Изменение объема соматотропиномы у больных, получающих лечение Октреотидом-депо

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, к.м.н. И.А. ИЛОВАЙСКАЯ*, Ю.Г. ПОКРАМОВИЧ, д.м.н. Г.А. СТАШУК, А.С. АБРАМЕНКО, проф. Р.С. ТИШЕНИНА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

По данным зарубежных исследований, уменьшение размеров соматотропиномы отмечается более чем у половины пациентов, получавших аналоги соматостатина в течение 12 мес (как первую линию лечения акромегалии), однако данные о тумор-супрессивном эффекте препарата Октреотид-депо отсутствуют. Мы оценили размеры соматотропиномы в ходе лечения Октреотидом-депо у пациентов с активной акромегалией, а также исследовали возможные предикторы уменьшения объема соматотропиномы на фоне лечения аналогами соматостатина. Открытое проспективное исследование с участием 18 пациентов (16 женщин, 2 мужчин в возрасте от 22 до 76 лет) с акромегалией при использовании аналога соматостатина после нерадикального оперативного лечения (*n*=5) и в качестве использования первой линии лечения (*n*=13). Пациенты получали Октреотид-депо непрерывно в течение 12 мес. МРТ головного мозга проводилась до и через 12 мес на фоне терапии. Изменение объема опухоли на 20% и более интерпретировалось как «значимое». Уровень СТГ <2,5 нг/мл и нормальный уровень ИРФ-1 были отмечены у 7 (38,9%) пациентов; СТГ <2,5 нг/мл или нормальный уровень ИРФ-1, или одновременное снижение уровней СТГ и ИРФ-1 на 50% от исходных — у 8 (44,4%), отсутствие эффекта от лечения — у оставшихся 3 пациентов. У 12 (66,7%) из 18 пациентов отмечено значимое уменьшение объема опухоли гипофиза, при этом степень ее уменьшения варьировала от 23 до 97% (медиана 42% [38; 74%]). Еще у 5 (28%) пациентов имела место стабилизация размеров опухоли гипофиза, у 2 — незначимое изменение размеров опухоли (–7% и +12,5%). Не выявлено существенной связи между уменьшением объема соматотропиномы и уровнями СТГ и ИРФ-1 до и на фоне лечения, а также исходным объемом соматотропиномы.

Ключевые слова: акромегалия, аналоги соматостатина, соматотропинома, тумор-супрессивный эффект.

Change of volume somatotropinpma in patients received Octreotid-depot

A.V. DREVAL, I.A. ILOVAYSKAYA, Yu.G. POKRAMOVICH, G.A. STASHUK, A.S. ABRAMENKO, R.S. TISHENINA

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

According to foreign data somatotropinoma volume reduction was noted more than at a half of the patients receiving somatostatin analogs within 12 months as the first line of acromegaly treatment, however there is no data about tumor-supp ressive effect of Octreotid-depot. We assessed somatotropinoma volume during Octreotid-depot treatment in patients with an active acromegaly, and also tried to indentify possible predictors of tumor volume reduction during somastatin analogs treatment. Open prospective study include 18 patients with acromegaly (16 women, 2 men, age from 22 till 76 years old); after non-radical adenomectomy (n=5) and as first line of treatment (*n*=13). Patients received Octreotid-depot continuously within 12 months. Brain MRI was carried out before and after 12 months of Octreotid-depot therapy. Change of tumor volume for ≥20% from initial was interpreted as «significant». The GH level ≤2,5 ng/ml and the normal IGF-1 level were noted in 7 (38,9%) patients; GH ≤;2,5 ng/ml either the normal IGF-1 level, or simultaneous decrease in the GH and IGF-1 levels more than 50% from initial — in 8 (44,4%) patients, absence of effect from treatment — in other 3 cases. Significant tumor volume reduction was found in 12 (66,7%) of 18 cases, and degree of reduction varied from 23 to 97% (median 42% [38; 74%]); stabilization of the a tumor volume – in 5 (28%) patients; insignificant change of the sizes of a tumor (–7% and +12,5%) in other 2 patients. It wasn't revealed essential correlations between degree of tumor volume reduction and the GH and IGF-1 levels before and after somatostatin analog treatment, and also initial tumor volume.

