

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ



М.Г. Зубарев, О.О. Колеснік,
А.В. Лукашенко, Ю.В. Остапенко,
А.В. Бойко

Адреса:

Зубарев Микола Геннадійович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: mykola.zubarev@gmail.com

Ключові слова: нейроендокринні пухлини шлунково-кишкового тракту, клінічні рекомендації, методи діагностики, хірургічне лікування, циторедуктивні операції, гормонотерапія, хіміотерапія.

Нейроендокринні пухлини (НЕП) об'єднують доволі велику групу пухлин, які характеризуються біологічною різноманітністю та гетерогенністю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за останні роки спостерігається підвищення частоти виявлення НЕП до 3,65 випадку на 100 тис. населення на рік. Стадія та диференціювання НЕП є основними факторами прогнозу у пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Застосування сучасних методів діагностики — комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії, скінтиграфії, позитронно-емісійної томографії, поєднаної з комп'ютерною томографією, та імуногістохімічного дослідження біологічного матеріалу — відіграє ключову роль у виявленні НЕП ШКТ. Основні принципи хірургічного лікування полягають у адекватному обсязі лімфодисекції, видаленні всіх видимих первинних пальпальних пухлин, усуненні рецидиву та метастазів. Медикаментозне лікування пацієнтів із НЕП ШКТ IV стадії залежить від ступеня градації (G), показників індексу проліферації (Ki-67) та мітотичної активності і полягає у застосуванні пролонгованих октреотидів, імунотерапії, системної хіміотерапії та локорегіонарної терапії. Медіана загальної виживаності пацієнтів із НЕП ШКТ I–II стадії, які отримали лікування, становить 112–170 міс, III — 70–105 міс та IV — 13–60 міс відповідно. Представлені рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з НЕП ШКТ базуються на рекомендаціях ENETS 2016 р., NCCN 03/2017, дані яких оновлювалися на основі перегляду літератури на базі пошукового ресурсу PUBMED за 2015–2016 рр.

ВСТУП

Нейроендокринні пухлини (НЕП) об'єднують доволі велику групу пухлин, які характеризуються біологічною різноманітністю та гетерогенністю. Вперше термін карциноїдна пухлина (Karzinoid) впроваджений видатним німецьким вченим Оберндорфером у 1907 р. У свою чергу видатний гістолог М. Кульчицький відкрив так звані ентерохромафінні клітини (Kulchitsky cells), які виявилися ентеро-нейроендокринними за своєю природою. Ці клітини містяться серед інших епітеліальних клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та є структурною ланкою дифузної ендокринної системи, продукуючи різноманітні гормони, які впливають на функціонування ШКТ. Власне з цим пов'язаний так званий карциноїдний синдром, який виникає у 20% випадків, його причиною є патологічна надмірна продукція різноманітних гормонів малігнізованими клітинами НЕП [1, 2].

Етіологія НЕП невідома. Доволі часто вони асоціюються з генетичними ендокринними синдромами Хіппеля —

Ліндау, множинною ендокринною неоплазією (МЕН) та ін. Усі НЕП мають злоякісний потенціал.

Клінічною особливістю НЕП є латентний перебіг та їх повільне прогресування. Хоча, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захворюваність на НЕП становить усього 2–3 випадки на 100 тис. населення на рік, останніми роками спостерігається підвищення частоти їх виявлення до 3,65 [3–5]. За даними літератури (NCCN), серед усіх НЕП приблизно третина локалізується у легенях та тимусі, а дві третини — у ШКТ.

Пацієнти з НЕП можуть мати симптоми, асоційовані з гормональною гіперсекрецією, а саме припливи, почервоніння шкіри обличчя, діарею при карциноїдному синдромі, гіпертензію при феохромоцитомі, а також прояви, спричинені гіперсекрецією інсуліну, глюкагону, гастрину та інших гормонів у випадку НЕП підшлункової залози. Пацієнти з гормональними симптомами мають так звані функціонуючі НЕП або, відповідно, без симптомів — нефункціонуючі.

Безумовно, стадія та диференціювання НЕП є основними факторами прогнозу у пацієнтів із НЕП ШКТ. Існують ще декілька показників, які тією чи іншою мірою впливають на прогноз, а саме: стан краю резекції (R), васкулярна та периневральна інвазія [6, 7]. Функціональний статус НЕП також розцінюється як фактор прогнозу НЕП. Інші потенціальні чинники прогнозу: хромогранін А, підвищений його рівень або динаміка до підвищення в процесі лікування асоціюється з поганим прогнозом НЕП.

