

Эффективность и предикторы ответа на лекарственную терапию аналогами соматостатина у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом

О.О. Голоунина^{✉1}, Ж.Е. Белая¹, А.А. Маркович², Л.Я. Рожинская¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить непосредственную эффективность, переносимость и предикторы ответа на терапию аналогами соматостатина (АСС) пролонгированного действия у пациентов с аденокортикотропным гормон-эктопированным синдромом.

Материалы и методы. Многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных. Эффективность лечения оценивали каждые 12–24 нед по активности гиперкортицизма, клиническим проявлениям заболевания, динамике роста опухоли. Пациенты в процессе терапии условно подразделялись на «ответчиков» и «неответчиков» во временных точках 6, 12 и 24 мес. Радиологическая оценка эффективности проводилась по критериям RECIST 1.1. Статистическая обработка данных осуществлялась в IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. В исследование включены 46 пациентов (26 женщин, 20 мужчин). Медиана периода наблюдения составила 71 [32; 122] мес. Локализованный опухолевый процесс (T1-3N0M0) выявлен у 19 (41,3%) пациентов, местно-распространенный (T1-3N1M0, T4N0-1M0) – у 15 (32,6%), генерализованный (T1-4N0-1M1) – у 12 (26,1%). Хирургическое лечение проведено 33 (71,7%) больным. АСС являлись терапией 1-й линии для всех 46 пациентов. Средняя длительность применения АСС – 34 мес (Me 27,5 мес [13,8; 41]). Эскалация дозы потребовалась в 39,4% случаев, период до первой эскалации дозы – в среднем 9 мес. Медикаментозной ремиссии заболевания достигли 13 (48,1%) пациентов. Нормализация кортизола в суточной моче или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня к 6-му месяцу лечения достигнута у 46,4%, к 12-му месяцу – у 61,9%, «ускользание» от эффекта терапии наблюдалось у 3 пациентов. Объективный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 оценен у 30 пациентов. Полных ответов на лечение не отмечено. У 4 (13,3%) выявлен частичный ответ, у 15 (50%) – стабилизация заболевания, у 11 (36,7%) – прогрессирование заболевания. Лучшая терапевтическая эффективность АСС ассоциирована с локализацией нейроэндокринной опухоли (НЭО) в легком (относительный риск 0,078, 95% доверительный интервал 0,010–0,633; $p=0,017$), а резистентность к лечению – с отрицательной экспрессией SSTR5 (относительный риск 6,532, 95% доверительный интервал 1,019–41,878; $p=0,048$).

Заключение. АСС пролонгированного действия являются препаратами выбора 1-й линии лечения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, позволяя достичь длительного эффективного контроля гиперкортицизма и опухолевой прогрессии более чем у 60% пациентов. Значимыми факторами, определяющими ответ на терапию АСС через 6 мес лечения, являются статус экспрессии SSTR5 и локализация НЭО.

Ключевые слова: аденокортикотропный гормон-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, лекарственное лечение, аналоги соматостатина, предикторы ответа

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Маркович А.А., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Эффективность и предикторы ответа на лекарственную терапию аналогами соматостатина у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Терапевтический архив. 2024;96(10):932–941. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202856

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голоунина Ольга Олеговна** – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: olga.golounina@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зав. отд-нием остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Маркович Алла Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉ **Olga O. Golounina.** E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Zhanna E. Belaya. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Alla A. Markovich. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Liudmila Ya. Rozhinskaya. ORCID: 0000-0001-7041-0732

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Ivan I. Dedov. ORCID: 0000-0002-8175-7886

Efficacy and predictors of response to somatostatin analogues in patients with ectopic ACTH syndrome

Olga O. Golounina^{✉1}, Zhanna E. Belaya¹, Alla A. Markovich², Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the immediate efficacy, tolerability and predictors of response to prolonged-acting somatostatin analogues (SSAs) in patients with ectopic ACTH syndrome (EAS).

Materials and methods. A multicenter, observational study with a retrospective analysis. The effectiveness of treatment was evaluated every 12–24 weeks by the activity of hypercortisolism, clinical symptoms of the disease, control of tumor growth. Patients were conditionally divided into “responders” and “non-responders” at time points of 6, 12 and 24 months. Radiological efficacy was performed according to the RECIST 1.1. Statistical data processing was carried out by using IBM SPSS Statistics 23.

Results. The study included 46 patients (26 women, 20 men). The median follow-up period was 71 months [32; 122]. Localized tumor process (T1-3N0M0) – in 19 (41.3%) patients, locally widespread (T1-3N1M0, T4N0-1M0) – in 15 (32.6%), generalized (T1-4N0-1M1) – in 12 (26.1%) cases. Surgical treatment was performed in 33 (71.7%) patients. SSAs were the first-line therapy for all 46 patients. The average duration of SSAs use was 34 months (*Me* 27.5 [13.8; 41]). Dose escalation was required in 39.4% cases, the period before the first dose escalation was on average 9 months. 13 (48.1%) patients achieved drug-induced remission of the disease. Normalization of cortisol in 24hUFC or its decrease $\geq 50\%$ from the baseline level by the 6th month of treatment was achieved in 46.4%, by the 12th month – in 61.9%, “eluding” from the effect of therapy was observed in 3 patients. Objective response was evaluated in 30 patients. There was no complete response to the treatment. In 4 (13.3%) cases – a partial response, in 15 (50%) – disease stabilization, in 11 (36.7%) – disease progression. The best therapeutic efficacy of SSAs is associated with bronchial NET (HR 0.078, 95% CI 0.010–0.633; $p=0.017$), and resistance to treatment is associated with negative expression of SSTR5 (HR 6.532, 95% CI 1.019–41.878; $p=0.048$).

