**ГЛАВА 42**

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ**

**ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ЖКТ)**

Таблица 42.1

Статистические показатели нейроэндокринных опухолей ЖКТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 8 | 24 |
| Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель) | 0,1 | 0,3 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 0 | 45,5 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 37,5 | 4,6 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 12,5 | 13,6 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 50,0 | 36,3 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %) | 0 | 33,3 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 1 | 5 |
| Смертность на 100 000 населения грубый интенсивный показатель | 0 | 0,1 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 12,5 | 22,7 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 15 | 42 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет | 6,7 | 21,4 |

Все нейроэндокринные опухоли (НЭО) определяются как исходящие из эпителия новообразования с преимущественной нейроэндокринной дифференцировкой. Возникающие из эпителия большинства органов, НЭО имеют как органные уникальные клинические и морфологические, так и сходные для всех нейроэндокринных опухолей признаки. Все НЭО по течению заболевания локализации подразделяются на медленнорастущие (индолентные) и опухоли с агрессивным течением (таблица 42.2).

Таблица 42.2

Формы НЭО в зависимости от течения заболевания

|  |  |
| --- | --- |
| Индолентные опухоли | Агрессивные опухоли |
| карциноидные опухоли (из различных органов) | мелкоклеточный рак легкого, атипичные или низкодифференцированные карциноиды (из различных органов) |
| панкреатические НЭО | экстралегочный мелкоклеточный рак |
| феохромоцитома (надпочечник) | периферические эмбриональные нейроэктодермальные опухоли (в основном у взрослых) |
| медуллярный рак (щитовидная железа) | опухоль из клеток Меркеля (кожа) |
| параганглиома (нейроны) | нейробластома (надпочечник) |

**42.1. Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли.**

Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (GEP-NET – ГЭП-НЭО) представляют собой гетерогенную группу опухолей, развивающихся из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, наиболее часто с локализацией первичной опухоли в слизистой желудка, тонкой и толстой кишки, а также в поджелудочной железе. За последние годы отмечается рост ГЭП-НЭО с 3,0 0/0000 до 5,25 0/0000. ГЭП-НЭО возникают в любом возрасте, но наиболее часто с пятой декады жизни. Исключение составляют карциноиды аппендикса, которые наиболее часто встречаются в возрасте около 40 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Синдром множественных нейроэндокринных опухолей типа 1 (MEN-1) или болезнь vonHippel-Lindau’s (HL – ГЛ) развиваются на 15 лет раньше спорадических опухолей.

**42.2. Диагностические мероприятия.**

Диагноз ГЭП-НЭО устанавливается на основании клинических проявлений и патогистологических данных, полученных при эндоскопической биопсии, после операции и/или биопсии метастазов. Гетерогенные по своей природе ГЭП-НЭО имеют «общие нейроэндокринные» маркеры, такие как хромогранин А и синаптофизин. При клинических проявлениях (карциноидный синдром: приливы, диарея, эндокардиальный фиброз) проводится анализ мочи на наличие 5гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК).

42.2.1. Оценка КСП;

42.2.2. Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис (по показаниям);

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

определение концентрации 5-ГИУК в моче (по показаниям);

биохимическое исследование крови: определение хромогранина А (синаптофизина), (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза), альбумин и электролиты – К, Na, Са, Cl (по показаниям);

определение гастрина, инсулина/про-инсулина, динамические стимуляционные тесты (по показаниям);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген);

42.2.3. Методы инструментальной, инвазивной и интраскопической диагностики:

ЭКГ;

ЭГДС, ФКС, энтероскопия (по показаниям);

компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза и органов грудной клетки (по показаниям);

компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением (по показаниям);

Дотаток ПЭТ-КТ (по показаниям);

Эндосонография (по показаниям);

диагностические торакосокопия и лапароскопия (по показаниям). Морфологическое подтверждение опухоли. Патогистологическое исследование кроме общепринятого исследования должно включать определение числа митозов в полях зрения и уровень экспрессии маркера Ki-67 (MIB-1).

