



# Нейроэндокринные опухоли

К.м.н. А.Е. КУЗЬМИНОВ, С.А. ПОЛОЗКОВА, д.м.н. Н.Ф. ОРЕЛ,  
д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА

*В статье рассматриваются современные методы диагностики и подходы к лечению нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Приведены результаты международных исследований по терапии нейроэндокринных опухолей; описан опыт российских специалистов, а также проблемы, связанные с диагностикой и лечением нейроэндокринных опухолей в России.*

История изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) началась в 1907 г., когда немецкий патологоанатом Зигфрид Оберндорфер (S. Oberndorfer) описал своеобразные опухоли тонкой кишки, назвав их «карциноиды» [1]. Первоначально эти опухоли рассматривались как доброкачественные, хотя гистологическая характеристика соответствовала злокачественным опухолям, что послужило основанием для выделения их в отдельную группу «карциномоподобных» опухолей. В 1914 г. A. Gosset и P. Masson предположили, что карциноидные опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток (клеток Кульчицкого), так как они окрашивались серебром [2]. К 1950 г. стало очевидным, что карциноиды могут метастазировать. В 1952 г. V. Ersrater и B. Asero открыли способность карциноидов продуцировать серотонин [3]. Современные представления о НЭО начали формироваться в конце 1960-х гг., когда английский патологоанатом A.G. Pearse открыл так называемую

APUD-систему (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) – диффузно разбросанные в различных тканях и органах клетки, которые обладали схожими свойствами поглощать предшественники аминов (L-дигидроксифенилаланин и 5-гидрокситриптофан) и декарбоксилировать их с образованием аминов, необходимых для синтеза регуляторных пептидов [4]. Клетки, которые описывал A.G. Pearse, обладали свойствами как нервных, так и эндокринных клеток, что обусловило появление термина «нейроэндокринные опухоли». Другой английский патологоанатом – К. Ленгли – в 1994 г. выделил следующие основные характеристики нейроэндокринных клеток: продукция нейротрансмиттеров, нейромодуляторов или нейропептидных гормонов; наличие секреторных гранул с плотным ядром, из которых высвобождаются гормоны посредством экзоцитоза в ответ на внешний стимул; отсутствие аксонов и синапсов [5]. Всеми этими свойствами обладают и опухолевые нейроэндокринные клетки.

Нейроэндокринные опухоли, несмотря на общие характеристики, отличаются большим разнообразием. К группе НЭО относятся карциноиды, мелкоклеточный рак, феохромоцитомы, параганглиома, эндокринные опухоли поджелудочной железы (гастриннома, инсулинома, глюкагонома, соматостатинома), аденокортикальный рак, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли аденогипофиза.

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться в различных органах и тканях и обладают свойствами, отличающими их от классических опухолевых образований. Это продукция определенных маркеров крови, экспрессия специфических маркеров в ткани. Данные свойства нейроэндокринных опухолей активно используются в современной диагностике – определение опухолевых маркеров в крови (табл. 1) и тканях (табл. 2), рентгенодиагностические методы, основанные на взаимодействии меченных радионуклидами лигандов со специфическими рецепторами (октреоскан, ПЭТ с меченым различными радионуклидами октреотидом) или с использованием меченых предшественников аминов, способных усваиваться нейроэндокринными клетками (ПЭТ с 11С-5-гидрокситриптофаном или 18F-ДОФА).

В последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости НЭО. Так, база данных SEER (the Surveillance Epidemiology and End Results Database) США свидетель-



ствует о 5-кратном увеличении заболеваемости НЭО за последние 30 лет (рис. 1) [6].

Подходы к терапии НЭО различны и зависят от степени дифференцировки опухоли. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала классификацию нейроэндокринных опухолей, основываясь на степени потенциала злокачественности [10]: 1) высокодифференцированная эндокринная опухоль (индекс пролиферации ИП  $\leq 2\%$ ); 2) высокодифференцированная эндокринная карцинома (ИП  $> 2\%$ , но  $< 15\%$ ); 3) низкодифференцированная эндокринная карцинома (ИП  $> 15\%$ ); 4) смешанные экзокринно-эндокринные опухоли; 5) опухолеподобные образования [7]. Индекс пролиферации обычно оценивается по степени экспрессии белка Ki-67 при иммуногистохимическом исследовании с помощью моноклонального антитела MIB-1.

