

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ (НЭО) ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## I. ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**I.1. Диагноз устанавливается** на основании гистологического исследования, материал для которого получен при гастроскопии, фиброколоноскопии, трепан-биопсии любых доступных очагов поражения, либо операционной биопсии.

Обязательным является иммуногистохимическое исследование с исследованием экспрессии общих маркеров нейроэндокринной (синаптофизин, хромогранин А) и экзокринной дифференцировки (протоковый маркер цитокератин 19, эпителиально-мембранный антиген, муцины). Для продуцирующих опухолей определяются специфические маркеры: гастрин, инсулин, глюкагон, кальцитонин и др., а также эктопические гормоны (АКТГ, гормон роста, нейротензин и др.). В ряде случаев возможно определение экспрессии соматостатина.

Степень злокачественности НЭО базируется на определении в опухоли индексов митотической и пролиферативной активности.

**I.2. Обследование** включает в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови с исследованием уровня хромогранина А, серотонина, нейронспецифической енолазы, кальцитонина. Оптимально определение уровня 5-ГИУК мочи. Инструментальные методы включают в себя фиброколоноскопию, УЗИ (оптимально КТ) органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию (оптимально КТ) органов грудной клетки.

**I.3. Стадирование** производится на основании TNM классификации (7 изд. 2010).

## 2. ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Основным методом лечения локализованных опухолей является операция. Адьювантная терапия не проводится.

### 3. РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально для гормонопродуцирующих опухолей, и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией.

Другие циторедуктивные методы: радиочастотная абляция, эмболизация и химиоэмболизация метастазов печени. При этом у большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

**Лекарственная терапия** (химиотерапия, таргетная терапия) является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы и низкокодиференцированных НЭО других локализаций (частота ответов 30-50%).

Биотерапия аналогами соматостатина и  $\alpha$ -интерферонами эффективна в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных гиперпродукцией и секрецией гормонов (карциноидный синдром, синдром гипогликемии, синдром Золлингера-Эллисона и др.) обладает доказанной эффективностью у 60% пациентов. Комбинация аналогов соматостатина и  $\alpha$ -интерферонов показала эффективность у пациентов, резистентных к другим препаратам.

Алгоритм выбора лечения зависит от типа опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS). В настоящее время ENETS предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы – G1, G2, G3.

**Таблица 1. Классификация ENETS для НЭО ЖКТ.**

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Ki-67 (%)
NET G1	<2	≤2
NET G2	2-20	3-20
NET G3	>20	>20

\* ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении = 2мм<sup>2</sup>, не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

**Таблица 2. Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.**

<b>WHO 2000</b>	<b>WHO 2010</b>
Высокодифференцированные эндокринные опухоли (WDET).	Нейроэндокринные опухоли (NET)
Высокодифференцированные эндокринные карциномы (WDEC).	Grade 1
Низкодифференцированные эндокринные карциномы (мелко/крупноклеточные карциномы) (PDEC).	Grade 2
	Нейроэндокринные карциномы (NEC)
	Grade 3
Смешанные экзо-эндокринные карциномы (MEEC).	Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC).
Опухолоподобные образования (TLL)	Гиперпластические и предопухолевые процессы

Соответственно в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (NET), а в группу G3 – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC).