Conclusion. SSAs are the drugs of choice for the first-line treatment of patients with EAS, allowing for long-term effective control of hypercortisolism and tumor progression in more than 60% of patients. Significant factors determining the response to SSAs after 6 months of treatment are expression status of SSTR5 and NET localization.

Keywords: ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, neuroendocrine tumor, hypercortisolism, drug treatment, somatostatin analogs, predictors of response

For citation: Golounina OO, Belaya Zhe, Markovich AA, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Efficacy and predictors of response to somatostatin analogues in patients with ectopic ACTH syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(10):932–941.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202856

Введение

Адреноректорикотропный гормон (АКТГ)-эктопированный синдром, также называемый паранеопластическим синдромом Кушинга, является редко встречающейся формой АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, и, как правило, имеет выраженные клинические проявления. Заболевание обусловлено гиперпродукцией АКТГ, значительно реже – кортикотропин-рилизинг гормона нейроэндокринной опухолью (НЭО).

АКТГ-секретирующие НЭО могут локализоваться практически в любом органе, однако наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ согласно литературным данным являются бронхолегочные карциномы, составляющие до 65% случаев заболевания [1–3]. Несмотря на высокую степень дифференцировки и чаще медленный рост, АКТГ-продуцирующие НЭО склонны к метастазированию не только в регионарные лимфатические узлы, но и в ряде случаев – к генерализации опухолевого процесса.

На ранних стадиях заболевания для излечения часто достаточно хирургического вмешательства [4]. Радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания, по разным данным, у 74–83% пациентов [1, 4, 5]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии при агрессивных, местно-распространенных и генерализованных опухолях оправдано удаление первичной опухоли с максимальной циторедукцией, поскольку нередко причиной летального исхода больных с АКТГ-эктопированным синдромом являются не прогрессирование опухолевого процесса, а осложнения, развившиеся в результате гормональ-

ной гиперпродукции [2, 6]. При невозможности полного удаления НЭО вследствие больших размеров опухоли и ее инвазии в окружающие ткани и органы, наличии вторичных опухолевых очагов или в случае рецидива заболевания используются лекарственные методы лечения. Наибольшие трудности при выборе тактики лечения представляют пациенты с метастатическими НЭО без выявленной локализации первичной опухоли.

Комплексное использование существующих современных методов терапии, направленное на стабилизацию опухолевого роста и подавление гормональной гиперпродукции, позволяет значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с АКТГ-продуцирующими НЭО.

Лекарственная терапия занимает особое место в лечении НЭО и включает биотерапию, предусматривающую использование аналогов соматостатина (АСС), иммунотерапию, таргетную терапию, химиотерапию (ХТ). За последние годы существенно расширился спектр терапевтических агентов, к которым в той или иной степени чувствительны НЭО различной локализации и степени гистологической дифференцировки. Однако лекарственное лечение больных с генерализованными НЭО по-прежнему представляет одну из наиболее сложных проблем. По-видимому, основная причина заключается в биологической неоднородности опухолей, высокой гетерогенности опухолевых клеток в пределах одного опухолевого очага, которые определяют различную чувствительность новообразования к терапевтическим воздействиям.

Наиболее широкое применение при НЭО получили АСС [7, 8]. Биологические эффекты реализуются путем

взаимодействия со специфическими соматостатиновыми рецепторами (SSTR), которые экспрессируются на клетках-мишенях. АСС могут использоваться как в монотерапии, так и в комбинациях с иммунотерапией, ХТ, таргетными препаратами для купирования карциноидного или других синдромов и/или подавления роста опухоли. Однако ввиду редкой встречаемости АКТГ-продуцирующих НЭО большинство публикаций представляют сведения о результатах лечения единичных, наиболее интересных клинических случаев, а в отечественной литературе подобные работы не встречаются. Более того, до начала терапии трудно определить тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью получат пользу от проводимого лекарственного лечения. Потребность в проведении подобного рода исследований не вызывает сомнений, так как имеет цель индикации предикторов эффективности лекарственного лечения, включая биотерапию АСС, с потенциальной возможностью ранней стратификации риска терапевтической резистентности для персонализированного подхода к терапии НЭО с эктопической продукцией АКТГ.

Цель – изучить непосредственную эффективность, переносимость и предикторы ответа на терапию АСС у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом.

Материалы и методы

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Продолжительность исследования. Ретроспективный набор материала осуществлялся с октября 2020 по март 2024 г.

Исследуемая популяция

В исследование включены пациенты с поставленным клиническим диагнозом АКТГ-эктопированного синдрома (Международная классификация болезней 10-го пересмотра: E24.3) в период с 1990 по март 2024 г.

Критерии включения:

- пациенты обоих полов в активной стадии заболевания, включая отсутствие ремиссии после хирургического лечения, или в рецидиве заболевания;
- лекарственное лечение АСС в течение как минимум 3 мес.

Критерии исключения:

- пациенты с другими верифицированными формами гиперкортицизма;
- участие в любом клиническом исследовании лекарственного препарата.

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных.

Описание медицинского вмешательства

Обследование больных с АКТГ-эктопированным синдромом включало оценку клинических проявлений заболевания, выполнение лабораторных исследований, применение лучевых и радионуклидных методов топической диагностики, направленных на определение локализации НЭО и оценку распространенности опухолевого процесса.

Пациентам с предварительно установленной локализацией НЭО в случае локализованных форм или операбельных местно-распространенных/метастатических НЭО выполнялось хирургическое лечение. В некоторых случаях при неоперабельных НЭО хирургический метод использо-

вался для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции).

Все пациенты, включенные в исследование, получали лекарственное лечение. Выбор терапии основывался на локализации и морфологических характеристиках НЭО, распространенности опухолевого процесса, общем состоянии пациента, цели лечения в конкретной клинической ситуации, соотношении потенциальной пользы, выраженности побочных эффектов терапии и токсичности лечения, в некоторых случаях – эффективности ранее проводимой терапии, а также необходимости коррекции выраженного гиперкортицизма [9]. Данное исследование носит неинтервенционный характер.

