

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН. Хирургическое
отделение опухолей
печени и поджелудочной
железы

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Проф. Ю.И. Патютко, д. м. н. И.В. Сагайдак, к. м. н. А.Д. Гахраманов

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу новообразований из нейроэндокринных клеток, локализующихся в различных органах и тканях организма. Данная опухоль положительна к маркерам хромогранину А и синаптофизину при иммуногистохимическом исследовании, способна вырабатывать различные гормоны и биогенные амины, что проявляется разнообразными клиническими синдромами. Общая 5-летняя выживаемость больных с НЭО независимо от локализации опухоли составляет 67,2 - 82%.

Эпидемиология

НЭО встречаются редко и составляют 0,5-1% от всех злокачественных опухолей человека. Большинство исследователей отмечают увеличение частоты заболеваемости за последние 30 лет, с ежегодным приростом заболеваемости на 3%. Наиболее частой локализацией НЭО является желудочно-кишечный тракт

(ЖКТ) (73%) и бронхо-легочная система (25%). Среди всех злокачественных опухолей гастроэнтеропанкреатической зоны доля НЭО составляет 2% [1]. В пределах ЖКТ большинство опухолей локализуется в тонкой кишке (28,7%), червеобразном отростке (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Ежегодная частота возникновения НЭО поджелудочной железы колеблется от 3 до 10 случаев на 1 000 000 населения. Инсулинома – наиболее распространенная функционирующая НЭО поджелудочной железы (заболеваемость составляет 1-6 случаев на 1 000 000 населения). Заболеваемость НЭО у мужчин выше, чем у женщин (соотношение 2,6:1,8) [1]. Наиболее часто болезнь диагностируют у пациентов в возрасте от 50 до 60 лет [2].

Этиология и патогенез

Молекулярные основы патогенеза НЭО недостаточно изучены. Зачастую возникновение НЭО носит спорадический характер, реже (в 10% случаев) опухоль может быть ассоциирована с генетическими синдромами: множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I или синдром Вернера), синдром Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз I типа (NF-I, болезнь Реклингхаузена) и туберозный склероз (TSC). Дальнейшее изучение этих синдромов может во многом объяснить и механизмы патогенеза НЭО [5].

Клиника, диагностика и классификация

В клинической практике принято разделять НЭО на гормонально активные (функционирующие) и гормонально неактивные (нефункционирующие). В большинстве случаев (68–90%) диагностируются гормонально неактивные опухоли поджелудочной железы [6]. Как правило, клинические проявления при НЭО отсутствуют до возникновения осложнений или могут быть очень разнообразными, что обусловлено способностью опухолей секретировать различные биологически активные пептиды. Поэтому ранняя диагностика первичной опухоли и метастазов у данного контингента больных затруднена.

В диагностике НЭО применяется эндоскопия в сочетании с эндоскопией, УЗИ, РКТ, МРТ и сцинтиграфией рецепторов соматостатина. Широкое распространение этих методов значительно облегчило диагностику данных новообразований, что может объяснить рост заболеваемости в последние годы. В диагностике НЭО большое значение имеет также изучение секретируемых ими пептидов, что делает данную группу заболеваний еще более гетерогенной (инсулинома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, ВИПома, нейротензинома и др.). Хромогранин А (ХГ-А) – вещество, секретируемое всеми нейроэндокринными



Таблица № 1. НЭО поджелудочной железы в классификации ВОЗ

1.	Высокодифференцированные эндокринные опухоли (WDET)
	Благоприятное течение
	Опухоль ограничена поджелудочной железой, размером менее 2 см, не более 2 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении, индекс Ki 67 позитивных клеток ≤ 2%, отсутствие сосудистой и периневральной инвазии.
	Неясное течение
	Опухоль ограничена поджелудочной железой и характеризуется одним или более из нижеперечисленных признаков: максимальный размер не менее 2 см в наибольшем измерении, более 2 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении, индекс Ki67-позитивных клеток более 2%, наличие сосудистой и периневральной инвазии.
2.	Высокодифференцированные эндокринные карциномы (WDEC)
	Низкая степень злокачественности
	Значительная местная распространенность опухоли и/или наличие метастазов
3.	Низкодифференцированные эндокринные карциномы (PDEC)
	Высокая степень злокачественности
	Более 10 митозов в поле зрения при большом увеличении