Підвищена експресія mTOR (мішень рапаміцину у комплексі з протеїнкіназою серин-треонінової специфічності — відповідає за клітинний ріст та виживання) асоціюється з коротшою медіаною загальної виживаності [8]. У НЕП тонкої кишки виявлено мутації інгібітора циклінозалежної кінази CDKN1B (p27), і власне втрата експресії CDKN1B є поганим прогностичним фактором [9, 10].

Циркулюючі пухлинні клітини також можуть бути прогностичним фактором, що базується на теорії про дисемінацію хвороби. У недавньому дослідженні виявлено, що, якщо питома вага циркулюючих клітин НЕП дорівнює або перевищує 1 циркулюючу пухлинну клітину в 7,5 мл крові, то це асоціюється з поганим прогнозом та гіршою медіаною безрецидивної та загальної виживаності [11].

Хірургічне лікування НЕП є ефективнішим порівняно з медикаментозним методом. Так, наприклад, у випадку I та II стадії нейроендокринних пухлин шлунка (Ш-НЕП) та тонкої кишки за умови радикального видалення НЕП з інтактним краєм резекції (R0) та дотримання інших онкологічних принципів 5-річна виживаність пацієнтів становить 73 та 100% відповідно. Апри III та IV стадії — 65 і 25% та 97 і 84% відповідно. У літературі є незначна кількість повідомлень щодо ефективності застосування ад'ювантної терапії у пацієнтів із III стадією G2–3 НЕП ШКТ, а саме схеми цисплатин або карбоплатин з етопозидом. Також описують і променеву терапію, яка може бути застосована у випадку нерезектабельних НЕП з G3 та високим індексом проліферації.

Основні принципи хірургічного лікування полягають в адекватному обсязі лімфодисекції, видаленні всіх видимих первинних пальпабельних пухлин (у випадку НЕП тонкої кишки), усуненні рецидиву, метастазів (Mts), первинно нерезектабельних пухлин, які регресували на фоні терапії (можливо при ретельній селекції пацієнтів); у разі симптоматичних функціонуючих нерезектабельних або рецидивуючих НЕП та віддалених Mts — виконання циторедуктивних операцій R2 (вида-

лення >90%), планової холецистектомії у випадку лікування місцево-поширених НЕП з подальшою тривалою терапією пролонгованими октреотидами. Перед проведенням хірургічного лікування пацієнтам з функціонуючими НЕП слід парентерально призначити октреотид за добу до операції та після з метою профілактики карциноїдного кризу.

Медикаментозне лікування пацієнтів з НЕП ШКТ IV стадії залежить від ступеня градації (G), індексу проліферації (Ki-67) та мітотичної активності. Так, при високодиференційованих НЕП із низьким Ki-67 з успіхом застосовуються пролонговані октреотиди, такі як Сандостатин-ЛАР та ланреотид. Результати одержані у відомих дослідженнях PROMID та CLARINET, де у пацієнтів з Mts НЕП ШКТ медіана безрецидивної виживаності становила 14,3 міс порівняно з 6 міс у групі плацебо [12].

Хіміотерапія не знайшла широкого застосування через невисоку ефективність. У пацієнтів із низькодиференційованими НЕП G3 та високим Ki-67 (>50%) проводиться хіміотерапія на основі платини, фторпіримідинів та ін. У сучасних дослідженнях виявлена відносна ефективність таргетної терапії деяких НЕП ШКТ (підшлункової залози) із застосуванням сунітинібу та еверолімусу (RADIANT-4), де медіана безрецидивної виживаності становила 11,5 міс проти 3,9 міс в групі плацебо.

Співпраця між спеціалістами різних напрямків — хірургів, діагностів, патоморфологів, радіологів — відіграє надзвичайно важливу роль у встановленні своєчасного правильного діагнозу НЕП та проведенні відповідного лікування.

Сучасні рекомендації з лікування пацієнтів з НЕП ШКТ базуються на рекомендаціях ENETS 2016 р., NCCN 03/2017, дані яких оновлювалися на основі перегляду літератури на базі пошукового ресурсу PUBMED за 2015–2016 рр.

Підготовлені клінічні рекомендації складаються з трьох частин, у яких наведено дані з епідеміології, прогнозу, діагностики та лікування НЕП ШКТ таких локалізацій: шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК) та тонкої кишки (у наступній нашій публікації).

І. КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ШЛУНКА

Ш-НЕП (в англомовній літературі — G-NETs), як і НЕП апендикса та тонкої кишки, виявляються найчастіше серед усіх інших НЕП ШКТ.