Методы

Диагноз верифицировался результатами гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала. Гистопатологический диагноз для каждой локализации первичной опухоли ставился в соответствии с органоспецифическими классификациями Всемирной организации здравоохранения [10–12]. Во всех случаях эктопическая продукция АКТГ подтверждалась иммуногистохимическим методом по экспрессии этого гормона в клетках удаленной опухоли.

Оценка эффективности лечения включала проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. В некоторых случаях дополнительно выполнялась совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с DOTA-конъюгированными радиофармпрепаратами (68Ga-DOTA-TATE, 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC).

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал: утро – 7,2–63,3 пг/мл, вечер – 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводилось электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) – иммунохемилюминисцентным методом на аппарате Vitros ECi.

Критерии оценки клинического состояния пациента

Оценку функционального состояния больного проводили по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); **табл. 1** [13].

Критерии оценки эффективности терапии

Оценку эффективности лечения проводили каждые 12–24 нед по биохимическим маркерам, динамике гормональных показателей, динамике клинических проявлений заболевания и результатам контрольных инструментальных и радионуклидных методов исследований. Радиологическая оценка эффективности осуществлялась по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1, 2009 [14]):

- частичный ответ – уменьшение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 30%;
- полный ответ – исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер <10 мм по короткой оси;
- прогрессирование заболевания – увеличение на 20% и более суммы диаметров таргетных очагов; появление одно-

го или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов;

- стабилизация заболевания – признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания.

Анализ объективного ответа выполнялся через 12 нед от начала лекарственного лечения по критериям RECIST 1.1, далее каждые 12–24 нед в процессе лекарственной терапии.

Биохимический ответ оценивался по величине снижения уровня кортизола в суточной моче, кортизола в слюне в 23:00, динамике уровня АКТГ на фоне проводимого лечения, в некоторых случаях в стационарных условиях дополнительно определялся кортизол в крови в 23:00. Контрольными точками оценки чувствительности к АСС являлись величина и процент снижения гормональных показателей от исходного уровня через 6 мес лечения, а также через 12 и 24 мес от начала лечения. Пациенты, получавшие АСС, условно дифференцировались на группы «ответчиков» и «неответчиков» согласно величине снижения уровня кортизола в суточной моче через 6–12 мес от начала лечения: нормализация кортизола в суточной моче («ответчики»), отсутствие нормализации, но снижение на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня («частичные ответчики»), снижение $< 50\%$ («неответчики»).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду редкости заболевания. Для представления количественных данных использована медиана (*Me*) с указанием интерквартильного диапазона [*Q25*–*Q75*], максимальных и минимальных значений, качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. При сравнении двух независимых выборок с нормальным распределением применена параметрическая статистика – *t*-критерий Стьюдента. Для признаков, не соответствующих закону нормального распределения, использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались между собой с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выписка из протокола №12 от 29.06.2022, №21 от 22.11.2023.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Из 172 пациентов, состоящих в объединенной базе данных случаев заболевания АКТГ-эктопированным синдромом на территории Российской Федерации, в исследование включены 46 пациентов (26 женщин, 20 мужчин), соответствующих указанным критериям включения. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Тридцати трем (71,7%) пациентам проведено хирургическое лечение. С учетом дифференцировки и степени злокачественности преобладали высокодифференцированные НЭО. Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса по морфологической структуре представлены типичным карциноидом/НЭО G1 в 10 случаях, атипичным карциноидом/НЭО G2 – в 19 случаях, у одной пациентки

Таблица 1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG [13]

Table 1. ECOG performance status scale [13]

Статус (баллы)	Характеристика состояния
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно неспособен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, включенных в исследование

Table 2. General characteristics of patients with ACTH-ectopic syndrome included in the study

Параметр	Значение <i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>] (min; max)	
Общее число пациентов	46	
Мужчины/Женщины	20/26	
Возраст на момент постановки диагноза, лет	31 [24; 42] (16; 75)	
Длительность симптомов до постановки диагноза, мес	15,5 [5,8; 48] (3; 180)	
Период наблюдения, мес	71 [32,5; 122,5] (12; 229)	
	Легкое	25 (54,3)
	Средостение	9 (19,6)
Локализация НЭО, абс. (%)	ПЖ*	4 (8,7)
	Неустановленная локализация	8 (17,4)
Функциональный статус по шкале ECOG, абс. (%)	0	9 (19,6)
	1	25 (54,3)
	2	12 (26,1)
	Удален	28 (84,8)
Первичный опухолевый очаг, абс. (%)	Циторедукция	5 (15,2)
	Хирургическое лечение невозможно	13 (28,3)
	G1	10 (30,3)
Grade, абс. (%)	G2	21 (65,6)
	G3	1 (3,1)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, включенных в исследование (Окончание)

Table 2. General characteristics of patients with ACTH-ectopic syndrome included in the study (End)

Параметр	Значение <i>Me</i> [Q1; Q3] (min; max)
Локализация	Локализованный 19 (41,3)
Распространенность процесса, абс. (%)	Местно-распространенный 15 (32,6)
	Генерализованный 12 (26,1)
	Регионарные лимфатические узлы 22 (47,8)
	Печень 6 (13)
Локализация метастазов, абс. (%)	Брюшина/Средостение 5 (10,9)
	Кости 6 (13)
	Легкие 9 (19,6)
	Головной мозг 1 (3,1)
Двусторонняя адреналэктомия, абс. (%)	Не проводилась 28 (60,9)
	В активной стадии заболевания 12 (26,1)
Жизненный статус в настоящее время, абс. (%)	В рецидиве заболевания 6 (13)
	Пациент жив 36 (78,3)
	Летальный исход 10 (21,7)

*У одной пациентки диагностированы множественные образования ПЖ. При проведении генетического исследования методом полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру в экзоне 3 гена *VHL* выявлена замена с.506Т>С (p.Leu169Pro) в гетерозиготном состоянии, патогенная, подтверждающая наличие у больной синдрома фон Гиппеля–Линдау.