Таблица № 2. Рекомендации по TNM-стадированию и классификации НЭО поджелудочной железы

T – оценка первичной опухоли
 Tx первичная опухоль не оценена
 T0 первичная опухоль не определена
 T1 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер менее 2 см
 T2 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер 2-4 см
 T3 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер более 4 см, или врастает в двенадцатиперстную кишку, желчный проток
 T4 первичная опухоль врастает в соседние органы (желудок, надпочечник, селезенка, ободочная кишка) или магистральные сосуды (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия)

При множественном поражении органов для любого значения критерия T необходимо дописывать m

N – оценка поражения регионарных лимфатических узлов
 Nx не достаточно данных для оценки
 N0 регионарные лимфатические узлы не поражены
 N1 регионарные лимфатические узлы поражены

M – отдаленные метастазы
 Mx недостаточно данных для оценки
 M0 не определяются отдаленные метастазы
 M1 определяются отдаленные метастазы

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	T1,2,3,4	N1	M0
IV	T1,2,3,4	N0,1	M1

Степень злокачественности	Количество митозов	Индекс Ki 67 (%)
1	< 2	≤ 2
2	2-20	3-20
3	> 20	> 20

клетками – служит ранним маркером НЭО органов, развившихся из клеток-производных передней и задней кишки. Самые высокие концентрации ХГ-А выявляются в метастатических опухолях из первичной средней кишки, и коррелируют с величиной опухолевой массы [3].

ВОЗ значительно усовершенствовала классификацию НЭО, которая в настоящее время учитывает локализацию, размер опухоли, врастание

в кровеносные сосуды и нервные стволы, пролиферативную активность, гистологическую дифференцировку и наличие метастазов. Данная классификация основана на биологической и морфологической гетерогенности НЭО; унифицирована терминология и выделены группы опухолей с разным прогнозом: высокодифференцированные НЭО – доброкачественный характер или неопределенный потенциал злокачественности; высокодиффе-

ренцированные нейроэндокринные карциномы – низкая степень злокачественности; низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы – высокая степень злокачественности [4] (табл. № 1).

В 2006 и 2007 гг. была усовершенствована TNM-классификация данного заболевания. В настоящее время НЭО классифицируются по критериям ВОЗ, а также классификации TNM редакции 2007 г. [16] (табл. 2).

Лечение

Единственным радикальным методом терапии НЭО ЖКТ и поджелудочной железы является хирургическое лечение [17]. Объем и методика хирургического вмешательства при НЭО поджелудочной железы зависят от гистологического типа и величины опухоли, её локализации, поражения лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов опухоли.

Эффект химиотерапии при лечении НЭО невысокий и кратковременный.

Некоторые исследователи, подчеркивая гиперваскулярный характер опухоли и метастазов, указывают на возможность использования химиоэмболизации в качестве метода выбора для лечения неоперабельных метастазов в печени.

Лечение НЭО поджелудочной железы требует мультидисциплинарного подхода. Тактика основывается на функциональной оценке опухоли, локализации первичного очага, оценке состояния лимфатических узлов, отдаленных метастазов, наличия генетических изменений и гистологического результата.

Паллиативная помощь заключается в контроле гормональных синдромов, локальной или системной циторедуктивной терапии (радиочастотная абляция (РЧА), криохирургия, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), системная химиотерапия и радионуклидная рецепторная терапия (РРТ)).

На конференции ENETS (Европейская Ассоциация по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей) в 2006 году были разработаны минимально необходимые диагностические и лечебные мероприятия при НЭО поджелудочной железы [9, 10, 12, 18, 19].

