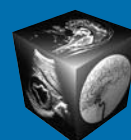




ОРГАН МЕЖДУНАРОДНОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ



ВИДАР

Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей

А.В. Егоров, С.А. Кондрашин, Е.В. Фоминых, Г.Х. Мусаев, Е.П. Гитель, Л.Е. Гуревич, В.А. Парнова, И.А. Васильев, Э.З. Рабинович, Р.Ю. Волков
 Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко (директор – академик РАМН А.Ф. Черноусов)
 ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Проанализирован первый в России опыт применения аналогов соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Сцинтиграфию рецепторов соматостатина с октреотидом, меченным ^{111}In , выполнили 15 пациентам; чувствительность его в обнаружении первичной опухоли составила 83,3%, а ее метастазов – 100%. Соответствующие показатели УЗИ, КТ и эндо-УЗИ составили соответственно 42, 50 и 75%. В 18 наблюдениях провели биотерапию аналогом соматостатина – Октреотид-депо 20 или 30 мг 1 раз в 28 дней. В 12 наблюдениях была выявлена опухоль, в 6 – только карциноидный или гипогликемический синдром. Эффект лечения оценивали по клиническим критериям, изменению гормональных лабораторных показателей и результатам УЗИ, КТ и сцинтиграфии. Клинический эффект был отмечен в 83% наблюдений, положительная динамика гормональных показателей – в 66,8%. По данным инструментальных методов исследования положительная динамика отмечена у 33% больных, а стабилизация роста опухоли – у 50%. Сцинтиграфия рецепторов соматостатина с октреотидом, меченным ^{111}In , является весьма перспективной в топической диагностике нейроэндокринных опухолей, а также для контроля эффективности проводимой терапии. Также необходимо более широкое применение синтетических аналогов соматостатина как компонента комплексной терапии злокачественных нейроэндокринных опухолей, а также как самостоятельного метода лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, соматостатин, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов, карциноидный синдром.

Analogs of Somatostatin in Diagnostics and Managements of Neuroendocrine Tumors

A.V. Egorov, S.A. Kondrashin, E.V. Fominikh, G.Kh. Musaev, E.P. Gitel, L.E. Gurevich, V.A. Parnova, I.A. Vasiljev, E.Z. Rabinovich, R. Yu. Volkov
 N.N. Burdenko faculty surgery clinic (Chief – Academician RAMSci A.F. Chernousov)
 I.M. Sechenov Moscow medical academy

The first experience in Russia of synthetic analogs of somatostatin (SAS) application in diagnostics and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NET) is presented. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) by means of "Octreotide ^{111}In " was carried out in 15 patients for topic diagnosis. Sensitivity of the SRS in primary tumor detecting came to 83%, and 100% for metastasizes. As screening methods applicated ultrasonography, CT and endoUS with respective sensitivity – 42, 50 and 75%. 18 patients with NETs underwent biotherapy by means of SAS Octreotide-Depo 20 or 30 mg once in 28 days. Tumor was revealed in 12 cases and in 6 cases – only carcinoid or hypoglycemic syndrome. Therapeutic effect was estimated by clinical criteria, changes of hormone levels and imaging data (US, CT and SRS). Clinical effect has been noted in 83 % of patients, positive dynamics of hormonal indices – in 66,8 %. Imaging data positive dynamics noted at 33 % of patients, and stabilization of tumor growth – in 50%. SRS with Octreotide ^{111}In is

А.В. Егоров – д. м. н., проф., зав. отделением клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова. *С.А. Кондрашин* – проф. кафедры лучевой диагностики той же академии. *Е.В. Фоминых* – зав. отделением лучевой диагностики той же академии. *Г.Х. Мусаев* – проф. кафедры факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко той же академии. *Е.П. Гитель* – рук. лабораторно-диагностической службы той же академии. *В.А. Парнова* – врач клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко той же академии. *И.А. Васильев* – аспирант кафедры лучевой диагностики той же академии. *Л.Е. Гуревич* – с. н. с. патологоанатомического отделения ГУ МОНКИ. *Э.З. Рабинович* – ст. мед. советник ЗАО "Фарм-Синтез". *Р.Ю. Волков* – рук. медицинского отдела того же ЗАО.

