

Влияние предоперационной терапии аналогами соматостатина на исход хирургического лечения СТГ-продуцирующих макроаденом гипофиза: критический анализ

А. Баркан

Мичиганский университет, Энн Арбор, США

Тридцать лет назад была выдвинута гипотеза, согласно которой уменьшение размера макроаденом гипофиза, продуцирующих соматотропный гормон (СТГ), под действием аналогов соматостатина (АС) может улучшить исход хирургического лечения. С тех пор множество ретроспективных нерандомизированных исследований, а также четыре современных проспективных рандомизированных исследования были проведены для проверки истинности этой гипотезы. Они критически разобраны в этой статье.

За исключением единичных ретроспективных исследований, преобладающее большинство работ не подтверждают эту гипотезу. Также, хотя все проспективные исследования указывают на улучшение хирургического исхода через 3 мес после операции при проведении предоперационной подготовки АС, различия между пациентами, получавшими лечение до операции, и нелечеными пациентами из группы контроля исчезают через 6–12 мес.

Таким образом, предоперационная терапия макросоматотропином АС с целью достижения полного удаления опухоли не оправдывает ожиданий и не может быть рекомендована.

Ключевые слова: акромегалия, СТГ-продуцирующая аденома гипофиза, трансназальная аденом-эктомия, аналоги соматостатина.

Preoperative treatment of growth hormone (GH) producing macroadenomas with somatostatin receptor ligands (SRLs) to improve surgical outcome: a critical analysis

Ariel Barkan

University of Michigan, Ann Arbor, USA

Thirty years ago, a hypothesis stating that preoperative shrinkage of growth hormone (GH) producing macroadenomas with somatostatin receptor ligands (SRLs) may improve surgical outcome was put forward. Since then, multiple retrospective, non-randomized studies as well as four contemporary prospective, randomized studies have been performed to evaluate the validity of that hypothesis and are critically reviewed in this manuscript.

With the exception of an occasional retrospective study the great preponderance of evidence could not confirm this hypothesis. Similarly, while all prospective studies suggested better surgical outcome for SRL-pretreated tumors 3 months post surgery, the differences in outcomes between pretreated and untreated control patients disappeared after 6–12 months.

Thus, preoperative treatment of macrosomatotropinomas with SRLs should not be relied upon as a means to achieve complete tumor removal and cannot be recommended.

Key words: acromegaly, growth hormone-secreting pituitary adenoma, octreotide, treatment outcome.

Введение

Подавляющее большинство случаев акромегалии вызваны опухолями гипофиза, которые продуцируют гормон роста (СТГ). Менее 1% всех случаев возникает из-за эктопической продукции соматолиберина, секретирующих соматолиберин ганглиоцитом гипоталамуса или гипофиза, СТГ-продуцирующих опухолей при эктопии гипофиза или эктопической продукции гормона роста внегипофизарными опухолями. Итак, данный обзор посвящен наиболее частой причине акромегалии, то есть соматотропине.

После высвобождения из соматотрофов СТГ действует практически на все органы и ткани, которые в свою очередь вырабатывают инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), являющийся гормоном, который в действительности ускоряет рост. Кроме того, СТГ имеет независимые от ИФР-1 метаболические эффекты. Он увеличивает скорость липолиза, который в свою очередь повышает инсулинорезистентность и усиливает сбережение белков. Два пути действия СТГ опосредованы разными режимами секреции гормона роста: скорость липолиза и соответственно другие метаболические показатели повышаются при импульсной секреции СТГ, в то время как стимуляция выработки ИФР-1 регулируется неимпульсной, базальной концентрацией СТГ [1]. Действительно, базальный уровень СТГ, поддерживаемый на постоянном уровне не выше 0,2–0,3 нг/мл, достаточен для повышения синтеза и секреции ИФР-1 до “акромегалических” значений [2, 3]. Это создает препятствие для хирургов: если останутся пусть даже маленькие кусочки опухоли, они продолжат выделять небольшое количество гормона роста в постоянном режиме и операция не позволит достичь гормональной ремиссии акромегалии.

Сочетание ростового и метаболического эффектов гормона роста приводит к типичной клинической картине акромегалии: черты лица и конечности увеличиваются за счет как мягких тканей, так и костей. Внешне это проявляется огрубением черт лица с глубокими кожными складками, прогнатизмом, увеличением языка, широко расставленными зубами, увеличением размера колец и обуви,

синдромом запястного канала, ночным апноэ, гипертрофией левого желудочка, поражением суставов, повышенной потливостью и нарушением толерантности к глюкозе вплоть до развития сахарного диабета. Кроме того, сама опухоль может вызывать зрительные нарушения: битемпоральную гемианопсию, если она растет вверх и сдавливает хиазму (чаще всего), или офтальмоплегия, если аденома прорастает кавернозный синус. Давление опухоли на здоровый гипофиз может стать причиной гипопитуитаризма. Все это ведет к серьезным осложнениям и повышает рост смертности.

Такой набор клинических признаков определяет два направления лечения: устранение масс-эффекта опухоли и нормализация уровня СТГ и ИФР-1.