выявлен крупноклеточный нейроэндокринный рак тимуса. При морфологическом исследовании образований поджелудочной железы (ПЖ) в 2 случаях выявлены НЭО G2. У одной пациентки при проведении патоморфологического исследования тремя независимыми патоморфологами диагностирована диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого с формированием мелких нейроэндокринных «опухолек» с эктопической продукцией АКТГ. В данном случае индекс Ki-67 не рассчитан ввиду малого количества клеток в нейроэндокринных «опухоляках».

Для оценки рецепторного статуса 33 пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам соматостатина 2А (SSTR2A) и 5-го (SSTR5) типов. В большинстве случаев преобладали SSTR2A ($n=28$; 87,5%), в 2 раза реже встречались SSTR5 ($n=14$; 43,8%). Одновременная экспрессия SSTR2A и SSTR5 выявлена у 12 пациентов с НЭО легкого, у одного больного с НЭО средостения и у одной пациентки с НЭО ПЖ. Экспрессия

Таблица 3. Экспрессия соматостатиновых рецепторов в АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации ($n=33$)

Table 3. Expression of somatostatin receptors in ACTH-producing neuroendocrine tumors (NET) of different localization ($n=33$)

Параметр оценки	НЭО легкого	НЭО средостения	НЭО ПЖ
Число пациентов	21	9	2
SSTR2A	«+» 21	5	2
	«-» 0	4	0
SSTR5	«+» 12	1	1
	«-» 9	8	1

Примечание. «+» – положительная экспрессия, «-» – отрицательная реакция.

SSTR2A и SSTR5 отсутствовала в 3 случаях атипичного карцинома тимуса и в 1 случае крупноклеточного нейроэндокринного рака тимуса (табл. 3).

Терапевтическая эффективность АСС

АСС являлись терапией 1-й линии для всех 46 пациентов, из них 37 больным АСС назначены в качестве монотерапии, 9 – сразу в комбинации с ингибиторами стероидогенеза. Средняя длительность применения АСС составила 34 мес (*Me* 27,5 мес [13,8; 41]) с максимальным периодом 127 мес. В подгруппе пациентов, получавших октреотид в качестве 1-й линии терапии ($n=33$), стартовая доза в основном составляла 20 (36,4%) или 30 (51,5%) мг. Эскалация дозы октреотида потребовалась в 39,4% случаев, период до первой эскалации дозы на 10 мг составил в среднем 9 мес. Максимальная наблюдаемая доза – 80 мг – использовалась у одного пациента.

Девятнадцать пациентов получали АСС в активной стадии заболевания с целью контроля гормональной гиперсекреции при нерезектабельных НЭО или функциональной неоперабельности, а также на этапе топической диагностики АКТГ-продуцирующей НЭО, среди них 5 пациентам впоследствии локализована и радикально прооперирована НЭО в легком. Длительность применения АСС на этапе ожидания операции составила от 7 до 19 мес.

Монотерапию АСС пролонгированного действия в рецидиве заболевания ($n=19$) или в случае отсутствия ремиссии после оперативного вмешательства ($n=8$) получали 27 пациентов. Средняя длительность лечения АСС в данной группе составила 40,4 мес (от 4 до 111 мес, *Me* 50,5 мес [15; 60]). Медикаментозной ремиссии заболевания достигли 13 (48,1%) пациентов на фоне лечения октреотидом в дозах от 20 до 40 мг (средняя доза 30 мг) или ланреотидом в дозе 120 мг 1 раз в 21 или 28 дней (средний интервал введения – 1 раз в 28 дней). Период нахождения больных в медикаментозной ремиссии на момент последнего наблюдения составляет от 12 до 98 мес с медианой 39 мес.

Медикаментозная терапия ингибиторами стероидогенеза (кетоканазол в дозе от 400 до 800 мг/сут или осилдростат в дозе 10 мг/сут), направленная на быстрое снижение уровня кортизола, дополнительно к лечению АСС пролонгированного действия потребовала назначения 9 пациентам с выраженным гиперкортицизмом. Лекарственная терапия АСС в монотерапии или в сочетании с ингибиторами стероидогенеза в большинстве случаев приводила к снижению уровня кортизола во всех биологических жид-

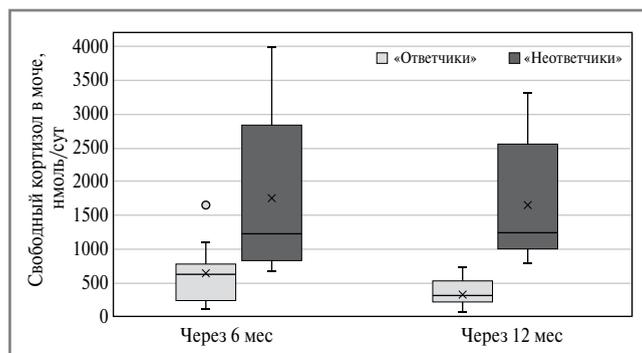


Рис. 1. Уровни кортизола в суточной моче на фоне лечения АСС пролонгированного действия через 6 мес ($n=28$) и 12 мес ($n=21$) в группах «ответчиков» и «неответчиков».

Fig. 1. Cortisol levels of in the daily urine during the treatment with long-acting somatostatin analogue (SSA) at 6 months ($n=28$) and 12 months ($n=21$) in the "responder" and "non-responder" groups.