Переписка: Егоров Алексей Викторович – 125252 Москва, Песчаный пер., д. 4, кв. 43. Тел. (8-499) 248-56-29.

extremely perspective procedure in NETs diagnostic of various localization and for treatment efficacy control. SAS should be used widely as a component malignant NETs complex therapy and as symptomatic therapy in patients with hormonal syndromes.

Key words: neuroendocrine tumor, somatostatin, somatostatin receptors, carcinoid syndrome.

● Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки, включая и карциноидные опухоли, не являются редкостью, и частота их составляет 25–50 новых наблюдений на 1 млн населения в год [1–3]. Ежегодная смертность при этих заболеваниях составляет до 30% от числа выявленных больных.

В последние десятилетия отмечается значительное повышение интереса как со стороны клиницистов, так и со стороны морфологов к диагностике и лечению НЭО, что привело к значительным успехам в этом направлении. Но, несмотря на это, определение оптимального диагностического алгоритма НЭО до настоящего времени остается крайне актуальным и сложным. Если синдромальный диагноз при гормонально-активных НЭО не представляет больших трудностей, то определение локализации опухоли остается тяжелой задачей. Комплексное применение таких методов, как КТ и УЗИ, а также МРТ, позволяет поставить правильный топический диагноз приблизительно в половине наблюдений НЭО пищеварительного тракта [2].

Значительно лучшие результаты отмечены при использовании методов диагностики, основанных на определении гормональной активности опухоли — чрескожного чреспеченочного забора крови из ветвей воротной вены (ЧЧЗК) и артериально-стимулированного забора крови (АСЗК) из печеночной вены, с последующим определением в ней уровня гормонов. Чувствительность этих способов диагностики при поражении поджелудочной железы (ПЖ) достигает 90–95% [4–6]. Однако эти методы инвазивны и травматичны для больного, их применение может привести к развитию тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. Кроме того, они неинформативны при нефункционирующих новообразованиях, составляющих до 40–50% всех НЭО [5–7]. Поэтому указанные методы имеют ограниченное применение в топической диагностике НЭО.

Учитывая изложенное выше, крайне важными факторами в данном случае являются совершенствование и более широкое внедрение новых неинвазивных способов диагностики НЭО, не зависящих от их гормональной активности. Таковыми считают эндоскопическое УЗИ (эндо-УЗИ) и скинтиграфию соматостатиновых рецеп-

торов (ССР), позволяющие выявить новообразование независимо от его локализации.

Скинтиграфия соматостатиновых рецепторов основана на использовании соматостатина в диагностических целях. Соматостатин представляет собой циклический пептид, состоящий из 14 или 28 аминокислот и взаимодействующий с рецепторами большинства типов нейроэндокринных клеток. Человеческий соматостатин имеет период полураспада всего 3 мин, поэтому для лечебных целей были созданы синтетические аналоги — октреотид, сандостатин, период полураспада которых составляет 2 ч. В настоящее время разработаны аналоги соматостатина пролонгированного действия (сандостатин-лар и Октреотид-депо) терапевтическая концентрация которых сохраняется в крови в течение 24–28 сут [4, 8–10]. Благодаря тому, что 90% нейроэндокринных опухолей и их метастазы имеют соматостатиновые рецепторы, скинтиграфия с помощью радиоактивного [¹¹¹In-DTA-D-Phe¹]-октреотида является перспективным методом топической диагностики. Введенный внутривенно меченный ¹¹¹In октреотид через 4–48 ч определяется на соматостатиновых рецепторах и позволяет выявить соматостатин-позитивную опухоль [9, 11–13].

Другим направлением использования аналогов соматостатина является их применение в лечебных целях. Результаты хирургического лечения НЭО не могут в полной мере удовлетворить клиницистов, особенно в тех ситуациях, когда необходимо ограничиться только циторедуктивным вмешательством или при синдроме МЭН [2, 4, 14]. Кроме того, у ряда пациентов с выраженным гормональным синдромом как на дооперационном этапе, так и во время хирургического вмешательства не удается выявить опухоль. Вследствие своего взаимодействия с соматостатиновыми рецепторами опухоли октреотид и сандостатин оказывают цитотоксическое действие и подавляют секрецию гормонов. На основании такого механизма действия эти препараты не только нивелируют или смягчают симптомы, связанные с гормональной активностью опухоли, но и замедляют или останавливают рост НЭО. В связи с этим препараты могут применяться как в симптоматическом, паллиативном лечении, так и как компонент комплексного радикального лечения различных НЭО.