За епідеміологічними даними SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), представленими Національним інститутом раку США, частота

виникнення Ш-НЕП становить 8,7% [3]. На відміну від інших НЕП, Ш-НЕП також характеризуються морфологічною різноманітністю та агресивністю. Клінічно ці пухлини найчастіше є безсимптомними та доброякісними, хоча спорадичні Ш-НЕП можуть імітувати карциному шлунка.

Слід відмітити, що за останні роки захворюваність на Ш-НЕП зросла [13–17]. Наприклад, вражаючі статистичні дані, представлені Великобританією, свідчать, що частота виникнення Ш-НЕП в період з 2000 по 2006 р. становила 0,16 та 0,15 на 100 тис. населення серед чоловіків та жінок відповідно. Таким чином, виявлено зростання захворюваності у 23 рази серед чоловіків та у 47 разів — серед жінок порівняно з даними за 1995 р. [13]. Подібне підвищення частоти захворюваності виявлено у США: з 0,03 (1973–1977 рр.) до 0,33 (2003–2007 рр.) на 100 тис. населення [2]. Японські дані теж свідчать про підвищення показників захворюваності на Ш-НЕП та НЕП дванадцятипалої кишки (ДПК-НЕП) серед населення з 1,05 (2005 р.) до 1,67 (2010 р.) на 100 тис. осіб [14, 18]. В європейських країнах також спостерігається зростання цього показника до 3,4 на 100 тис. населення [19]. За сучасними даними, стрімке підвищення захворюваності на Ш-НЕП та ДПК-НЕП пов'язують із доступністю та широким використанням ендоскопічних методів обстеження та поліпшенням інформованості й обізнаності лікарів і патоморфологів.

Класифікація Ш-НЕП. У 2010 р. ВООЗ представила класифікацію Європейської асоціації нейроендокринних пухлин (ENETS), засновану на мітотичній активності та ступені проліферації (індекс Ki-67) клітин НЕП — G (grade), як доповнення до вже наявної класифікації стадій НЕП (табл. 1) [3].

Високодиференційовані Ш-НЕП поділяються на три типи (табл. 2) [20–31].

Ш-НЕП I типу об'єднують 70–80% всіх Ш-НЕП та виникають найчастіше у жінок, є асимптоматичними та переважно випадково виявляються при ендоскопічному обстеженні. Гістологічно цей тип складається з ентохромафіно-подібних клітин (enterochromaffinlike — ECL), інакше Ш-НЕП I типу називають ECLомами (ECLomas) [29]. Найчастіше діагностують у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом, у тому числі аутоімунним та хелікобактерасоційованим гастритом, відповідно, у них також виявляють хронічну гіпергастринемію. У Ш-НЕП I типу імуногістохімічний аналіз визначає позитивний хромогранін А, синаптофізин, VMT (vesicular monoamine transporter) та соматостатинний рецептор 2A.

Найчастіше Ш-НЕП I типу дрібні й множинні, локалізуються у тілі та дні

шлунка, обмежені слизовою оболонкою або підслизовим шаром стінки шлунка. Оскільки ці пухлини у більшості випадків G1, їхній потенціал до метастазування дуже низький і тому прогноз вважається дуже добрим. Слід зауважити, що пацієнти з I типом Ш-НЕП, асоційованим з аутоімунним гастритом, можуть мати інші аутоімунні захворювання, такі як цукровий діабет I типу, аутоімунний тиреоїдит та первинний біліарний цирроз [30].

Ш-НЕП II типу становлять 5–6% серед усіх Ш-НЕП і мають подібні характеристики за розміром та розповсюдженням з I типом. Однак виникають в однаковій пропорції у жінок і чоловіків та нерідко мають клінічну картину пептичної виразки. II тип асоціюється з множинною ендокринною неоплазією I типу та СЗЕ [32, 33]. Майже 30% Ш-НЕП II типу метастазують, що спричиняє зниження виживаності пацієнтів та гірший прогноз порівняно з хворими з I типом.

III тип становить близько 10–15% усіх Ш-НЕП, такі пухлини найчастіше спорадичні, виникають незалежно від рівня секреції гастрину та не асоціюються з ECL гіперплазією. Клінічно проявляються як одиничні пухлини розміром більше 10 мм, G3, інфільтрують м'язовий шар, метастазують у печінку та регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ), з анемією, втратою апетиту, диспепсією, ШКТ-кровотечею та зменшенням маси тіла [25].

Карциноїдний синдром виникає у близько 1% пацієнтів із Ш-НЕП, найчастіше III типу з наявними Мтс у печінці, і проявляється такими симптомами: раптове почервоніння шкіри та припливи, тахікардія, діарея [34].

