



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных
опухолей**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А., Гахраманов А.Д., Горбунова В.А.,
Делекторская В.В., Егоров А.В., Комов Д.В., Кувшинов Ю.П., Лукьянченко А.Б.,
Любимова Н.В., Маркович А.А., Орел Н.Ф., Патютко Ю.И., Полоцкий Б.Е.,
Синюкова Г.Т., Стилиди И.С., Унгиадзе Г.В., Хомяков В.М., Чекини А.К., Черемисов
В.В., Ширяев С.В.**

Оглавление

1. Методология
2. Определение, классификация, принципы диагностики
 - 2.1. Клинико-анатомическая классификация
 - 2.2. Морфологическая классификация
 - 2.3. Международная классификация по стадиям
 - 2.4. Клинические проявления
 - 2.5. Диагностика
3. Лечение больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы
 - 3.1 Хирургическое лечение
 - 3.2 Лекарственное противоопухолевое лечение
 - 3.3 Лучевая терапия
4. Лечение больных нейроэндокринными опухолями легких и средостения
 - 4.1 Хирургическое лечение
 - 4.2 Лекарственное противоопухолевое лечение
 - 4.3 Лучевая терапия

1.Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pub|med и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Уровень и тип доказательности	
I	Доказательства полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Градация рекомендаций	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованы
- Систематические обзоры

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее правильности и обоснованности. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

2. Определение, классификация, принципы диагностики

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО встречаются во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки. Наиболее частая локализация НЭО – органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа (НЭО ЖКТ и ПЖ), на втором месте – НЭО легких.

Классификации НЭО:

- По эмбриогенезу
- По степени злокачественности
- По функциональности
- Клинико-анатомическая классификация
- Гистологическая классификация
- TNM классификация

Классификация по эмбриогенезу НЭО (Williams and Sandler, 1963 г.)

- НЭО передней кишки (FOREGUT): бронхи, желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка
- НЭО средней кишки (MIDGUT): тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток
- НЭО задней кишки (HINDGUT): ободочная кишка, прямая кишка

Гистологическая классификация НЭО

Используемые в настоящее время гистологические классификации НЭО ЖКТ и ПЖ и НЭО легких имеют различия

Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.

WHO 2010
Grade I Нейроэндокринная опухоль (NET G ₁) (высокодифференцированная)
Grade 2 (высокодифференцированная опухоль) (NET G ₂)
Grade 3 (низкодифференцированная) нейроэндокринный рак (NEC G ₃)
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (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).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS) (2011). В настоящее время ENETS и ВОЗ предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы - G1, G2, G3, а также по TNM (IIA).

Классификация ENETS 2010 для НЭО ЖКТ.

Градация	Количество митозов (10ПЗБУ)*	Индекс 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.

** Антитела MIB-1; % от 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

Классификация НЭО легких (ENETS 2010)

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов (10ПЗБУ)	G
ТК	Нет	< 2	G ₁
АК	Есть фокальные	2-10	G ₂
ККНЭР	Есть обширные	≥10 (в среднем 60)	G ₃
Мелкоклеточный рак (MP)	Есть обширные	>(в среднем 70)	G ₃

ТК – типичный карциноид, АК – атипичный карциноид, ККНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак, MP – мелкоклеточный рак, ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении (40x) = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

Для НЭО существует также классификация по функциональной активности: функционирующие, нефункционирующие.

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существует классификация по локализации первичной опухоли и наличию или отсутствию карциноидного и других синдромов

Опухоли тонкой и 12-перстной кишки

С карциноидным синдромом (потливость, диарея, гиперемия лица, эндокардиальный фиброз)

Без карциноидного синдрома

При НЭО 12-перстной кишки 90% случаев не сопровождается синдромами секреции гормонов, несмотря на то, что более 95% НЭО 12-перстной кишки синтезируют желудочно кишечные пептиды и амины

НЭО поджелудочной железы

- функционирующие

- нефункционирующие

Классификация по продуцируемым гормонам:

- Гастронома – гастрин, синдром Золлингера-Эллисона

- Инсулинома – инсулин, гипогликемия

- ВИПома – вазоинтестинальный пептид, диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия

- Соматостатинома – соматостатин, диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь

- Глюкагонома – некротическая сыпь, диабет, кахексия

- Кальцитонинома – кальцитонин

- АКТГ-ома – АКТГ продукция, синдром Кушинга
Имеются и другие очень редкие гормонпродуцирующие опухоли
НЭО без выявленного первичного очага

Опухоли надпочечника

Феохромоцитома, параганглиома

Низкодифференцированные или анапластические / мелкоклеточная карцинома (кроме легких)

Множественная эндокринная неоплазия I типа (MEN 1)

- Гиперпаратиреоз
- Гастроинтестинальная стромальная клеточная опухоль
- Глюкагонома, инсулинома
- ВИПома, полипептидома поджелудочной железы, соматостатинома, нефункционирующие опухоли
- Опухоли гипофиза
- Прولاктинома
- Синдрома Кушинга
- Акромегалия
- Аденома, продуцирующие ТТГ
- Нефункциональная аденома
- Опухоль надпочечника
- Карциноид бронхов и тимуса

Множественная эндокринная неоплазия II типа (MEN 2)

медуллярная карцинома щитовидной железы

- Медуллярный рак щитовидной железы
- Феохромоцитома
- Гиперпаратиреоз
- Марфаноподобный синдром
- Слизистая неврома
- Амилоидоз Lichen planus

Карцинома из клеток Меркеля

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют две системы TNM стадирования, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли.