● Материал и методы

В 2007 г. обследовано 15 пациентов с НЭО брюшной полости и забрюшинной клетчатки, которым с диагностической целью применяли ССР. Всем им в качестве скрининговых исследований выполняли КТ и УЗИ органов брюшной полости, а в 4 наблюдениях — эндо-УЗИ. Возраст пациентов варьировал от 22 до 71 года (средний возраст — $54,3 \pm 3,8$ года). Инсулинома ПЖ выявлена у 4 больных, гастринома ПЖ — у 2, соматостатинома ПЖ — у 1, карциноид ПЖ — у 1, карциноид подвздошной кишки — у 4 больных (в 3 наблюдениях — с метастазами в печень), метастазы АКТГ-эктопированной опухоли в печень — у 2, метастазы аденокортикального рака — у 1.

Для проведения ССР использовали препарат “Октреотид-¹¹¹In” производства ЗАО “Фарм-Синтез”. При исследовании пациенту производили внутривенную инъекцию Октреотида-¹¹¹In с активностью 185 МБк. Сцинтиграфию всего тела и отдельно грудной клетки выполняли в интервале от 4 до 6 ч после инъекции Октреотида-¹¹¹In, а при необходимости — через 24 ч после инъекции. Оценку накопления радиофармпрепарата проводили в гамма-камере Toshiba GCA— 7200 A/PI. Сцинтиграммы, полученные с применением октреотида ¹¹¹In, на которых обнаруживали “захват” препарата опухолью, расшифровывали вместе с компьютерными томограммами.

С конца 2006 г. по настоящее время 18 пациентам выполняли или продолжаем выполнять биотерапию аналогом соматостатина — Октреотидом-депо в дозе 20 или 30 мг 1 раз в 28 дней. У больных со злокачественными НЭО препарат применяли в дозе 30 мг, а при гормонально-зависимом синдроме дозу уменьшали до 20 мг. Продолжительность лечения составляла от 3 до 36 мес (при опухолях — 14–34 мес, при гормонально-зависимом синдроме — 3–36 мес).

В исследование были включены 17 женщин и 1 мужчина в возрасте 22–70 лет (средний возраст — $57,2 \pm 3,9$ года). У 6 больных диагностирована инсулинома ПЖ (в 1 наблюдении с метастазами в печень), у 3 — гастринома ПЖ (1 — с метастазами в печень и лимфатические узлы), по одному наблюдению соматостатиномы ПЖ, эктопированной АКТГ-продуцирующей опухоли с метастазами в печень и легкие и метастазами в печень гормонально-активного рака надпочечника. В 5 наблюдениях до начала лечения больным были выполнены различные циторедуктивные хирургические вмешательства. У 6 (33%) больных опухоль не была выявлена: в 3 наблюдениях клиническая картина проявлялась карциноидным синдромом, в 2 — гипогликемическим и в одном наблюдении — синдромом Золлингера — Эллисона.

До начала лечения у пациентов с НЭО оценивали гормональный профиль (серотонин и 5-ГИУК мочи; инсулин, гастрин крови). При этом повышение показателей отмечено у 11 (73%) больных, нормальные показатели — у 4 (27%) пациентов. У 3 больных показатели не изучены. У 15 пациентов с НЭО изучили уровень хромогранина А, который был повышен в 73% наблюдений.

Для контроля эффективности лечения всем пациентам с обнаруженной НЭО (12 наблюдений) выполняли КТ и УЗИ брюшной полости и забрюшинной клетчатки, а при необходимости — КТ грудной полости, сцинтиграфию костей скелета с технетрилом-^{99m}Tc.

У 6 пациентов с НЭО, наряду со стандартной морфологической и иммуногистохимической оценкой строения опухоли, изучали наличие в них различных типов соматостатиновых рецепторов.