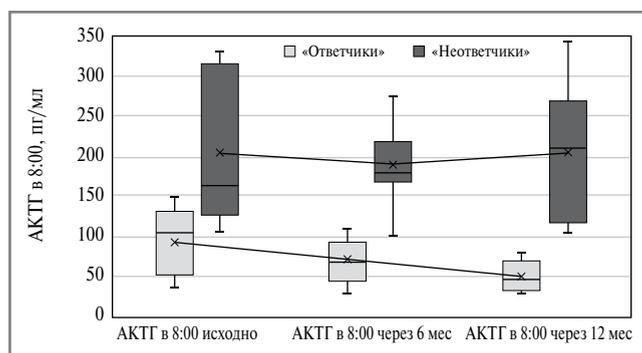


Рис. 2. Динамика уровня АКТГ на фоне лечения АСС в группах «ответчиков» и «неответчиков».

Fig. 2. Change over time of ACTH during SSA treatment in the of "responders" and "non-responder" groups.

костях, однако полная нормализация гормональных показателей достигнута не у всех больных.

Биохимический ответ по динамике кортизола в различных биологических жидкостях и уровню АКТГ оценен у 28 из 46 пациентов, 6 больных исключены из анализа ответа на лечение из-за отсутствия гормональных показателей или продолжительности лечения АСС менее 6 мес. Эффективность терапии АСС пролонгированного действия для 12 пациентов, подвергшихся двусторонней адреналэктомии в активной стадии заболевания, оценена исключительно по динамике уровня АКТГ.

Нормализация кортизола в суточной моче или его снижение на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня к 6-му месяцу лечения достигнутый у 46,4% пациентов, к 12-му месяцу – у 61,9% (рис. 1). Наряду со снижением свободного кортизола в суточной моче у пациентов в группе «ответчиков» также наблюдалось устойчивое снижение среднего уровня кортизола в слюне и в сыворотке крови в 23:00 через 6 и 12 мес наблюдения и лечения по сравнению с исходными значениями. Четыре пациента потребовали назначения заместительной терапии глюкокортикоидными гормонами вследствие развития надпочечниковой недостаточности после инъекции пролонгированных форм АСС.

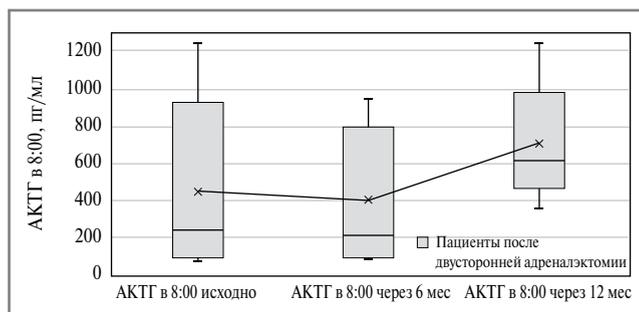


Рис. 3. Динамика уровня АКТГ на фоне лечения АСС в группе пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию до начала лечения АСС.

Fig. 3. Change over time of ACTH during SSA treatment in patients with a history of bilateral adrenalectomy before SSA treatment.

«Ускользание» от эффекта терапии наблюдалось у 3 пациентов, причем первоначально этот феномен преодолен путем увеличения дозы АСС до 40–60 мг и сокращения интервала введения препарата до 14 дней, однако впоследствии вновь развилось снижение эффекта и в конечном итоге произошла потеря контроля над секреторной активностью и ростом опухоли.

При анализе динамики АКТГ исходно, через 6 и 12 мес лечения в различных группах пациентов в соответствии с биохимическим ответом получены следующие результаты: в группе «ответчиков» наблюдалось статистически достоверное снижение среднего уровня АКТГ с 94,8 пг/мл исходно до 69,7 и 49,6 пг/мл через 6 и 12 мес лечения соответственно ($p < 0,0001$), тогда как в группе «неответчиков» и в группе пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию, уровень АКТГ незначительно снижался к 6-му месяцу терапии АСС с последующим ростом гормонального показателя в большинстве случаев к 12-му месяцу лечения (рис. 2, 3). Интересно, что не у всех больных рост АКТГ явно свидетельствовал о прогрессировании заболевания и наблюдаемое увеличение суммы диаметров целевых очагов не соответствовало критериям прогрессирования.

Объективный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 оценен у 30 пациентов (табл. 4). Полных ответов на лечение АСС в 1-й линии терапии в анализируемой когорте больных не зарегистрировано. У 4 (13,3%) пациентов наблюдался частичный ответ, у 15 (50%) – стабилизация заболевания, прогрессирование заболевания выявлено у 11 (36,7%) пациентов, потребовавших назначения таргетной терапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут или ХТ во 2-й линии лечения после прогрессирования на фоне терапии АСС.

В группе пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО средостения прогрессирование выявлено у всех больных, при этом медиана времени до прогрессирования на 1-й линии лечения составила 11 мес (3; 23 мес). Всем пациентам данной группы в дальнейшем назначены различные схемы ХТ в комбинации с АСС пролонгированного действия. На момент написания исследования 6 пациентов с высокодифференцированными НЭО тимуса живы, из них стабилизация заболевания достигнута у 3 больных, у 3 – прогрессирование.

