Vipoma syndrome: effect of a synthetic somatostatin analogue // Scand. J. Gastroenter. – 1986. – Vol. 21 – №119. – P. 187-190.
13. Stridsberg M., Oberg K., Engstrom U., Lundquist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreostatin in plasma and urina from patients with carcinoid tumours // J. Endocrinol. – 1995. – Vol. 144. – P. 49-59.



Эндокринная хирургия



496 с., 2010 г.
Цена без учета доставки:
794 руб.

Харта С.С., Ипполитов Л.И., Васильев И.А. и др. Под ред. С.С. Харта

Отличительные особенности

- Руководство содержит современную информацию по хирургическим заболеваниям органов эндокринной системы. Освещены вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной и околощитовидной желез, вилочковой железы, в том числе генерализованной микстении, поражений надпочечников, эндокринного аппарата поджелудочной железы, а также синдромов множественной эндокринной неоплазии и карциноидных опухолей. Обсуждены вопросы показаний к хирургическому лечению эндокринных заболеваний. Описаны как традиционные, так и щадящие методики хирургических вмешательств на органах эндокринной системы. Представлены принципы ведения больных после оперативного лечения.
- Адресовано врачам-хирургам, эндокринологам, интернам, клиническим ординаторам, аспирантам, студентам старших курсов медицинских вузов.

Контакты

Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа»
119021, Москва, ул. Роговолинская, 4.
Тел./факс: (495) 921-39-07, (495) 245-35-47
Книга-почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,
e-mail: bookorder@geotar.ru
Интернет-магазин: www.geotar.ru, www.medknigaonline.ru

Оптомная продажа. Тел./факс: (495) 921-39-07, (495) 245-35-47,
e-mail: inagor@geotar.ru
Учебники представлены в различных регионах РФ. Учебные издания представляются можно по тел.: 8-816-876-90-58
Розничная продажа.
Фирменные магазины в Москве: ул. Таубовская, д. 8 (м. «Фрунзенская»). Тел.: (495) 922-96-21;
ул. Островитинская, д. 1 (м. «Коньково»). Тел.: (495) 434-55-29