Key words: acromegaly, somatostatin analogs, somatotropinoma, tumor-suppressive effect.

Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению акромегалии, применение аналогов соматостатина является основным методом медикаментозного лечения данного заболевания; эти средства должны применяться у пациентов, не достигших биохимического контроля после хирургического лечения, а также могут быть назначены в ряде случаев как первая линия терапии [1, 2]. Важным аспектом применения аналогов соматостатина является не только снижение уровней СТГ и ИРФ-1, но и значимое уменьшение размеров соматотропиномы в ходе лечения. В отношении антипролиферативной активности аналогов соматостатина как первой линии лечения определение «значительного уменьшения» объема опухоли было дано в 14 исследованиях, и варьировало от ⩾10 до >45% от исходного объема опухоли (>20% для большинства исследований); средневзвешенный процент пациентов, у которых было отмечено существенное уменьшение объема опухоли, составил 36,6% [3]. На фоне при-

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: irena.ilov@yandex.ru

doi: 10.14341/probl201460412-16

менения ланреотида Аутожеля в дозе 120 мг каждые 4 нед подкожно без титрации дозы у 64 больных с впервые выявленной акромегалией обнаружено уменьшение объема опухоли на ⩾20% у 62,9% больных через 48 нед лечения [4]. Таким образом, по данным зарубежных исследований, уменьшение размеров соматотропиномы отмечается более чем у половины пациентов, получавших аналоги соматостатина в течение 12 мес как первую линию лечения.

В России с 2007 г. в клинической практике применяется аналог соматостатина длительного действия Октреотид-депо. В ряде работ [5, 6] была показана его клиническая эффективность, однако данные о его антипролиферативной активности практически отсутствуют. Вместе с тем, до сих пор не решенн вопрос относительно доступных в клинической практике показателей, которые могли бы служить некоторыми предикторами тумор-супрессивного эффекта аналогов соматостатина.

Цель работы — оценка размеров соматотропиномы в ходе лечения Октреотидом-депо у пациентов с активной стадией акромегалии, ранее не получавших аналогов соматостатина, а также выявление возможных предикторов уменьшения объема соматотропиномы на фоне лечения аналогами соматостатина.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование. Исходно и на фоне лечения Октреотидом-депо обследованы 18 пациентов [16 (89%) женщин и 2 (11) мужчин, в возрасте от 22 до 76 лет] с акромегалией; после нерадикального оперативного лечения Окреотид-депо применялся у 5 (28%) больных и как первая линия лечения — у 13 (72%).

До назначения лечения у всех больных были повышенные уровни ИРФ-1 (по сравнению с половозрастными референсными значениями). И «надир» уровня СТГ в ходе ОГТТ превышал 1 нг/мл, т.е. имелась активная акромегалия.

Пациенты получали Октреотид-депо непрерывно в течение 12 мес. Стартовая доза составляла 20 мг; если через 3 мес уровень СТГ снижался до <2,5 нг/мл и уровень ИРФ-1 не достигал половозрастных референсных значений, дозу Октреотида-депо увеличивали до 30 мг; в дальнейшем доза не титровалась.

При достижении уровня СТГ <2,5 нг/мл и уровня ИРФ-1, соответствующего референсным половозрастным значениям, результат лечения расценивался как «полный биохимический контроль над акромегалией». При достижении одного из целевых критериев (ИРФ-1 или СТГ), или одновременного уменьшения уровней СТГ и ИРФ-1 на 50% от исходных результат лечения расценивался как «частичный биохимический контроль над акромегалией». В противном случае результат лечения расценивался как «отсутствие эффекта».

Так как уровень ИРФ-1 существенно варьирует в зависимости от пола и возраста, показатели ИРФ-1 представлены в процентах отклонения от верхней границы нормы (ВГН). Уровень ИРФ-1 100% соответствует верхней границе нормы референсных значений для данного пола и возраста.