К сожалению, большинство случаев акромегалии диагностируют с опозданием как минимум на 5–10 лет, к этому моменту опухоли в основном уже достигают размера макроаденом (>10 мм), многие из которых, безусловно, очень инвазивны.

Современные методы лечения акромегалии включают: хирургическое вмешательство; облучение (традиционную дистанционную лучевую терапию и различные виды радиохирургии, такие как протоновый пучок, гамма-нож, кибернож и линейный ускоритель LINAC); аналоги соматостатина (АС), такие как октреотид, ланреотид и пасиреотид, каждый из которых доступен в пролонгированной форме, требующей инъекций один раз в месяц; агонист дофамина каберголин (Достинекс) и антагонист рецептора гормона роста пегвисомант (Сомаверт). В последнее время возродился интерес к применению пероральных эстрогенов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов [4]. Все методы имеют свои преимущества и недостатки.

Операция остается методом первой линии в большинстве случаев, консервативные виды терапии применяют только при наличии противопоказаний к анестезии или отказе от хирургического лечения. Операция позволяет быстро устранить масс-эффект опухоли, дает шанс на достижение гормональной ремиссии заболевания и имеет очень низкий риск осложнений и смертно-

сти. В долгосрочной перспективе это значительно более дешевый способ лечения акромегалии, чем остальные. В прошлом в основном применялся транскраниальный доступ к опухоли, но в дальнейшем он был вытеснен более широким применением трансфеноидальной аденомэктомии с применением микроскопа. Совсем недавно последний метод уступил место эндоскопическому трансфеноидальному доступу. Его преимущество перед микроскопическим – это расширение осмотра опухоли и отличный обзор параселлярного распространения, что позволяет радикально удалять опухоль из ранее недоступных участков, таких как внешняя сторона внутренних сонных артерий. Это требует расширения зоны резекции костей дна турецкого седла и прилежащих костей основания черепа с последующим закрытием отверстия листками слизистой оболочки, аутожиром пациента и тканевым клеем. Редко встречающиеся СТГ-продуцирующие микроаденомы гипофиза можно одинаково хорошо удалить любым доступом, но приблизительно в 80% случаев у пациентов с акромегалией встречаются макроаденомы, и для них значительно более эффективен эндоскопический доступ.

Успех хирургического лечения, который измеряется по достижению нормального уровня ИФР-1, определяют в основном два фактора:

- 1) размер и распространение опухоли;
- 2) профессиональный опыт хирурга.

Первый пункт прост и понятен: чем меньше размер и рост опухоли за пределы турецкого седла, тем выше вероятность ее полного удаления. Действительно, в стандартных исследованиях, проведенных нейрохирургами, высокоспециализированными в области хирургии гипофиза, частота ремиссии, определенная по нормализации уровня ИФР-1, составила 75–90% среди пациентов с микроаденомами, 40–73% у пациентов с минимально инвазивными или неинвазивными макроаденомами размером от 11 до 20 мм в диаметре и только 10–20% у пациентов с макроаденомами более 20 мм (то есть безусловно инвазивными) [5, 6].

Второй пункт все еще остается предметом споров, однако в недавнем заявлении

Международного сообщества по изучению гипофиза в качестве критерия профессионализма хирурга предложено рассматривать опыт как минимум 50 операций на гипофизе в год [7]. Исследование из Бирмингема показало, что уровни СТГ после операции стали значительно ниже, когда местные нейрохирурги договорились направлять все свои случаи акромегалии к одному хирургу [8]. Более того, работа I. Ciric и соавт. [9] показала, что частота хирургических осложнений среди специализирующихся на хирургии гипофиза нейрохирургов в 2–4 раза ниже. Таким образом, создание специализированных центров по лечению заболеваний гипофиза, в которых бы сосредотачивалось значительное количество пациентов и проводился бы большой объем операций на базе одного учреждения, кажется бесспорно выгодным как для пациентов, так и для общества в целом.

Тем не менее все еще заманчивой кажется альтернативная гипотеза о том, что, если бы нам каким-то образом удалось уменьшить размер опухолей, сделав их более доступными для хирургического удаления, мы бы смогли таким способом повысить эффективность операций.

В 1988 г. [10] мы опубликовали работу, в которой целенаправленно исследовали микроскопическое строение и степень уменьшения размера 10 инвазивных соматотропином, пролеченных октреотидом короткого действия. К нашему удивлению, 8 из 10 предварительно получавших лечение пациентов достигли в послеоперационном периоде снижения среднесуточного уровня СТГ плазмы менее 4,6 нг/мл и нормализации уровня ИФР-1, и только 5 из 16 предварительно не леченных пациентов с опухолями сходного размера, удаленных тем же нейрохирургом в течение предшествующих 5 лет, достигли СТГ <5 нг/мл ($p = 0,021$). Недостатки этого исследования очевидны: в нелеченой группе не проводилось исследования ИФР-1, наборы того времени для определения СТГ и ИФР-1 имели ограниченную чувствительность, размер и инвазивность опухолей оценивались с помощью менее точной компьютерной томографии, была систематическая ошибка из-за повышения с годами квалифи-

кации хирурга, пациенты не были рандомизированы. Тем не менее наша работа открыла путь для многих исследователей, которые пытались ответить на вопрос, может ли предоперационное уменьшение размера опухоли улучшить хирургический исход.

