

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО–КИШКОВОГО ТРАКТУ



І.А. Крячок, Л.А. Сивак,
С.А. Лялькін, А.В. Лукашенко

Адреса:
Лялькін Сергій Анатолійович
Тел.: 0 (50) 380-10-39
E-mail: slyalkin@yahoo.com

Ключові слова: нейроендокринні пухлини, хіміотерапія, біотерапія, аналоги соматостатину.

Нейроендокринні пухлини виявляють рідко, але за останні 30 років їх розповсюдженість збільшилася майже в 5 разів за рахунок новоутворень шлунково–кишкового тракту. Враховуючи те, що в діагностиці та лікуванні нейроендокринних пухлин беруть участь лікарі багатьох спеціальностей, останнім часом утворюються мультидисциплінарні бригади з вивчення захворювань цієї групи. За останні десятиріччя у світі досягнутий значний прогрес у розумінні біологічних основ розвитку нейроендокринних пухлин. Змінилася концепція назви цієї групи захворювань, їх класифікації, а також основних принципів діагностики та лікування.

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — гетерогенна група новоутворень, що складаються з так званих нейроендокринних клітин, які можуть бути розташовані у будь-яких органах та тканинах організму людини. Для клінічної картини цього типу пухлин важливе значення мають не тільки біологічні характеристики злоякісного процесу (наявність пухлини як об'єму, здатність до метастазування та ін.), але й вплив на різні системи організму шляхом секреції біологічно активних речовин: поліпептидів та амінів, що мають функції гормонів. В літературі використовують декілька синонімів цих новоутворень: «карциноїдна пухлина», «пухлини АПУД-системи», «апудоми», «гастроентеропанкреатичні пухлини».

Вперше цей вид пухлини був описаний німецьким патологом S. Oberndorfer у 1907 р., який використав термін «карциноїд» для визначення пухлин з більш індолентним, ніж у класичних аденокарцином, клінічним перебігом [27]. Ендокринна природа цих пухлин була доведена Мерлінгом у 1938 р., а у 1964 р. A. Pearse запропонував термін «АПУД-ома» на підставі гіпотези про загальне нейроектодермальне походження ендокринних клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ), загальною властивістю яких, як він вважав, є здатність утилізувати та декарбоксилувати попередники амінів [31]. У подальшому було доведено, що всі ендокринні клітини ШКТ утворюються від загальних стовбурових клітин. Найбільш розповсюджені в сучасній літературі терміни «нейроендокринна пухлина» та «нейроендокринна карцинома» базуються на наявності у всіх нейроендокринних клітин по-

дібних особливостей імунотипу. Попередній діагноз НЕП може бути встановлений на підставі клінічних даних та звичайного гістологічного дослідження, а остаточно верифіковано — за допомогою обов'язкового імуногістохімічного дослідження.

НЕП традиційно вважали досить рідкісною патологією, проте, за даними світової статистики — реєстр програми SEER (Surveillance, Epidemiology and End results), захворюваність НЕП у 1973 р. становила 1,09 на 100 тис. населення, у 2004 — 5,25 на 100 тис. населення, тобто збільшилася у 5 разів [18, 37]. Реальні показники захворюваності, швидше за все, ще вищі. Так, при дослідженні аутопсійного матеріалу НЕП черевної порожнини виявляють з частотою 8,4 на 100 тис. населення [11, 37]. При цьому НЕП ШКТ, синонім — гастроентеропанкреатичні НЕП (GEPNEO) становлять близько 70% [11, 18, 37, 38].

Класифікація НЕП ШКТ розроблена ВООЗ у 2000 р. [35], вона ґрунтується на ступені диференціації пухлини, що є вирішальним у плані вибору тактики лікування та прогнозу. Згідно з цією класифікацією виділяють наступні групи:

- високодиференційована НЕП (WHO 1, Ki 67 <2%);
- високодиференційована нейроендокринна карцинома (WHO 2, Ki 67 2–20%);
- низькодиференційована нейроендокринна карцинома (WHO 3, Ki 67 >20%);
- змішані екзо- та ендокринні пухлини.

НЕП також класифікують за ембріогенезом відповідно до відділів ембріональної кишкової трубки, з яких вони походять. Так, виділяють *foregut*

НЕП, які походять з передніх відділів, включають пухлини тимуса, легенів, бронхів, стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози; *midgut* НЕП походять із середніх відділів первинної кишки — найчисленніша група (пухлини тонкої кишки, апендикса, правої половини ободової кишки); *hindgut* НЕП походять із задньої частини ембріональної кишки (пухлини лівої половини ободової та прямої кишки).