МРТ-исследование головного мозга проводилось до начала лечения и через 12 мес на фоне терапии Октреотидом-депо на высокопольном аппарате Intera Achieva (фирмы «PHILIPS») со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и внутривенным введением контрастных препаратов. Объем соматотропиномы подсчитывался по формуле эллипса: [переднезадний (мм) × ширина (мм) × высота (мм)] × 0,479. Изменение объема опухоли на 20% и более интерпретировалось как «значимое».

Обработка полученных данных проводилась при помощи пакета статистических программ Статистика 7.0 для Windows 7.0; показатели СТГ и ИРФ-1 представлены в виде медианы (25; 75 перцентили). Статистическая значимость различия между группами оценивалась при помощи критериев для непараметрических данных. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, а также динамика уровней СТГ и ИРФ-1 в ходе лечения представлена в **таблице**. К 12-му месяцу лечения 4 пациента получали Октреотид-депо в дозе 20 мг, и остальные 14 пациентов — в дозе 30 мг каждые 4 нед. Полный биохимический контроль был достигнут у 7 (38,9%) пациентов (4 и 3 пациента, получавших 20 мг и 30 мг Октреотида-депо соответственно №1—7) **(см. таблицу)**. Полученные данные согласуются с результатами исследования эффективности Сандостатина ЛАР в популяции российских пациентов с акромегалией [7]: в когорте больных без предварительной оценки чувствительности к аналогам соматостатина через 12 мес лечения полный биохимический контроль был достигнут в 33,3% случаев.

У 8 (44,4%) пациентов, получавших 30 мг препарата, отмечался частичный биохимический контроль акромегалии (№8—15). У оставшихся 3 пациентов биохимический эффект проводимой терапии отсутствовал (№16—18).

У 12 (66,7%) из 18 пациентов отмечено значимое уменьшение объема опухоли гипофиза: у 3 пациентов с остаточной тканью после нерадикальной аденомэктомии (№3, 5, 8) и у 9, получавших Октреотид-депо как первую линию лечения (№1, 2, 6, 9—12, 16). Степень уменьшения объема опухоли гипофиза варьировала от 23 до 97% (медиана 42% [38; 74%]). Полученные результаты согласуются с дан-

doi: 10.14341/probl20146042-16

Характеристика обследованных пациентов

№№	Пол	Возраст пациента, годы	Длительность заболевания, годы	Доза Октреотида-депо, мг	СТГ, нг/мл		ИРФ-1 (ВГН, %)		Объем опухоли, мм^3	
					исходно	лечение	исходно	лечение	исходно	лечение
1	Ж	65	9	20	9,5	2	357	80	1860	484
2	Ж	66	12	20	15,2	1	529	98	2700	1134
3	Ж	41	2	20	2,2	1,8	157	58	735*	419
4	Ж	28	1	20	2,5	1	73	92	147*	147
5	Ж	31	4	30	6,4	2,1	128	61	546*	262
6	М	28	2	30	13,1	1,5	265	71	1000	620
7	Ж	51	10	30	4,94	1	318	115	1080	1080
8	Ж	24	2	30	38,2	9,4	400	286	6000*	180
9	Ж	55	4	30	47	6,6	443	284	3654	585
10	Ж	49	6	30	12,2	6,8	289	210	2499	1474
11	Ж	52	15	30	21	6	247	213	1053	663
12	Ж	76	1	30	3,1	2,3	318	123	1470	926
13	Ж	63	12	30	7,3	1,1	319	125	270	251
14	М	22	3	30	12,3	1,1	321	176	1792*	1792
15	Ж	47	2	30	108	30,7	447	171	11 600	11 600
16	Ж	28	2	30	3,4	5	251	250	3960	2653
17	Ж	23	2	30	6,1	6	250	250	456*	456
18	Ж	54	3	30	4,1	6,2	262	270	2304	2580

Примечание. * — объем остаточной ткани опухоли гипофиза после нерадикальной аденомэктомии.