**42.3. Классификация и стадирование.**

Классификация ГЭП-НЭО согласно локализации и гормональной активности представлена в таблице 42.3

Таблица 42.3

Классификация ГЭП-НЭО согласно локализации и гормональной активности

|  |
| --- |
| нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды, 2/3 всех ГЭП-НЭО) |
| – с карциноидным синдромом (30% карциноидов)  – без карциноидного синдрома (70% карциноидов) |
| эндокринные опухоли поджелудочной железы (PETs-ЭОПЖ) |
| – неактивные (45-60% ЭОПЖ)  – активные (40-55% ЭОПЖ)  гастринома, повышенная секреция гастрина, синдром Золингера-Эллисона  инсулинома, повышенная секреция инсулина, гипогликемический синдром  глюкоганома, повышенная секреция глюкагона, глюкагономный синдром  випома, повышенная секреция вазоактивного интестинального пептида (VIP-ВИП), водянистая диарея, гипокалиемия-ахлоргидрия синдром (WDHA-ВДГА)  ППома, повышенная секреция панкреатического пептида (РР-ПП), относится к неактивным ЭОПЖ  соматостатинома, повышенная секреция соматостатина  КРГома, повышенная секреция кортикотропного релизинг гормона (CRH-КРГ)  кальцитонинома, повышенная секреция кальцитонина  РГГРома, повышенная секреция резилинг гормона гормона роста (GHRH-РГГР)  нейротензинома, повышенная секреция нейротензина  АКТГома, повышенная секреция адренокортикотропного гормона (ACTG-АКТГ)  РФГРома, повышенная секреция релизинг фактора гормона роста (GRF-РФГР)  паратиреодоподобная пептидная опухоль |

Проявления карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития отражены в таблице 42.4.

Таблица 42.4

Симптомы карциноидного синдрома и предполагаемые медиаторы его развития

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Орган | Симптом | Частота (%) | Предполагаемый медиатор |
| кожа | яркий румянец (прилив)  телангиоэктазии  цианоз  пеллагра (розеолезная сыпь) | 85  25  18  7 | кинины и др.  повышенный метаболизм триптоана |
| ЖКТ | диарея и спазматические боли | 75-85 | серотонин |
| сердце | поражение клапанов:  правые отделы сердца  левые отделы сердца | 40  13 | не известно |
| дыхательная система | бронхообструкция | 19 | не известно |

Для различных по локализации и клиническим проявлениям ГЭП-НЭО разработана общая классификация ВОЗ в 2010 году (таблица 42.5).

Таблица 42.5

Классификация ВОЗ 2010 нейроэндокринных опухолей ЖКТ

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | Нейроэндокринные опухоли G1 (карциноиды) М 8240/3 |
| 2 | Нейроэндокринные опухоли G2 М8249/3 |
| 3 | Нейроэндокринные / карциномы (мелко и или крупноклеточный типы, М 8041/3, М 8013/3, соответственно) |
| 4 | Смешанные аденонейроэндокринные карциномы М 8244/3 |
| 5 | Гиперпластические и предопухолевые поражения |

Морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей ЖКТ (ВОЗ 2010)

Опухоли пищевода:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

Опухоли желудка:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Гастрин-продуцирующая НЭО М 8153/3

Опухоли ампуллярного региона:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Ганглиоцитарная параганглиома М 8683/0

Соматостатин-продуцирующая НЭО М 8156/3

Опухоли тонкой кишки:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Ганглиоцитарная параганглиома М 8683/0

Гастринома М8153/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-продуцируюшие НЭО М 8152/1

Соматостатин-продуцирующая НЭО М 8156/3

Опухоли аппендикса:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

“goblet”-клеточный карциноид М 8243/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-продуцируюшие НЭО М 8152/1

Тубулярный карциноид М 8245/1

Опухоли ободочной и прямой кишки:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

L-клеточные, глюкагоноподобный пептид-продуцирующие и PP/PYY-продуцируюшие НЭО М 8152/1

Опухоли анального канала:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

Опухоли желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков:

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома М 8244/3

“goblet”-клеточный карциноид М 8243/3

Тубулярный карциноид М 8245/1

Опухоли поджелудочной железы:

Панкреатическая нейроэндокринная микроаденома М8150/0

Нейроэндокринные опухоли (НЭО)

