



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолях

K. Oberg¹, G. A Kerstrom², G. Rindi³ & S. Jelic⁴

¹Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala, Sweden;

²Department of Surgery, University Hospital, Uppsala, Sweden;

³Institute of Pathology, U.C.S.C. Policlinico A. Gemelli, Rome, Italy;

⁴Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Заболееаемость

- Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП-НЭО) представляют собой разнородную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, с наиболее частой локализацией первичного очага в слизистой оболочке желудка, тонком и толстом кишечнике, прямой кишке или поджелудочной железе.
- Показатель заболеваемости значительно увеличился в течение последнего года — от 3,0 случаев на 100 тыс. человек в год до 5,25 случаев на 100 тыс. человек в год. Распространенность в настоящее время составляет 35 на 100 тыс. человек в год. Последний анализ базы данных SEER США (Surveillance, Epidemiology and End Results — выживаемость, эпидемиология и окончательные результаты) свидетельствует о показателе заболеваемости нейроэндокринными опухолями тонкой кишки (так называемые классические карциноиды) 0,95 на 100 тыс. человек в год, прямой кишки — 0,86 на 100 тыс. человек в год, поджелудочной железы — 0,32 на 100 тыс. человек в год и желудка — 0,30 на 100 тыс. человек в год.
- Нейроэндокринные ГЭП опухоли могут развиваться в любом возрасте, но наибольшая частота возникновения заболевания наблюдается после 50 лет. Исключение составляют карциноиды червеобразного отростка, которые чаще возникают в возрасте ~ 40 лет. Показатель общей заболеваемости нейроэндокринными опухолями у мужчин (5,35) несколько выше, чем у женщин (4,76).
- У пациентов с наследственным синдромом множественных эндокринных неоплазий I типа (MEN-I) или болезнью von Hippel-Lindau (VHL), нейроэндокринные ГЭП опухоли могут клинически манифестировать на 15 лет раньше, чем у больных спорадической формой данного вида опухолей.

Диагноз

- Пациенты с клиническими симптомами, характерными для нейроэндокринных ГЭП опухолей, должны быть направлены в специализированный в этой области центр. Гистологический диагноз ставится на основании образцов тканей, полученных из метастатических очагов при эндоскопической биопсии, путем открытого оперативного вмешательства или при трепан-биопсии.
- Несмотря на то, что семейство нейроэндокринных НЭ-ГЭП опухолей представляет собой разнородную группу, все они имеют общие гистохимические черты и иммунореактивность с так называемыми «пан-нейроэндокринными» маркерами, включая хромогранин-А и синаптофизин. Пролиферативный потенциал необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67 (MIB-I).

- В зависимости от клинических симптомов можно обнаружить специфические гормональные маркеры в образцах ткани. Но нужно помнить, что экспрессия гормонов и аминов в тканях не всегда коррелирует с уровнем их циркуляции в крови. Всем пациентам необходимо определять в плазме уровень основного опухолевого гормона хромогранина А. Помимо этого в зависимости от клинических симптомов нужно исследовать другие маркеры: например, 5-гидроксиндолуксусную кислоту в моче при карциноидном синдроме, гастрин при синдроме Золлингера-Эллисона и инсулин/проинсулин при гипогликемическом синдроме. В отдельных случаях могут понадобиться динамические стимулирующие тесты (тест с голоданием для диагностики инсулиномы; секреториновый тест для диагностики гастриномы и т.д.).