Инсулинома

Наиболее часто встречающаяся гормонально активная НЭО поджелудочной железы, часто носит доброкачественный характер (около 90%) [36]. Энуклеация инсулиномы возможна при локализации опухоли максимальным размером менее 2 см в головке поджелудочной железы без во-

влечения протока. При иной локализации опухоли необходимо выполнение дистальной резекции поджелудочной железы. В случае единичной, поверхностной локализации опухоли возможна лапароскопическая операция [20]. Некоторые авторы рекомендуют при МЭН-1-синдроме выполнять энуклеацию опухоли из головки и одновременно дистальную резекцию поджелудочной железы для профилактики возникновения МЭН-1-ассоциированных опухолей [39]. Необходимость выполнения спленэктомии при хирургическом вмешательстве по поводу инсулиномы поджелудочной железы максимальным размером 2 см у пациентов с МЭН-1 остается спорной [11].

При размере опухоли более 2 см рекомендовано выполнение панкреатодуоденальных резекций или дистальных субтотальных резекций с адекватной лимфаденэктомией и спленэктомией в зависимости от показаний. При выявлении резектабельных метастазов в печени целесообразно хирургическое лечение. При нерезектабельных метастазах печени и наличии внепеченочных метастазов с целью увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение циторедуктивных вмешательств с применением РЧА, криохирургии, ТАХЭ, системной химиотерапии с доксорубицином и стрептозотцином [18, 21].

Симптоматическое лечение гипогликемического синдрома предполагает диету, богатую глюкозой, и медикаментозное лечение (диазоксид, верапамил, дифенилгидантрон, глюкокортикоиды). При положительном результате скинтиграфии с соматостатиновыми рецепторами лечение аналогами соматостатина может быть также эффективно [18].

Гастриннома

Секреторная диарея, пептические (множественные, рецидивирующие, не поддающиеся лекарственному лечению) желудочные и тонкокишечные язвы, гипертрофия складок желудка, эзофагит, гиперкальциемия – эти симптомы

позволяют заподозрить синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) [22]. Согласно рекомендации ENETS, биохимическая диагностика гастриномы основывается на оценке уровня сывороточного гастрина и измерении рН натошак через неделю после начала приема блокаторов протонной помпы. У пациентов с СЗЭ необходимо оценивать уровень паратгормона, кальция натошак и пролактина, что может помочь в диагностике МЭН-1-синдрома. У 5-15% пациентов с СЗЭ развиваются дополнительные гормональные нарушения (например, эктопический синдром Кушинга), что ассоциируется с худшими отдаленными результатами выживаемости [12]. Для выявления локализации опухоли используются эндоскопические методы, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), сканиграфия рецепторов соматостатина (СРС), по возможности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{67}Ga ($^{67}\text{Ga-DOATOC}$). При недостаточной информативности этих мероприятий возможно выполнение эндоскопического УЗКТ или селективной ангиографии со стимуляцией секреции и взятием крови из воротной вены для анализа. Выявление метастазов в печени у больных гастриномой с высокой долей вероятности предполагает наличие метастазов в костях [39]. В финале диагностических процедур выполняется интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, дуоденоскопия. Лапароскопические операции не позволяют в полном объеме завершить диагностические манипуляции и поэтому не рекомендуются у больных с гастриномами [39].

Основной метод лечения гастриномы – хирургический. При малых размерах опухоли (до 2 см) рекомендуется энуклеация опухоли из головки поджелудочной железы либо иссечение при дуоденальной локализации опухоли [12]. Поскольку в 60-90% случаев гастриномы являются злокачественными новообразованиями, нерадикальный подход не оправдан. При гистологическом



подтверждении злокачественной гастриномы после нерадикальной операции рекомендуется повторная радикальная резекция.

Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется крайне редко при локализации опухоли в теле или хвосте поджелудочной железы. Наиболее часто гастриномы локализуются в «гастриномном треугольнике», образованном головкой поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишкой и связкой Трейтца [23]. Лимфаденэктомия должна выполняться всегда в связи с тем, что возможна первичная локализация опухоли в лимфатическом узле [12]. У пациентов молодого возраста с нерезектабельными метастазами в печень возможно выполнение трансплантации печени [24].