Нефункциональная панкреатическая НЭО, G1, G2 М 8150/3

НЭО G1(карциноиды) М 8240/3

НЭО G2 М8249/3

Нейроэндокринная карцинома (НЭК) М8246/3

Крупноклеточная НЭК М 8013/3

Мелкоклеточная НЭК М 8041/3

ЕС клеточная (энтерохромафинных клеток), серотонин-продуцирующая НЭО М8241/3

Гастринома М 8153/3

Глюкагонома М 8152/3

Инсулинома М 8151/3

Соматостатинома М 8156/3

VIP-ома М 8155/3

TNM классификация для опухолей желудка (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.6.

Таблица 42.6

TNM классификация для эндокринных опухолей желудка (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу или ≤1 см |
| T2 | Опухоль прорастает мышечный слой или >1см |
| T3 | Опухоль прорастает субсерозу без прорастания висцеральной брюшины |
| T4 | Опухоль прорастает серозу или врастает в соседние органы |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1 | Есть отдаленные метастазы |

|  |  |
| --- | --- |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3 | Т4N0M0, ТлюбаяN1M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей двенадцатиперстной кишки (ДПК), Фатерова соска (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.7.

Таблица 42.7

TNM классификация для эндокринных опухолей ДПК, Фатерова соска (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1  Т1 | Опухоль прорастает собственную пластинку или подслизистую основу и ≤ 1 (опухоль ДПК)  Опухоль ≤ 1,0 см и ограничена сфинктером Одди (опухоль Фатерова соска) |
| T2  Т2 | Опухоль прорастает мышечный слой или >1см (для ДПК)  Опухоль прорастает подслизистый или мышечный слой ДПК, или >1см (для Фатерова соска) |
| T3 | Опухоль прорастает поджелудочную железу или перипанкреатическую жировую ткань |
| T4 | Опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1 | Есть отдаленные метастазы |

|  |  |
| --- | --- |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3 | Т4N0M0, ТлюбаяN1M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

TNM классификация для НЭО поджелудочной железы (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.8.

Таблица 42.8

TNM стадирование НЭО поджелудочной железы (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль ограничена поджелудочной железой и <2 см |
| T2 | Опухоль ограничена поджелудочной железой и 2-4 см |
| T3 | Опухоль ограничена поджелудочной железой >4 см или инвазия ДПК или желчных протоков |
| T4 | Инвазия опухоли в соседние органы (желудок, селезенка, ободочная кишка, надпочечник) или стенки сосудов (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия) |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1 | Есть отдаленные метастазы |

|  |  |
| --- | --- |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3 | Т4N0M0, ТлюбаяN1M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей тонкой кишки (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.9.

Таблица 42.9

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей тонкой кишки (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу или ≤1 см |
| T2 | Опухоль прорастает мышечный слой или >1см |
| T3 | Опухоль прорастает субсерозу |
| T4 | Опухоль прорастает брюшину или соседние структуры и органы |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у (<12 узлов) |
| N2 | Большие метастазы в мезентериальных лимфоузлах (≥ 2,0 см) или поражение ≥ 12 мезентериальных лимфоузлов, |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1  М1а  М1в  М1с | Есть отдаленные метастазы  Метастазы ограничены печенью  Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)  Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы |

|  |  |
| --- | --- |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3 | Т4N0M0, ТлюбаяN1-2M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

Классификация НЭО аппендикса (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42. 10.

Таблица 42.10

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей аппендикса (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении |
| T2 | 2< опухоль ≤4 см или распространяется на слепую кишку |
| T3 | Опухоль >4 см и распространяется на субсерозу или брыжейку аппендикса |
| T4 | Опухоль прорастает брюшину или в соседние структуры и органы (скелетные мышцы, стенка живота и т.д. за исключением случаем интрамурального распространения на прилежащие отделы кишки) |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1  М1а  М1в  М1с | Есть отдаленные метастазы  Метастазы ограничены печенью  Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)  Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3 | Т4N0M0, ТлюбаяN1M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей толстой (ободочной и прямой) кишки (8-е издание, 2017) представлена в таблице 42.11.