Терапию Октреотидом-депо в монорежиме проводили 14 (77%) пациентам, в сочетании с интерфероном — у 1 (5,7%) больного, совместно с химиотерапией — у 2 (11,4%), и 1 пациенту биотерапию совмещали с введением интерферона и химиотерапией. Интерферон вводили в дозе 3 млн в/в 3 раза в неделю на протяжении 3–8 мес в зависимости от переносимости. Для химиотерапии использовали 2 схемы. В первой схеме сочетали аранозу 1 г в 1–2-й день с кселодой 2 г/м² — 7 дней; курс повторяли через 2 нед (до 6 курсов). Во второй схеме применяли занозар (стрептозотоцин) 750 мг в 1-й и 5-й день, повторный курс проводили через месяц.

● Результаты

Чувствительность ССР в выявлении первичной опухоли составила 83,3% (локализованы 10 из 12 новообразований). Метастатическое поражение печени было выявлено во всех 6 наблюдениях (рис. 1, 2). Чувствительность метода при инсулиноме составила 50%, причем все эти опухоли были выявлены другими способами топоческой диагностики. Также была отмечена высокая частота (41,6%) ложноположительных ответов при диагностике метастазов НЭО в печень. При КТ опухоли были обнаружены в 6 из 12 наблюдений, метастазы — в 5 из 6. С помощью УЗИ обнаружены 5 из 12 новообразований и 4 из 6 метастазов. Чувствительность КТ и УЗИ у больных НЭО оказалась значительно ниже и составила соответственно 50 и 42%. С помощью эндо-УЗИ удалось локализовать 3 из 4 инсулином.

На фоне проводимого лечения с помощью препарата “Октреотид-депо” у большинства пациентов (83%) отмечен положительный клинический эффект, выражающийся в значительном уменьшении или устранении симптомов гипогликемии, проявлений карциноидного и синд-

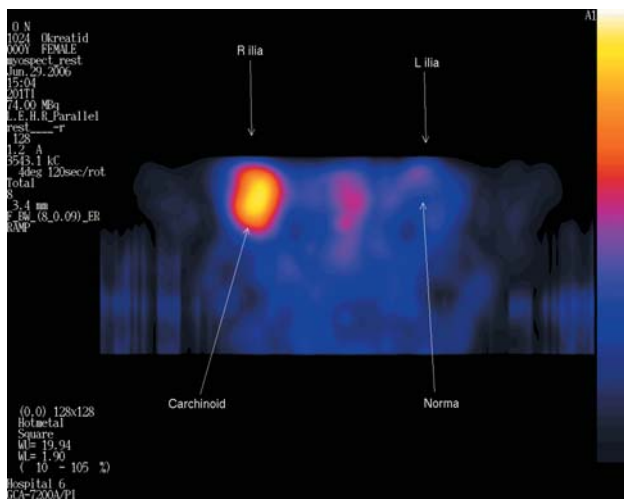


Рис 1. Сцинтиграмма. Карциноид восходящей ободочной кишки.

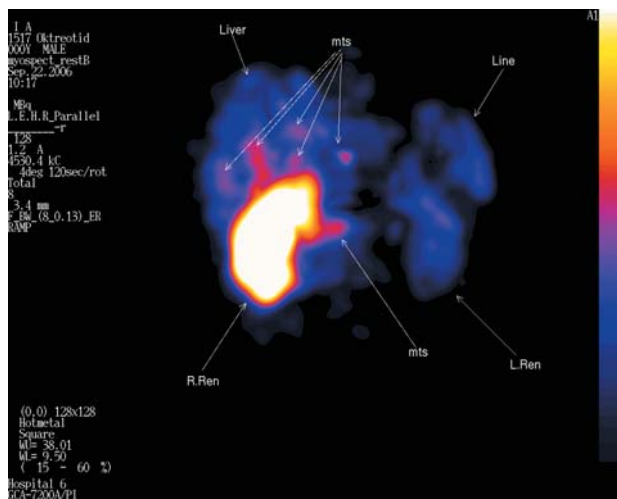


Рис 2. Сцинтиграмма. Метастазы НЭО ПЖ в печень.