На фоне лечения АСС у некоторых больных отмечались типичные для этой группы препаратов побочные эффекты, сопоставимые по частоте при приеме октреотида и ланреотида (см. табл. 4). В целом наблюдалась хорошая переносимость АСС, однако у одной пациентки с НЭО ПЖ в связи с выраженной тошнотой и рвотой до 6 раз в сутки

Таблица 4. Применение пролонгированных АСС в лечении пациентов с АКГГ-эктопированным синдромом

Table 4. Use of long-acting SSAs in the treatment of patients with ACTH-ectopic syndrome

Параметр оценки	Октреотид	Ланреотид	
Общее число пациентов	33	13	
Grade	G1	2	
	G2	3	
	G3	–	
Распространенность процесса	Локализованный	4	
	Местно-распространенный	5	
	Генерализованный	4	
Длительность лечения, мес	<i>Me</i>	<i>Me</i>	
	28 [15,5; 53] (4; 127)	18 [10,5; 33] (5; 67)	
Финальная доза, мг	20	–	
	30	–	
	40	–	
	50	–	
	60	–	
	80	–	
Объективный ответ (ответ на лечение по критериям RECIST 1.1)	120	13	
	Частичный ответ	3	1
	Стабилизация заболевания	11	4
Нежелательные побочные явления, абс. (%)	Прогрессирование заболевания	9	2
	Абдоминальный дискомфорт (боль в животе, метеоризм)	8 (24,2)	4 (30,8)
	Тошнота	4 (12,1)	3 (23)
	Кратковременная диарея	2 (6)	2 (15,4)

в течение первых 5 дней после инъекции октреотида в дозе 40 мг потребовалась замена на ланреотид 120 мг, введения которого больная переносила удовлетворительно, без серьезных нежелательных побочных явлений.

Предикторы ответа на терапию АСС

С момента старта лекарственного лечения АСС каждый месяц небольшая доля пациентов становилась «ответчиками»/«неответчиками», изменяя свой статус. К концу 6-го месяца лечения 53,6% пациентов оставались «неответчиками». Сравнительная характеристика больных с АКГГ-эктопированным синдромом «ответчиков» и «неответчиков» на терапию АСС пролонгированного действия в течение 6 мес по динамике снижения кортизола в суточной моче представлена в **табл. 5**. Группы сопоставимы по основным изучаемым показателям, однако локализация НЭО в легком достоверно чаще встречалась у «ответчиков» (92,3%

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных с АКГГ-продуцирующими НЭО «ответчиков» и «неответчиков» на лекарственное лечение АСС в течение как минимум 6 мес

Table 5. Comparative characteristics of patients with ACTH-producing NET of "respondents" and "non-responders" to SSA treatment for at least 6 months

Параметр	Ответ на лечение (n=13)	Отсутствие ответа на лечение (n=15)	<i>p</i>
Мужчины, абс. (%)	7 (53,8)	7 (46,7)	1,000
Женщины, абс. (%)	6 (46,2)	8 (53,3)	
Возраст постановки диагноза, лет	<i>Me</i> 27 [22; 38] (17; 40)	<i>Me</i> 32 [23; 53] (17; 56)	0,268
<i>Локализация НЭО, абс. (%)</i>			
Легкое	12 (92,3)	5 (33,3)	0,002
Тимус	0	7 (46,7)	0,007
ПЖ	1 (7,7)	3 (20)	0,600
<i>Распространенность процесса, абс. (%)</i>			
Локализованный	6 (46,2)	3 (20)	0,228
Местно-распространенный	6 (46,2)	5 (33,3)	0,700
Генерализованный	1 (7,7)	7 (46,7)	0,038
Наличие vs отсутствие метастазов на момент постановки диагноза	2 (15,4)/11 (84,6)	8 (53,3)/7 (46,7)	0,047
<i>Хирургическое удаление первичного опухолевого очага</i>			
Первичный очаг удален / Циторедукция, абс. (%)	11 (84,6)	10 (66,7)	0,396
Хирургическое лечение невозможно, абс. (%)	2 (15,4)	5 (33,3)	
Индекс Ki-67, %	<i>Me</i> 4,3 [1; 9,1] (1;10)	<i>Me</i> 11,8 [5,4; 15,8] (1;30)	0,012
Положительная экспрессия SSTR2A, абс. (%)	11 (84,6)	10 (66,7)	0,223
Отрицательная экспрессия SSTR2A, абс. (%)	–	3 (20)	
Положительная экспрессия SSTR5, абс. (%)	9 (69,2)	2 (13,3)	0,003
Отрицательная экспрессия SSTR5, абс. (%)	2 (15,4)	11 (73,3)	

против 33,3%; $p=0,002$), тогда как НЭО в средостении локализовалась исключительно в группе «неответчиков» (46,7% против 0%; $p=0,007$). При анализе распространенности опухолевого процесса выявлено, что генерализация заболевания (T1-4N0-1M1) чаще наблюдалась у «неответчиков» ($p=0,038$), как и более высокие показатели маркера пролифе-

Таблица 6. Многофакторный анализ предикторов отрицательного ответа на лечение АСС**Table 6. Multivariate analysis of predictors of negative response to SSA treatment**

Фактор	Значимость	Exp(B)	ДИ 95,0% для Exp(B)	
			нижняя	верхняя
НЭО легкого	0,017	0,078	0,010	0,633
НЭО тимуса	0,482	2,552	0,089	39,354
Генерализованный опухолевый процесс	0,228	2,491	0,566	10,967
Наличие метастазов на момент постановки диагноза	0,315	1,141	0,083	6,418
Ki-67 \geq 7,3%	0,176	5,259	0,475	27,269
Отрицательная экспрессия SSTR5	0,048	6,532	1,019	41,878

Примечание. Exp(B) – отношение шансов, представляет собой повышенный или пониженный риск достижения конечной точки (отсутствие ответа на лечение АСС) в любой момент времени, связанный с единичным увеличением соответствующего ему параметра, с учетом эффекта всех остальных предикторов; Exp(B)>1 – повышенный шанс неэффективности лечения (т.е. фактор имеет прямую связь с отсутствием ответа на биотерапию); Exp(B)<1 – пониженный шанс достижения конечной точки в ходе исследования (т.е. фактор является протективным).