Стадирование и факторы риска

- Нейроэндокринные опухоли, возникающие в различных анатомических частях пищеварительной системы, представляют собой опухоли, отличающиеся между собой по биологическим свойствам и клинической картине (таблица №1). В 2000 году была утверждена классификация ВОЗ (Таблица 2), в которой выделяются высокодифференцированные эндокринные опухоли, высокодифференцированные эндокринные карциномы, низкодифференцированные эндокринные карциномы и смешанные экзокринные и эндокринные опухоли.
- Недавно Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society) утвердило TNM стадирование и определение степени дифференцировки для различных типов ГЭП-НЭО (Таблицы 3-8). Предоперационное стадирование всегда должно включать в себя сцинтиграфию с радиоизотопом к рецепторам соматостатина (октреоскан) [II, V], хотя чувствительность этого исследования неодинакова при разных ГЭП-НЭО. Этот метод всегда нужно дополнять КТ или МРТ (в зависимости от локализации опухоли), что при положительном ответе дает более точную анатомическую картину. Также оптимизировать стадирование заболевания может ПЭТ со специальными изотопами, такими как [11C] 5-гидрокситриптофан, [18F] ДОФА или [68Ga] DotA-октреотат. Однако, 18FDG ПЭТ эффективна только при низкодифференцированных ГЭП-НЭО. Зачастую дополнительную ценную информацию дает эндоскопическое исследование (гастроскопия, эндоскопическая ультрасонография, колоноскопия и т.д.).
- У пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы часто выявляется метастатическое распространение, за исключением инсулин-продуцирующих опухолей, которые являются доброкачественными в 85% случаев [II, A]. Наибольшая группа ГЭП-НЭО включает в себя высокодифференцированные (нейро-) эндокринные опухоли тонкой кишки (так называемые, midgut-карциноиды), которые ~ в 30% проявляются карциноидным синдромом, включающим приливы (покраснение лица и верхней половины туловища), диарею, фиброзные изменения эндокарда.
- Пятилетняя выживаемость пациентов с нейроэндокринными панкреатическими опухолями составляет приблизительно 60–100% для локализованных стадий, 40% — при местно-распространенном процессе, 25% — при метастатическом процессе и 80% — при всех стадиях. Аналогично, для «классических» midgut-карциноидов 5-летняя выживаемость достигает 60% при всех стадиях. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированной (нейро-) эндокринной карциномой составляет всего 10 месяцев. При многофакторном анализе прогностических факторов ГЭП-НЭО такие показатели, как: локализация процесса в поджелудочной железе, низкая степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов относились к отрицательным прогностическим факторам [II, A].

Таблица №1. Классификация нейроэндокринных ГЭП опухолей (ГЭП-НЭО) в зависимости от локализации первичной опухоли и гормональной активности

<p><i>Нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды, около двух третей ГЭП-НЭО):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • с карциноидным синдромом (30% карциноидов) • без карциноидного синдрома (70% карциноидов) 	
<p><i>Эндокринные опухоли поджелудочной железы (ЭОПЖ) (около одной трети ГЭП-НЭО):</i></p> <p>Гормонально неактивные (45–60% ЭОПЖ), Гормонально-активные (40–55% ЭОПЖ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гастронома, продуцирующая избыточный уровень гастрина, синдром Золлингер-Эллисона, • Инсулинома, продуцирующая избыточный уровень инсулина, гипогликемический синдром, • Глюкагонома, продуцирующая избыточный уровень глюкагона, глюкагономный синдром, • ВИПома (VIPома), продуцирующая избыточный уровень вазоактивного интестинального, пептида (VIP), • WDHA-синдром (водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия) • РР-ома, продуцирующая панкреатический полипептид (ее часто относят к гормонально неактивными ЭОПЖ), • Соматостатинома, продуцирующая избыточный уровень соматостатина • CHR-ома, продуцирующая избыточный уровень кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберин, CRH), • Кальцитониннома, продуцирующая избыточный уровень кальцитонина • GHRH-ма, продуцирующая избыточный уровень соматотропин-рилизинг-гормона (соматолиберин, GHRH), • Нейротензинома, продуцирующая избыточный уровень нейротензина • АКТГ-ома, продуцирующая избыточный уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), • GRF-ома, продуцирующая избыточный уровень гипоталамического фактора, высвобождающего гормон роста (GRF), • Опухоль, продуцирующая ПТГ-родственный пептид (ПТГрП) 	

Таблица № 2. Классификация нейроэндокринных ГЭП опухолей ВОЗ (WHO)

WHO 1:	Высокодифференцированная эндокринная опухоль
WHO 2:	Высокодифференцированная эндокринная карцинома
WHO 3:	Низкодифференцированная эндокринная карцинома
	Смешанные экзокринно-эндокринные опухоли
	Опухолевидное разрастание

Таблица №3. TNM классификация эндокринных опухолей желудка (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Опухоль/дисплазия in situ (<0,5 мм)
T1	Опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой и ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой или >1 см
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4	Опухоль распространяется на соседние структуры
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №4. TNM классификация эндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки/ампулы/проксимального отдела тонкой кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T	Опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой и ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой или >1 см*
T3	Опухоль прорастает серозную оболочку
T4	Опухоль распространяется на соседние структуры
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

