

---

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Коллектив авторов:** Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Жабина А. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А., Одинцова А. С., Чубенко В. А.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-325-332

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, карциноидный синдром, синдром Эллисона, биотерапия, химиотерапия, альфа-интерферон, таргетная терапия.

## 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 рецепторов соматостатина.

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

### I.2. Обследование

- Сбор анамнеза;
- физикальный осмотр;

---

**Цитирование:** Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Жабина А.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В. и соавт. Практические РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 325–332

- клинический и биохимический анализы крови;
- желательное исследование уровня хромогранина А, серотонина в сыворотке крови, нейронспецифической енолазы;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- эндоскопическая ультрасонография (по показаниям);
- фиброколоноскопия (по показаниям);
- капсульная эндоскопия (по показаниям);
- УЗИ (КТ или МРТ) органов брюшной полости и малого таза;
- рентгенография (КТ) органов грудной клетки;
- КТ/МРТ головного мозга по показаниям.

Факультативно:

- скintiграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом (октреоскан);
- ПЭТ (при G3).

Оптимально определение уровня 5-ГИУК мочи.

Другие маркеры (в зависимости от клинических симптомов):

- 5-ГИУК (карциноидный синдром);
- гастрин (синдром Золлингера-Эллисона);
- инсулин/проинсулин (гипогликемический синдром) и т.д.

В отдельных случаях могут понадобиться стимулирующие тесты (тест с голоданием для диагностики инсулиномы; секретинный тест для диагностики гастриномы и т.д.).

### 1.3 Стадирование

Производится на основании классификации TNM (7-е издание, 2010 г.).

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

Основным методом лечения локализованных опухолей является операция. Роль адьювантной терапии пока не определена. Адьювантная химиотерапия считается оправданной при G3 опухоли. При редко встречающихся опухолях (випома, соматостатинома, кальцитониннома и др.) подходы к лекарственному лечению осуществляются так же, как при НЭО ЖКТ.

## 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 удастся достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях (молодые пациенты без подтвержденного распространения опухолевого процесса и резекцией первичной опухоли) и проводится в специализированных центрах.

**Лекарственная терапия** (химиотерапия, таргетная терапия) является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы и низкодифференцированных 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 три 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
NEC G3	> 20	> 20

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

**Таблица 2. Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, 2010 г.**

WHO 2010
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NET) – Grade 1 – Grade 2
Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) – мелко- и крупноклеточный рак – Grade 3
Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC)
Гиперпластические и предопухолевые процессы

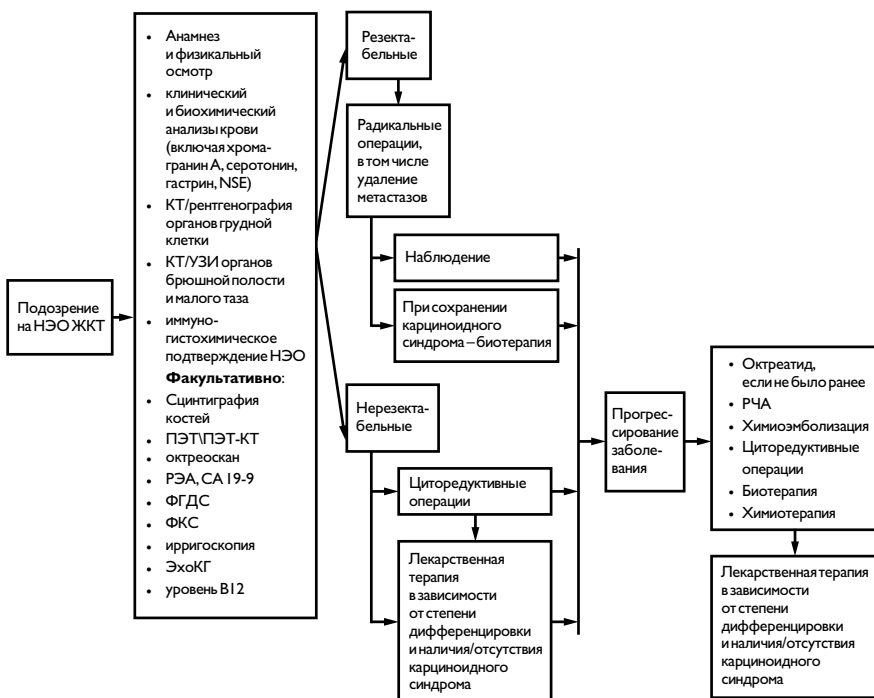
Таблица 3. Режимы лекарственной терапии.

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Октреотид	Октреотид	150–300 мкг в сутки	П/к	Ежедневно	Длительно	2 недели, далее переход на депо формы
Октреотид-ЛАР	Октреотид-ЛАР	20–30 мг	В/м	1-й	28	До прогрессирования
Ланреотид	Ланреотид	120 мг	П/к	1-й	28	До прогрессирования
$\alpha$ -интерфероны	$\alpha$ -интерфероны	3 млн МЕ	П/к	3 раза в неделю	Длительно	До прогрессирования
EP	Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 60 мин	1-й–3-й	21	6
	Цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 90 мин	1-й	21	6
ЕС	Карбоплатин	AUC 5	В/в, 60 мин	1-й	21	6
	Этопозид	120 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 60 мин	1-й–3-й	21	6
ТХ	Темозоломид	150 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь	10-й–14-й	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь	1-й–14-й	21	6
DF	Доксорубин	50 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 30 мин	1-й	21	6
	5-фторурацил	300 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 24 часа	1-й–4-й	21	6
XELOX	Оксалиплатин	120 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 180 мин	1-й	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь	1-й–14-й	21	6
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	Внутрь	Ежедневно	Длительно	До прогрессирования
Сунитиниб*	Сунитиниб	37,5 мг	Внутрь	Ежедневно	Длительно	До прогрессирования

\*Сунитиниб зарегистрирован для лечения только НЭО поджелудочной железы.

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

### 5.1. Алгоритм диагностики и лечения больных НЭО ЖКТ



#### Оценка эффективности лечения и наблюдения

КТ и МРТ признаны стандартом оценки эффективности лечения.

Хромогранин А является важным маркером, позволяющим контролировать динамику процесса.

При лекарственном лечении больные должны наблюдаться каждые 1,5–3 месяца для оценки эффекта проводимого лечения.

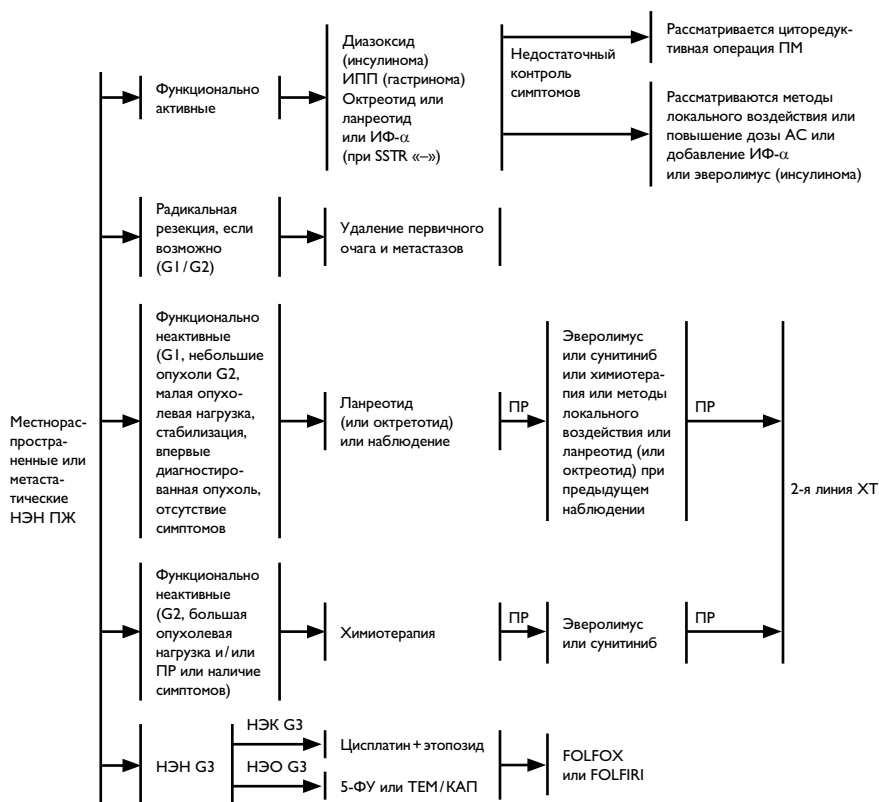
После радикальных хирургических вмешательств наблюдение каждые 3–6 месяцев при G1–G2, каждые 2–3 месяца при G3.