Итак, нам следует пересмотреть имеющиеся данные о пользе предоперационного уменьшения размера СТГ-продуцирующих макроаденом с целью улучшить результат хирургического лечения и, возможно, повысить частоту послеоперационной ремиссии. Поскольку эффект уменьшения размера опухоли медикаментозным путем в основном ограничивается применением АС, мы будем рассматривать только эту группу препаратов.

Влияние АС на уменьшение размера соматотропином

Способность октреотида короткого действия уменьшать размер соматотропином была продемонстрирована практически сразу после его применения в клинических испытаниях. Последующие исследования подтвердили это же действие у АС пролонгированного действия. В более поздних работах был принят единый современный критерий оценки значимого уменьшения размера опухоли – это сокращение объема опухоли, рассчитанного с помощью MPT, более чем на 20%.

В метаанализе, включившем 41 исследование, терапия октреотидом пролонгированного действия (Сандостатином ЛАР) уменьшила размер опухоли у 66% из 748 пациентов, в среднем аналоги соматостатина приводили к сокращению объема аденомы на 50,6% [11]. Хотя в отдельных случаях степень уменьшения размера опухоли могла быть очень значительной, 95%-ный доверительный интервал (ДИ), полученный в метаанализе, оказался очень узким – между 42,7 и 58,4%.

В проспективном 48-недельном исследовании PRIMARYS среди 90 пациентов (завершили 64) с макроаденомами и впервые выявленной акромегалией, никогда ранее не получавших лечение аналогами соматостатина, на фоне терапии Ланреотидом Аутожель 120 мг ежемесячно было достигнуто уменьшение размера опухоли более чем на 20%

у 54,1% пациентов через 3 мес и у 62,9% через 6 мес лечения (95% ДИ 52,0–72,9%) [12]. Никаких расчетов среднего значения степени уменьшения опухоли представлено не было. В другом похожем исследовании [13] 29 никогда не леченных пациентов с акромегалией получали Соматулин Аутожель 90 мг ежемесячно с титрацией дозы каждые 3 мес до 60 или 120 мг ежемесячно. У 21 из 27 чувствительных к терапии пациентов уменьшился объем опухоли более чем на 20% (диапазон 21–82%), а у оставшихся шести объем опухоли уменьшился менее чем на 20%. У 2 пациентов, которые явно были резистентными к терапии АС, поскольку уровни СТГ и ИФР-1 не изменились, опухоли значительно выросли. В целом медиана уменьшения опухоли составила 39%.

Пасиреотид – новый препарат из группы АС с широким профилем активности в отношении соматостатиновых рецепторов (CR). Он имеет примерно в 30, 11 и 158 раз более высокую способность, чем октреотид, связываться с CR1, CR3 и CR5 соответственно, но у него в 7 раз ниже сродство к CR2 [14, 15].

А. Colao и соавт. [16] провели прямое сравнительное исследование по доказательству более высокой эффективности у “наивных” в отношении АС пациентов с акромегалией, сравнивая пасиреотид и октреотид пролонгированного действия (Сигнифор ЛАР и Сандостатин ЛАР). Средний объем опухоли за 12 мес лечения уменьшился по сравнению с исходным на 40% в группе пациентов, получавших пасиреотид пролонгированного действия, и на 38% в группе пациентов, получавших октреотид пролонгированного действия ($p = 0,838$). Значительное ($\geq 20\%$) уменьшение размера опухоли было получено у 80,8 и 77,4% пациентов из групп Сигнифора ЛАР и Сандостатина ЛАР соответственно; у 1 пациента, получавшего Сандостатин ЛАР, наблюдалось увеличение размера опухоли $\geq 20\%$. Сходные цифры сокращения объема опухоли отмечались как в группе пациентов, перенесших хирургическое лечение, так и в группе первичных больных.

Таким образом, в целом все три доступных препарата группы АС обладают сравнимой эффективностью в отношении уменьшения размера соматотропином.

Скорость развития этого эффекта была впервые изучена нашей группой в 1988 г. [10] с применением октреотида короткого действия. Опухоль значительно уменьшалась в объеме через ~3 мес лечения, в то время как в последующем сокращение размера становилось минимальным. Это было полностью подтверждено J.S. Bevan и соавт. [17]. Тем не менее эти результаты нельзя распространять на АС пролонгированного действия, так как особенности их фармакокинетики требуют минимум 3–4 ежемесячных инъекций для полного проявления ингибирующего действия лекарства. Кроме того, стандартный режим инъекций (3 раза в сутки) октреотида короткого действия позволяет опухоли ускользать из-под подавляющего влияния препарата [18]. Сочетание этих различий, вероятно, объясняет продолжительный эффект препаратов АС пролонгированного действия на уменьшение опухоли, который может проявиться в полной мере и через 12 мес от начала терапии [16], а также их дополнительное свойство сокращать объем опухоли, уже уменьшенной предшествующей терапией лекарственными формами короткого действия [17].