ными метаанализа влияния Октреотида на массу опухоли гипофиза, в который было включено 41 открытое исследование с участием 1685 человек (от 6 до 189 больных на одно исследование) [8]: на фоне лечения Октреотидом LAR уменьшение размеров опухоли наблюдалось у 66,0% больных (95% доверительный интервал (ДИ): 57,0—74,0); степень уменьшения объема опухоли, по данным 9 исследований, составила в среднем 50,6% (95% ДИ 42,7—58,4).

У 1 (5,6%) пациентки (№13) отмечено уменьшение размеров опухоли на 7%, что расценено как незначимое изменение размеров. Еще у 5 (28%) пациентов не наблюдалось изменения размеров опухоли гипофиза (№4, 7, 14, 15, 17). У 1 пациентки объем соматотропиномы увеличился на 12,5% за время наблюдения (№18), что также расценено как незначимое изменение.

Степень уменьшения размеров соматотропиномы у обследованных пациентов в зависимости от эффективности проводимого лечения представлена на **рис. 1**. Значимой корреляции между биохимическим ответом на лечение и степенью уменьшения объема соматотропиномы выявить не удалось. Максимальное уменьшение объема опухоли гипофиза отмечалось у больных с частичным биохимическим контролем (на 97 и 84%, пациенты №8 и 9). Во всех подгруппах с различным биохимическим ответом были больные, у которых размеры опухоли в ходе лечения не изменились (пациенты №4 и 7 с полным биохимическим контролем, пациенты №14 и 15 с частичным биохимическим контролем, пациентка №17 с отсутствием эффекта). Среди не ответивших на лечение пациентов в 1 случае было отмечено уменьшение объема опухоли на 23% (пациентка №16). Медиана уменьшения объема опухоли при полном и частичном биохимическом контроле составила 43 (0; 68) и 37% (7; 62) соответственно (p>0,05). Вместе с тем наименьший тумор-супрессивный эффект отмечался у больных, резистентных к лечению Октреотидом-депо.

Не было выявлено существенной связи между уменьшением объема соматотропиномы, с одной стороны, и уровнями СТГ и ИРФ-1 до и на фоне лечения, с другой. Исходный объем соматотропиномы[1] также не коррелировал со степенью уменьшения объема опухоли на фоне лекарственного лечения **(рис. 2)**.

Таким образом, лечение Октреотидом-депо в течение 12 мес привело к значимому уменьшению размеров соматотропиномы или остаточной ткани опухоли после нерадикальной аденомэктомии у большинства пациентов, прием медиана уменьшения объема опухоли составила 42%. Вместе с тем

[1]В случае предшествующего оперативного лечения указывался объем остаточной опухолевой ткани после аденомэктомии.