НЭО легких стадируются по TNM как немелкоклеточный рак легкого.

Для НЭО средостения используется классификация, рекомендованная для опухолей средостения. Утверждены отдельные классификации TNM для НЭО следующих локализаций (NCCN Guidelines in Oncology, 2010):

- желудок
- 12-перстная кишка, Фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка
- поджелудочная железа
- червеобразный отросток
- ободочная и прямая кишка

Клинические проявления

Клинические проявления связаны в основном с локализацией опухоли, а также при функционирующих опухолях с синдромами, вызванными продукцией биологически активных веществ. В связи с разнообразием возникающих синдромов болезнь может длительно маскироваться под другие заболевания, что очень затрудняет постановку правильного диагноза. Нефункциональные опухоли могут протекать длительно бессимптомно и часто бывают случайной находкой при обследовании по другим причинам. Клинические симптомы при нефункционирующих НЭО неспецифичны. Они могут быть обусловлены локальным распространением опухоли или метастатическим процессом.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта

Диагностика

Перечень исследований определяется локализацией опухоли: эндоскопия (гастроскопия, эндоУЗИ, колоноскопия, капсульная эндоскопия и т.д.) часто имеет дополняющее значение (Ш, А)

Обязательные процедуры

Врачебный осмотр (пальпация, перкуссия, аускультация, ректальное и вагинальное исследование)

Лабораторные исследования

ЭКГ стандартная

Рентгенография органов грудной клетки

РКТ органов грудной клетки

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием (*желудок, двенадцатиперстная кишка)

Ирригоскопия (*прямая и ободочная кишка)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез

Эзофагогастродуоденоскопия (*желудок, двенадцатиперстная кишка)

Колоноскопия (*прямая и ободочная кишка)

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография) – только для желудка и двенадцатиперстной кишки

Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным болюсным контрастированием

Магнитно-резонансная томография малого таза (прямая кишка)

Фибробронхоскопия с биопсией (*легкое)

Биопсия опухоли средостения под контролем УЗИ или КТ, МРТ EBUS + FNA

Биопсия опухоли (эндоскопическая биопсия)

Биопсия слизистой оболочки непораженных отделов желудка (биопсия фона)

Дополнительные исследования

Эхокардиография

Экскреторная урография

Цистоскопия

Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов

Ультразвуковая доплерография магистральных сосудов забрюшинного пространства

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей

Пункция периферических лимфатических узлов

Пункционная биопсия метастатических очагов под контролем ультразвукового исследования

Ангиография (целиако- мезентерикография, возвратная мезентерикопортография)

Артериально-стимулированный забор крови из правой печеночной вены при отдельной стимуляции Ca⁺⁺ артерий, кровоснабжающих поджелудочную железу – это касается только двенадцатиперстной кишки при гастриноме

Магнитно-резонансная томография головного мозга и гипофиза с в/в контрастным усилением

Радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия, нефросцинтиграфия)

Магнитно-резонансная томография костей и позвоночника

Консультация специалистов по показаниям (анестезиолога, эндокринолога, генетика, гинеколога, кардиолога, невролога и т.п.)

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов

Позитронно-эмиссионная томография (для низкодифференцированных опухолей на основе 18 фтордиоксиоглюкозы)

Эндоскопия с увеличением – ZOOM эндоскопия (*желудок, ободочная, прямая кишка)

Эндоскопия с увеличением – (*желудок, ободочная, прямая кишка)

Эндоскопия в узкоспектральном режиме (*желудок, ободочная, прямая кишка.)

Капсульная эндоскопия (*тонкая кишка)

Двубаллонная энтероскопия (*тонкая кишка)

Диагностическая лапароскопия

Интраоперационное ультразвуковое исследование

Сканирование с радиоизотопным октреотидом (октреоскан)

Лабораторные исследования для всех локализаций

Определение группы крови

Исследование крови на резус-фактор

Определение антител к *Treponema Pallida*

Определение антигена HBsAg

Определение антител к вирусу гепатита С

Определение антител к ВИЧ

Анализ крови общий (кратность определяется врачом)

Анализ мочи общий (кратность определяется врачом)

Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому

Анализ крови биохимический (кратность определяется врачом), включая анализ на уровень общего и ионизированного кальция

Гликемический профиль

Проба Реберга

Кислотно-щелочное состояние

Коагулограмма (кратность определяется врачом)

Цитологическое исследование пунктата, полученного при биопсии опухоли

Цитологическое исследование пунктата периферического лимфатического узла

Цитологическое исследование пунктата печени, почек, забрюшинных лимфатических узлов

Цитологическое исследование материала, полученного при лапароскопии

Консультация цитологических препаратов

Исследование уровня специфических биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей (в зависимости от предполагаемой или установленной гистологической структуры опухоли)

Маркеры нейроэндокринных опухолей

Общие (универсальные) маркеры:

определение уровня хромогранина А в крови

определение панкреотического полипептида (ПП)

Специфические маркеры:

определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче;

определение уровня серотонина в крови

определение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови

определение уровня гастрина в крови

определение уровня адреналина в крови

определение уровня норадреналина в крови

определение уровня инсулина в крови

определение уровня кальцитонина в крови

определение уровня гистамина в крови

определение уровня адренотропного гормона (АКТГ) в крови

определение уровня соматостатина в крови – только при поджелудочной железе

определение уровня вазоинтестинального пептида (ВИП) в крови

определение уровня глюкагона в крови

определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови

определение уровня кортизола в крови

определение уровня пролактина в крови
определение уровня метанефрина в суточной моче
определение уровня норметанефрина в суточной моче

Патоморфологическое исследование операционного материала срочное
Патоморфологическое исследование операционного материала плановое
Иммуногистохимическое исследование операционного материала плановое
(определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А)
Консультация патоморфологических препаратов
Генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной
неоплазии (MEN-1, MEN -2A, MEN-2B, синдром Хиппеля-Линдау, синдром Карни)*
лица с установленным синдромом множественной эндокринной неоплазии и их
родственники во 2-3-й декаде жизни должны подвергаться тщательному
обследованию и мониторингу при подозрении на МЭН – генетическое исследование.

Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны локализованные и метастатические

Обязательные процедуры

- ✓ Врачебный осмотр (пальпация, перкуссия, аускультация, ректальное и вагинальное исследование)
- ✓ Лабораторные исследования
- ✓ ЭКГ стандартная
- ✓ Рентгенография органов грудной клетки + РКТ грудной клетки
- ✓ Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза, шейно-надключичных областей, щитовидной и паращитовидных желез
- ✓ Ультразвуковое доплерография вен нижних конечностей
- ✓ Эзофагогастродуоденоскопия
- ✓ Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография)
- ✓ МРТ/РКТ органов брюшной полости с в/в контрастным усилением
- ✓ Биопсия опухоли чрескожная под УЗ/РКТ/МРТ наведением
- ✓ Биопсия опухоли эндоскопическая под контролем эндосонографии
- ✓ Интраоперационное УЗИ
- ✓ Консилиум с участием врачей: лучевого диагноста, хирурга, химиотерапевта, радиолога, специалиста по радионуклидным препаратам, морфолога

Дополнительные процедуры

- ✓ Проба с голоданием (при инсулиномах)
- ✓ Эхокардиография
- ✓ Пробы с острой гиперкальциемией и белковой нагрузкой при синдроме Золингера-Эллисона
- ✓ АСЗК (забор крови из печеночных вен после внутриаартериальной стимуляции)
- ✓ Сцинтиграфия с In¹¹¹

ЛЕЧЕНИЕ

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ, РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЕ И РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖКТ

Хирургическое лечение (локализованные, местнораспространенные, метастатические)

Примечание: хирургические вмешательства при НЭО выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализм, абластика, лимфодиссекция). Возможные варианты оперативного лечения определяются характером возникновения, размерами и локализацией опухоли, функциональным статусом опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса.

- ✓ Удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (см. типовые операции)
- ✓ Комбинированные и сочетанные операции (неклассифицируемые) при резектабельных местнораспространенных НЭО
- ✓ Удаление или деструкция отдаленных метастазов
- ✓ Циторедуктивные операции при функционирующих НЭО
- ✓ При изолированном поражении печени метастазами НЭО показана резекция печени различного объема (атипичные, сегментарные, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия). У ограниченного числа молодых, сохранных больных при гастриномах без признаков злокачественности, при изолированном поражении обеих долей печени допустима операция – пересадка печени

Обсуждаются вопросы селективной внутренней радиотерапии (SIRT) и химиоэмболизации или эмболизации. Пока не доказано преимущество какого-либо метода (мало больных) (Ш, В)

Типовые операции в зависимости от локализации опухоли

НЭО пищевода

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция, лазерная деструкция, фтординамическая терапия - ФДТ?)

Субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой

Экстирпация пищевода с пластикой

НЭО желудка

Тип I и II (с гипергастринемией)

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)

Клиновидная резекция желудка

Клиновидная резекция желудка, в том числе лапароскопическим доступом

Дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1-2 (по показаниям, в том числе лапароскопическим доступом)

Проксимальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D1-2 (по показаниям)

Гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D1-2

Показаниями к хирургическим вмешательствам при карциноидах желудка являются:

- Выявление увеличенных парагастральных или забрюшинных лимфоузлов при предоперационном обследовании
- Опухоли (первичные или рецидивные), выходящие за пределы слизистой-подслизистого слоя
- Диффузное поражение слизистой оболочки желудка, в том числе выявление очагов микрокарциноида, подтвержденное множественной биопсией с исследованием биоптатов из большой и малой кривизны, передней и задней стенок желудка.
- При множественных очагах НЭО желудка:
 - при G1 возможно эндоскопическое удаление при количестве более 5 очагов
- При милиарных (точечных) очагах НЭО адекватным методом лечения может быть биопсия с последующей электрокоагуляцией

Тип III (нормальный уровень гастрина)

Подходы к хирургическому лечению сходны с тактикой при аденокарциноме желудка

- Резекция желудка или гастрэктомия с расширенной лимфодиссекцией

НЭО двенадцатиперстной кишки

- ✓ Эндоскопические резекции при глубине инвазии в пределах подслизистого слоя (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)
- ✓ Сегментарная резекция двенадцатиперстной кишки
- ✓ Панкреатодуоденальная/гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией (в том числе и лапароскопическим доступом)

НЭО поджелудочной железы локализованные

- ✓ Энуклеация опухоли открытая/лапароскопическая (только локализованные функционирующие высокодифференцированные НЭО развившиеся на фоне МЭН1 и не вовлекающие панкреатический проток)
- ✓ Операция Томпсона т.е. энуклеация опухолей головки и дистальная резекция 80% поджелудочной железы (только локализованные функционирующие высокодифференцированные НЭО развившиеся на фоне МЭН1 и не вовлекающие панкреатический проток)
- ✓ Дистальная резекция поджелудочной железы с/без спленэктомии
- ✓ Срединная резекция поджелудочной железы
- ✓ Панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника
- ✓ Панкреатодуоденальная/гастропанкреатодуоденальная резекция
- ✓ Панкреатэктомия