Подводя итоги, все доступные в настоящее время АС могут уменьшать размер соматотропином, однако степень уменьшения может быть различной: у 20–30% опухолей объем не сокращается, у остальных пациентов наблюдается уменьшение размера ~40%, хотя отдельные случаи более значимого ответа иногда также встречаются. АС пролонгированного действия более эффективны, чем более ранние препараты короткого действия.

Недавно была исследована связь между чувствительностью соматотропином к АС и МРТ-характеристиками опухолей [19–21]. Все исследователи пришли к единому выводу: опухоли, гипоинтенсивные на Т2-взвешенных изображениях, значительно более чувствительны как к гормональным, так и морфологическим эффектам АС. Например, I. Potorac и соавт. [19] показали, что у пациентов с Т2-гипоинтенсивными опухолями на фоне лечения АС СТГ в случайно взятой в течение дня пробе в среднем снизился на 88% (по сравнению с 24% при изоинтен-

сивных и 33% при гиперинтенсивных аденомах), ИФР-1 упал на 59% (по сравнению с 20% при изоинтенсивных и 33% при гиперинтенсивных опухолях) и процент сокращения объема опухоли составил 38% (по сравнению с 8% при изоинтенсивных и 3% при гиперинтенсивных аденомах). Т2-взвешенный сигнал отрицательно коррелирует со степенью гранулированности аденомы гипофиза: Т2-гиперинтенсивные опухоли чаще имеют редко-гранулированную структуру [21], что, со своей стороны, как известно, определяет низкую чувствительность к соматостатину [22, 23]. Таким образом, благодаря этим данным можно предположить, что, избирательно включая пациентов с Т2-гипоинтенсивными аденомами в исследование для предоперационного уменьшения объема опухоли (тем самым отсеив резистентных к лечению пациентов), можно повысить частоту сокращения размера опухоли. Тем не менее более тщательное прочтение работы I. Potorac и соавт. [19] не подтверждает эту гипотезу. Среди 84 Т2-гипоинтенсивных опухолей у 82% было достигнуто уменьшение размера опухоли >20%, но в общей группе из 120 опухолей такой же эффект был получен у 63% пациентов, разница небольшая. Это произошло в связи с относительно небольшим (30%) вкладом Т2-изо- и гиперинтенсивных опухолей в общую выборку и лишь 82%-ной частотой значимого уменьшения размера опухоли среди предположительно чувствительных Т2-гипоинтенсивных аденом. Авторы не ставили задачи выяснить, влияет ли предварительный отбор потенциально чувствительных к АС пациентов на частоту сокращения объема опухоли и улучшение результатов хирургического лечения, этот вопрос будет обсуждаться нами отдельно.

Влияние АС на клеточные процессы в соматотропиномах

Обобщив основные эффекты АС на секреторную активность и объем соматотропином, возникает следующий вопрос: какие морфологические изменения в опухоли лежат в основе этих процессов?

Чтобы это понять, мы [10] изучили 10 соматотропином, предварительно пролеченных октреотидом короткого действия в те-

чение 3–30 нед до операции, последняя инъекция вводилась утром накануне хирургического вмешательства. Уровни СТГ в плазме снизились у 9 пациентов с 8,5–40,9 до <1–4,9 нг/мл (что считалось нормой для используемых в то время наборов радиоиммунного анализа) и с 66,7 до 27,3 нг/мл у оставшегося 1 пациента. Уровень ИФР-1 в плазме также стал нормальным или почти нормальным у тех же пациентов (с 358–752 до 14–179 нг/мл при норме <178 нг/мл). У единственного пациента с неполным подавлением СТГ уровень ИФР-1 снизился с 740 до 630 нг/мл. Таким образом, в нашей группе наблюдался более высокий, чем обычно, процент гормональной ремиссии, с учетом, что производство лабораторных наборов только зарождалось.

С помощью стандартной микроскопии мы показали, что во всех пролеченных аденомах имелся периваскулярный и интерстициальный фиброз и интенсивное иммуногистохимическое окрашивание на гормон роста. При электронной микроскопии мы продемонстрировали, что все исследованные опухоли были плотно-гранулированными, в двух из них выявлялись так называемые фиброзные тельца – патогномичный признак редко-гранулированных опухолей. Это означает, что эти два образца превратились из редко-гранулированных аденом в плотно-гранулированные. Морфометрические исследования выявили одновременное сокращение общей площади клетки, цитоплазмы и ядра на 30–40% каждой. В целом эти находки согласуются с антипролиферативным действием октреотида, которое связано с подавлением секреции, но не синтеза СТГ.

Впоследствии группа под руководством К. Kovacs [24] использовала материалы мультицентрового исследования и изучила 86 опухолей пациентов с акромегалией (43 предварительно пролеченных и 43 “наивных”). В соответствии со строгими условиями протокола индивидуальная титрация дозы октреотида была невозможна, и только около половины пациентов, получавших лечение октреотидом, достигли нормального уровня СТГ и ИФР-1. Однако были получены очень сходные с нашим более ранним исследованием результаты: более низкие морфоме-

трические показатели клетки, интенсивное окрашивание на СТГ, увеличение степени гранулированности и фиброза в группе, получавшей лечение октреотидом.

