

Н.І. Афанасьєва

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
м. Харків

## Пухлини з клітин АПУД-системи: клініка, діагностика та сучасні методи лікування

APUDomas: clinical picture, diagnosis, modern  
methods of treatment

Вироблення гормонів в організмі може відбуватися як в ендокринних залозах, так і поза ними (так зване ектопічне вироблення гормонів). Також може спостерігатися не характерне для даної ендокринної залози продукування гормонів. Раніше вважали, що ектопічне продукування гормонів властиве не нормальним, а раковим клітинам. Однак зараз є достатня кількість даних на користь існування так званої «дифузної нейроендокринної системи».

Одним із найбільш вивчених компонентів цієї системи є клітини, що виходять із неврального гребінця. Ці клітини позначають як АПУД-клітини (від англійської назви Amino Precursor Uptake and Decarboxylation). Вони виділяють пептидні гормони безпосередньо в навколишню тканину. Гормонопродукуючі пухлини, що виникають з АПУД-клітин, позначають терміном «апудоми». У строгому значенні апудоми не є ектопічними гормонопродукуючими пухлинами, тому що АПУД-клітини й у нормі виділяють гормони, які формують середовище мікрооточення прилеглих функціональних клітин відповідної тканини. При злоякісній трансформації клітин АПУД-системи відбувається підвищена секреція простагландинів, АКТГ, серотоніну, кальцитоніну, дофаміну і його метаболітів та ін.

Найвідомішими злоякісними пухлинами, що починаються з неврального гребінця, є медулярний рак (МР) щитоподібної залози (ЩЗ), феохромобластома, нейробластома і парагангліома, а також карциноїд.

### Медулярний рак щитоподібної залози

Ця форма раку відрізняється від інших пухлин ЩЗ за своїми морфологічними, ендокринними та біологічними властивостями. Він виникає із С-клітин (парафолікулярних клітин) ЩЗ, здатних, як і пухлинні клітини,

виробляти кальцитонін. Ця пухлина є гормонально-активною. Вона продукує амілоїд, різні поліпептиди, АКТГ, соматостатин, простагландини, серотонін та ін. У 25–30 % хворих на МР спостерігається діарея внаслідок надлишкової секреції пухлиною кальцитоніну, простагландинів та серотоніну.

Медулярний рак становить 3–13 % всіх злоякісних пухлин ЩЗ. Виділяють спорадичну (75 %) та сімейну (25 %) форми МР. Зважаючи на походження, МР відносять до синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН-I та МЕН-II). Він може поєднуватися з феохромоцитомою, множинними нейрофібромами, гангліонейроматозом язика та губ, вівсяноклітинним раком легень, гіперпаратирозом, раком грудної залози і синдромом Цолінгера-Еллісона.

Перебіг МР може бути варіабельним, а при синдромі МЕН — надто агресивним. Відзначається велика частість метастазування в лімфатичні вузли ший, середостіння, легені, печінку, кістки. Типовими пухлинними маркерами є кальцитонін і гістаміназа. Підвищення рівня кальцитоніну у таких хворих може сягати 1–540 мкг/л при нормі 100–200 нг/л. Крім того, маркером МР є протоонкоген RET.

### Феохромоцитома

Більшість симптомів феохромоцитомі пов'язана з надлишковою продукцією катехоламінів, головними представниками яких є дофамін, норадреналін та адреналін. Ці гормони секретуються в мозку, закінченнях симпатичних нервів, АПУД-клітинах, тобто в ектопічних клітинах неврального походження, але в більшій кількості — у хромафінній тканині мозкового шару надниркових залоз. Субстратом для синтезу катехоламінів є тирозин, який послідовно трансформується в L-діокси-

фенілаланін (L-ДОФА), L-діоксифенілетиламін (дофамін), норадреналін та адреналін.

Фармакологічно розрізняють  $\alpha$ - та  $\beta$ - ефекти катехоламінів, що реалізуються через відповідні рецептори у тканинах-мішенях. Адреналін має властивості  $\alpha$ - та  $\beta$ -стимулятора, норадреналін виявляє властивості  $\beta$ -стимулятора тільки у великих дозах. Дофамін за своєю дією не можна віднести до жодної з цих двох груп. Його основний периферичний ефект полягає в розширенні артерій, підсиленні серцевого викиду і ниркового кровотоку.