* В случае ганглиоцитической параганглиомы опухоль ограничена фатеровой ампулой

Таблица №5. TNM классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером <2 см
T2	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером 2–4 см
T3	Опухоль расположена в пределах поджелудочной железы и размером >4 см или распространяется на двенадцатиперстную кишку или желчный проток
T4	Опухоль распространяется на соседние органы (желудок, селезенку, толстую кишку, надпочечник) или стенки крупных сосудов (чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию)
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №6. TNM классификация эндокринных опухолей дистального отдела тонкой кишки и подвздошной кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль инфильтрирует слизистый или подслизистый слой и размером ≤1 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или размером >1 см
T3	Опухоль инфильтрирует субсерозный слой
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние органы
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица № 7. TNM классификация эндокринных опухолей толстой кишки и прямой кишки (Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей)

T	Первичная опухоль
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль инфильтрирует слизистый или подслизистый слой
T1a	размер < 1 см
T1b	размер 1-2 см
T2	Опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или размером > 2 см
T3	Опухоль инфильтрирует субсерозный слой, околотоledoкишечную, периректальную жировую клетчатку
T4	Опухоль распространяется непосредственно на другие органы/структуры и/или прорастает висцеральную брюшину
<i>При любой T прибавлять (m) при множественных опухолях</i>	
N	Регионарные лимфатические узлы
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1	Метастазы в регионарные лимфатические узлы
M	Отдаленные метастазы
MX	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы

Таблица №8. Эндокринные опухоли кишечника: классификация в зависимости от степени дифференцировки (рекомендации Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей)

Рекомендации для нейроэндокринных опухолей передней кишки (foregut)		
Степень дифференцировки	Число митозов на 10 полей зрения под большим увеличением ^a	Индекс Ki67 (5) ^b
G1	≤ 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

^aПоле под большим увеличением = 2 мм², как минимум 40 полей (40-кратное увеличение) было оценено в области наибольшей митотической активности.

^bАнтитела MIB1; процентное содержание в 2000 клеток опухолей в области наибольшей ядерной индикции.

Журнал *Virchows archiv* 2006; 449: 395–401.

Журнал *Virchows archiv* 2007; 451: 757–762.

Лечение

Локализованные нейроэндокринные ГЭП опухоли

- Операция является основным методом лечения для локализованных опухолей, обеспечивая 5-летнюю выживаемость 80–100% в резектабельных случаях. Это до сих пор единственная лечебная тактика [II,A].

Распространенный опухолевый процесс

- У большинства пациентов заболевание выявляется на стадии метастатической диссеминации. Даже при наличии метастазов хирургический метод играет важную роль в сокращении опухолевой массы (циторедуктивная операция, наложение обходного анастомоза) и может быть использован перед или параллельно с лекарственным лечением. Если удастся провести резекцию R0, потенциально целесообразно удаление метастазов. К другим важным циторедуктивным методам относятся радиочастотная абляция (RF-апликатором), лазерная терапия и эмболизация/химиоэмболизация метастазов печени [III, B]. Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях (молодые пациенты без подтвержденного распространения процесса и резекцией первичной опухоли [III, B]).
- Лечение цитостатиками имеет ограниченную эффективность при лечении ГЭП-НЭО с низкой степенью пролиферации, таких как типичные карциномы средней кишки (midgut) (частота ответов ~ 10-15%), однако является стандартом для злокачественных эндокринных опухолей поджелудочной железы (частота ответов ~ 30-50%). В настоящее время применяются следующие цитотоксические препараты: стрептозотин (STZ) + 5-фторурацил (5-ФУ) / доксорубин (DOX) (частота ответов ~ 30%), темозоламид в монотерапии или в комбинации с капецитабином (частота ответов ~ 35-40%). При низкодифференцированных опухолях (WHO 3) наиболее часто в течение короткого времени применяются цисплатин / оксалиплатин + этопозид (частота ответов ~ 40-60%).
- Биотерапия аналогами соматостатина и α -интерферонами в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных продукцией и секрецией гормонов (карциноидный синдром, ВИПома, глюкагономный синдром) обладает доказанной эффективностью примерно у 60% пациентов. Применение этих препаратов обсуждалось при гормонально неактивных опухолях, однако недавние исследования свидетельствуют о способности соматостатина подавлять пролиферацию при гормонально активных и гормонально неактивных опухолях (исследование PROMID) [II, B]. Комбинация аналогов соматостатина и α -интерферона показала эффективность в лечении пациентов с резистентностью к другим препаратам. Более того, α -интерферон увеличивает количество активных рецепторов соматостатина 2-го типа [III, B].
- Лечение с использованием несущих радионуклиды белков, связывающихся с рецепторами опухоли (PRRT), может помочь пациентам, у которых при сцинтиграфии рецепторов соматостатина определяется высокая степень поглощения [III, B]. Точная роль PRRT должна быть определена будущими рандомизированными исследованиями. Этот вид лечения применяется в качестве второй линии химиотерапии.
- Для лечения ГЭП-НЭО применялись антиангиогенные препараты (бевацизумаб, сунитиниб) и ингибиторы m-TOR (RAD001, эверолимус) с частотой объективных ответов 10-20%. Алгоритм лечения приведен на Рисунке 1. Он основан на классификации WHO и рекомендациях Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей.