В целом оба исследования показали сходные результаты, полностью согласующиеся с известными эффектами соматостатина на пролиферацию соматотрофов, секрецию и синтез СТГ.

Теперь мы готовы рассмотреть результаты нескольких исследований, задуманных, чтобы ответить на вопрос, поставленный в начале обсуждения.

Правда ли, что предоперационное уменьшение размеров СТГ-продуцирующих макроаденом гипофиза повышает эффективность их хирургического лечения?

Множество работ по хирургическому лечению акромегалии показали, что успех операции зависит в основном от размера опухоли и ее инвазивности. Чем меньше опухоль, тем выше вероятность ее полного удаления опытным хирургом. Также была выдвинута гипотеза, что даже менее опытные нейрохирурги общего профиля смогут успешно удалять макроаденомы гипофиза, если их уменьшить с помощью АС. Это позволило бы избавиться от необходимости направлять пациента в отдаленные специализированные центры, что значительно повысило бы эффективность системы здравоохранения.

С 1988 г. было проведено несколько исследований, посвященных этой теме. Большая часть из них были неконтролируемыми и ретроспективными (за исключением работы R.A. Kristof и соавт. [26]), в них применялись ранние и недостаточно чувствительные и специфичные наборы для определения СТГ и ИФР-1, таким образом внося значительные искажения при интерпретации результатов. Также важно отметить, что сроки оценки ремиссии не были одинаковыми и четко установленными в большинстве работ (табл. 1).

Таким образом, в ретроспективных нерандомизированных исследованиях не было найдено различий в частоте послеоперационной ремиссии между пациентами, полу-

Таблица 1. Ретроспективные и нерандомизированные исследования

Авторы [ссылка]	Ремиссия у предварительно пролеченных/всего (%)	Ремиссия у нелеченых/всего (%)	p
Barkan A.L. et al. [10]	8/10 (80%)	5/16 (31%)	0,02
Lv L. et al. [25]	17/38 (45%)	28/62 (45%)	NS*
Kristof R.A. et al. [26]	6/17 (35%)	9/19 (47%)	NS
Biermasz N.R. et al. [27]	10/29 (34%)	15/34 (44%)	NS
Losa M. et al. [28]	81/143 (57%)	91/143 (64%)	NS
Abe T. et al. [29]	62/90 (69%)	44/101 (44%)	NS
Stevenaert A., Beckers A. [30]	46/64 (72%)	63/108 (58%)	NS
Plockinger U., Quabbe H.J. [31]	18/24 (75%)	18/24 (75%)	NS
Colao A. et al. [32]	12/22 (54%)	11/37 (30%)	<0,05
Petersenn S. et al. [33]	63/93 (68%)	372/559 (67%)	NS
Всего	323/530 (61%)	656/1103 (59 %)	NS

* NS – не значимо.

Таблица 2. Проспективные рандомизированные исследования с применением строгих критериев ремиссии у пациентов с макроаденомами

Авторы [ссылка]	Ремиссия у предварительно пролеченных/всего (%)	Ремиссия у нелеченых/всего(%)	p (3 мес)
Mao Z.G. et al. [35]	24/49 (49%)	9/49 (18%)	0,001
Li Z.Q. et al. [36]	11/24 (46%)	5/25 (20%)	<0,05
Shen M. et al. [37]	6/19 (32%)	1/20 (5%)	<0,05
Carlsen S.M. et al. [38]	13/26 (50%)	4/25 (16%)	0,017

чавшими АС в предоперационном периоде, и нелечеными пациентами. Только две работы показали статистически значимое улучшение результатов хирургического лечения [10, 32], однако в контрольной (не леченой АС) группе частота послеоперационной ремиссии была значительно ниже, чем во всех остальных исследованиях. А. Stevenaert, А. Beckers [30] не выявили различий между пациентами, получавшими лечение АС, и нелеченой группой в целом, однако отметили более высокую частоту ремиссии среди пролеченных АС пациентов с эндоселлярными аденомами, включая микроаденомы, – находка, которую сложно объяснить.

Однако следует указать на ограничения всех этих исследований: многие из них выполнялись с применением простейших наборов для анализа СТГ и несовершенных методов измерения ИФР-1, некоторые использовали анамнестический контроль, что может приводить к систематическим ошибкам, связанным, например, с повышением со временем профессионализма хирургов.

Большой объем наблюдений, вероятно, компенсирует все эти недостатки, однако выдвинутую гипотезу следовало бы проверить в исследованиях с более строгим дизайном.

Недавно было опубликовано четыре таких проспективных исследования. Во всех для работы брали современные наборы СТГ и ИФР-1, применяли строгие критерии ремиссии, разработанные в Кортина-д'Ампеццо [34], использовали препараты октреотида и ланреотида пролонгированного действия в течение минимум 3 мес до операции и включали пациентов только с макроаденомами (5 пролеченных микроаденом и 5 микроаденом из контрольной группы в исследовании S.M. Carlsen и соавт. [38] были исключены из окончательного анализа). Гормональные показатели оценивали через 3 мес после оперативного вмешательства, этот интервал времени считали достаточным отмывочным периодом для эффектов, вызванных АС (табл. 2).