ративной активности Ki-67 ($p=0,012$) и отрицательная экспрессия SSTR5 ($p=0,003$).

В результате пошагового логистического регрессионного анализа нами отобрана модель с независимыми предикторами, повышающими риск неэффективности лекарственного лечения АСС, уровень значимости которых не достигал 0,050, включившая 6 факторов, из которых только 2 сохранили статистическую значимость в составе многофакторной регрессионной модели (табл. 6). Исходя из анализа, через 6 мес после старта терапии АСС отсутствие экспрессии SSTR5 достоверно сказывалось на терапевтической эффективности (относительный риск 6,532; 95% доверительный интервал – ДИ 1,019–41,878; $p=0,048$), в то время как локализация НЭО в легком, напротив, являлась протективным фактором, увеличивая шанс ответа на терапию АСС пролонгированного действия (относительный риск 0,078; 95% ДИ 0,010–0,633; $p=0,017$).

Обсуждение

В данной работе впервые проанализирована эффективность лекарственного лечения АСС пролонгированного действия и выделены предикторы терапевтического ответа на биотерапию у пациентов с различными морфологическими вариантами и локализациями АКТГ-продуцирующих НЭО. Основываясь на результатах проведенного нами исследования, отметим, что АСС имеют хорошую переносимость и эффективность в контроле гиперкортицизма и могут успешно применяться с симптоматической и противоопухолевой целью у пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО различной локализации, хотя лечение АСС менее чем в 50% случаев приводит к достижению полной ремиссии заболевания. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что наибольший

вклад в прогнозирование терапевтической эффективности вносит локализация НЭО и статус экспрессии SSTR.

Известно, что именно воздействие на SSTR2 и SSTR5 ингибирует гормональную функцию функционирующих НЭО. Чаще всего в НЭО экспрессируются SSTR2, несколько реже – SSTR1, SSTR5, SSTR3, крайне редко встречаются SSTR4 (за исключением НЭО ПЖ) [15]. Хотя экспрессия SSTR2 и SSTR5 имеет прогностическое значение, определяя чувствительность к длительному лечению АСС, степень экспрессии отдельных рецепторов в разных типах опухолей, в одном и том же типе у разных людей и в одной и той же опухоли в разных участках может быть различной [16]. Кроме того, каждый из метастатических опухолевых очагов может иметь различную выраженность экспрессии типов SSTR. В нашем исследовании SSTR2 экспрессировались в большинстве НЭО, в то время как SSTR5 отсутствовали более чем в 70% случаев у «неответчиков». Полученные нами результаты подчеркивают важность иммуногистохимического определения рецепторного статуса каждой опухоли до начала лечения АСС для прогнозирования терапевтической эффективности, позволяя рассматривать отрицательную экспрессию SSTR5 как потенциальный предиктор резистентности к АСС.

В случае рефрактерности к терапии АСС единственной опцией является увеличение дозы и/или уменьшение интервала между инъекциями. Потенциальные механизмы «ускользания» от эффекта терапии могут быть связаны с внутриопухолевой гетерогенностью и появлением клонов опухолевых клеток, лишенных специфической экспрессии SSTR [17]. Можно также предположить, что сильное подавляющее влияние на SSTR оказывает избыточное количество глюкокортикоидов. Так, например, в эксперименте С. de Bruin и соавт. [18] с использованием человеческих нейроэндокринных клеточных линий отмечено увеличение экспрессии SSTR2 уже через 2–4 дня после устранения влияния глюкокортикоидов.

Воздействуя на SSTR, АСС ингибируют гормональную активность НЭО и одновременно обладают антипролиферативной активностью, увеличивая выживаемость без прогрессирования. В систематическом обзоре 15 исследований, включившем 481 пациента с функционирующими НЭО, симптоматический и биохимический эффекты наблюдались у 74,2 и 51,4% соответственно, из них 75% больных с АКТГ-продуцирующими НЭО ПЖ достигли нормализации гормональных показателей на фоне лечения АСС в качестве 1-й линии терапии [19]. Сходные показатели биохимического ответа продемонстрированы и в нашей работе, где достоверное снижение гормональной гиперсекреции к 12-му месяцу лечения получено более чем в 60% наблюдений у пациентов с различной локализацией НЭО с эктопической продукцией АКТГ при отсутствии прогрессирования опухолевого роста у 63,3% пациентов.

Антипролиферативная активность АСС изучалась в ряде исследований в различных странах. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования PROMID и CLARINET продемонстрировали достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования у больных с высокодифференцированными НЭО, получавших лечение АСС пролонгированного действия [20, 21]. Однако не существует каких-либо проспективных рандомизированных клинических исследований, специально ориентированных на НЭО с эктопической продукцией АКТГ. Более того, АСС являются стандартом лечения пациентов с НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации и не имеют зарегистрированного показателя к применению при НЭО внетригрудной локализации.

Подобно нашему исследованию D. Zhang и соавт. [8] провели ретроспективную оценку результатов лечения АСС 13 пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО ПЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила $38,8 \pm 28,2$ мес. В 69,2% случаев ($n=9/13$) отмечено снижение уровней АКТГ и кортизола на фоне терапии АСС. Нормализация гормональных показателей сохранялась в среднем в течение 11,2 мес (от 2 до 24 мес). Частичный ответ наблюдался у 3 (23,1%) пациентов, стабилизация заболевания – у 2 (15,4%), прогрессирование заболевания – у 6 (46,2%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 24 мес, медиана общей выживаемости – 61 мес. Побочные эффекты лечения АСС отмечены в 53,8% случаев и включали кратковременную боль в животе, диарею, образование камней в желчном пузыре и холецистит.