Стадіювання Ш-НЕП за системою TNM

Первинна пухлина (Т):

- Тх — первинна пухлина не може бути оцінена;
- Т0 — немає даних про первинну пухлину;
- Тis — карцинома *in situ*/дисплазія (розмір пухлини <0,5 мм), не пов'язана зі слизовою оболонкою;
- Т1 — пухлина поширюється за lamina propria або у підслизову оболонку, розміром <1 см;
- Т2 — пухлина поширюється у м'язову оболонку або розміром >1 см;
- Т3 — пухлина поширюється субсерозно;
- Т4 — пухлина поширюється на вісцеральну очеревину/серозну оболонку або інші органи/сусідні структури.

За наявності декількох пухлин до Т слід додати (m).

Регіонарні ЛВ (N):

- Nx — регіонарні ЛВ неможливо оцінити;
- N0 — Мтс у регіонарних ЛВ не виявляються;

- N1 — Мтс у регіонарних ЛВ. Віддалені Мтс (M):
- M0 — відсутні віддалені Мтс;
- M1 — віддалені Мтс (табл. 3).

Прогноз та показники виживаності. За світовими даними та SEER, при Ш-НЕП I типу прогноз доволі позитивний. Так, при проведенні ендоскопічного спостереження та резекції великих за розміром НЕП (>10 мм) безрецидивна виживаність пацієнтів становить близько 24 міс та може бути досягнута 100% загальна виживаність.

За даними SEER (2008 р.) визначено наступний розподіл показників виживаності хворих на Ш-НЕП G1–2 залежно від розповсюдження первинної пухлини, наявності регіонарних та віддалених Мтс:

- первинна пухлина локальна (T1–3N0M0) — медіана загальної виживаності 163 міс, 3-річна — 80%, 5-річна — 73%, 10-річна — 56%;
- наявність Мтс у регіонарних ЛВ та місцеве розповсюдження пухлини (T1–4N1M0) — медіана загальної виживаності 76 міс, 3-річна — 75%, 5-річна — 65%, 10-річна — 43%;
- наявність віддалених Мтс (T1–4N1M1) — медіана загальної виживаності 13 міс, 3-річна — 33%, 5-річна — 25%, 10-річна — 9% [35].

Діагностика Ш-НЕП. Ендоскопічна гастродуоденоскопія з прицільною оцінкою пухлини та слизової оболонки шлунка залишаються золотим стандартом діагностики Ш-НЕП.

На рис. 1 надано зображення, виконані при проведенні ендоскопічної гастродуоденоскопії із застосуванням спеціальних режимів зображення та ендоскопічного ультразвукового дослідження (УЗД).

На доповнення до рис. 1 слід додати, що іноді НЕП на поверхні можуть мати втягнення у центрі, яке свідчить про підслизовий ріст пухлини. Ш-НЕП III типу найчастіше солітарні, великі за розміром (>20 мм), з виразкуванням на поверхні, яке свідчить про глибоку інвазію [29, 36].

Ендоскопічне ультразвукове дослідження є важливим методом діагностики Ш-НЕП, надає інформацію про глибину пухлини та її локалізацію у стінці шлунка. За даними ендоскопічного УЗД, Ш-НЕП найчастіше розташовані у другому (глибоко у слизовій оболонці) або у третьому (підслизово) ехошарі та мають вигляд гіпоехогенної інтрамуральної структури [37].

Комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) успішно використовуються для виявлення Мтс НЕП та її локального розповсюдження. Роль традиційної позитронно-емісійної томографії, поєднаної з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ), у діагностиці Ш-НЕП залишається не визначена. Хоча за сучасними світовими даними встановлено, що ПЕТ-КТ із застосуванням трейсерів, мічених Ga-68 (⁶⁸Ga-DOTATOC, -DOTANOC та DOTATATE), має високу специфічність і чутливість при виявленні НЕП, але потребує подальших досліджень для використання у випадку Ш-НЕП [38–40].

Соматостатин-рецепторна скінтиграфія — СРС (октреоскан) — рекомендована з метою виявлення Мтс НЕП у ЛВ, печінці, кістках [3].