Проблема лікування хворих з НЕП ШКТ полягає не тільки в усуненні пухлинного процесу, а й у позбавленні хворого важкого симптомокомплексу, що зумовлений гіперпродукцією відповідного гормону чи пептиду. Нерідко причиною смерті хворого є не прогресування пухлинного процесу, а ускладнення, що розвинулися внаслідок гіперпродукції гормонів [1, 6, 28]. Радикальне видалення первинної пухлини при НЕП є найбільш ефективним методом лікування [2, 12, 13, 26, 36]. Хірургічний метод також можна розглядати як першу опцію при первинно метастатичному процесі, оскільки максимальна циторедукція дозволяє суттєво збільшити тривалість життя хворих на НЕП та покращити його якість [12, 36]. Ефективність хірургічного лікування можна продемонструвати результатами дослідження, що було проведено у Національному інституті раку (США). У групі з 151 пацієнта, що були радикально прооперовані з приводу НЕП, 10-річна виживаність становила 94% [1, 2]. Незважаючи на досить обнадійливі результати, слід відзначити, що внаслідок торпідного клінічного перебігу 65–70% хворих на НЕП ШКТ на момент первинного звернення мають віддалені метастази в печінку та інші органи, що унеможливує повну циторедукцію та потребує комплексного підходу для отримання максимального клінічного результату [1, 19, 28]. Ще у певної кількості пацієнтів віддалені метастази розвиваються через деякий час після радикального хірургічного втручання. Лікування метастатичних форм НЕП ШКТ неможливе без застосування додаткових методів консервативної терапії [1, 7, 20].

Серед консервативних методів лікування НЕП ШКТ виділяють:

- медикаментозні;
- хіміотерапевтичний;
- біотерапевтичний: інтерферон, аналоги соматостатину, інгібітори VEGF та mTOR;
- променеві;
- дистанційний променевий;
- радіонуклідний.

На вибір того чи іншого методу консервативного лікування у конкрет-

ного хворого впливають такі фактори: тип НЕП, TNM-стадія та ступінь диференціювання, функціональна активність НЕП, ступінь ураження печінки метастазами, загальний стан пацієнта, доступність того чи іншого методу у лікувальному закладі.

ХІМІОТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ НЕП

НЕП ШКТ традиційно вважали малочутливими до хіміотерапії, це зумовлено низькою мітотичною активністю, а також високою експресією генів множинної медикаментозної резистентності (MDR-1) та антиапоптотичного гена (BCL-2) [1, 15]. Спектр ефективних хіміотерапевтичних препаратів для лікування метастатичних форм невеликий. Стрептозотозин (STZ), що був введений у клінічну практику наприкінці 70-х років минулого століття, довгий час вважали основним препаратом для лікування НЕП, особливо підшлункової залози. В **табл. 1** представлені результати декількох досліджень з приводу вивчення ефективності хіміотерапії метастатичних форм НЕП ШКТ [7, 8, 10, 21, 22, 23, 24]. Схеми з використанням стрептозотозину ефективні для НЕП підшлункової залози, але малоефективні (16%) для класичного карциноїду. В той же час схема цисплатин — етопозид показала високу ефективність в лікуванні НЕП низького ступеня диференціації [7, 10, 24]. Також проводили дослідження з приводу використання більш нових цитостатиків, зокрема — темозоламід. У доклінічних дослідженнях було встановлено ефективність темозоламід у лікуванні НЕП, особливо в комбінації з капецитабіном, в експерименті доведений їх синергізм [14]. У дослідженнях W. Isacoff та співавторів комбінацію цих препаратів призначали 17 пацієнтам як препарати 2–3-ї лінії (після неефективної поліхіміотерапії або аналогів соматостатину), об'єктивна відповідь відмічена

у 59% [14]. У дослідженні M. Kulke та співавторів дану схему призначали 34 пацієнтам: 18 — НЕП підшлункової залози (об'єктивна відповідь — 24%), 16 — тонкої кишки (об'єктивна відповідь — 0%) [17]. Схема в основному була ефективною у лікуванні НЕП підшлункової залози, сьогодні її можна розглядати як 2–3-тю лінію при НЕП низького ступеня диференціації.