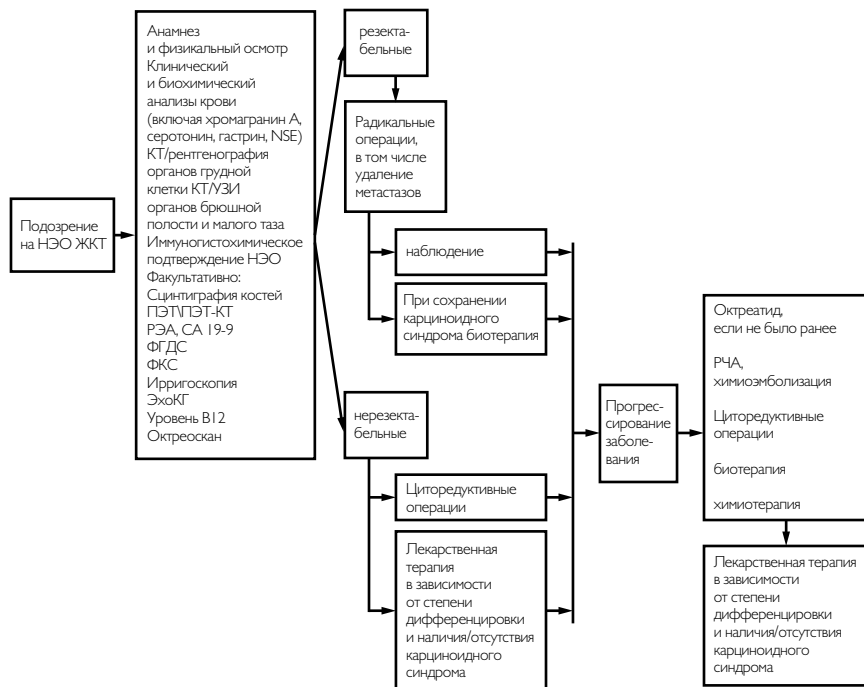
**Таблица 3. Режимы лекарственной терапии.**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Октреотид	Октреотид	150-300 мкг	п/к	еже-дневно	длительно	до прогрессирования
октреотид-ЛПАР	октреотид-ЛПАР	20-30 мг	в/м	1	28	до прогрессирования
$\alpha$ -интерфероны	$\alpha$ -интерфероны	3 млн. МЕ	подкожно	3 раза в неделю	длительно	до прогрессирования
EP	Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 60 мин	1-3	21	6
	Цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 90 мин	1	21	6
EC	Карбоплатин	AUC 5	в/в, 60 мин	1	21	6
	Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 60 мин	1-3	21	6
TX	Темозоломид	150 мг/м <sup>2</sup>	внутри	1-5	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	внутри	1-14	21	6
	± Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	6
DF	Доксорубин	50 мг/м <sup>2</sup>	в/в 30 мин	1	21	6
	5-фторурацил	300 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 24 часа	1-4	21	6
XELOX	Элоксатин	120 мг/м <sup>2</sup>	в/в, 180 мин	1	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	внутри	1-14	21	6
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	внутри	еже-дневно	длительно	до прогрессирования
Сунитиниб	Сунитиниб	50 мг	внутри	1-28	42	до прогрессирования
Бевацизумаб	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования

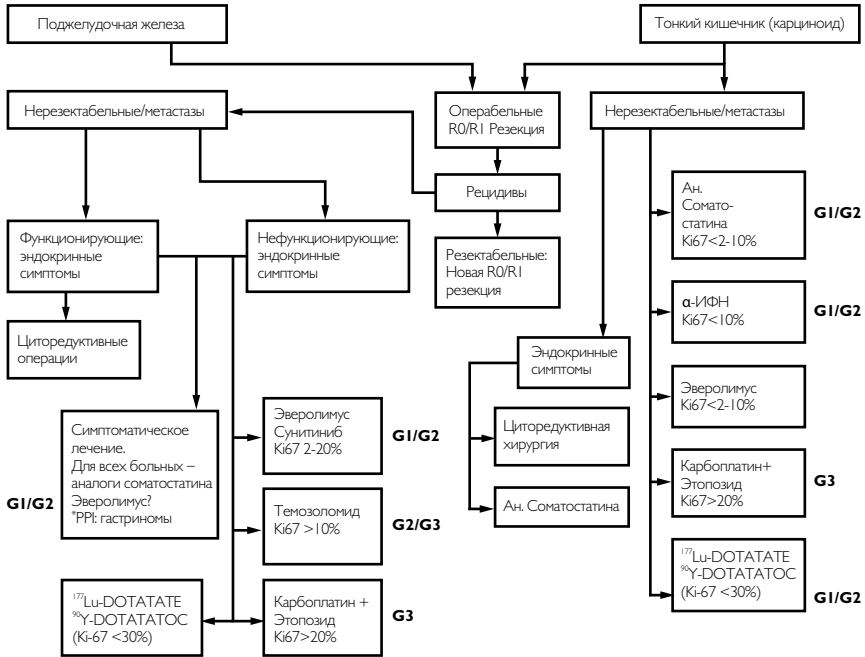
За рубежом также используется стрептозотозин в комбинации с 5-фторурацилом или доксорубицином. В России не зарегистрирован.

## 5. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

### 5.1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЭО ЖКТ



### 5.2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЭО ЖКТ И ПЖ. ESMO 2012 (МОДИФИКАЦИЯ)



\* Протонной помпы ингибиторы  
 За рубежом при НЭО поджелудочной железы G2 (Ki67 5-20%) используется стрептозотин + 5ФУ/доксорубин