Таблица 42.11

TNM классификация для нейроэндокринных опухолей толстой (ободочной и прямой) кишки (8-е издание, 2017)

|  |  |
| --- | --- |
| Первичная опухоль (Т) | |
| Tх | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| T0 | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Опухоль прорастает слизистую или подслизистую основу и ≤ 2,0 см |
| Т1а | <1 см |
| Т1б | 1-2 см |
| T2 | Опухоль прорастает мышечный слой или > 2см с прорастанием слизистой или подслизистой основы |
| T3 | Опухоль > 2см прорастает субсерозу |
| T4 | Опухоль прорастает висцеральную брюшину или соседние структуры и органы |
| для любой Т добавляется символ (m) при множественных опухолях | |
| Поражение региональных лимфоузлов (N) | |
| Nx | Недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов |
| N0 | Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Поражение региональных л/у |
| Отдаленные метастазы (М) | |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1  М1а  М1в  М1с | Есть отдаленные метастазы  Метастазы ограничены печенью  Метастазы в одном органе без поражения печени (легкое, яичник, нерегиональные лимфоузлы, брюшина, кости и др.)  Метастазы в печени и экстрапеченочные метастазы |

|  |  |
| --- | --- |
| Группировка по стадиям | |
| стадия 1 | Т1N0M0 |
| стадия 2 | Т2-3N0M0 |
| стадия 3а  стадия 3б | Т4N0M0  ТлюбаяN1M0 |
| стадия 4 | ТлюбаяNлюбаяM1 |

Оценка степени злокачественности ГЭП-НЭО опухолей и номенклатура объединенная ВОЗ и ЕНОО (Европейское Общество по нейроэндокринным опухолям) пересмотра 2010 года представлена в таблице 42.12.

Таблица 42.12

Номенклатура и классификация ГЭП-НЭО ЕНОО/ВОЗ 2010

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дифференцировка | Грейд | Число митозов | Индекс Ki-67 | Традиционные определения | ЕНОО/  ВОЗ |
| Хорошо-дифференциро-ванные опухоли (индолентные) | Низкий (G1) | <2 в 10 ПЗ | <3% | Карциноиды, опухоли поджелудочной железы из клеток островков | Нейроэндокринные опухоли G1 |
| Промежуточный (G2) | ≥2 <20 в 10 ПЗ | ≥3 <20% | Карциноиды, атипичные карциноиды, опухоли поджелудочной железы из клеток островков | Нейроэндокринные опухоли G2 |
| Плохо-дифференциро-ванные опухоли  (с агрессивным течением) | Высокий (G3) | >20 в 10 ПЗ | >20% | Мелкоклеточная карцинома | Нейроэндокринные опухоли G3 |
| Крупноклеточная карцинома | Нейроэндокринные опухоли G3 |

ПЗ – поле зрения под увеличением (10 ПЗ=2мм2). Для оценки митотической активности просматриваются не менее 40 ПЗ. Ki-67 индекс – это доля Ki-67 позитивных опухолевых клеток в общей массе клеток в наиболее митотической активной зоне.

**42.4. Прогноз заболевания.**

При локализованных и резектабельных формах прогноз благоприятный. Для НЭО поджелудочной железы при наличии региональных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 40%, при наличии отдаленных метастазов – 25%. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными и опухолями с высокой степенью злокачественности составляет 10 месяцев.

**42.5. Общие принципы лечения.**

42.5.1. Лечение пациентов с локализованной формой НЭО.

Единственный метод радикального лечения является хирургический.

Радикальное удаление локализованной опухоли обеспечивает 5-летнюю выживаемость 80-100%.

Радикальные операции соответствуют таковым при раке различных локализаций (желудок, ДПК, поджелудочная железа, тонкая и толстая кишка), главным условием, которых является операция R0.

При НЭО аппендикса при опухоли ≤ 2,0 см и без прорастания серозы возможно выполнение аппендэктомии.

При НЭО прямой кишки варианты операций (эндоскопическая полипэктомия, трансанальное удаление, резекция или экстирпация прямой кишки). При опухолях до 2,0 см и в пределах слизистой эндоскопическое или трансанальное удаление предпочтительнее.