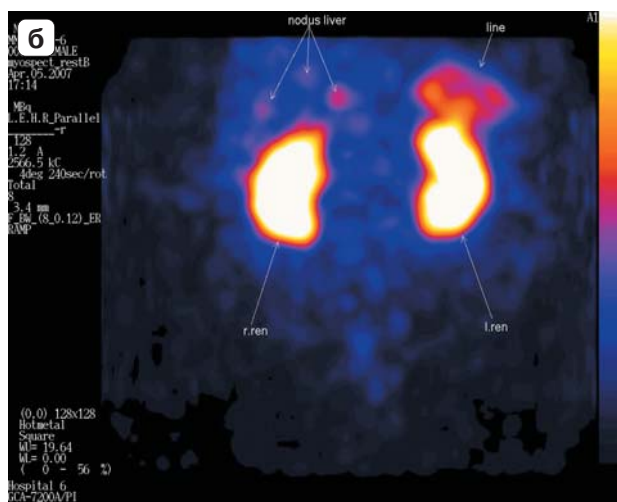
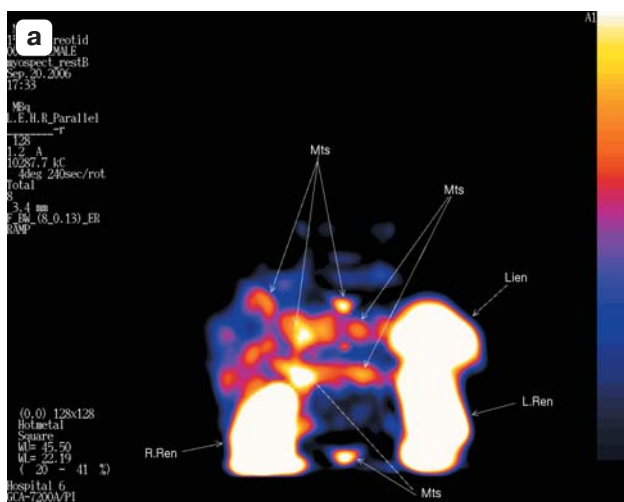


Рис 3. Сцинтиграмма. АКГГ-продуцирующая опухоль легкого и метастазы в печень. а – до начала биотерапии, б – через 6 мес после проведения терапии октреотидом-депо.

рома Золлингера – Эллисона. Также у этих больных стабилизировалось общее самочувствие и масса тела. Эффективность лечения у 66,8% больных была подтверждена и гормональными исследованиями. При этом уровень гастрина крови уменьшился в 2,5–50,0 раз, а также отмечено снижение в 1,6–2,4 раза показателей серотонина, гистамина и 5-ГИУК в моче. На фоне лечения уровень хромогранина А снизился у 42,8% больных, а у 57,2% он остался неизменным. По данным КТ и УЗИ только у 2 пациенток отмечена отрицательная динамика, выражающаяся в увеличении метастазов печени, а также в поражении легких и костей. Положительная динамика в виде уменьшения количества и объема метастазов и первичной опухоли, а также в изменении их структуры выявлена у 4 пациентов. В 2 наблюдениях после проведенного лечения с помощью УЗИ и КТ метастатическое поражение печени не выявлено. Однако у одной пациентки через 6 мес вновь

был выявлен очаг в печени размером 1,5 см, подтвержденный также данными, полученными при выполнении КТ, ПЭТ и повторной пункционной биопсии. Другая больная на фоне лечения чувствует себя удовлетворительно. Единственным методом позволяющим судить о вторичном поражении печени у этой пациентки является динамическая ССР, хотя фиксация радиофармпрепарата (РФП) в печени уменьшилась в несколько раз (рис. 3).

Побочное действие при проведении терапии аналогами соматостатина отмечено у 4 (22,2%) пациентов, однако только в одном наблюдении оно стало основанием для прекращения лечения. В одном наблюдении через несколько часов после введения препарата были отмечены выраженная спастическая боль в животе, у другого пациента развился приступ гипогликемической болезни. В 2 наблюдениях через 6 и 12 мес после начатого лечения развился холелитиаз, потребовавший оперативного лечения у одной больной.

Учитывая небольшое количество наблюдений и сроки лечения, судить о медиане выживаемости в настоящее время не представляется возможным. Из 12 больных с опухолями и их метастазами живы 11. Один летальный исход отмечен через 8 мес от начала лечения у пациентки со злокачественной гастриномой хвоста ПЖ и множественном метастазов в печени.

● Обсуждение

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов для диагностики НЭО и их метастазов в мировой практике используется с 1989 г. Наибольшее распространение среди аналогов соматостатина для этой цели получил октреоскан (^{111}In -пентриотид). По данным литературы [2, 13], метод более ценен для диагностики гастриномы, инсулиномы, глюкагономы, карциноидных опухолей и их метастазов.