В настоящее время перспективы хирургического лечения пациентов с синдромами МЭН-1 и Золлингера-Эллисона остаются дискуссионными. Для профилактики метастазов в печень и увеличения продолжительности жизни у некоторых групп больных оправдано проведение радикального хирургического вмешательства – гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) – на ранней стадии [25, 26]. В противоположность вышесказанному ENETS рекомендует иссечение новообразования более 2 см у больных МЭН-1-гастриномами, поскольку есть данные, подтверждающие хорошие результаты такой тактики лечения опухолей маленьких размеров [12, 13].

Лекарственное лечение гиперсекреции у пациентов с СЗЭ блокаторами протонной помпы имеет успех в 98% случаев [39]. Следовательно, продолжительность жизни больного определяется не гормональной активностью, а объемными эффектами опухоли. В лечении диссеминированной болезни рекомендовано циторедуктивное хирургическое вмешательство (при возможности удаления более 90% опухолевой ткани). Также возможно применение РЧА/ТАХЭ метастазов опухоли в печени [27, 28]. Системная химиотерапия включает комбинацию доксорубина, стрептозотоцина и 5-фторурацила (5-ФУ) [29].

Редко встречающиеся функционирующие НЭО поджелудочной железы

Проявления специфических клинических симптомов и синдромов зависят от уровня продуцируемых опухолью специфических гормонов. Для морфологического подтверждения диагноза следует проводить иммуногистохимический анализ с хромогранином А и нейрон-специфической энолазой. Сцинтиграфия рецепторов соматостатина и ПЭТ должны быть использованы для оценки рецепторного статуса и выявления первичного очага. Для уточнения распространенности опухоли дополнительно используются УЗИ с контрастным усилением, РКТ, МРТ [10].

Хирургическое лечение рекомендуется выполнять при НЭО ПЖ и отсутствии отдаленных метастазов или наличии резектабельных метастазов в печени. При подозрении на злокачественную опухоль необходимо выполнять лимфодиссекцию [39]. Как правило, хирургическому этапу лечения должна предшествовать симптоматическая коррекция гормональной гиперсекреции. В периоперационном периоде рекомендовано использование аналогов соматостатина для исключения гормональных кризов.

Проведение паллиативного хирургического вмешательства с целью контроля уровня гормонов оправдано, если более 90% опухолевой ткани может быть удалено [10]. Трансплантацию печени можно рассматривать как вариант лечения в тех случаях, когда нет внепеченочных проявлений болезни, не выполнима резекция печени, а существующие симптомы представляют угрозу для жизни и не поддаются коррекции другими методами лечения [10]. В качестве паллиативной помощи также могут быть использованы локальные методы циторедукции: ТАХЭ, РЧА, криотерапия.

Для коррекции гиперсекреции гормонов могут быть использованы аналоги соматостатина (в 80-90% случаев ВИПом/глюкагоном симптомы заболевания сразу купируются) [10, 39]. Аналоги со-

матостатина могут также обладать противоопухолевым эффектом [10]. Пациентам с ВИПомами, не реагирующими на лечение аналогами соматостатина, могут быть назначены препараты интерферона альфа.

При прогрессировании заболевания рекомендуется системная химиотерапия, включающая стрептозотин и 5-ФУ с доксорубицином или без него [10].

При НЭО с высокой экспрессией рецепторов соматостатина может быть успешной полипептидная радионуклидная рецепторная терапия (ПРРТ), однако этот метод остается экспериментальным до появления результатов клинических исследований.

Высокодифференцированные нефункционирующие НЭО ПЖ

Нефункционирующие НЭО ПЖ, в отличие от функционирующих, часто диагностируются на поздних стадиях болезни из-за отсутствия клинической симптоматики. Как правило, клиническая манифестация обусловлена размером самой опухоли, первичная опухоль легко определяется инструментальными методами. Таким больным рекомендуется обязательное проведение сцинтиграфии рецепторов соматостатина для уточнения рецепторного статуса опухоли и распространенности болезни. В качестве сывороточных маркеров опухоли исследуют хромогранин А и панкреатический полипептид (ПП). В некоторых случаях рекомендовано генетическое исследование для исключения синдрома МЭН-1 [9].