Выраженный гиперкортицизм, обусловленный избыточной продукцией АКТГ НЭО, часто сопровождается развитием осложнений, что значительно ухудшает прогноз и может привести к летальному исходу даже при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса [2]. Ингибиторы стероидогенеза при лечении АКТГ-эктопированного синдрома могут использоваться не только в монотерапии, но и в комбинации с другими лекарственными средствами, включая АСС, и являются препаратами 1-й линии терапии благодаря их эффективности и скорости наступления терапевтического эффекта. Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что данная схема преимущественно использовалась при выраженном гиперкортицизме, в том числе у пациентов без топоческой визуализации АКТГ-продуцирующей НЭО, а также на этапе ожидания операции при необходимости заблокировать очень высокую продукцию кортизола. Следует помнить, что наиболее «желательным» побочным эффектом является развитие надпочечниковой недостаточности. Улучшение показателей гликемии, нормализация уровня калия и артериального давления могут служить промежуточными маркерами эффективности проводимой терапии. Успешный контроль гиперкортицизма значительно снижает операционный и периоперационный риски.

Несмотря на проводимое лекарственное лечение, в том числе назначение ингибиторов стероидогенеза, 39,1% пациентов в нашем исследовании подверглись двусторонней адреналэктомии, из них в 6 случаях удаление надпочечников выполнено в рецидиве АКТГ-эктопированного синдрома с выраженными проявлениями гиперкортицизма после неудовлетворительных результатов длительной медикаментозной терапии и/или на этапе прогрессирования заболевания, несмотря на проводимую в последующих линиях лекарственную терапию. Во всех случаях подобная тактика являлась единственным оправданным методом, позволившим добиться быстрого наступления терапевтического эффекта, избавив пациента от всего спектра проявлений и осложнений гиперкортицизма.

Ограничения исследования

К ограничениям можно отнести небольшой размер выборки пациентов и, как следствие, низкую статистическую мощность исследования. С учетом того, что медиана периода лекарственного лечения крайне невелика, для оценки показателей безрецидивной выживаемости при данной нозологии необходимо продолжение наблюдения для получения достоверных результатов.

Заключение

Основой лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом является хирургическое удаление АКТГ-про-

дуцирующей НЭО, однако при наличии выраженного гиперкортицизма, связанных с ним осложнений, распространенности процесса или при невозможности локализовать источник эктопической продукции АКТГ проведение оперативного вмешательства может оказаться невозможным. АСС пролонгированного действия являются препаратами выбора 1-й линии лечения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, позволяя достичь длительного эффективного контроля гиперкортицизма и опухолевой прогрессии более чем у 60% пациентов. Лучшая терапевтическая эффективность АСС ассоциирована с локализацией НЭО в легком, а резистентность к лечению – с отрицательной экспрессией SSTR5. В случае прогрессирования на фоне терапии АСС или при метастатических формах опухолей может использоваться несколько вариантов лекарственного лечения и линий терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (выписка из протокола №12 от 29.06.2022, №21 от 22.11.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (extract from Minutes No. 12 dated 29.06.2022, No. 21 of 22.11.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РФФ №24-15-00283 «Объединение геномных и транскриптомных данных в ранней диагностике и поиске мишеней для таргетного лечения эндокринных опухолей с паранеопластическими синдромами»).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF Grant No. 24-15-00283 "Combining genomic and transcriptomic data in early diagnosis and search for targets for targeted treatment of endocrine tumors with paraneoplastic syndromes").

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 АСС – аналоги соматостатина
 ДИ – доверительный интервал
 НЭО – нейроэндокринная опухоль
 ПЖ – поджелудочная железа

ХТ – химиотерапия
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния больного
 SSTR (Somatostatin receptor) – соматостатиновый рецептор
 SSTR5 (Somatostatin receptor type 5) – рецептор соматостатина 5-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1171-8 [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1171-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201102
2. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Прединдикторы выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):30-42 [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Survival predictors in patients with ectopic acth syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):30-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13144
3. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocr Pract*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677.OR
4. Пикун М.Ю., Печетов А.А., Голоунина О.О., и др. Особенности подготовки и хирургических аспектов лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких. *Эндокринная хирургия*. 2021;15(2):4-12 [Pikunov MY, Pechetov AA, Golounina OO, et al. Features of preparation and surgical aspects of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg12721
5. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-7. DOI:10.1210/jc.2005-1542
6. Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий легких и тимуса. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):81-93 [Moiseyenko FV, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu neuroendokrinykh neoplazii legkikh i timusa. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):81-93 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-81-93
7. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. DOI:10.1159/000443167
8. Zhang D, Lu L, Zhu H-J, et al. Somatostatin Treatment for Ectopic ACTH Syndrome due to Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:1-10. DOI:10.1155/2022/6283706
9. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):28-41 [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Obshchiye printsiipy provedeniia protivoopukholevoi
- lekarstvennoi terapii. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2023;13(3s2-1):28-41 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
10. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521-35. DOI:10.1007/s00401-017-1769-8
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2019a WHO Classification of Tumours. Breast Tumors. Lyon, France: IARC Press.
12. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathol*. 2018;31(12):1770-86. DOI:10.1038/s41379-018-0110-y
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
15. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*. 2002;440(5):461-75. DOI:10.1007/s00428-002-0609-x
16. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr-Related Cancer*. 2010;17(1):53-73. DOI:10.1677/ERC-09-0078
17. De Herder WW. When and How to Use Somatostatin Analogues. *Endocrinology and Metab Clin North Am*. 2018;47(3):549-55. DOI:10.1016/j.ecl.2018.04.010
18. De Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(1):47-56. DOI:10.1677/JME-08-0110
19. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):169-88. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x
20. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *JCO*. 2009;27(28):4656-63. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8510
21. Caplin ME, Ruzsiewicz PB, Pavel ME, et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: The CLARINET extension study. *JCO*. 2014;32(15_suppl):4107. DOI:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4107

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU