

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 энolahзы, кальцитонина. Оптимально определение уровня 5-ГИУК мочи. Инструментальные методы включают в себя фиброколоноскопию, гастроскопию, 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 изучается.

3. РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС И РЕЦИДИВЫ

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. При некупирующихся эндокринных симптомах могут использоваться циторедуктивные операции.

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, биотерапия) является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы и низкодифференцированных НЭО других локализаций (частота ответов 30-50%).

Биотерапия аналогами соматостатина и α -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 α -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 = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

Таблица 2. Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы

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

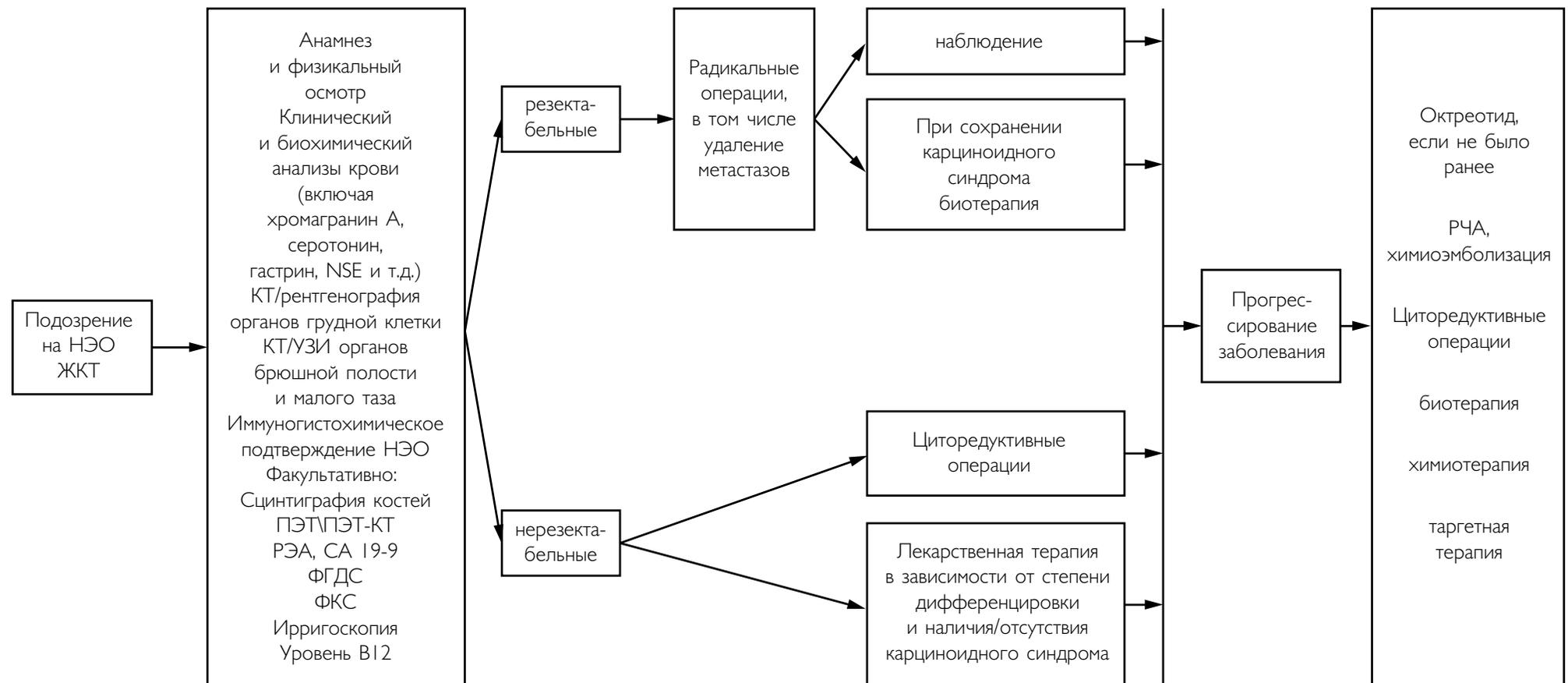
Соответственно в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (NET), а в группу G3 – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC).

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	ежедневно	длительно	до прогрессирования
октреотид-ПАР	октреотид-ПАР	20-30 мг	в/м	1	28	до прогрессирования
α -интерфероны	α -интерфероны	3 млн.МЕ	подкожно	3 раза в неделю	длительно	до прогрессирования
EP	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1-3	21	6
	Цисплатин	75 мг/м ²	в/в, 90 мин	1	21	6
EC	Карбоплатин	AUC 5	в/в, 60 мин	1	21	6
	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1-3	21	6
TX	Темозоломид	150мг/м ²	внутри	1-5	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1-14	21	6
	± Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	6
DF	Доксорубин	50 мг/м ²	в/в 30 мин	1	21	6
	5-фторурацил	300 мг/м ²	в/в, 24 часа	1-4	21	6
XELOX	Оксалиплатин	120 мг/м ²	в/в, 180 мин	1	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1-14	21	6
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	внутри	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Сунитиниб	Сунитиниб	37,5 мг	внутри	1-28	42	до прогрессирования
Бевацизумаб	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования
Ланреотид Аутожель	Соматулин Аутожель	120 мг	п/к	1	28	до прогрессирования

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