При НЕО желудка: в зависимости от уровня гастрина различают 3 типа опухолей. При 1 типе (высокий уровень гастрина, атрофический гастрит или высокий уровень pH) выполняется эндоскопическое удаление опухоли с эндоскопическим контролем через год. При рецидиве и/или появлении новых образований выполняется антрумэктомия. При 2 типе (высокий уровень гастрина, синдром Золлингера-Элиссона, нет атрофического гастрита или низкий уровень pH) удаляется гастринома и рассматривается вопрос об эндоскопическом удалении опухоли, терапии аналогами соматостатина, большими дозами ингибиторов протоновой помпы.

При типе 3 (нормальный уровень гастрина) выполняется радикальная операция. При отсутствии поражения региональных лимфоузлов по данным эндосонографии возможно выполнение ограниченной (секторальной) резекции желудка.

При НЭО ДПК возможно эндоскопическое, трансдуоденальное удаление опухоли или ПДР.

При НЭО поджелудочной железы (инсулинома, VIPома, глюкагонома) проводится терапия нормализации гомеостаза и операция в зависимости от локализации опухоли (ПДР или дистальная резекция поджелудочной железы).

При гастриноме (как правило, ДПК или головка поджелудочной железы) назначается терапия большими дозами ингибиторов протоновой помпы и/или аналогами соматостатина, эндоскопическое или трансдуоденальное удаление опухоли с интраоперационной ревизией и перидуоденальной лимфодиссекцией. При глубокой инвазии (поражении Вирсунгова протока) выполняется ПДР.

Адъювантная терапия после радикальной операции при локальном поражении не применяется.

42.5.2. Лечение пациентов с отдаленными метастазами и нерезектабельными опухолями.

При наличии отдаленных метастазов и/или нерезектабельной опухоли максимальная циторедукция позволяет повысить выживаемость и улучшить качество жизни за счет контроля симптомов карциноидного синдрома.

42.5.2.1. Паллиативные интервенционные вмешательства.

К паллиативным вмешательствам относятся химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) и аблационные методики (радиочастотная аблация –РЧА, микроволновая аблация – МВА). Подробно эти методики описаны в главах по лечению ГЦР.

42.5.2.2. Биотерапия.

1. Аналоги соматостатина;

2. Интерферон-α (ИНФ- α).

42.5.2.3. Системная терапия.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие схемы системной терапии:

1. Эверолимус 10 мг ежедневно;
2. Возможно проведение схем с 5-флюороурацилом, капецитабином, дакарбазином, оксалиплатином, стрептозоцином, темозоломидом;

Алгоритм лечения пациентов с ГЭП-НЭО представлен на рисунке 42.1.

Отдаленные метастазы, нерезектабельная опухоль, прогрессирование:

ГЭП-НЭО

Локальное поражение: операция R0,\*

Нерезектабельные, \*\*

Наблюдение

Наличие симптомов, связанных с большой опухолью или гормональной активностью

Резектабельные, \*\*

Хирургическое лечение

нет

Да

Терапия аналогами соматостатина, \*\*\*

Большой объем опухоли

Да

нет

Наблюдение

Прогрессирование

Контроль симптомов

Да

нет

Продолжение терапии

Увеличение дозы

Прогрессирование

Преобладает поражение печение

Да

нет

Системная цитостатическая терапия поражение печение

Максимальная циторедукция, методы локального воздействия

(ХЭПА, РЧА, МВА)

Прогрессирование

\* – При НЭО G3 хирургическое лечение дополняется АПХТ (схемы лечения мелко, крупноклеточного рака легкого);

\*\* – При НЭО G3 проводится системная терапия (схемы лечения мелко, крупноклеточного рака легкого);

\*\*\* –Аналоги соматостатина пролонгированного действия

Рисунок 42.1 – Алгоритм лечения пациентов с ГЭП-НЭО

**42.6. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

При наличии метастазов и лечении КТ и/или МР контроль каждые 3 месяца. При радикальном лечении наблюдение каждые 3 месяца до 5 лет. Лабораторные тесты (хромогранин А, определение 5-ГИУК в моче) проводятся 1 раз в 3 месяца, методы визуализации проводятся каждые 6 месяцев.