Найчастішими проявами феохромоцитомі є гіпертонія, головний біль, блідість, підвищення потовиділення, серцебиття та підсилення серцевого поштовху, нудота, тремтіння, слабкість, анорексія, схуднення, епігастральний біль, болі в грудях, припливи, парестезії, зменшення кишкової перистальтики, часте дихання, психічні розлади. З метаболічних порушень найчастіше — підвищення в крові рівня глюкози, вільних жирних кислот, основного обміну. Нерідко виявляють підвищення гематокриту і зниження калію в сироватці крові. У частини хворих може спостерігатися картина міокардиту. За деякими даними, приблизно у 40% хворих можуть бути відсутні пароксизми підвищення артеріального тиску. При тривалому існуванні феохромоцитомі у 50–60% пацієнтів може відзначатися стійка стабільна гіпертонія. Пароксизми можуть повторюватися кілька разів на день, тривати від декількох секунд до тижня, але можуть бути й відсутніми 1–2 міс. Симптоми, властиві феохромоцитомі, нерідко спричиняються до помилкових діагнозів, найпоширенішими з яких є серцева недостатність, гіпертонія, цукровий діабет, тиротоксикоз, карциноїдний синдром. Треба враховувати, що приблизно в 10% спостерігається злаякісна феохромоцитомі.

У 90% випадків феохромоцитомі розташована в надниркових залозах, але пальпується менше 15% пухлин. У рідкісних випадках пухлина виявляється на шії або в грудній клітці, сечовому міхурі та ін. Оскільки симптоми, які супроводжують феохромоцитому, є малоспецифічними, їх існування дозволяє лише запідозрити наявність останньої.

Близько 90% пухлин знаходяться у надниркових залозах, і 10% локалізуються поза ними. Більшість феохромоцитом, розташованих поза наднирковими залозами, пов'язані із

симпатичними гангліями у позаочеревинному просторі, але ці пухлини можна знайти будь-де вздовж симпатичного ланцюжка, починаючи із сечового міхура до основи черепа.

Феохромоцитомі нерідко можуть бути одним із проявів полігландулярного аденоматозу — МЕН-II. При МЕН-синдромі у 95% випадків феохромоцитомі буває двобічною. Описують сімейні форми феохромоцитомі, часто з множинними екстраадrenalними пухлинами. Феохромоцитомі нерідко поєднуються з нейроектодермальними порушеннями. Зокрема при нейрофіброматозі та гліомі зорового нерва частіше, ніж звичайно, діагностують феохромоцитому.

Споріднені феохромоцитомі пухлини розподіляють на два типи: нейробластоми та гангліонейроми. Вони виникають головним чином із симпатогоній і симпатобластів. Оскільки феохромоцитомі, нейробластома та гангліонейрома мають ембріологічно спільне походження, при цих пухлинах можуть екскретуватися катехоламіни, їх попередники і метаболіти — ванілілмигдалева кислота, дофамін, гомованілілмигдалева кислота. Тобто типи клітин, менш диференційовані, ніж при феохромоцитомі (наприклад, клітини нейробластоми), можуть продукувати попередники катехоламінів, зокрема дофамін та гомованілілмигдалеву кислоту. Підвищення екскреції ДОФА, дофаміну або гомованілілмигдалевої кислоти дозволяє припустити скоріше злаякісний, ніж доброякісний характер пухлини, а у випадку нейробластоми і гангліонейроми менш диференційовані пухлини частіше супроводжуються підвищеною екскрецією ванілілмигдалевої кислоти. Нейробластоми і гангліонейроми можуть виробляти й інші біологічно активні субстанції, які зумовлюють певні клінічні прояви. У цьому відношенні вони близькі до карциноїду.

Для локальної діагностики феохромоцитомі використовують ультразвукові методи дослідження, комп'ютерну томографію, ангіографію. Провідним методом лабораторної діагностики є визначення в сечі рівня катехоламінів, ванілілмигдалевої кислоти, проведення гістамінової проби та глюкагонового тесту.

Лікування феохромоцитомі зазвичай є хірургічним, і лише у випадках неможливості виконати хірургічне видалення пухлини обмежується зменшенням симптомів захворювання.

У випадку наявності злоякісної феохромоцитоми, крім хірургічного, застосовують і спеціальні методи лікування.

### Нейробластоми

Нейробластоми частіше виникають у дітей (щороку приблизно в 1 зі 100 000 дітей). Середній вік виникнення нейробластом на час діагностування складає 22 міс., а у 80% виявлених випадків вік дітей не перевищує 4 років. Приблизно 50% нейробластом виникає в мозковому шарі надниркових залоз, решта — за ходом симпатичних ланцюгів у ділянці живота або середостіння.