В случае диссеминированного опухолевого процесса при наличии клинических проявлений, обусловленных первичной опухолью, и резектабельных отдаленных метастазов на первом этапе выполняется хирургическое лечение. В случае нерезектабельной опухоли проводится лекарственное лечение в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Если опухоль высокодифференцированная (G1), назначаются аналоги соматостатина (октреотид) и интерферона-альфа в монотерапии или в комбинации. При подкожном введении интерферона-альфа в дозе от 3 до 9 млн ЕД 3–7 раз в неделю непрерывно до прогрессирования заболевания достигается 50%-ный объективный эффект, оцениваемый по динамике биохимических маркеров, радиологический объективный эффект достигается в 15% случаев, клиническое улучшение наблюдается у 40–70% пациентов [8]. Антипролиферативный эффект октреотида был доказан в рандомизированном исследовании PROMID – медиана времени до прогрессирования (МВП) в группе лечения октрео-

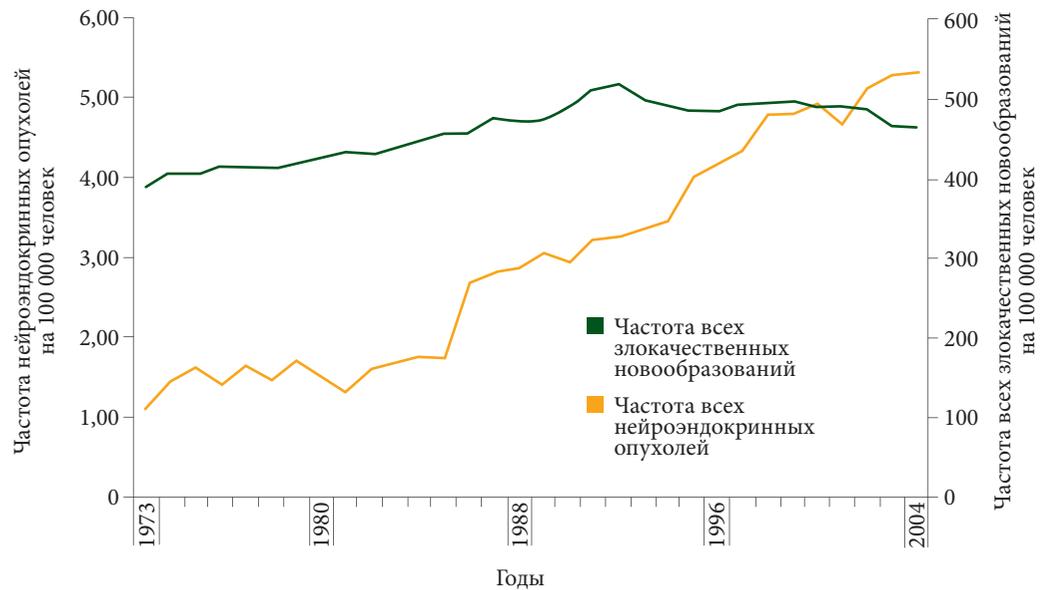


Рис. 1. Рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями в США в 1973–2005 гг. \*

\* Источник: база данных SEER.

Таблица 1. Диагностическое и прогностическое значение маркеров сыворотки крови при НЭО