Согласно многоцентровым исследованиям [2, 7, 15–17], при проведении ССР определяется 60–80% первичных панкреатических гастрином, а для дуоденальных гастрином и поражения парапанкреатических лимфоузлов, метастазов печени, костей и других органов чувствительность метода достигает 90–95% [6, 18]. Чувствительность ССР в выявлении первичных глюкагоном, випом и их метастазов, составляет 90–96%, для инсулином – 40–50%, карциноидные опухоли определяются с помощью сцинтиграфии в 60–85% наблюдений (чувствительность метода зависит от локализации опухоли, при карциноидах тонкой кишки она наибольшая – 85%), а их метастазы в 90% наблюдений [5, 6, 11, 17]. Учитывая изложенное выше, метод является во многих странах скрининговым при таких НЭО, как гастринома, глюкагонома, вилома и карциноидная опухоль [1, 11, 17].

К настоящему моменту мы, к сожалению, обладаем небольшим опытом применения ССР (с помощью Октреотида- ^{111}In) в диагностике НЭО. При этом чувствительность метода в выявлении первичных опухолей составляет 83,3%, а их метастазов – 100%. В целом это совпадает с результатами, представленными в мировой литературе, и значительно превышает диагностические возможности КТ и УЗИ. Наихудший результат отмечен в диагностике инсулином (чувствительность – 50%). Это объясняется тем, что диагностические возможности ССР зависят от численности соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го подтипов в опухоли, к которым имеет сродство синтетический октреотид [2, 7, 15, 16]. Наименьшее же количество этих рецепторов содержится в инсулиномах, что и определяет невысокую диагностическую ценность метода при этой опухоли [12, 19]. Однако и в этой ситуации чувствительность ССР выше по сравнению с другими неинвазивными

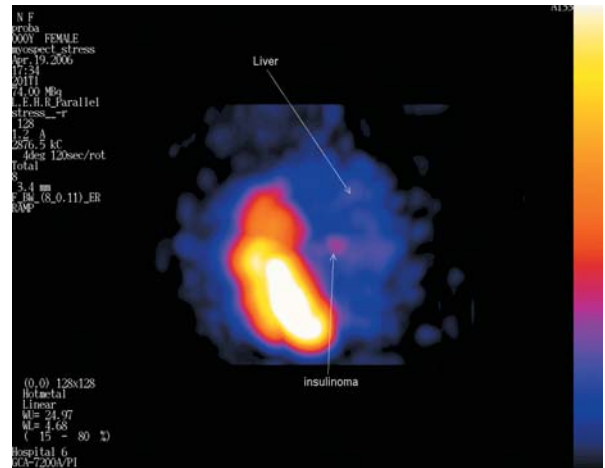


Рис 4. Сцинтиграмма. Инсулинома головки ПЖ, диагностированная только с помощью эндо-УЗИ.

методами топической диагностики за исключением эндо-УЗИ [2, 5, 11, 19].

У нас, как и в ведущих центрах США и Европы, были отмечены ложноположительные результаты при определении локализации метастазов в печень. По нашим данным, этот показатель равен 41,6%, а в зарубежных центрах он составляет 12% [2, 13, 16, 17]. Такая разница, очевидно, связана с неправильной интерпретацией распределения радиофармпрепарата в теле больного на этапе освоения методики. Для уменьшения количества нежелательных результатов необходимо проведение повторного сканирования через 24 ч после введения РФП [1, 2, 15, 17].

Существенным достоинством ССР является то, что даже при инсулиномах (рис. 4) в 20–50% наблюдений удается локализовать НЭО, не определяемые никакими другими доступными методами топической диагностики [5, 10, 11]. Это делает метод особенно ценным в сложных диагностических ситуациях. Среди наших пациентов в 22% наблюдений НЭО также не удавалось выявить никаким другим способом диагностики, кроме ССР.