БІОТЕРАПІЯ НЕП ШКТ

Аналоги соматостатину використовують для лікування НЕП вже більше 20 років (з кінця 80-х років ХХ ст.), їх введення в клінічну практику стало революцією в терапії цієї патології. Спочатку застосування аналогів соматостатину мало на меті симптоматичне лікування при функціонально активних пухлинах, пізніше була доведена їх протипухлинна дія. Ефект аналогів соматостатину базується на наявності у більшості (до 90%) НЕП соматостатинових рецепторів, їх експресують як первинні пухлини, так і метастази [9, 20, 30, 32]. Природний соматостатин має короткий період напіврозпаду, тому не може бути використаний у лікуванні НЕП. В клініці застосовують аналоги соматостатину — октреотид та ланреотид. Ефективність октреотиду в плані симптоматичного контролю для лікування так званого карциноїдного синдрому, доведена ще у 1987 р. у дослідженнях С. G. Moertel та співавторів. Призначення октреотиду дозволило повністю усунути основні симптоми карциноїдного синдрому: приливи — у 59% хворих, діарею — у 32%, або значно зменшити їх вираженість у 87 та 77% пацієнтів відповідно [25].

Результати декількох досліджень протипухлинного ефекту аналогів соматостатину представлені у **табл. 2** [3–5, 9, 20, 32, 33].

Більшість досліджень з приводу протипухлинної активності аналогів соматостатину (див. **табл. 2**) свідчать про невисоку частоту об'єктивної від-

Таблиця 1. Ефективність хіміотерапії в лікуванні розповсюджених форм НЕП ШКТ

Автори	Тип пухлини	Схема	Кількість хворих	Об'єктивна відповідь, %
Moertel C. et al.	НЕП підшлункової залози	STZ	42	36, 1992
Kouvataki et al.	НЕП підшлункової залози	STZ +FU+DOX	84	39 G., 1989
Sun et al.	Карциноїд	STZ +5-FU	27	16 C., 1990
Engstrom P. et al.	Карциноїд	STZ+5FU+DOX	80	21, 1984
Moertel C. et al.	Низькодиференційовані НЕП	Цисплатин + етопозид	18	67, 1991
Fjallskoget M. et al.	Низькодиференційовані НЕП	Цисплатин + етопозид	36	47, 2001

Таблиця 2. Антипроліферативна активність аналогів соматостатину

Препарат	Доза	n	CR	PR	SD	PD	Автори
Ланреотид	30 мг	35	0	1	20	14	Aparicio T. et al., 2003
Октреотид	600 мкг	52	0	0	19	33	Arnold R. et al., 1996
Ланреотид	15 000 мкг	24	1	1	11	11	Faiss S. et al., 2003
Октреотид	1500 мкг	58	0	2	27	29	Bartolomeo M. et al., 1998
Ланреотид	30 мг	31	0	2	25	4	Wymenga et al., 1999
Октреотид LAR	20 мг	15	0	1	6	8	Ricci S. et al., 2000

n — кількість хворих; CR — повна відповідь; PR — часткова відповідь; SD — стабілізація; PD — прогресування.

повіді пухлини (близько 10%). Проте частота стабілізації розмірів НЕП ШКТ, що прогресували до початку терапії, становить у середньому 50% [20, 30, 32]. Середня тривалість стабілізації становить 18–25 міс [1, 20, 32].

У рандомізованому дослідженні PROMID октреотид ЛАР в дозі 30 мг призначали пацієнтам з вперше діагностованими високкодиференційованими НЕП із похідних середньої кишки (midgut carcinoid). Результати дослідження показали статистично вірогідне ($p=0,000072$) збільшення середнього часу до прогресування у групі октреотиду ЛАР порівняно з плацебо (14,3 проти 6 міс) [34].

ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ

Перші дані щодо ефективності інтерферону в лікуванні НЕП ШКТ з'явилися ще на початку 80-х років минулого століття. К. Oberg у 1982 р. отримав об'єктивну відповідь у 15% хворих після інтерферонотерапії [29]. Аналіз зведених даних щодо лікування 629 хворих НЕП α -інтерфероном продемонстрував наступні результати: симптоматичний ефект виявлено у 40–60% пацієнтів, біохімічну відповідь — 30–60%, регресію пухлини — в середньому 10%, стабілізацію терміном більше 36 міс — 45–50% [1, 7, 16, 32]. Лікування інтерфероном показане у разі високодиференційованих НЕП. Недоліками інтерферонотерапії є висока частота побічних ефектів, найбільш відомими з яких є грипозоподібний синдром, хронічна втома, зменшення маси тіла, мієлотоксичність, депресія.

ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ

Більшість НЕП ШКТ належать до гіперваскулярних, в багатьох із них відмічають підвищену експресію VEGF, що стало теоретичною передумовою застосування інгібітора VEGF бевацизумабу. У дослідженні, що було проведено С.С. Yao та співавторами, бевацизумабу у комбінації з октреотидом призначали 22 пацієнтам з метастатичними НЕП ШКТ, 22 пацієнти контрольної групи отримували октреотид у комбінації з інтерфероном. В групі бевацизумабу клінічний ефект (часткова регресія + стабілізація) був майже на 20% вищим ніж у контрольній групі, хоча ця різниця була статистично недостовірною [39].

З інших досліджень ефективності таргетних препаратів при НЕП ШКТ найбільш обнадійливі результати були отримані при застосуванні mTOR-інгібітора — еверолімусу. Еверолімус має широку протипухлинну активність, пригнічує ангиогенез, метаболізм та клітинний ріст. Комбінація октреотид + еверолімус блокує відразу два шляхи передачі сигналу і дозволяє

впливати на ангиогенез та проліферацію клітин.

У дослідженні RADIANT1 пацієнтам з пізніми стадіями НЕП підшлункової залози, які прогресували при попередніх лініях терапії, еверолімус призначали в монотерапії або в комбінації з октреотидом. Клінічний ефект у пацієнтів 1-ї групи становив 76%, 2-ї — 82%. Вживаність без прогресування в групі монотерапії еверолімусом — 9,3 міс, в групі комбінованої терапії — 12,9 міс. [40]. Ці результати можна вважати досить високими для 2-ї та 3-ї ліній терапії.

Нині триває ще кілька досліджень ефективності таргетних препаратів, зокрема еверолімусу.

ВІСНОВКИ

Успіх у лікуванні НЕП ШКТ базується, перш за все, на використанні сучасних методів діагностики з обов'язковим імуногістохімічним дослідженням. Коректний гістопатологічний діагноз з визначенням ступеня диференціації пухлини є одним із ключових моментів призначення адекватного консервативного лікування. Хірургічний метод залишається методом вибору та єдиним способом, що дає можливість повного одужання. Рациональне та комплексне застосування сучасного арсеналу хірургічних та терапевтичних методів дає можливість значно подовжити життя та покращити його якість у хворих з метастатичними формами НЕП ШКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Янкин А.В. (2005) Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология, Т. 6, № 4: 227–233.
2. Akerstrom G., Hellman P., Hessman O. (2005) Midgut carcinoid tumors: surgical treatment and prognosis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, V. 19, № 5: 717–728.
3. Aparicio T., Ducreux M., Baudin E. et al. (2001) Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. Eur. J. Cancer, V. 37: 1014–1019.
4. Arnold R., Rinke A., Klose K.J. et al. (2005) Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol., V. 3: 761–771.
5. di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. et al. (1996) Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. Cancer, V. 77: 402–408.
6. Bax N.D., Woods H.F., Batchelor A. et al. (1996) Clinical manifestations of carcinoid disease. World J. Surg., V. 20(2): 142–146.
7. Eriksson B., Annibale B., Bajetta E. et al. (2009) ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology, V. 90: 214–219.
8. Engstrom P.F., Lavin P.T., Moertel C.G. et al. (1984) Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. J. Clin. Oncol., V. 2: 1255–1259.
9. Faiss S., Scherubl H., Riecken E.O. et al. (1996) Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Recent Results. Cancer Res., V. 142: 193–207.
10. Fjallskog M.H. (2001) Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer, V. 92: 1101–1107.
11. Gigli A., Mariotto A., Clegg L.X. et al. (2006) Estimating the variance of cancer prevalence from

population based registries. Stat. Methods Med. Res., V. 15: 235–253.

12. Gulec S.A., Mountcastle T.S., Frey D. et al. (2002) Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. Am Surg., V. 68: 667–672.

13. Hellman P., Lundstrom T.O., Hrvall U. et al. (2002) Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. World J. Surg., V. 26: 991–997.

14. Isacoff W.H., Moss R.A., Pecora A.L. et al. (2006) Temozolomide/capecitabine therapy for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas. A retrospective review. J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings, part 1, V. 24, №18S (June 20 Supplement).

15. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. (2004) The Diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocrine reviews, V. 25 (3): 458–511.