Казалось бы, эти четыре исследования, проведенные буквально друг за другом,

опровергнут отрицательные выводы о роли предоперационной терапии СТГ-продуцирующих макроаденом, полученные в более ранних неконтролируемых протоколах. Действительно, впечатляющее улучшение гормональных показателей давало веские основания предполагать, что уменьшение размера опухоли перед операцией тем более должно приводить к значительному улучшению исходов хирургического лечения.

Однако после более тщательного анализа полученных результатов появились некоторые тревожные сомнения в истинности этого утверждения. Во-первых, во всех контрольных (нелеченых) группах частота послеоперационной ремиссии была необычайно низкой по сравнению с данными, регулярно получаемыми из специализированных центров, занимающихся патологией гипофиза (см. табл. 1). Авторы другого исследования из Китая [25] показали, что уровень ремиссии после операции у нелеченых пациентов был таким же, как и у получавших предоперационную терапию пациентов из других трех работ, опубликованных группами авторов из Китая. В то время как все три исследования из Китая были проведены на базе одного лечебного учреждения, пациентов из норвежской когорты [38] оперировали местные нейрохирурги общего профиля. Важно отметить, что, хотя в исследовании M. Shen и соавт. [37] в группе пациентов, получавших лечение АС до операции, была выявлена более высокая частота гормональной ремиссии через 3 и 6 мес наблюдения, эти различия исчезли через 12 мес ($p = 0,13$).

В 2014 г. S.L. Fougner и соавт. [39] опубликовали результаты отдаленного наблюдения пациентов из исследования S.M. Carlsen и соавт. [38]. В первоначальном исследовании при оценке результатов через 3 мес после операции были выявлены явные преимущества предоперационной терапии Сандостатином ЛАР в достижении хирургического излечения (50 против 16% в нелеченой группе). Однако между этим моментом и годом наблюдения 8 якобы вылеченным пациентам из предварительно пролеченной группы потребовалась дополнительная терапия (все 8 пациентов получали консервативную терапию по поводу акромегалии, один из

них также был облучен, и одному проведена повторная операция). Если мы исключим эти 8 очевидно невылеченных пациентов из списка предположительно “вылеченных”, в группе получавших лечение АС останется 5 “вылеченных” и 21 невылеченный пациент и процент излечения упадет до 19% по сравнению с 16% в нелеченой группе (отличие незначимо). Это исследование также дает ответ на вопрос, позволит ли предоперационное уменьшение размера опухоли нейрохирургу общего профиля радикально удалить аденому. Близкий процент ремиссии при окончательном анализе у пациентов в пролеченной и нелеченой группах решительно свидетельствует против этого.

Таким образом, как минимум в двух из четырех перечисленных выше исследований кажущиеся преимущества терапии АС оказались медикаментозным артефактом, при котором октреотид пролонгированного действия продолжал оказывать свой супрессивный эффект на секрецию СТГ все еще остающейся опухолью 3 мес спустя после последней инъекции. Результаты отдаленного наблюдения пациентов, включенных в исследование Z.G. Мао и соавт. [35] и Z.Q. Li и соавт. [36], к сожалению, пока не доступны.

Может ли лечение АС прицельно чувствительных к октреотиду опухолей улучшить исход хирургического лечения?

Соматотропиномы гетерогенны в морфологическом и функциональном плане: плотно-гранулированные аденомы лучше отвечают на лечение АС, чем редко-гранулированные. Как обсуждалось ранее, с помощью Т2-взвешенных МРТ-изображений можно отличить чувствительные к АС плотно-гранулированные Т2-гипоинтенсивные опухоли от менее чувствительных редко-гранулированных Т2-гиперинтенсивных аденом. Таким образом, существует теоретическая вероятность, что при отборе только плотно-гранулированных Т2-гипоинтенсивных опухолей для предоперационной терапии АС могут проявиться основные различия в частоте послеоперационной ремиссии, поскольку нечувствительные опухоли не будут включены в общий аналитический пул. S.C. Dogansen