Все эти операции можно делать лапароскопически

НЭО поджелудочной железы местнораспространенные, метастатические

- ✓ Удаление первичного очага
- ✓ Комбинированные операции
- ✓ Симультантное удаление первичной опухоли и метастазов в печени
- ✓ У больных которым не противопоказана большая резекция печени, при необходимости планируют эмболизацию воротной вены перед операцией
- ✓ Физическая и химическая деструкция метастатических поражений печени
- ✓ Регионарная эмболизация/химиоэмболизация печеночных артерий

Показания для лекарственного лечения в послеоперационном периоде

- ✓ Циторедуктивные R1/R2 операции
- ✓ Сохранение симптомов, обусловленных гормональной активностью опухоли
- ✓ Сохранение повышенного уровня Хромогранина А через 1-1,5 месяца
- ✓ При G₂ при N₁ или R₁ (обсуждается)
- ✓ Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы G₃ (мелкоклеточный и крупноклеточный рак) – адьювантная химиотерапия при G₁ не проводится. При G₂ обсуждается.

НЭО тонкой кишки

Резекция тонкой кишки с брыжейкой, парааортальная/паракавальная лимфодиссекция (по показаниям).

Резекция брыжейки тонкой кишки (при удаленной первичной опухоли или в случаях, когда первичную опухоль локализовать не удастся).

Лапароскопическая резекция тонкой кишки.

Петлевая экцизия опухоли (при наличии энтероскопа)

НЭО червеобразного отростка

Аппендэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)

Правосторонняя гемиколэктомия (выполняется по показаниям)

Правосторонняя гемиколэктомия лапароскопическим доступом

Показания к выполнению правосторонней гемиколэктомии при НЭО червеобразного отростка:

- Низкодифференцированные формы НЭО червеобразного отростка (С2, 03)
- Опухоль диаметром более 20 мм
- Периневральная и периваскулярная опухолевая инвазия
- Опухолевая инфильтрация брыжейки аппендикса более чем на 30 мм
- Наличие опухоли по краю резекции после аппендэктомии (операция R1)
- Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
- Бокаловидный карциноид червеобразного отростка

НЭО ободочной кишки

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция)
Правосторонняя гемиколэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)
Левосторонняя гемиколэктомия (в том числе лапароскопическим доступом)
Резекция поперечной ободочной кишки (в том числе лапароскопическим доступом)
Резекция сигмовидной кишки (в том числе лапароскопическим доступом)

НЭО прямой кишки

Эндоскопические операции при глубине инвазии в пределах слизистой оболочки (эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое, петлевая электрорезекция, аргоноплазменная коагуляция) ФДТ?
Трансанальное удаление опухоли
Внутрибрюшная резекция прямой кишки
Брюшно-анальная резекция прямой кишки
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
Обструктивная резекция прямой кишки
Все эти операции можно выполнять лапароскопически

Лекарственная терапия для всех локализаций НЭО ЖКТ и поджелудочной железы.

Высокодифференцированные НЭО (G1, Ki-67≤2%)

Биотерапия

Аналоги соматостатина короткого действия вводятся подкожно 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем пролонгированные препараты длительного действия – октреотид-LAR и lanreotide Autogel вводятся внутримышечно и подкожно. Лицензионная дозировка октреотида-LAR – 10 мг, 20 мг и 30 мг каждые 4 недели, возможно использовать более высокие дозы 40 мг и выше. Для lanreotide Autogel рекомендуемая доза составляет 60, 90 или 120 мг каждые 4–6 недель (III, A; II, A).

α-интерфероны по 3-5 млн. МЕ х 3 раза в неделю подкожно, постоянно длительно. Часто в комбинации с пролонгированными аналогами соматостатина.

Возможно использование пегилированных интерферонов

Таргетная терапия

Эверолимус 10 мг в сутки, постоянно длительно совместно с октреотидом-LAR 30 мг при всех локализациях

Сунитиниб 37,5 мг постоянно длительно, без перерыва, совместно с октреотидом-LAR 30 мг при НЭО поджелудочной железы

Алгоритм наблюдения за больными после операции

1 год – 1 раз в 3 месяца

2 год – 1 раз 3 месяца

3-5 годы – 1 раз в 6 месяцев

После 5 лет – 1 раз в год до 10 лет

В специализированных центрах 5-летняя выживаемость при метастатических НЭО более 60% поджелудочной железы (III, A)

НЭО с умеренным потенциалом злокачественности

(G2, Ki-67 3-20%)

Биотерапия: аналоги соматостатина для системного контроля.

α -интерфероны (для опухолей с Ki-67 до 10%)

Таргетная терапия: Эверолимус 10 мг в сутки, постоянно длительно совместно с октреотидом-LAR 30 мг при всех локализациях (I, A)

Сунитиниб 37,5 мг постоянно длительно, без перерыва, совместно с октреотидом-LAR 30 мг при НЭО поджелудочной железы (I, A)

Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
XELOX	Элоксатин 120 мг/м ² в/в капельно 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни.	Каждые 3 недели
ТК (III, B)	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5 дни Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни	Каждые 3-4 недели
ТГ (III, B)	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5 дни Иринотекан 250 мг/м ² в/в капельно в 6 день	Каждые 4 недели

Низкодифференцированные НЭО (G3, Ki-67 >20%)

Биотерапия: аналоги соматостатина для контроля симптомов, а не как антипролиферативные пролиферативные препараты (III, B).

Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
EP	Цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно 1 день Этопозид 120 мг/м ² в/в капельно 1-3 дни.	Каждые 3 недели
XELOX	Элоксатин 120 мг/м ² в/в капельно 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14 дни.	Каждые 3 недели
FOLFOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в капельно 2-часовая инфузия в 1 день Лейковорин 400 мг/м ² в/в 2-часовая инфузия в 1 день 5-Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1 день 5-Фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия в 1 день	Каждые 2 недели
ТК	Темозоломид 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5	Каждые 3

	дни Капецитабин 2000 мг/м2 в сутки внутрь 1-14 дни	недели
	Гемцитабин 1000мг/м2 в/в капельно 1 и 8 дни Цисплатин 75 мг/м2 в/в капельно 1 день <i>Используется для смешанных опухолей поджелудочной железы.</i>	Каждые 3 недели
САР	Циклофосфамид 400 мг/м2 в/в капельно в 1 день Доксорубицин 40 мг/м2 в/в капельно в 1 день Цисплатин 40 мг/м2 в/в капельно в 1-3 день <i>Для крупноклеточных опухолей поджелудочной железы.</i>	Каждые 3 недели
	Дакарбазин 200 мг/м2 в/в капельно в 1-3 день Эпирубицин (Фарморубицин) 25 мг/м2 в/в капельно в 1-3 день 5-Фторурацил 250 мг/м2 в/в капельно в 1-3 день	Каждые 3 недели
СДФ*	Доксорубицин 50 мг/м2 в/в в 1 день Стрептозотоцин ^o 500 мг/м2 в/в 1-4 дни 5-фторурацил 325 мг/м2 1-4 дни	Каждые 4 недели

*Стрептозотоцин не зарегистрирован в России

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

ОБСЛЕДОВАНИЕ. Перечень исследований определяется локализацией опухоли

Обязательные процедуры

Врачебный осмотр (пальпация, перкуссия, аускультация)

Лабораторные исследования

ЭКГ стандартная

Спирометрия стандартная

Рентгенография органов грудной клетки

Фибробронхоскопия с биопсией (III, A)

Эндоскопическое ультразвуковое исследование бронхов (эндосонография)

РКТ/МРТ грудной клетки

с внутривенным болюсным контрастированием

Ультразвуковое исследование шейно-надключичных областей, щитовидной железы, органов брюшной полости, забрюшинного пространства

Дополнительные исследования

Эхокардиография

Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей

Пункция периферических лимфатических узлов

Магнитно-резонансная томография головного мозга и гипофиза

Радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия)

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (Октреоскан)

РКТ/МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием
Позитронно-эмиссионная томография с флуордезоксиглюкозой при G3 (III, B)
Консультация специалистов по показаниям (анестезиолога, эндокринолога, кардиолога и т.п.)

Лабораторные исследования

Определение группы крови
Исследование крови на резус-фактор
Определение антител к Трепанеме
Определение антигена HBs Ag
Определение антител к вирусу гепатита С
Определение антител к ВИЧ
Анализ крови общий (кратность определяется врачом)
Анализ крови биохимический (кратность определяется врачом)
Коагулограмма
Гликемический профиль (необходимость определяется врачом)
Кислотно-щелочное состояние (необходимость определяется врачом)
Анализ мочи общий (кратность определяется врачом)
Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому
Цитологическое исследование пунктата, полученного при биопсии опухоли или ее метастазов
Консультация цитологических препаратов
Гистологическое исследование пунктата, полученного при биопсии опухоли или ее метастазов
Консультация гистологических препаратов
Исследование уровня специфических биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей (в зависимости от предполагаемой или установленной гистологической структуры опухоли)
Общие (универсальные) маркеры:
 определение уровня хромогранина А в крови (III, А)
Специфические маркеры (по показаниям):
 определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче;
 определение уровня серотонина в крови
 определение уровня нейроспецифической енолазы (НСЕ) в крови (III, А)
 панкреатический полипептид (ПП)
 определение уровня гастрина в крови
 определение уровня адреналина в крови
 определение уровня норадреналина в крови
 определение уровня инсулина в крови
 определение уровня кальцитонина в крови
 определение уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови (III, А)
 определение уровня соматостатина в крови
 определение уровня вазоинтестинального пептида (ВИП) в крови

определение уровня глюкагона в крови
определение уровня гистамина в крови
определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови
определение уровня кортизола в крови
определение уровня пролактина в крови
определение уровня метанефрина в суточной моче
определение уровня норметанефрина в суточной моче
промогловой и натрийуретической пептиды (про-МНП)

Патоморфологическое исследование операционного материала срочное и плановое
Иммуногистохимическое исследование операционного материала плановое
(определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина, АКТГ) ?
Консультация патоморфологических препаратов
Консультация химиотерапевта

ЛЕЧЕНИЕ

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ, РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

Хирургическое лечение

Примечание. Возможные варианты оперативного лечения определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. Хирургические вмешательства при НЭО выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализм, абластика и антиблаستيка).

Удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (*регионарная лимфодиссекция включает удаление лимфоузлов корня легкого (N1), бифуркационных и паратрахеальных лимфоузлов (N2)

Комбинированные и сочетанные (неклассифицируемые) операции при резектабельных местно-распространенных опухолях

Удаление или деструкция отдаленных метастазов

Циторедуктивные операции при гормон - продуцирующих опухолях

Типовые операции при НЭО легких (карциноидах) (III, A)

Лобэктомия

Лобэктомия торакоскопическая

Лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и бронхопластикой

Пневмонэктомия

Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи

При G3 адьювантная терапия EP (Этопозид + Цисплатин/карбоплатин)

При G2 (атипичный карциноид) – при N₁ или R1 - адьювантная терапия

НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО

Эндоскопическая электроэксцизия опухоли
Эндоскопическая реканализация просвета крупных бронхов
Удаление первичного очага (см. типовые операции)
Удаление отдаленных метастазов (циторедукция)
Симптоматические операции при наличии urgentных осложнений

Эндоскопическое лечение

Эндоскопическая петлевая электроэксцизия опухоли
Электродеструкция опухоли
Лазерная деструкция опухоли/эргоноплазменная коагуляция

Пребывание в стационаре

Койко-день при удалении локализованной опухоли - 21-28 дней

Койко-день после удаления местно-распространенной опухоли (комбинированная операция с резекцией прилежащих органов) - 28-35 дней

Активное наблюдение после лечения (у районного онколога или в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера)

Первые 6 месяцев - 1 раз в 2 месяца

Вторые 6 месяцев и 2-й год - 1 раз в 3 месяца

3-й-5-й годы - 1 раз в 6 месяцев

После 5 лет - 1 раз в год

Бронхоскопия 1 раз в 3 месяца в 1-й год, затем 1 раз в год

Объем обследования на этапе наблюдения

Врачебный осмотр
Анализ крови общий
Анализ крови биохимический
Анализ мочи общий
Универсальные маркеры
Исследование уровня НСЕ, хромогранина А (и других специфических маркеров НЭО - 5-ГИУК, АКТГ, кальцитонин, серотонин, кортизол)
Рентгенография органов грудной клетки
КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием
УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза
РКТ/МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

ЛЕЧЕНИЕ

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ, РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Хирургическое лечение (III, А)

Примечание. Возможные варианты оперативного лечения определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. Хирургические вмешательства при НЭО тимуса выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализм, абластика и антиблаستيка).

Удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция (см. типовые операции)

Комбинированные и сочетанные (неклассифицируемые) операции при резектабельных местно-распространенных опухолях

Удаление или деструкция отдаленных метастазов

Циторедуктивные операции при гормонпродуцирующих опухолях

Типовые операции при НЭО тимуса

Стернотомия, удаление опухоли с регионарной лимфодиссекцией (*стандартным объемом операции является удаление опухоли, оставшейся части тимуса, ножек тимуса, клетчатки переднего средостения с лимфатическими узлами, удаление паратрахеальных лимфоузлов и лимфоузлов аортального окна (N2))

При G3 адьювантная химиотерапия, обсуждается лучевая терапия

При G2 обсуждается химиотерапия

НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Удаление первичного очага при гормонпродуцирующих опухолях

Удаление отдаленных метастазов (циторедукция)

Симптоматические операции при наличии urgentных осложнений

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

НЭО легких и тимуса.

Высокодифференцированные НЭО G1 (типичный карциноид)

БИОТЕРАПИЯ (III, В)

Аналоги соматостатина короткого действия 100 мкг 3 раза в сутки 2 недели, затем аналоги соматостатина пролонгированного действия октреотид (30мг 1 раз в 28 дней) (доза может увеличиваться при прогрессировании заболевания до 40 мг и выше для октреотида-лар) или ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Лечение длительное.

α -интерфероны 3-5 млн 3-5 раз в неделю длительно (доза подбирается индивидуально в зависимости от эффекта и переносимости), возможно использование пролонгированных интерферонов

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ (III, В)

Эверолимус 10 мг в сутки внутрь ежедневно (II, А)

Высокодифференцированные НЭО G2 (атипичный карциноид)

ХИМИОТЕРАПИЯ (см. режимы)

БИОТЕРАПИЯ в комбинации с химиотерапией при функционирующих НЭО (см. режимы биотерапии)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ (III, B)

Эверолимус 10 мг ежедневно внутрь длительно

Эверолимус 10 мг + аналоги соматостатина 20-30 мг или 120 мг 1 раз в месяц (II, A)

Низкодифференцированные НЭО G3 (III, A)

ХИМИОТЕРАПИЯ (III, B)

Режимы химиотерапии 1-я линия

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин	75-80мг/м ² внутривенно капельно	1
Этопозид	120мг/м ² внутривенно капельно	1, 2, 3
Карбоплатин	AUC4-5 внутривенно	1
Этопозид	120мг/м ² внутривенно	1, 2, 3

Курсы повторяют каждый 21 день

Возможно использование темозоламида 150-200мг/м² 1-5 дни, каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином или иринотеканом.

Таргетная терапия эверолимусом.

2-я линия

Темозоламид + капецитабин ± авастин (III, B)

Оксалиплатин + капецитабин (XELOX)

Эверолимус + аналоги соматостатина (II, A)

Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин

Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин

5-фторурацил + Доксорубицин + цисплатин

Для НЭО тимуса – ифосфамид + этопозид

БИОТЕРАПИЯ только при функционирующих НЭО

Аналоги соматостатина пролонгированного действия, α-интерфероны (см. режимы)

Симптоматическая терапия при функционирующих НЭО

Антисекреторные препараты (H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы)

Гипотензивные препараты

Кардиотропная терапия

Антацидные и обволакивающие препараты

Антигистаминные препараты

Бронхолитики

Антидиарейные препараты

Гепатопротекторы

Ферменты

Стимуляторы допаминовых рецепторов

Препараты инсулина

Пробиотики

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия проводится с паллиативной и противоболевой целью.