Хирургическое лечение случайно выявленных нефункционирующих НЭО ПЖ выполняется при отсутствии отдаленных метастазов опухоли или наличии операбельных метастазов в печени. При размерах первичной опухоли менее 2 см возможно выполнение энуклеации новообразования, при больших размерах очага выполняется резекция поджелудочной железы с адекватной лимфодиссекцией [9]. После энуклеации опухоли с последующим гистологическим подтверждением злокачественной природы образо-



Рис 1. Алгоритм дифференцированного хирургического подхода у пациентов с нефункционирующими НЭО поджелудочной железы, предложенный Falconi и соавт. [9].

вания необходимо выполнить повторную радикальную операцию [9, 39].

При нерезектабельных метастазах в печени возможно выполнение трансплантации печени, однако к такому назначению нужно подходить крайне избирательно. Рецидивы в течение месяца после трансплантации печени могут быть связаны с наличием не выявленных внепеченочных метастазов опухоли [24].

При лечении пациентов с МЭН-1 объемы хирургического вмешательства остаются дискуссионными. По мнению Creutzfeldt и соавт., операция должна быть завершена энуклеацией очагов, даже если их размер составляет более 2 см; другие же авторы рекомендуют проводить энуклеацию опухоли из головки ПЖ и профилактически дистальную субтотальную (80%) панкреатэктомию [7, 14, 30, 40].

Проведение паллиативной резекции печени оправдано при удалении более 90% опухолевой ткани, но противопоказано, если первичная опухоль признана нерезектабельной. Исключением являются те случаи, когда резекция печени является единственным способом устранения осложнений, обусловленных наличием метастазов в печени [9].

После радикальных хирургических операций у больных с метастазами в печени частота рецидивов может достигать 76%. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастазами в печень нефункционирующей НЭО ПЖ после радикального хирургического лечения составляет 47-76% и значительно не отличается от результатов консервативных методов лечения - 30-40% [9].

ENETS рекомендует алгоритм хирургического ведения пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ с метастазами в печень [9] (рис. 1).

Методы локорегионарного лечения (ТАХЭ, РЧА) рекомендуются только у пациентов с отсутствием внепеченочных метастазов, однако завершённых клинических исследований о влиянии данных методов на выживаемость в настоящее время нет [39]. Первой линией биотерапии для пациентов с положительными соматостатиновыми рецепторами в опухоли являются аналоги соматостатина. При неэффективности биотерапии должна быть назначена системная химиотерапия стрептозотоцином в комбинации с 5-ФУ и доксорубицином. До настоящего времени нет данных, позволяющих рекомендовать адьювантную терапию [9].

Перспективными направлениями в лечении данного контингента больных являются селективная радиотерапия микросферами иттрия-90 [31], полипептидная радионуклеотидная рецепторная терапия (ПРРТ) [32], антиангиогенные препараты и новые режимы химиотерапии с включением новых таргетных препаратов. Однако следует отметить, что все эти методы требуют дальнейшего изучения [33, 34, 35, 36].

Низкодифференцированные НЭО поджелудочной железы

Низкодифференцированные НЭО поджелудочной железы характеризуются агрессивным биологическим потенциалом опухоли, отсутствием рецепторов к соматостатину, плохим прогнозом. Информативным онкомаркером этих опухолей является нейронспецифическая энолаза, тогда как уровень хромогранина А может не выявляться. Стандартное инструментальное обследование обычно позволяет выявить первичную опухоль и метастазы в печени. Диагностической процедурой, позволяющей уточнить распространенность опухоли, может служить ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. С помощью чрескожной биопсии опухоли гистологически подтверждается диагноз и определяется лечебная тактика. Хирургическое лечение рекомендовано только для первично резектабельных опухолей, при выявлении метастазов в печени оперативное вмешательство не показано. Циторедуктивные операции при диссеминированной болезни не рекомендуются, хотя у некоторых пациентов может быть оправдано проведение ТАХЭ. Больным с диссеминированной опухолью показана системная химиотерапия с включением эпозоида и цисплатина. Ответ на проводимое лечение получают у 55-80% пациентов, а продолжительность эффекта составляет 8-11 месяцев [19, 37].

САНДОСТАТИН® ЛАР УСТРАНЯЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО¹⁻⁴



Сандостатин® ЛАР — доказанная эффективность при применении один раз в месяц в лечении симптомов нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также в контроле опухолевой активности¹⁻⁴

- на **42%** уменьшает частоту диареи*^{1,4}
- на **84%** уменьшает частоту приливов*^{1,4}
- на **50%** подавляет уровень 5 гидроксиндолуксусной кислоты (5-ГИУК)*^{1,2}
- Продемонстрирована стабилизация заболевания у ряда пациентов^{1,2}
- Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности^{3,4}
- Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире^{†4}
- Более **6 000** опубликованных статей^{‡§4,5}
- Более **600** клинических исследований^{‡§4,5}

* В лечении карциноидного синдрома.

¹ Долгосрочные преимущества продемонстрированы у пациентов с прогрессирующим заболеванием, у которых отмечается стабилизация через 3–6 месяцев в мультицентровом исследовании II фазы.

² Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

³ Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

Лекарственная форма: октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг / в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии— до полного развития эффекта последней. • Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона; инсулиномы, соматотрибериномы. **Дозы и способ применения:** по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозы β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина В12 в анамнезе Сандостатина ЛАР — контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, послабление/изменение цвета стула, головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, алопеция, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилаксия, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинтрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.

Литература: 1. 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. 2. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut.* 1996;38:430-438. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Data on file, Novartis Pharma. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

Сандостатин® ЛАР
октреотид/микросферы для приготовления
суспензии для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

NOVARTIS
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новartis Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

© 2010 Novartis
SAS LAR/N-(JA)-07-2010

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

1. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // Praxis. 2007. Vol. 96. № 1-2. P. 19-28.
2. Dadan J., Wojskowicz P., Wojskowicz A. Neuroendocrine tumors of the pancreas // Wiad. Lek. 2008. Vol. 61. № 1-3. P. 43-7.
3. Modlin I.M., Kidd M. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // Gastroenterology. 2005. № 128. P. 1717-1751.
4. Heitz P.U., Komminoth P., Perrin A. et al. In: DeLellis D.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Pancreatic endocrine tumors: Introduction. Lyon, France: IARC Press, 2004. P. 177-182.
5. Zikusoka M.N., Kidd M., Eick G. et al. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Cancer. 2005. № 104. P. 2292-2309.
6. Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // Ann. Oncol. 2008. № 9. P. 1727-1733.
7. Grama D., Skogseid B., Wilander E. et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical presentation and surgical treatment // World J. Surg. 1992. № 16. P. 611-618; discussion 618-619.
8. Klöppel G., Heitz P.U. Pancreatic endocrine tumors // Pathol. Res. Pract. 1988. № 183. P. 155-168.
9. Falconi M., Plockinger U., Kwekkeboom D.J. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 196-211.
10. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 189-195.
11. Akerström G., Hessman O., Hellman P. et al. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 819-830.
12. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 173-182.
13. Toumpanakis C.G., Caplin M.E. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Amer. J. Gastroenterol. 2008. № 103. P. 729-732.
14. Akerström G., Hessman O., Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1 // Langenbecks. Arch. Surg. 2002. № 386. P. 558-569.
15. Heitz P.U., Komminoth P., Perrin A. et al. Pancreatic endocrine tumors: Introduction. In: DeLellis D.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al., eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004. P. 177-182.
16. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system // Virchows. Arch. 2006. № 449. P. 395-401.
17. Fendrich V., Langer P., Celik I. et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors // Ann. Surg. 2006. № 244. P. 845-851; discussion 852-853.
18. Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y. et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 183-188.
19. Nilsson O., Van Cutsem E., Delle Fave G. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 212-215.
20. Fernández-Cruz L., Blanco L., Cosa R. et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? // World J. Surg. 2008. № 32. P. 904-917.
21. Rougier P., Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors // Digestion. 2000. № 62 (suppl. 1). P. 73-78.
22. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients // Medicine (Baltimore). 2000. № 79. P. 379-411.
23. Howard T.J., Stabile B.E., Zinner M.J. et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors // Amer. J. Surg. 1990. № 159. P. 258-264.
24. Pascher A., Klupp J., Neuhaus P. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 637-648.
25. Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P. et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Ann. Surg. 2005. № 242. P. 757-764; discussion 764-766.
26. Imamura M., Komoto I., Doi R. et al. New pancreas-preserving total duodenectomy technique // World J. Surg. 2005. № 29. P. 203-207.
27. Norton J.A., Sugarbaker P.H., Doppman J.L. et al. Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma // Ann. Surg. 1986. № 203. P. 352-359.
28. Sarmiento J.M., Que F.G. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors // Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 2003. № 12. P. 231-242.
29. Arnold R., Rinke A., Schmidt C. et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 649-656.
30. Lowney J.K., Frisella M.M., Lairmore T.C. et al. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: Correlation with primary tumor size // Surgery. 1998. № 124. P. 1043-1048; discussion 1048-1049.
31. Khodjibekova M., Szyszko T., Singh A. et al. Treatment of primary and secondary liver tumours with selective internal radiation therapy // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2007. № 26. P. 561-570.
32. Oyen W.J., Bodei L., Giammarile F. et al. Targeted therapy in nuclear medicine—current status and future prospects // Ann. Oncol. 2007. № 18. P. 1782-1792.
33. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. 2008. № 26. P. 3403-3410.