Клінічними проявами нейробластоми є підвищення температури тіла, біль, важкість у животі, зниження ваги, анемія, біль у кістках, зсув очного яблука та періорбітальний екхімоз. Нейробластоми здатні до метастазування. Найчастіше метастази локалізуються у регіонарних та віддалених лімфовузлах, кістковому мозку, кортикальному шарі кісток, у печінці та шкірі. Комп'ютерна томографія, МРТ та УЗД дозволяють визначити поширення пухлини за середню лінію та ураження печінки. Додатком до радіографічних досліджень в усіх пацієнтів є визначення вмісту метаболітів катехоламінів у добовій сечі, рівень яких при нейробластомах підвищений — понад 90%.

Обираючи метод лікування, треба враховувати фактори ризику: стадію пухлинного процесу, ступінь диференціювання пухлинних клітин, біохемічні та генетичні прогностичні показники. Хворих зі сприятливими ознаками пухлини можна лікувати тільки хірургічними методами. При пухлинах із вищим ризиком належить проводити ад'ювантну багатокомпонентну хемотерапію, а іноді й променеви терапію. На жаль, допоміжні методи лікування незначно підвищують виживаність хворих.

Однією з особливостей нейробластом є здатність до спонтанної регресії, незважаючи на нерадикальне хірургічне лікування і навіть за наявності віддалених метастазів.

### Карциноїд

Карциноїдні пухлини відрізняються надто широким спектром первинної локалізації та різноманітними клінічними проявами, що легко пояснити їх походженням з АПУД-системи.

У травному тракті ці пухлини можуть локалізуватися на всьому протязі від стравохідно-

шлункового з'єднання до ануса, але майже 3/4 пухлин містяться в тонкій кишці й апендиксі. Крім того, карциноїд може виникати у бронхах, шлунку, яєчниках, сечоводах, гортані, підшлунковій залозі і також при множинних синдромах типу МЕН-I та МЕН-II. Досить часто карциноїд розвивається мультицентрично (як множинна пухлина) і асоціюється з іншими типами пухлин.

Залежно від локалізації карциноїдної пухлини та її біологічних властивостей може спостерігатися різний спектр гормональних порушень. Крім серотоніну — гормону, з гіперпродукцією якого протягом тривалого періоду пов'язували клінічні прояви карциноїдного синдрому, карциноїд також може секретувати АКТГ, простагландини, ДОФА, метаболіти дофаміну, катехоламіни, брадикініни, гістамін, інсулін, паратгормон, глюкагон, гастрин, судинорозширювальні пептиди та теоретично будь-які інші гормони, що секретуються АПУД-клітинами.

Найчастішою локалізацією пухлини є термінальна частина тонкої кишки. Незважаючи на те, що розміри пухлини зазвичай надто малі і тому, як правило, не викликають проявів кишкової непрохідності, уже на цей момент може спостерігатися значне метастазування з ураженням мезентеріальних лімфатичних вузлів та печінки. Загальні симптоми карциноїдного синдрому практично відсутні, якщо не відбулося ураження печінки, і гормони, які синтезує пухлина, не виходять за межі портального кровотоку.

Симптомами карциноїдного синдрому є гепатомегалія, телеангіктазії шкіри, ураження поверхні ендокарда з відкладенням колагену (частіше у правому серці), ураження брижі тонкої кишки, що супроводжується адгезивним фіброзуванням. Найбільш яскравими симптомами є вазомоторні прояви, причому припливи, які охоплюють обличчя і верхню ділянку тулуба, можуть виникати 20–30 разів на добу, тривати кілька хвилин і супроводжуватися відчуттям жару, задухи, підвищеним слиновиділенням та сльозотечею. Припливи можуть поєднуватися зі значною гіпотонією, тахікардією, бронхоспазмом, що нагадує бронхіальну астму, підвищеною кишковою перистальтикою і проносом. При значних ураженнях ендокарда виникають ознаки пороку серця.

Шлунково-кишкові симптоми з проявами абдомінального дискомфорту і проносу іноді дають картину гострої кризи (біль, лихоманка, лейкоцитоз, тромбоцитоз).