Локализация	Маркеры сыворотки	Специфичность
<b>Общее диагностическое применение</b>		
Все локализации	Хромогранин-А, хромогранин-В	Высокая
	Панкреатический полипептид, нейрон-специфическая енолаза	Умеренная
	Хорионический гонадотропин- $\alpha$ , хорионический гонадотропин- $\beta$	Низкая
<b>Специфическое диагностическое применение</b>		
Тимус	Адренокортикотропный гормон	Умеренная
Бронх	Адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, серотонин (5-гидроксииндолуксусная кислота в моче)	Умеренная
	Гистамин (У-метилимидазолуксусная кислота), гастрин-высвобождающий пептид, рилизинг-фактор гормона роста, вазоактивный интестинальный пептид, протеин, подобный паратиреоидному гормону	Низкая
Желудок	Гистамин, гастрин	Высокая
	Грелин	Низкая
Поджелудочная железа	Гастрин, инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин	Высокая
	Проинсулин, С-пептид, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид, протеин, подобный паратиреоидному гормону, кальцитонин	Умеренная
Двенадцатиперстная кишка	Соматостатин, гастрин	Высокая
Подвздошная кишка	Серотонин (5-гидроксииндолуксусная кислота в моче)	Высокая
	Нейрокинин А, нейропептид К, вещество Р	Умеренная
Толстая кишка	Пептид YY, соматостатин	Умеренная



Таблица 2. Диагностическое и прогностическое значение тканевых маркеров при НЭО

Тканевые маркеры	Значение	Применение	Чувствительность
Хромогранин-А, синаптофизин, нейрон-специфическая енолаза	Тканевые маркеры и классификационный признак	Выявление нейроэндокринной опухоли	Высокая
Ki-67 антиген	Индекс пролиферации	Оценка уровня клеточной пролиферации	Высокая
Семейства белков: трансформирующий ростовой фактор $\alpha$ ; трансформирующий ростовой фактор $\beta$ ; фактор роста эндотелия сосудов; фактор роста эпидермиса	Ростовые факторы и регуляторы пролиферации	Определение механизмов регуляции и потенциальных целей для новых лекарственных средств	Умеренная
Рецепторы к соматостатину (подтипы 1–5), холецистокинину, вазоактивному интестинальному пептиду, полипептиду, активирующему аденилатциклазу гипофиза, тахикинину, серотонину и допамину	Гормональные рецепторы	Оценка возможности применения таргетной терапии; для соматостатина – оценка возможности терапии аналогами соматостатина (нерадиоактивными или мечеными радиоизотопами)	Рецепторы соматостатина: высокая; рецепторы серотонина: умеренная; другие рецепторы: низкая или недоказанная
Молекула адгезии нервных клеток 1, CDX2, фактор терминации транскрипции 1; гликопротеин синаптических пузырьков	Регуляторы функции клетки	Показатели нейроэндокринной дифференцировки и склонности к агрессивному течению	Низкая или недоказанная

тидом ЛАР составила 15,6 мес., что почти в 3 раза превышает МВП в группе плацебо [9]. При высокодифференцированных опухолях с высоким потенциалом злокачественности (G2) возможно применение цитотоксической терапии. По-прежнему остаются актуальными комбинации на основе доксорубина, фторурацила и стрептозотоцина, которые используются с 1970-х гг. объективный эффект при лечении данными комбинациями составляет от 16 до 33% [10–12, 13]. В последнее время основными альтернативными схемами лечения стали комбинации темозоломида с капецитабином [14]

и оксалиплатина с капецитабином [15]. При низкодифференцированной эндокринной карциноме основной и наиболее эффективной схемой химиотерапии является комбинация этопозида с цисплатином, при которой частота объективного эффекта достигает 67% [16].

Ниже представлены основные достижения терапии отдельных типов нейроэндокринных опухолей за последнее время.

На 11-м Всемирном конгрессе по колоректальному раку в Барселоне были представлены результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности эверолимуса в монотерапии и в комбинации с сандостатином ЛАР у пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы при прогрессировании на химиотерапии (исследование RADIANT 1) [17]. Добавление эверолимуса к сандостатину ЛАР способствовало улучшению как непосредственной эффективности (контроль роста опухоли составил 84,4% в группе комбинированной терапии и 77% в группе монотерапии эверолимусом), так и отдаленных результатов лече-

ния (безрецидивная выживаемость составила 16,7 и 9,7 мес. соответственно).

На конференции Европейского общества клинической онкологии (ESMO) были представлены результаты еще двух рандомизированных исследований по изучению эверолимуса – RADIANT 2 и RADIANT 3.

RADIANT 2 – это открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности и переносимости эверолимуса в монотерапии и в комбинированной терапии с октреотидом ЛАР у пациентов с высокодифференцированными диссеминированными НЭО (с высоким (G2) и низким (G1) злокачественным потенциалом), прогрессирующими на химиотерапии, или с выраженным карциноидным синдромом. Результаты лечения продемонстрировали преимущества комбинированной терапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 16,4 мес. в группе «эверолимус + октреотид ЛАР» и 11,3 мес. в группе монотерапии эверолимусом. Основными побочными эффектами были стоматит, сыпь, слабость и диарея [18].

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться в различных органах и тканях и обладают свойствами, отличающими их от классических опухолевых образований. Это продукция определенных маркеров крови, экспрессия специфических маркеров в ткани.



RADIANT 3 – открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости эверолимуса в сравнении с плацебо у пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы, прогрессирующими на химиотерапии. Безрецидивная выживаемость составила 4,6 мес. в группе плацебо и 11 мес. в группе эверолимуса. Основными побочными эффектами были стоматит, сыпь, диарея и слабость [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании E. Raymond и соавт. оценили эффективность и переносимость сунитиниба у пациентов с высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы при прогрессировании на фоне ранее проводимого лечения [20]. В исследование был включен 171 пациент (86 в группе сунитиниба и 85 в группе плацебо). Основной задачей исследования была оценка безрецидивной выживаемости – в группе с сунитинибом она составила 11,4 мес. против 5,5 мес. в группе с плацебо ( $p = 0,0001$ ). Объективный эффект в группе с сунитинибом составил 9,3% и 0% в группе с плацебо. Клинически значимыми проявлениями токсичности при лечении сунитинибом были нейтропения 3–4-й степени (12%), артериальная гипертензия 3–4-й степени (9,6%) и ладонно-подошвенный синдром (6%).

В 2010 г. на очередном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости вандетаниба – ингибитора тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия, эпидермального фактора роста и протоонкогена RET у больных медулярным раком щитовидной железы. Впервые были получены положительные результаты лечения медулярного рака щитовидной железы. После двух лет наблюдения медиана времени до прогрессирования в группе плацебо составила 19,3 мес., а в группе

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование эффективности Аранозы при НЭО\*

Характеристика	Количество	
	чел.	%
<i>Пол</i>		
Мужчины	8	40
Женщины	12	60
<i>Исходное общее состояние по шкале ECOG, баллы</i>		
0	2	10
1	17	85
2	1	5
<i>Локализация первичного очага</i>		
Поджелудочная железа	9	40
Тонкая кишка	4	20
Толстая кишка	2	10
Печень	1	5
Почка	1	5
Метастазы в печень без выявленного первичного очага	3	15
<i>Карциноидный синдром</i>		
Биохимический	18	90
Клинический	11	10

\* Средний возраст пациентов – 54,7 лет.

с вандетанибом не была достигнута. Это различие было статистически значимым, как и различие в частоте объективных эффектов – 45% против 13% [21]. Все указанные выше препараты (эверолимус, сунитиниб и вандетаниб) были одобрены для клинического применения в США и Европе. В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучается эффективность отечественного противоопухолевого препарата Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) при НЭО. Предпосылкой к его изучению стало сходство химической структуры Аранозы со структурой стрептозотоцина, который входит в стандарты лечения НЭО в зарубежных странах. Как и стрептозотоцин, Араноза является сахаросодержащим производным нитрозомочевины. Препарат разрешен для применения у взрослых и детей в качестве противоопухолевого средства при меланоме кожи как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

В исследование за период 2010–2011 гг. включено 20 пациентов

с метастатическими нейроэндокринными опухолями. Характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Доза Аранозы в монорегиме составила 480–690 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 3-й день каждые 3 недели.

Эффективность Аранозы в монорегиме при метастатических НЭО оценена у 16 больных: частичный эффект достигнут у 4 (25%) больных, стабилизация – у 10 больных (62%). Минимальный эффект в группе со стабилизацией наблюдался в диапазоне от 1 до 14% и от 15 до 29% по шкале RECIST у 4 и 6 пациентов соответственно. Прогрессирование зафиксировано у двух больных (13%) (табл. 4).

Десять пациентов получали аналоги соматостатина на фоне проведения химиотерапии в дозе от 20 до 40 мг 1 раз в 28 дней: 6 пациентов – в дозе 20 мг (из них у трех пациентов установлен частичный эффект и у трех – стабилизация заболевания), 2 пациента – в дозе 30 мг (установлена стабилизация заболевания у обоих пациентов) и 2 пациента – в дозе 40 мг (диагностирована стабилизация заболевания у обоих пациентов).



Таблица 4. Эффективность лечения метастатических НЭО Аранозой в монорежиме в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация процесса	Число пациентов	Результаты применения Аранозы		
		Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания
Поджелудочная железа	9	4	4	1
Тонкая кишка	1	–	1	–
Печень	1	–	1	–
Толстая кишка	2	–	2	–
Метастазы НЭО в печень без ВПО	2	–	1	1
Почка	1	–	1	–

Препарат продемонстрировал умеренную токсичность. Наиболее частым побочным эффектом при проведении химиотерапии с Аранозой была гематологическая токсичность: тромбоцитопения и нейтропения. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения химиотерапии.

Объективный эффект при применении Аранозы в монорежиме был достигнут в 25% случаев, контроль роста опухоли – в 87% случаев; лечение продемонстрировало приемлемый уровень токсичности в первой и последующих линиях терапии при метастатических НЭО с различной локализацией первичного очага.

и хотя бы приблизительных данных о распространенности патологии. В настоящее время нейроэндокринный рак включается в общую статистику злокачественных новообразований по органной принадлежности. А некоторые НЭО, такие как эндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулиномы, гастриномы и т.п.), даже не относятся к злокачественным. Другими словами, в национальном регистре злокачественных опухолей не существует диагноза «нейроэндокринная опухоль». Такое положение препятствует распространению знаний о НЭО среди врачей-онкологов в регионах. Отсутствуют образовательные программы по патоморфологической, рентгенологической диагностике и терапии НЭО. Большинство патологоанатомических и биохимических лабораторий не располагают возможностями для диагностики НЭО, соответственно, об опыте лечения вообще говорить не приходится.

Новые препараты, эффективность которых при НЭО была доказана в международных клинических исследованиях, длительное время проходят регистрацию в России, что также ограничивает возможности терапии НЭО на современном уровне.

Изучение возможностей современной цитостатической и таргетной терапии при нейроэндокринных опухолях только сейчас выходит на должный уровень. Дело в том, что в связи с редко-

стью данного заболевания трудно проводить рандомизированные клинические исследования, результаты которых могли бы дать ответы на многие накопившиеся вопросы. Перспективным направлением является изучение комбинированной терапии цитостатиками и таргетными препаратами: темозоламид + эверолимус, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX + бевацизумаб, циклофосфамид + сорафениб. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениб + эверолимус, пасиреотид ЛАР + эверолимус, эверолимус + эрлотиниб и циксутумумаб + оксиреотид. Это далеко не полный список комбинированной терапии НЭО, изучаемой в данное время в мире. Низкая осведомленность врачей онкологов и патоморфологов об этих заболеваниях, а также недостаточная оснащенность диагностической базы клиник препятствует проведению международных клинических исследований на территории России, что, в свою очередь, осложняет процесс регистрации новых эффективных препаратов для лечения этих сложных заболеваний. Совершенно очевидна необходимость разработки и внедрения национальной программы по диагностике и лечению НЭО, а также популяризации знаний о НЭО среди врачей различных специальностей, поскольку именно мультидисциплинарный подход является залогом успеха в лечении этих заболеваний. 🌟

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучается эффективность отечественного противоопухолевого препарата Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) при НЭО. Объективный эффект при применении Аранозы в монорежиме был достигнут в 25% случаев, контроль роста опухоли – в 87% случаев.

Существует много проблем, связанных с диагностикой и лечением НЭО в России. В первую очередь, это отсутствие национального регистра по учету НЭО

Литература  
→ С. 55