В отличие от зарубежных коллег [8, 10] в настоящее время мы не обладаем достаточным опытом биотерапии аналогами соматостатина при НЭО различной локализации и поэтому не можем только на основании собственного клинического материала критически оценить ее результаты и определить показания к ее проведению. По данным литературы, благодаря лечению сандостатином карциноида кишки и ПЖ в течение 3 мес у 40–96% больных исчезали диарея и приливы, соответственно уменьшался уровень метаболита серотонина-5–ГИУК в моче и хромогранина А в сыворотке крови [8]. Аналогичные результаты получены при лечении випом: диарея поддавалась лечению у 65% больных. Положительное влияние препарата на клинические

и лабораторные проявления гастрином, глюкагоном и инсулином отмечены в 50% наблюдений. Также имеются сообщения, что аналоги соматостатина замедляют рост нейроэндокринных опухолей [8, 20].

При злокачественном характере нейроэндокринных неоплазий монотерапия октреотидом в дозе до 20 мг оказывает только симптоматический эффект. Цитотоксического действия можно достигнуть применением более высоких доз синтетических аналогов соматостатина. В зависимости от степени злокачественности НЭО, определяемой по данным иммуногистохимического исследования (Ki-67), биотерапия должна дополняться системной иммуно- и химиотерапией [9, 21]. Из химиопрепаратов наибольшее распространение получил стрептозотозин, а для иммунотерапии используют интерфероны [2, 6, 17]. Такая тактика, по данным литературы [9, 21, 22], позволяет увеличить медиану жизни больных на 20–40%.

Наш опыт по проведению биотерапии у 18 пациентов и после циторедуктивных оперативных вмешательств, и в качестве самостоятельного метода лечения (в режиме монотерапии и в сочетании с введением иммуно- и химиопрепаратов) позволяет сделать вполне обнадеживающие выводы об эффективности применяемого метода. В целом при комплексной оценке проводимой терапии положительная динамика отмечена у 94% больных. Клинические гормональные проявления опухоли исчезли во всех наблюдениях, что у 2/3 больных было подтверждено и динамикой уровня соответствующих гормонов. По данным инструментальных методов исследования стабилизация роста НЭО или ее метастазов отмечена в 50% наблюдений, а положительная динамика в виде уменьшения размеров новообразований или метастазов – в 33%. У 2 пациентов на фоне лечения (по данным КТ и УЗИ) метастатическое поражение печени на некоторое время перестало определяться, однако в дальнейшем в связи с прогрессированием болезни потребовались увеличение доз октреотида или присоединение химиотерапии. Это лишний раз свидетельствует о том, что у больных НЭО высокой степени злокачественности изначально необходимо применение высоких доз октреотида в сочетании с химиотерапией.

Численность рецепторов 2-го и 5-го подтипов в НЭО влияло не только на диагностику, но и на эффективность проведения биотерапии [2, 8, 10]. Их наличие в опухоли мы исследовали у 6 пациентов. В 3 наблюдениях, когда они присутствовали в опухоли в значительном числе, результаты биотерапии были положительными. У 1 из 3 пациентов при отсутствии рецепторов в НЭО результаты биотерапии Октреотидом-депо были

неудовлетворительными, что потребовало присоединения к лечению иммуно- и химиотерапии, а также выполнения повторного оперативного вмешательства.

При злокачественных НЭО с отдаленными метастазами, по нашим данным, а также данным литературы [4, 9, 12, 23], комплексная терапия, включающая селективную химиоэмболизацию, системную био- и химиотерапию, в сочетании с циторедуктивными вмешательствами увеличивает медиану жизни в 1,5–2,0 раза.

В последние годы открылись новые возможности терапии злокачественных НЭО, что связано с внедрением в клиническую практику радионуклидной терапии [¹¹¹In-DTA-D-Phe¹]-октреотидом, а также новых синтетических аналогов соматостатина, обладающих высоким сродством к рецепторам соматостатина 1–3 и 5-го типов, каким является соединение SOM-230 [2, 7].

● Заключение

Применение синтетических аналогов соматостатина для топической диагностики и лечения НЭО является весьма перспективным направлением в медицине. В диагностических целях проведение ССР с использованием Октреотида-¹¹¹In позволяет почти в 85% случаев локализовать все НЭО и в 100% их метастазы, что превосходит возможности всех других неинвазивных методов, используемых для этой цели.

Таким образом, рекомендуется применять ССР для определения метастазов глюкагономы, випомы и гастриномы (при выявленном первичном очаге), топической диагностики первичных НЭО и их метастазов при неясном диагнозе, а также с целью контроля за эффективностью проведения биотерапии.

