

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

Цитирование: Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 273–278.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-273-278

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

ДИАГНОСТИКА

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.

План обследования:

- сбор анамнеза;
- физикальный осмотр;
- клинический и биохимический анализы крови;
- исследованием уровня хромогранина А, серотонина в сыворотке крови;

- эзофагогастродуоденоскопия;
- эндоскопическая ультрасонография (по показаниям);
- фиброколоноскопия (по показаниям);
- капсульная эндоскопия (по показаниям);
- УЗИ (КТ или МРТ) органов брюшной полости и малого таза;
- рентгенография (КТ или МРТ) органов грудной клетки;
- КТ/МРТ головного мозга (по показаниям).

Факультативно:

- скintiграфия с ^{111}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.).

СТАДИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

Стадирование производится на основании TNM-классификации (7-е изд., 2010 г.).

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, кальцитонинома и др.) подходы к лекарственному лечению осуществляются так же, как при НЭО ЖКТ.

Распространенный опухолевый процесс и рецидивные опухоли

Хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально для гормонопродуцирующих опухолей, и может применяться 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.

Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях:

- при отсутствие внепеченочных проявлений заболевания по результатам ПЭТ КТ,
- удаление первичной опухоли до трансплантации,
- высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли

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 α -интерферонами эффективна в отношении ассоциированных клинических синдромов, обусловленных гиперпродукцией и секрецией гормонов (карциноидный синдром, синдром гипогликемии, синдром Золлингера-Эллисона и др.), и 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 и поджелудочной железы

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 = 2мм², 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

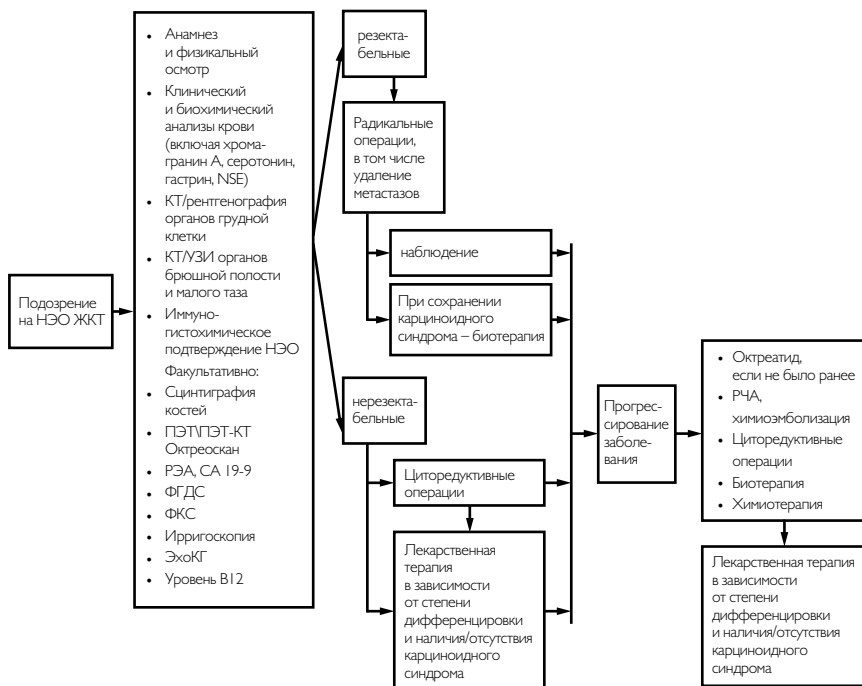
Таблица 3. Режимы лекарственной терапии

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	28	до прогрессирования
Ланреотид	Соматулин аутогель	120 мг	п/к	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	150 мг/м ²	внутри	10-14	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1-14	21	6
	\pm 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	Элоксатин	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	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Бевацизумаб**	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования

* Сунитиниб зарегистрирован для лечения только НЭО поджелудочной железы.

** Бевацизумаб не зарегистрирован для лечения НЭО.

Алгоритм диагностики и лечения больных НЭО ЖКТ

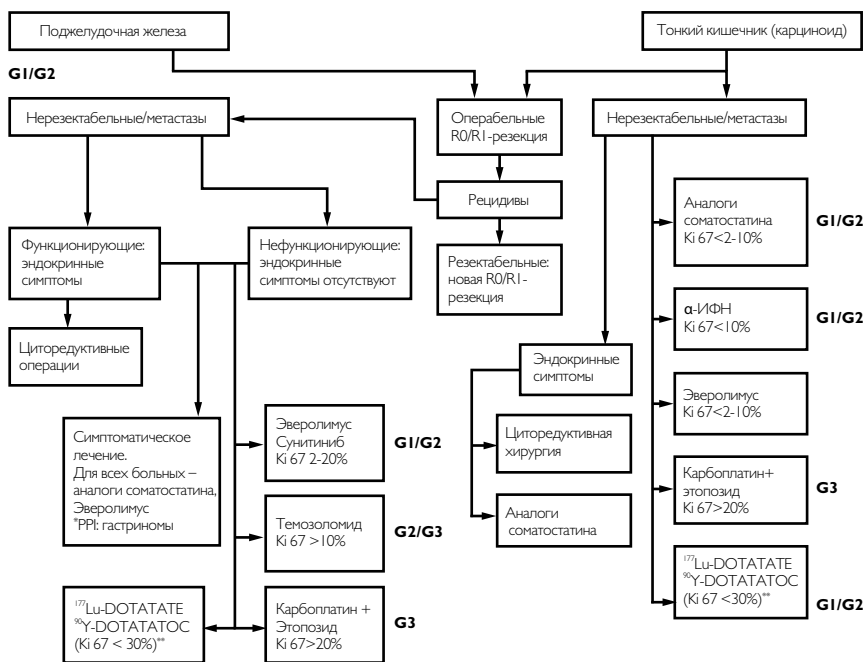


ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

- 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 УЗИ, эндоскопию, ЭУЗИ, КТ, МРТ, скintiграфию 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.

Алгоритм выбора лекарственной терапии при НЭО ЖКТ и ПЖ. ESMO, 2012 г. (модификация)



* Ингибиторы протонной помпы

** В России не зарегистрирован

За рубежом при НЭО поджелудочной железы G2 (Ki67 = 5-20%) используется стрептозотозин (производное нитрозомочевины) + 5ФУ/доксорубин