doi: 10.14341/probl201460412-16

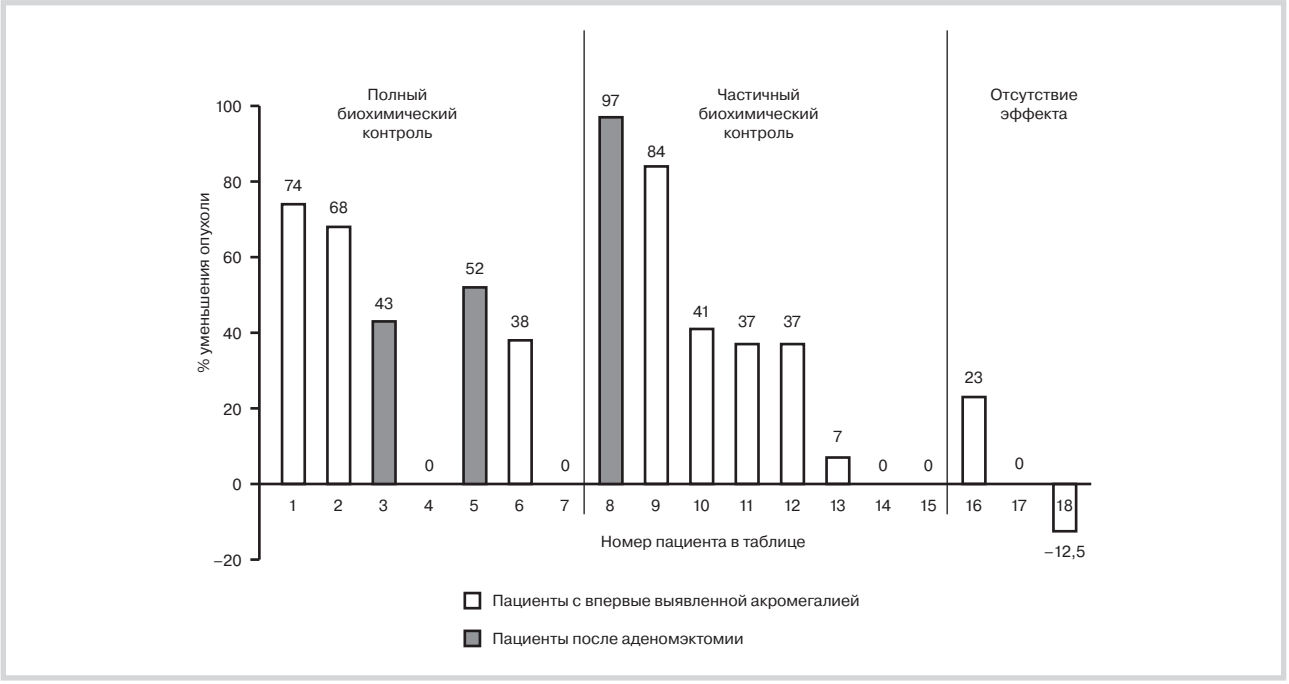


Рис. 1. **Степень уменьшения соматотропиномы на фоне лечения Октреотидом-депо в зависимости от дозы препарата и эффективность лечения.**