Первые результаты терапии НЭО с помощью препарата “Октреотид-депо” являются положительными. Отмечены клинический эффект, стабилизация роста опухоли и ее метастазов. Анализируя собственные результаты и данные литературы, можно определить показания к проведению биотерапии с использованием октреотида. Во-первых, этот вид лечения можно использовать при нерезектабельных злокачественных НЭО; во-вторых, после выполнения циторедуктивных операций, а также после проведения условно радикальных операций по поводу НЭО с высоким потенциалом злокачественности. Другими важными моментами использования биотерапии являются устранение симптомов заболевания при топически нелокализованных НЭО и невозможности выполнения оперативного вмешательства по каким-либо причинам (отказ больного от операции, тяжелые сопутствующие заболевания или в случае отсрочки операции).

● Список литературы

1. *Massironi S., Sciola V., Peracchi M. et al.* Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system // *World J. Gastroenterol.* 2008. V. 14. N 35. P. 5377–5384.
2. *Modlin I.M., Öberg K.* A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment // Published by Felsenstein C.C.C.P. 2007. V. 464.
3. *Modlin I.M., Öberg K., Chung D.C. et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Lancet Oncol.* 2008. V. 9. P. 61–72.
4. *Егоров А.В., Кондрашин С.А., Лотов А.Н.* Лечение злокачественных нейроэндокринных опухолей органов гастропанкреатодуоденальной зоны // *Анн. хирург. гепатол.* 2008. Т.13. № 4. С. 112–119.
5. *Arnold C.* Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* 2007. V. 96. N 1–2. P. 19–28.
6. *Kvols L.K.* Endocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic (GEP) system // *Canc. Med.* 2003. BC Decker Inc. P. 1–51.
7. *Öberg K.A., Eriksson B.* Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumors // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 19. P. 265–276.
8. *Astruc B., Marbach P., Bouterfa H. et al.* Long-acting octreotide and prolonged lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles // *J. Clin. Pharmacol.* 2005. V. 45. N 7. P. 836–844.
9. *Kulke M.H.* Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? // *Endocrine – Related Cancer.* 2007. V. 14. P. 207–219.
10. *Tomassetti M., Migliori M., Corinaldesi R., Gullo L.* Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with octreotide LAR // *Alim. Pharmac. Ther.* 2000. V. 14. P. 557–560.
11. *Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D.* 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* 2007. V. 48. N 4. P. 508–518.
12. *Debas H.T.* *Gastrointestinal Surgery Pathophysiology and Management* // N.-Y.: Springer-Verlag, 2004. P. 132–162.
13. *Krenning E., Kooij P., Pouwels S. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy and radionuclide therapy // *Dig.* 1996. V. 57 (Suppl. 1). P. 57–61.
14. *Langer P., Kann P.H., Fendrich V. et al.* Prospective Evaluation of Imaging Procedures for the Detection of Pancreaticoduodenal Endocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 // *World J. Surg.* 2004. V. 28. P. 1317–1322.
15. *Gibril F., Jensen R.T.* Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin-receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors // *Dig. Liver Dis.* 2004. V. 36. P. 106–120.
16. *Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy with (¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹)- and (¹²³I-Tyr³)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients // *Eur. Nucl. Med.* 1993. V. 20. P. 716–731.
17. *Sundin A., Garske U., Orlefors H.* Nuclear imaging of neuroendocrine tumors // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 21. P. 69–85.
18. *Jensen R., Niederle B., Mitry E., Ramage J.K.* Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // *Neuroendocrinology.* 2006. V. 84. P. 173–182.
19. *Herder W., Niederle B., Scoazec J.Y.* Well-differentiated pancreatic tumor/ Carcinoma: Insulinoma // *Neuroendocrinol.* 2006. V. 84. P. 183–188.
20. *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. V. 79. P. 180–187.
21. *Strosberg J., Hoffe S., Gardner N. et al.* Effective treatment of locally advanced endocrine tumors of the pancreas with chemoradiotherapy // *Neuroendocrinol.* 2007. V. 85. N 4. P. 216–236.
22. *Osborne D.A. et al.* Improved outcome with cyto-reduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. V. 13. P. 572–581.
23. *Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al.* Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b // *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 26. N 8. P. 1316–1323.