и соавт. [40] недавно опубликовали исследование, посвященное этому вопросу. Они обобщили данные по влиянию АС на частоту послеоперационной ремиссии у 78 пациентов с акромегалией и различным сигналом на Т2-взвешенных изображениях аденом гипофиза. 22 из 42 пациентов с Т2-гипоинтенсивными опухолями достигли гормональной ремиссии (52%) в отличие от 4 из 15 (27%) Т2-изоинтенсивных опухолей и 9 из 21 (42%) Т2-гиперинтенсивных опухолей (отличие незначимо). Когда все пациенты были проанализированы в одной группе, оказалось, что 35 из всех 78 пациентов (45%) достигли ремиссии, что не отличалось от результатов, полученных исключительно для Т2-гипоинтенсивных опухолей. И все это несмотря на более значимое уменьшение в размерах Т2-гипоинтенсивных опухолей по сравнению с гиперинтенсивными ($66 \pm 33\%$ – гипоинтенсивные, $64 \pm 36\%$ – изоинтенсивные, $23 \pm 17\%$ – гиперинтенсивные; $p = 0,029$). Эти отрицательные результаты были дополнительно подкреплены тем фактом, что Т2-гипоинтенсивные опухоли были изначально гораздо меньше, чем гиперинтенсивные (14 ± 8 мм – гипоинтенсивные, 17 ± 7 мм – изоинтенсивные, 24 ± 14 мм – гиперинтенсивные; $p = 0,007$) и реже распространялись в кавернозные синусы (8% – гипоинтенсивные, 11% – изоинтенсивные, 30% – гиперинтенсивные; $p = 0,05$), то есть имели более выигрышные характеристики для хирургического удаления. Несмотря на множество недостатков этого исследования (ретроспективный дизайн, неполный объем данных, неопределенный срок оценки биохимической ремиссии и т.д.), его результаты заставляют усомниться в утверждении, что высокая чувствительность к АС может обеспечить лучшие результаты хирургического лечения.

Выводы

Таким образом, в настоящее время у нас все еще нет никаких доказательств, что предоперационная подготовка АС улучшает исход хирургического лечения у пациентов с СТГ-продуцирующими макроаденомами. Скорее наоборот, все доказательства склоняются к обратному выводу.

Существует несколько комментариев и консенсусных заявлений, посвященных этой теме.

F. Pita-Gutierrez и соавт. [41] выступают за использование АС в центрах с плохими результатами хирургического лечения до оперативного вмешательства (по иронии, вероятно, выполняемого теми же неопытными хирургами). Основываясь на своем анализе данных четырех рандомизированных исследований, но не принимая во внимание отдаленные результаты, полученные M. Shen и соавт. [37], и не имея еще возможности узнать результаты исследования S.L. Fougner и соавт. [39], J.J. Jacob и J.S. Bevan [42] присоединяются к своим испанским коллегам в поддержке такой тактики. Консенсусное заключение Польского эндокринологического общества [43] также поддерживает предоперационное лечение АС, хотя и по другим причинам: "...улучшение биохимических показателей, снижение риска осложнений заболевания, снижение операционного риска, подавление роста опухоли". D. Ferone и соавт. [44] присоединяются к этой позиции, осторожно обходя вопрос отсутствия каких-либо преимуществ при хирургическом лечении и подчеркивая "...более широкие достижения в клиническом улучшении пациентов и, возможно, также снижение общих затрат на заболевание при использовании мультидисциплинарного подхода в лечении". Предлагаемые последними двумя группами авторов довольно расплывчатые конечные точки никогда не были признаны как играющие какую-либо значительную роль в благополучных исходах оперативного вмешательства, и в связи с очевидным отсутствием их преимуществ для хирургического лечения [39] маловероятна их какая-либо значимость. M. Losa (который опубликовал более раннюю работу [28], выступающую категорически против предоперационной терапии) и J. Bollerslev (соавтор исследования S.M. Carlsen [38]) считают необходимым еще одно контролируемое исследование, на этот раз с применением пасиреотида [45], и надеются, что оно окончательно покажет преимущества предоперационной терапии АС, хотя этот препарат и не отличается от октреотида по своему влиянию на уменьше-

ние размера опухоли. Наконец, М. Fleseriu и соавт. [46], авторы консенсусного заключения Американской ассоциации клинических эндокринологов, отмечают: "...недостаточно данных для поддержания широкого применения АС до операции с целью улучшения послеоперационного гормонального контроля", но и не возражают против такой терапии у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией или анестезиологическим риском для снижения интраоперационных осложнений. Хотя это очень редкая ситуация, это бесспорно разумно, как и применение ингибиторов стероидогенеза или мифепристона у пациентов с тяжелым гиперкортицизмом, но это не имеет никакого отношения к результатам хирургического лечения.

Таким образом, предоперационное уменьшение в размерах макроаденом гипофиза с помощью АС в надежде улучшить исход хирургического лечения не может быть рекомендовано. Как это часто случается в науке, красивая гипотеза была убита уродливыми фактами.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи проведены на личные средства автора.

Конфликт интересов: автор – получатель гранта исследований, инициированных исследователями, от Новартис; консультант и исследователь клинических испытаний Новартис, Ипсен и Пфайзер.

Выражение признательности: автор благодарен Рут Баркан за редакторскую помощь и Елене Пржиялковской за перевод на русский язык.

Список литературы (References)

1. Surya S, Horowitz JF, Goldenberg N, et al. The pattern of growth hormone delivery to peripheral tissues determines insulin-like growth factor-1 and lipolytic responses in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2828-2834. doi: 10.1210/jc.2009-0638.
2. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2486-2491. doi: 10.1210/jc.2009-2634.
3. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537-3542. doi: 10.1210/jcem.87.8.8658.
4. Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD. Estrogens and selective estrogen receptor modulators in acromegaly. *Endocrine.* 2016;54(2):306-314. doi: 10.1007/s12020-016-1118-z.
5. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery.* 2001;48(6):1239-1243. doi: 10.1097/0006123-200106000-00008.
6. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):379-387. doi: 10.1530/eje.1.01863.
7. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489-498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2.
8. Gittos NJL. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM.* 1999;92(12):741-745. doi: 10.1093/qjmed/92.12.741.
9. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* 1997;40(2):225-237. doi: 10.1097/0006123-199702000-00001.
10. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, et al. Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(5):1040-1048. doi: 10.1210/jcem-67-5-1040.
11. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411.
12. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, 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):1282-1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.
13. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1040-1050. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
14. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:47-50. doi: 10.1159/000080741.
15. Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.mce.2007.09.006.
16. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study.