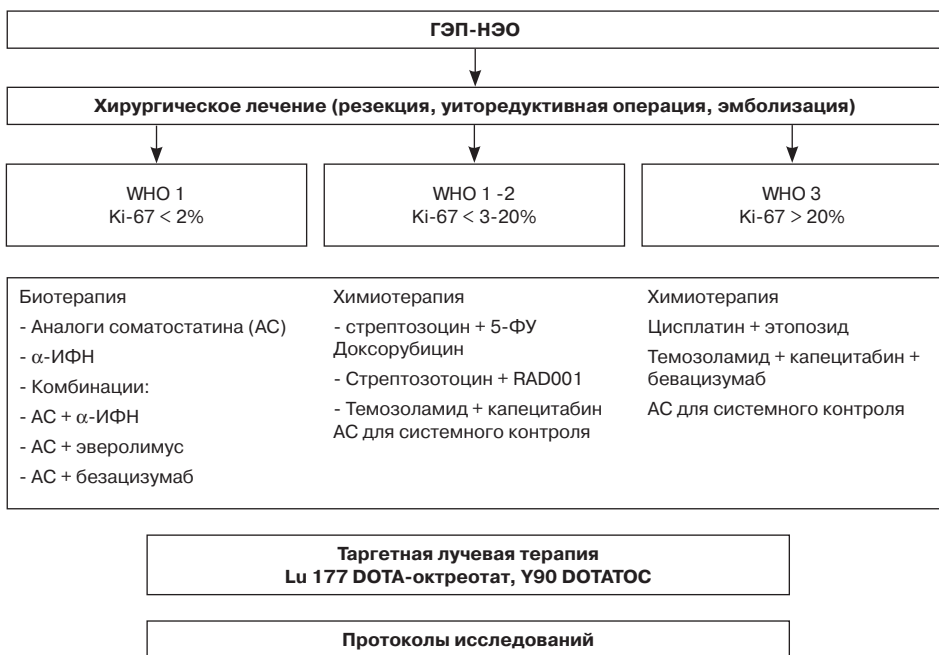
Оценка эффективности лечения

- Ответ на проводимое лечение должен быть оценен при помощи определения биохимических маркеров и использования методов визуализации. Хромогранин А является важным и стабильным маркером, динамику которого можно проследить при длительном лечении гормонально активных и неактивных опухолей. КТ и МРТ признаны стандартом оценки эффективности лечения.

Наблюдение

- При лечении цитотоксическими препаратами или биотерапии пациенты должны наблюдаться с интервалом 3 месяца для оценки ответа на проводимое лечение. Это применимо и к PRRT-терапии. Пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, необходимо наблюдать каждые 3–6 месяцев более 5 лет. Каждые 3 месяца нужно проводить биохимическое исследование, каждые 6 месяцев — методы визуализации.

Рисунок №1. Алгоритм лечения ГЭП-НЭО.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–3072.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959.
3. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404–407.
4. Latif F, Tory K, Gnarr J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317–1320.
5. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. *Histological Typing of Endocrine Tumours. World Health Organization Histological Classification of Tumours, 2nd edition. New York: Springer 2000 38–74.*
6. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; (62 Suppl 1): 33–38.
7. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401.
8. Rockall AG, Reznik RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43–68.
9. Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 69–85.
10. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 1083–1092.

11. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surgeons* 2003; 197: 29–37.
12. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87–109.
13. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/ chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 131–144.
14. Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; (12 Suppl 2): S111–S114.
15. Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors: biotherapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 145–162.
16. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C et al. Placebo controlled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–4663.
17. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
18. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 163–172.
19. Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2008 Dec 5.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2007 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: П. А. Евстратова