При локалізованих формах карциноїду, наприклад, в апендиксі 5-річна виживаність сягає 99 %, тоді як при поширених шлункових формах — 0%. У середньому при всіх локалізаціях карциноїду 5-річна виживаність складає 82 %, що свідчить про важливість своєчасної діагностики.

У хворих на карциноїд концентрація серотоніну може підвищуватися у 2–10 разів — до 2 900 нмоль/л, а екскреція 5-оксііндолацтової кислоти (метаболіту серотоніну) в деяких випадках сягати 5 000 мкмоль/добу. Може спостерігатися підвищення рівнів гістаміну, катехоламінів та ванілілмигдалевої кислоти.

Хірургічне лікування карциноїду далеко не завжди може бути виконано у повному обсязі, хоча тільки цей метод є радикальним.

Медикаментозна терапія має істотне значення, оскільки частина хворих може жити протягом багатьох років після клінічної маніфестації синдрому. При карциноїді, який швидко прогресує, можливе застосування хемотерапевтичних препаратів.

У 80-ті роки минулого сторіччя був розроблений і вперше застосований радіофармпрепарат —  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанідин ( $^{131}\text{I}$ -МІВГ) — аналог гуанітину, тропний до пухлин, що беруть свій початок із неврального гребінця.

Для пухлин, що виходять з ембріональної нервової тканини, є властивим активне захоплення  $^{131}\text{I}$ -МІВГ на клітинній мембрані та накопичення в цитоплазмі гранул, здатних накопичувати й утримувати цей радіофармпрепарат (РФП).

Сцинтиграфія тіла з  $^{131}\text{I}$ -МІВГ посідає нині провідне місце у діагностиці пухлин, що походять з АПУД-клітин. Чутливість  $^{131}\text{I}$ -МІВГ-сцинтиграфії при феохромоцитомі, нейроblastомі та парагангліомі становить близько 90 %, при карциноїді — 70 %, а при МР — 35 %.

Ефективність застосування  $^{131}\text{I}$ -МІВГ при лікуванні злоякісних феохромоцитом, нейроblastом і парагангліом складає 35–56 %, при лікуванні МР — 30–38 %. Паліативний ефект одержують у 50–60 % випадків.

Результати лікування хворих із метастатичним карциноїдом свідчать про досягнення

позитивного ефекту лише у 19 % пацієнтів, але паліативний ефект, який може бути значним і тривалим, спостерігався у 65 % хворих.

Однак через низьку чутливість пухлинних клітин із неврального гребінця до хемотерапевтичних препаратів і дистанційної гамма-терапії, даний метод системної радіонуклідної терапії є одним із методів вибору, особливо при лікуванні неоперабельних пухлин, а також як один із етапів комбінованої терапії. Крім того,  $^{131}\text{I}$ -МІВГ може застосовуватися при наявності метастазів цих пухлин у кістках і печінці.

Терапія  $^{131}\text{I}$ -МІВГ може надавати цінну паліативну допомогу і забезпечувати поліпшення якості життя хворих, що особливо важливо для дітей, які хворіють на нейроblastому. Лікування  $^{131}\text{I}$ -МІВГ може застосовуватися у передопераційному періоді замість хемотерапії у дітей з неоперабельною нейроblastомою, щоб зберегти можливість подальшого проведення хемотерапії на етапі лікування мінімальної залишкової пухлини. Альтернативою може бути застосування  $^{125}\text{I}$ -МІВГ для лікування мікрометастазів.

Успішним також є застосування  $^{131}\text{I}$ -МІВГ у випадках парагангліоми. Доведена об'єктивна часткова ремісія, зниження больового синдрому і поліпшення якості життя цих хворих.

Швидкими темпами йде розробка нових радіофармпрепаратів. Так  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , мічений пентавалентним DMSA, успішно застосовують при сцинтиграфії тіла для діагностики медулярного раку щитоподібної залози. При заміщенні  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на  $^{186}\text{Re}$  можливе отримання нового терапевтичного радіофармпрепарату, який завдяки своїй фармакологічній чистоті дозволить запобігти відносно високому радіаційному навантаженню на нирки і пропонується як альтернатива  $^{131}\text{I}$ -МІВГ і мічених антитіл для лікування МР ЦЗ.

Отже, за останні десятиріччя з'явилися нові сучасні радіонуклідні методи діагностики та лікування пухлин, що походять з АПУД-системи.

Дата надходження: 07.11. 2001.

Адреса для листування:  
Афанасьєва Наталія Іванівна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,  
Харків, 61024, Україна