16. Kolby L., Persson G., Franzen S. et al. (2003) Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. Br. J. Surg., V. 90: 687–693.

17. Kulke M.H., Earle C.C. (2006) A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. (2003) A 5 decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer, V. 97: 934–959.

18. Modlin I.M., Sandor A. (1997) An analysis of 8 305 cases of carcinoid tumors. Cancer, V. 79: 813–829.

19. Modlin I.M., Pavel M., Kidd M. et al. (2010) Review article: Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment. Pharmacol. Ther., V. 31: 169–188.

20. Moertel C.G., Hanley J.A. (1979) Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. Cancer. Clin. Trials., V. 2: 327–334.

21. Moertel C.G. (1983) Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. J. Clin. Oncol., V. 1: 727–740.

22. Moertel C.G., Lefkopoulou M., Lipsitz S. et al. (1992) Streptozotocin, doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. New Engl. J. Med., V. 326: 519.

23. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J. et al. (1991) Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer, V. 68: 22.

24. Moertel C.G. (1987) Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. J. Clin. Oncol., V. 5: 1502–1522.

25. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. (1999) Surgery to cure the Zollinger — Ellison syndrome. New Engl. J. Med., V. 341: 635.

26. Obendorf S. (1907) Karzinoide Rumoren des Dunndarms. Frankf. Z Pathol., V. 1: 425–429.

27. Oberg K. (2001) Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. Ann. Oncol., V. 12(Suppl. 2): 111–114.

28. Oberg K. (1992) The action of interferon alpha on human carcinoid tumors. Semin. Cancer. Biol., V. 3: 35–41.

29. Panzuto F., Di Fonzo M., Iannicelli E. et al. (2006) Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. Ann. Oncol., V. 17: 461–466.

30. Pearse A.G. (1969) The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic, and pathologic implications of the concept. J. Histochem. Cytochem., V. 17: 303–313.

31. Plockinger U., Wiedenmann B. (2007) Neuroendocrine tumors. Biotherapy // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., V. 21: 145–162.

32. Ricci S., Antonuzzo A., Galli L. et al. (2000) Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. Am. J. Clin. Oncol., V. 23: 412–415.

33. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. et al. (2009) Placebo-controlled, double-blind, 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., V. 27: 4656–4663.

34. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. (2000) World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer.

35. Soreide J.A., van Heerden J.A., Thompson G.B. et al. (2000) Gastrointestinal carcinoid

tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J. Surg.*, V. 24: 1431–1436.

36. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat Database: SEER 17 (2007) Regs Nov 2006 sub (1973–2004). Bethesda, MD, National Cancer Institute.

37. Yao J.C. et al. (2008) «Carcinoid» 100 years later: epidemiology and prognostic factors of neuroendocrine tumors in 3585 patients in the USA. *J. Clin. Oncology*, V. 26: 3063–3073.

38. Yao J.C. et al. (2008) Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot

octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.*, V. 26: 1316–1323.

39. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. (2010) Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, V. 28: 69–76.

Современные аспекты консервативного лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

И.А. Крячок, Л.А. Сивак, С.А. Лялькин, А.В. Лукашенко

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Нейроэндокринные опухоли выявляют редко, однако за последние 30 лет их частота увеличилась почти в 5 раз за счет новообразований желудочно-кишечного тракта. Принимая во внимание тот факт, что в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей принимают участие врачи многих специальностей, в последнее время создаются мультидисциплинарные бригады по изучению заболеваний этой группы. За последние десятилетия в мире достигнут значительный прогресс в понимании биологических основ развития нейроэндокринных опухолей. Изменилась концепция названия этой группы заболеваний, их классификации, а также основных принципов диагностики и лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, химиотерапия, биотерапия, аналоги соматостатина.

Current aspects of medical therapy of gastrointestinal neuroendocrine tumors

I.A. Kriachok, L.A. Syvak, S.A. Lyalkin, A.V. Lukashenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Neuroendocrine tumors (NET) are known to be rare disease but in recent 30 years their incidence increased almost in 5 times, especially the frequency of gastrointestinal tumors. Considering the fact, that in diagnosis and treatment of NET take part doctors of various specialties, multidisciplinary groups are created for the study of these diseases. The great progress in the understanding of NET biology was achieved in the world in recent decades. The concept of the NET terminology has changed, as well as their classification and basic principles of diagnosis and treatment.

Key words: neuroendocrine tumors, chemotherapy, biototherapy, somatostatin analogs.