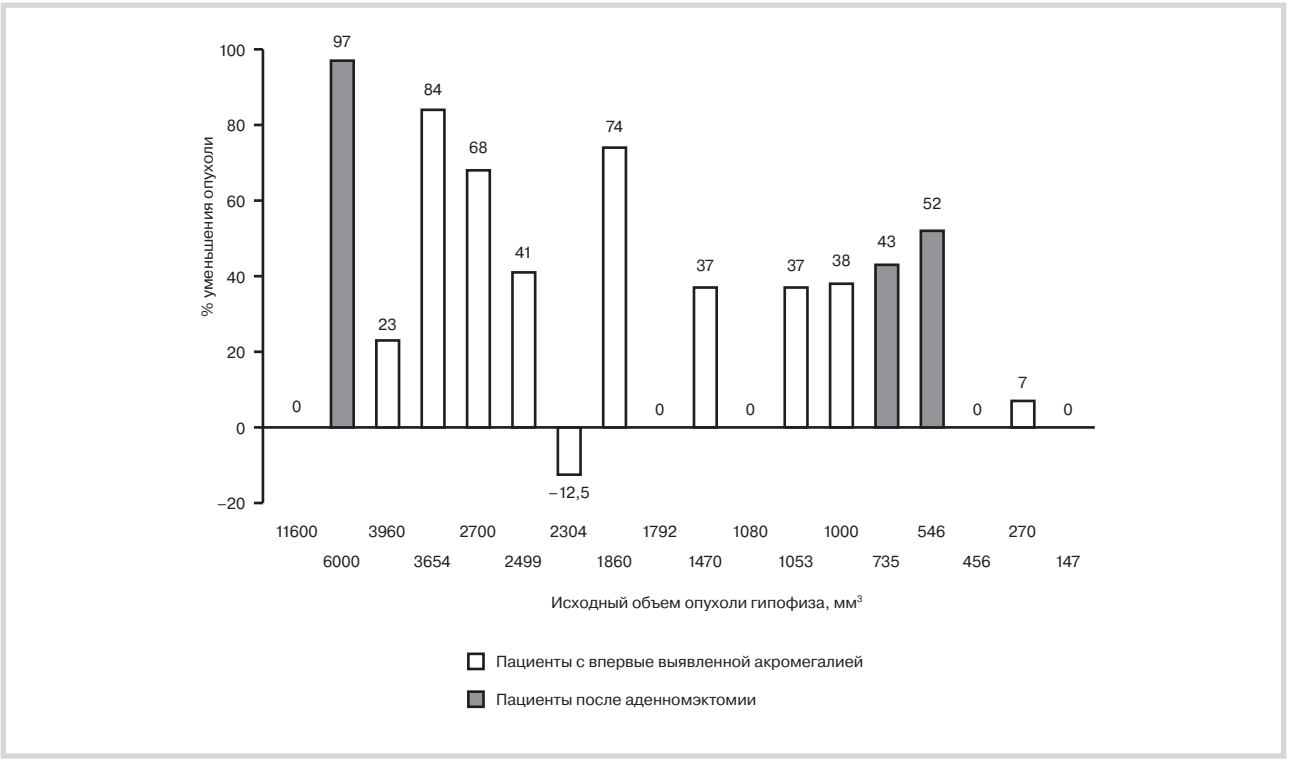


Рис. 2. **Степень уменьшения соматотропиномы на фоне лечения Октеотидом-депо в зависимости от исходного объема соматотропиномы.**

биохимические характеристики активности акромегалии до и на фоне лечения аналогами соматостатина, а также исходный объем опухоли не позволили прогнозировать тумор-супрессивный эффект.

doi: 10.14341/probl20146042-16

Выводы

1. Уменьшение объема опухоли гипофиза более 20% от исходного на фоне терапии Октреотидом-депо в течение 12 мес наблюдалось у 66,7% пациентов с акромегалией; степень уменьшения объема опухоли варьировала от 23 до 97%.

2. Исходный объем соматотропиномы, биохимические показатели активности акромегалии, а также показатели СТГ и ИРФ-1 в ходе лечения аналогами соматостатина не явились предикторами тумор-супрессивного эффекта.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.В. Древаль, И.А. Иловайская

Сбор и обработка материала — И.А. Иловайская, Ю.Г. Покрамович, Г.А. Сташук, А.С. Абраменко, Р.С. Тишенина

Статистическая обработка данных — И.А. Иловайская

Написание текста — И.А.Иловайская

Редактирование — А.В. Древаль

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. // Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):4-18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. National guidelines for acromegaly clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment. Problemy Endocrinologii. 2013;59(6):4-18.] doi: 10.14341/probl20135964-18
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3141-3148. doi: 10.1210/jc.2009-2670
3. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4405-4410. doi: 10.1210/jc.2004-2466
4. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1282-90. doi: 10.1210/jc.2013-3318
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Молитвословова Н.Н., Пронин В.С., Колода Д.Е., Гитель Е.П., Волков Р.Ю. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия «Октреотид-депо» у больных акромегалией. // Фарматека. 2007;11:66-69. [Mel'nichenko GA, Marova EI, Molitvoslovova NN, Pronin VS, Koloda DE, Gitel' EP, Volkov RYu. Klinicheskaya effektivnost' analoga somatostatina dlitel'nogo deystviya «Oktreotid-depo» u bol'nykh akromegaliey. Farmateka. 2007;11:66-69.]
6. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октроетида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии. // Проблемы эндокринологии. 2014;60(3):10-14. [Dreval AV, Pokramovich YG, Tishenina RS. The effectiveness of analysis of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog, for the treatment of the patients presenting with active phase of acromegalia Problemy Endocrinologii. 2014;30(3):10-14.] doi: 10.14341/probl201460310-14
7. Иловайская И.А., Молитвословова Н.Н., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Арапова С.Д., Астафьева Л.И., и др. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения Сандостатина ЛАР. // Проблемы эндокринологии. 2006;52(4):34-38. [Ilovaiskaya IA, Molivosbvova NN, Marova YeI, Dzeranova LK, Arapova SD, Astafyeva LI, Kadashev BA, Melnichenko GA. Drug treatment for acromegaly: results of long-term use of Sandostatin LAR. Problemy Endocrinologii. 2006;52(4):34-38.]
8. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PLoS One. 2012,7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411

doi: 10.14341/probl201460412-16