Пребывание в стационаре

Койко-день при проведении лекарственного лечения (1 курс химиотерапии или биотерапия до купирования нейроэндокринного синдрома) - 3-21 день?

Койко-день при проведении паллиативной или симптоматической лучевой терапии - 3-14 дней

Койко-день при удалении локализованной опухоли - 21-28 дней ??

Койко-день после удаления местно-распространенной опухоли (комбинированная операция с резекцией прилежащих органов) - 28-35 дней

Активное наблюдение после лечения (у районного онколога или в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера)

Первые 6 месяцев - 1 раз в 2 месяца

Вторые 6 месяцев и 2-й год - 1 раз в 3 месяца

3-й - 5-й годы - 1 раз в 6 месяцев

После 5 лет - 1 раз в год

Объем обследования на этапе наблюдения

Врачебный осмотр

Анализ крови общий

Анализ крови биохимический

Анализ мочи общий

Исследование уровня НСЕ, хромогранина А (и других специфических маркеров НЭО - 5-ГИУК, АКТГ, кальцитонин, серотонин, кортизол)

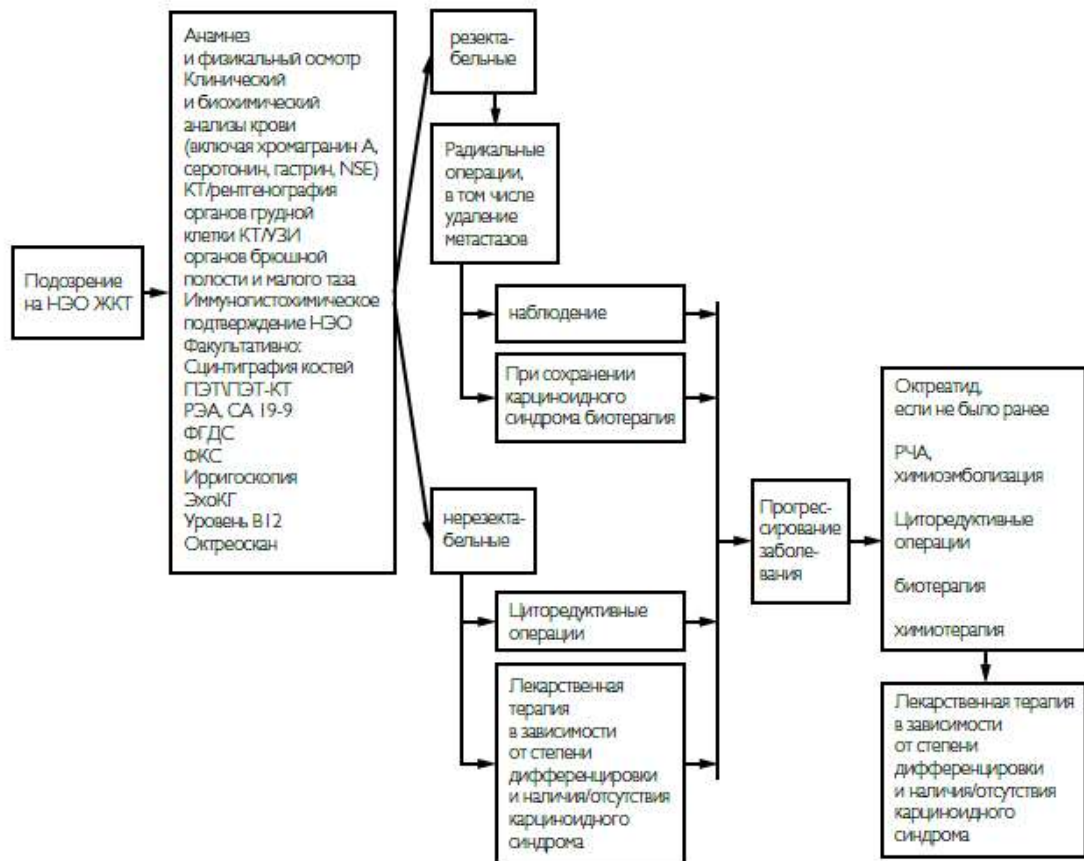
Рентгенография органов грудной клетки

РКТ органов грудной клетки с в/в контрастированием

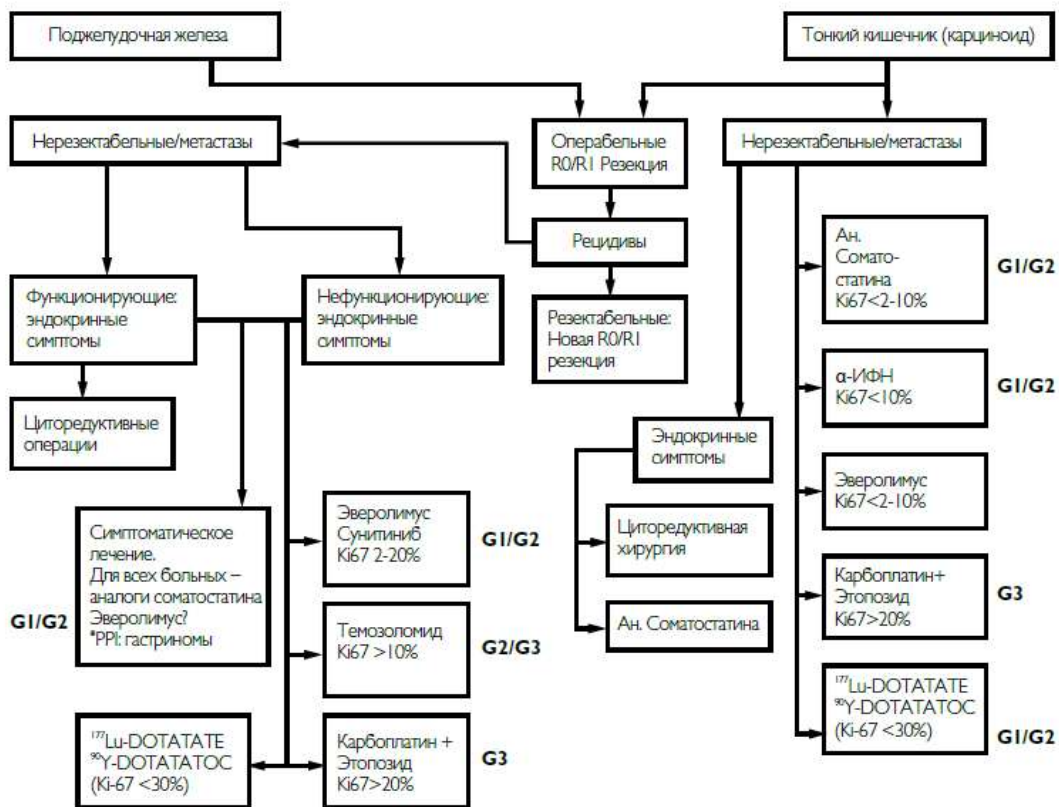
УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза

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

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЭО ЖКТ

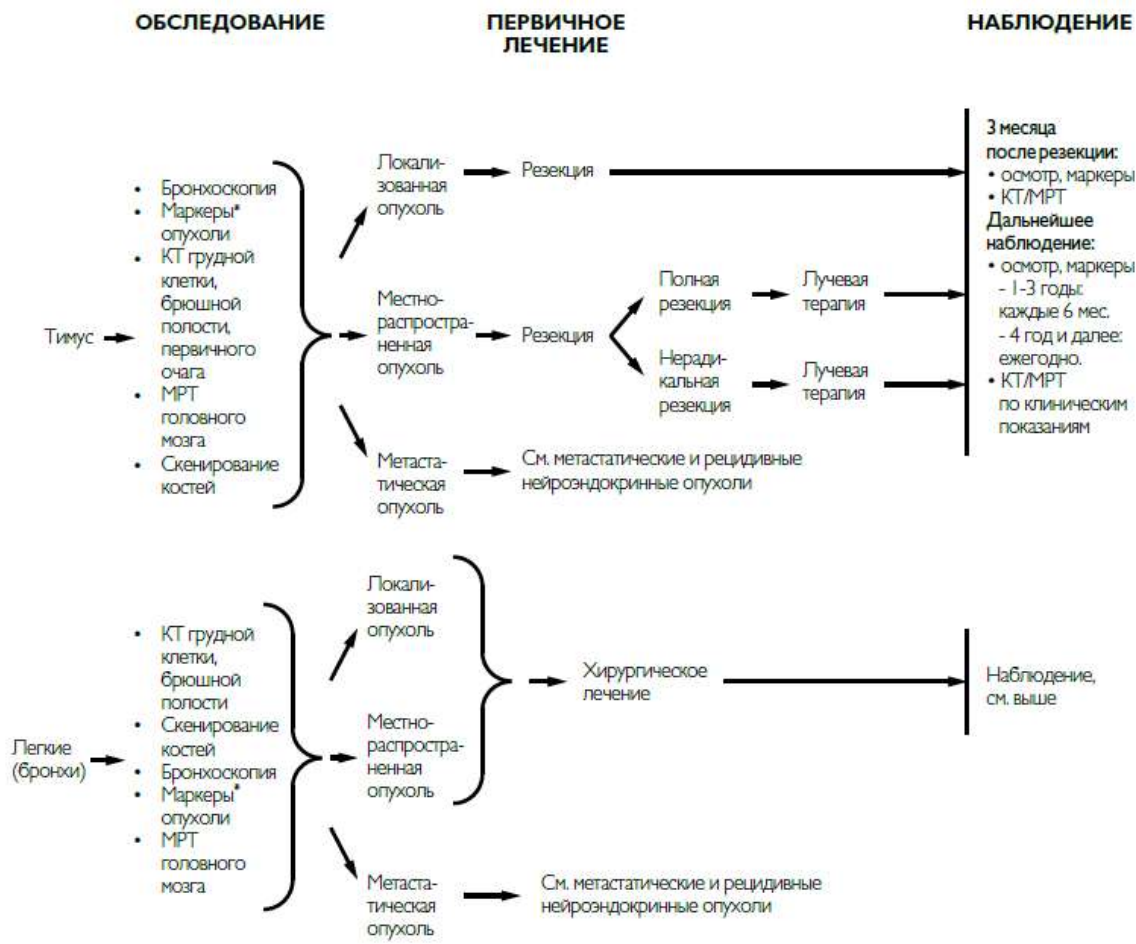


АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЭО ЖКТ И ПЖ. ESMO 2012 (МОДИФИКАЦИЯ)



* Протонной помпы ингибиторы
 За рубежом при НЭО поджелудочной железы G2 (Ki67 5-20%) используется стрептозотоцин + 5ФУ/доксорубин

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА



Маркеры* : иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза; уровень в плазме крови: хромогранин А, АКТГ, соматотропин, инсулино-подобный фактор роста, HCE; уровень в моче: кортизол

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

