

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

## ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**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.

**Обследование** включает в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови с исследованием уровня хромогранина А, серотонина. В зависимости от клинических симптомов исследуются другие маркеры: карциноидный синдром – 5-ГИУК; синдром Эллисона – гастрин; 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.).

Оптимально определение уровня 5-ГИУК мочи.

Инструментальные методы включают в себя фиброколоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию, эндоскопическую ультрасонографию, капсульную эндоскопию, УЗИ (КТ или МРТ) органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, КТ или МРТ, октреоскан.

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

## **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.

### **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.

Трансплантация печени может рассматриваться в отдельных случаях (молодые пациенты без подтвержденного распространения опухолевого процесса и резекцией первичной 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  $\alpha$ -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 поджелудочной железы 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
NEC 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, 2010.**

<b>WHO 2010</b>
Нейроэндокринные опухоли (NET) Grade 1
Grade 2
Нейроэндокринные карциномы (NEC) Grade 3
Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC).
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).

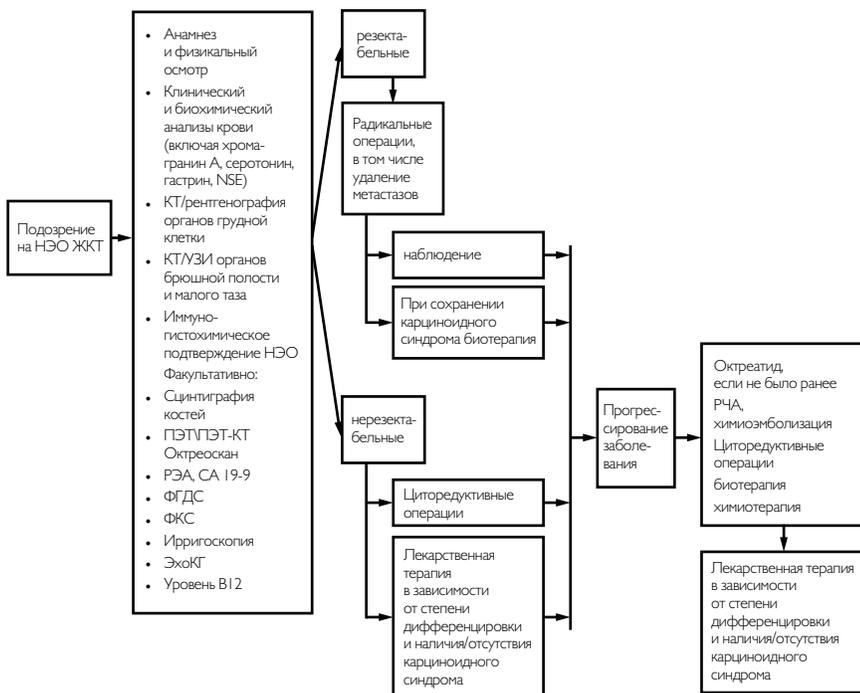
**Таблица 3. Режимы лекарственной терапии.**

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
октреотид	октреотид	150-300 мкг	п/к	еже – дневное	длительно	до прогрессирования
октреотид – ЛАР	октреотид – ЛАР	20-30 мг	в/м	1	28	до прогрессирования
ланреотид	соматулин аутожель	120 мг	п/к	1	28	до прогрессирования
$\alpha$ -интер – фероны	$\alpha$ -интер – фероны	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	темозолomid	150 мг/м <sup>2</sup>	внутри	1-5	21	6
	капецитабин	2000 мг/м <sup>2</sup>	внутри	1-14	21	6
	$\pm$ 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 – дневное	длительно	до прогрессирования
сунитиниб*	сунитиниб	37,5 мг	внутри	еже- дневное	длительно	до прогрессирования или токсичности
бевацизумаб	бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования

\*сунитиниб зарегистрирован для лечения только поджелудочной железы.

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

### АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЭО ЖКТ



### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

КТ и МРТ признаны стандартом оценки эффективности лечения.

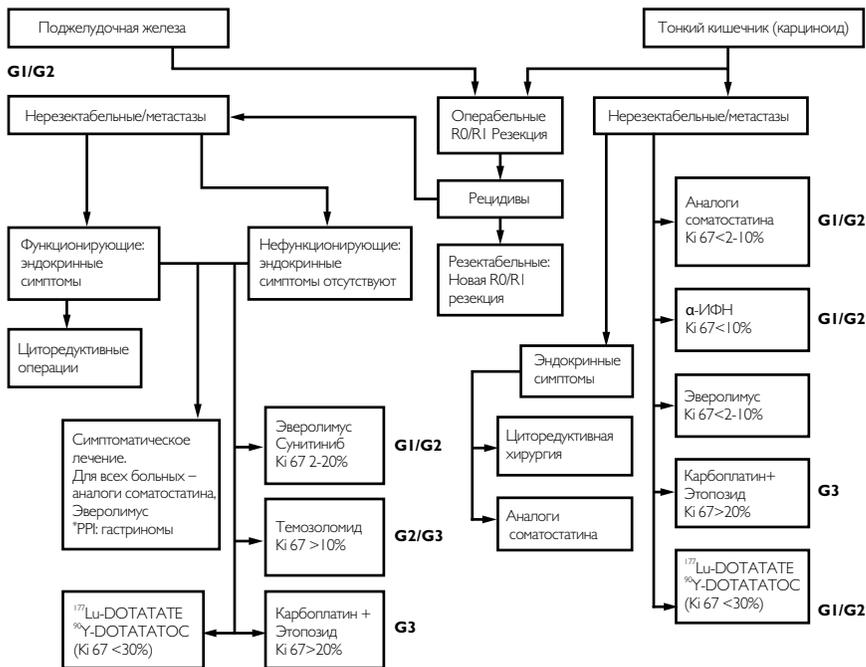
Хромогранин А является важным маркером, позволяющим контролировать динамику процесса.

При лекарственном лечении больные должны наблюдаться каждые 3 месяца для оценки эффекта на проводимое лечение.

После радикальных хирургических вмешательств наблюдение каждые 3-6 месяцев более 5 лет.

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

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



\* Протонной помпы ингибиторы

За рубежом при НЭО поджелудочной железы G2 (Ki675-20%) используется стрептозотоцин + 5ФУ/доксорубин