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

34. Adler J.T., Hottinger D.G., Kunnimalaiyaan M. et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate Notch-1 and inhibit growth in pheochromocytoma cells // *Surgery*. 2008. № 144. P. 956–961; discussion 961–962.
35. Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. № 26. P. 4311–4318.
36. Dakin G.F., Inabnet W.B. 2004 Laparoscopic enucleation of a pancreatic insulinoma // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. № 11. P. 1680.
37. Ning L., Greenblatt D.Y., Kunnimalaiyaan M. et al. Suberoyl bis-hydroxamic acid activates Notch-1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid carcinoma cells // *The Oncologist*. 2008. № 13. P. 98–104.
38. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J. et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer*. 1991. № 68. P. 227–232.
39. Florian E., Hans D., Saeger C. et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas // *The Oncologist*. 2009. № 14. P. 456–467.
40. Creutzfeldt W., Bartsch H.H., Jacobaschke U. et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide // *Acta. Oncol.* 1991. № 30. P. 529–535.

В.В. Птушкин

Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Baillière. Paris. 1865. P. 654–712.
2. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1128–33.
3. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswangwatanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8981. P. 1004–5.
4. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells // *Haemostasis*. 1998. Vol. 28. P. 1–6.
5. Pineo G.F., Brain M.C., Gallus A.S., Hirsh J., Hatton M.W., Regoeczi E. Tumors, mucus production, and hypercoagulability // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1974. Vol. 230. P. 262–270.
6. Ffrancis J.L. Haemostasis and cancer // *Med. Lab. Sci.* 1989. Vol. 46. P. 331–346.
7. Bick R.L. Cancer-associated thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 109–111.
8. Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis // *Thrombosis Research*. 2006. Vol. 118. Issue 5. P. 555–568.
9. Decensi A., Maisonneuve P., Rtmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 650–656.
10. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1846–50.
11. Beer J.H., Haerberli A., Vogt A., Woodtli K., Henkel E., Furrer T. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients // *Thromb Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 745–749.
12. Raskob G., Comerota A., Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 445–554.
13. Douketis J. et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 1805–12.
14. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood*. 2002. Vol. 100. P. 3484–88.
15. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3078–83.
16. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 146–153.
17. Lee A.Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2123–29.
18. Hull R., Pineo G.F., Mah A. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. № 12. P. 1062–72.
19. Department of Health and Human Services. Lovenox [www.fda.gov/cder/ogd/rld/20164s36.pdf].
20. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 1729–35.
21. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2006. Vol. 12. P. 389–396.
22. Lee A. // *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27. P. 4895–4901.
23. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020287s049lbl.pdf]
24. Lyman G.H. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and treatment in patients with cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. № 34. P. 5490–5505.
25. Turpie A.G.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial // *Lancet*. 2009. Vol. 16. № 373. 9676. P. 1673–80.
26. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2342–52.