- J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-799. doi: 10.1210/jc.2013-2480.
17. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10):4554-4563. doi: 10.1210/jc.2001-012012.
 18. Barkan AL, Kelch RP, Hopwood NJ, Beitins IZ. Treatment of acromegaly with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(1):16-23. doi: 10.1210/jcem-66-1-16.
 19. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(11): 871-881. doi: 10.1530/ERC-16-0356.
 20. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4973-4978. doi: 10.1210/jc.2010-0573.
 21. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, et al. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):333-343. doi: 10.1007/s12020-015-0766-8.
 22. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):96-102. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x.
 23. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, et al. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary.* 2013;16(4):490-498. doi: 10.1007/s11102-012-0445-1.
 24. Ezzat S, Horvath E, Harris AG, Kovacs K. Morphological effects of octreotide on growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):113-118. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027215.
 25. Lv L, Hu Y, Zhou P, et al. Presurgical treatment with somatostatin analogues in growth hormone-secreting pituitary adenomas: A long-term single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;167:24-30. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.006.
 26. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmüller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(4):399-405. doi: 10.1007/s007010050316.
 27. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3551-3555. doi: 10.1210/jcem.84.10.6027.
 28. Losa M, Mortini P, Urbaz L, et al. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006;104(6):899-906. doi: 10.3171/jns.2006.104.6.899.
 29. Abe T, Ludecke D. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(2):137-145. doi: 10.1530/eje.0.1450137.
 30. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octreotide: Treatment in acromegaly. *Metabolism.* 1996;45:72-74. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90088-8.
 31. Plockinger U, Quabbe HJ. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(5):485-493. doi: 10.1007/s00701-005-0511-9.
 32. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, et al. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3308-3314. doi: 10.1210/jcem.82.10.4283.
 33. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, et al. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(5):525-532. doi: 10.1530/EJE-08-0498.
 34. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526-529. doi: 10.1210/jcem.85.2.6363.
 35. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4): 661-666. doi: 10.1530/EJE-09-0908.
 36. Li ZQ, Quan Z, Tian HL, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res.* 2012;40(2):517-524. doi: 10.1177/147323001204000213.
 37. Shen M, Shou X, Wang Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57(12):1035-1044. doi: 10.1507/endocrj.K10E-203.
 38. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2984-2990. doi: 10.1210/jc.2008-0315.
 39. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):229-235. doi: 10.1530/EJE-14-0249.
 40. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018. doi: 10.1007/s11102-018-0877-3.

41. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61523. doi: 10.1371/journal.pone.0061523.
42. Jacob JJ, Bevan JS. Should all patients with acromegaly receive somatostatin analogue therapy before surgery and, if so, for how long? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):812-817. doi: 10.1111/cen.12553.
43. Bolanowski M, Bar-Andziak E, Kos-Kudla B, et al. Consensus statement of the Polish Society for Endocrinology: presurgical somatostatin analogs therapy in acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(1):59-62.
44. Ferone D, Gatto F, Minuto F. Pre-surgical treatment with somatostatin analogues in patients with acromegaly: the case for. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6):613-615. doi: 10.1007/BF03345797.
45. Losa M, Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(3):451-457. doi: 10.1007/s12020-015-0853-x.
46. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Management of acromegaly patients: What is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015;21(6):668-673. doi: 10.4158/EP14575.DSCR.

Информация об авторе (Authors info)

Баркан Ариэль, д.м.н., профессор медицины и нейрохирургии, со-директор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Ariel Barkan, MD, Professor of Medicine and Neurosurgery, Co-Director, Pituitary and Neuroendocrine Center, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, Department of Neurosurgery, University of Michigan); адрес: Division of MEND 24 Frank Lloyd Wright Drive G-1500 Ann Arbor, MI 48106 USA; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5453-0248>; e-mail: abarkan@umich.edu

Как цитировать

Баркан А. Влияние предоперационной терапии аналогами соматостатина на исход хирургического лечения СТГ-продуцирующих макроаденом гипофиза: критический анализ. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №1. – С. 7-18. doi: 10.14341/serg9642

To cite this article

Barkan A. Preoperative treatment of growth hormone (GH) producing macroadenomas with somatostatin receptor ligands (SRLs) to improve surgical outcome: a critical analysis. *Endocrine Surgery*. 2018;12(1):7-18. doi: 10.14341/serg9642

Рукопись получена: 16.02.2018.

Рукопись одобрена: 20.02.2018.

Received: 16.02.2018.

Accepted: 20.02.2018.