Биохимические исследования каждые 3 месяца, методы визуализации – каждые 6 месяцев.

Несмотря на то, что особенности рецидивирования разных подтипов опухолей, выделенных согласно последней классификации ВОЗ, не изучались, считается, что вероятность рецидива НЭО G2 высока (ВОЗ, 2010 г.).

Современные методы визуализации включают в себя УЗИ, эндоскопию, ЭУЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию с октреотидом (октреоскан), в некоторых центрах – ПЭТ с различными мечеными препаратами. Типичная схема наблюдения должна включать ежегодный повтор УЗИ и МРТ/КТ в сочетании с определением биохимических маркеров. За пациентами с НЭО поджелудочной железы должно проводиться строгое наблюдение, так как вероятность рецидива велика даже после радикального удаления опухоли. Обследование таких больных необходимо каждые 6 месяцев.

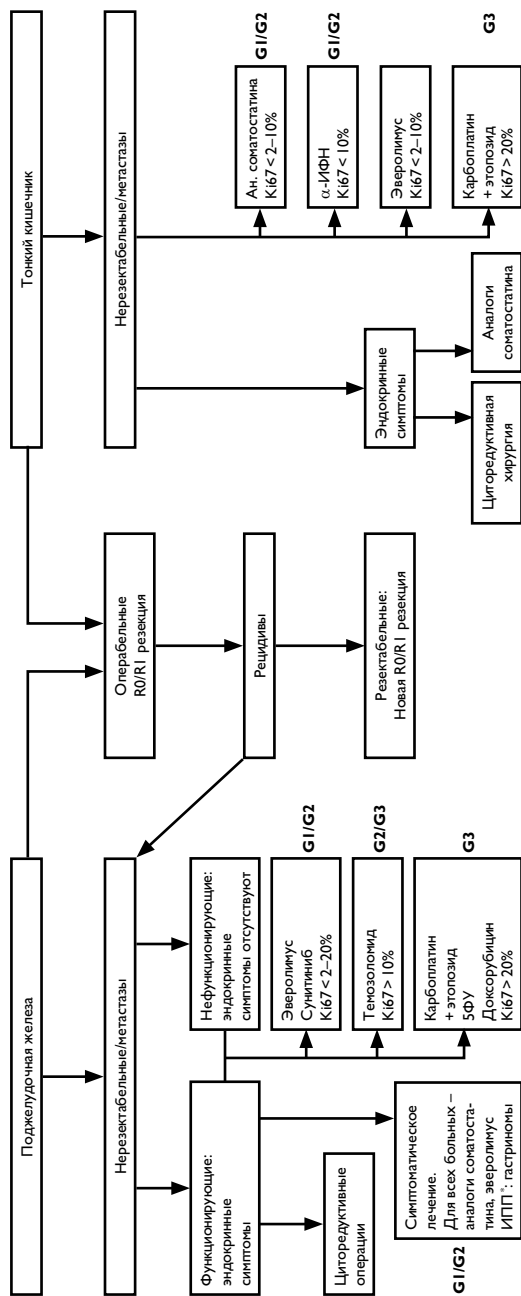
### Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ПЖ



**Терапевтический алгоритм применения методов лечения при НЭО ЖКТ**



## 5.2. Алгоритм выбора лекарственной терапии при НЭО ЖКТ и ПЖ



\* Ингибиторы протонной помпы.