Таблиця 1. Класифікація Ш-НЕП за G

ENETS градація	Мітотичний індекс	Ki-67 індекс проліферації, %	Класифікація BOO3 2010
G1	<2	<2	НЕП G1 (карциноїд)
G2	2–20	3–20	НЕП G2
G3	>20	>20	НЕП карцинома G3, великоклітинний або дрібноклітинний тип

Таблиця 2. Характеристики Ш-НЕП

Характеристики	I тип	II тип	III тип
Частота серед всіх Ш-НЕП	70–80%	5–10%	10–15%
Асоційовані хвороби	Хронічний атрофічний гастрит	МЕН I типу/синдром Золлінгера – Еллісона (СЗЕ)	–
Розподіл за статтю	Більше жінок	Жінки=чоловіки	Більше чоловіків
Кількість пухлин	Множинні	Множинні	Солітарні
Розмір	<10 мм	<10 мм	>10 мм
Локалізація	Дно та тіло	Дно та тіло	Будь-яка
Гістологічна градація	G1	G1/2	G3
Ступінь інвазії	Слизова/підслизова	Слизова/підслизова	Будь-яка
Рівень гастрину	Високий	Високий	Норма
pH шлунка	Високий	Низький	Норма
Ризик метастазування	2–5%	10–20%	>50%
Прогноз	Добрий	Посередній	Поганий

Таблиця 3. Стадіювання Ш-НЕП за системою TNM (7-е видання 2010 р.)

Стадія	T	N	M
0	is	0	0
I	1	0	0
IIA	2	0	0
IIB	3	0	0
IIIA	4	0	0
IIIB	1–4	1	0
IV	1–4	0–1	1

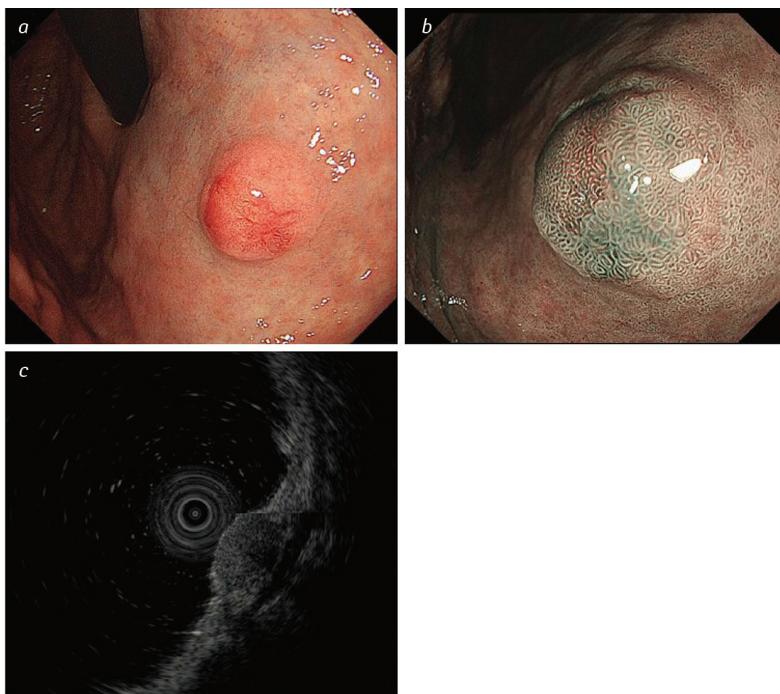


Рис. 1. Ш-НЕП: а — звичайне ендоскопічне зображення округлої підслизової пухлини з гіперемованою слизовою оболонкою; б — використання збільшення зображення та зміни кольорової гами ендоскопічного дослідження (magnifying endoscopy) з підвищенням роздільної здатності демонструє звивисті структури у слизовій оболонці шлунка на поверхні пухлини; в — ендоскопічне УЗД (20 МГц) виявляє гіпоехогенну інтрамуральну структуру у підслизовому шарі стінки шлунка (адаптовано з [39])

Визначення рівня гастрину у крові пацієнтів із Ш-НЕП має значення при Ш-НЕП I та II типів, оскільки у цих випадках його рівень підвищений. Однак цей показник не є специфічним.

Лікування Ш-НЕП. Стратегія лікування пацієнтів із Ш-НЕП залежить від типу, розміру, наявності факторів ризику, таких як інфільтрація м'язового шару, збільшення клітинної проліферації та метастазування.

Ш-НЕП I типу. Рекомендовано застосування консервативних методів ведення пацієнтів, а саме ендоскопічного спостереження у разі, якщо розмір пухлини <10 мм і немає ознак інвазії підслизового шару [31, 45, 46].

Ендоскопічна резекція (ЕР) може бути застосована за наявності пухлини розміром <20 мм (перевага надається солітарній пухлині), без ознак інвазії у м'язову оболонку, без Мтс. Останні дослідження підтверджують, що ендоскопічне субмукозне видалення Ш-НЕП є більш ефективним порівняно з традиційним мукозним видаленням (як при поліпектомії), більш радикальним із нижчою частотою рецидивів [43, 44, 60–70].

Резекція стінки шлунка (лапароскопічно/відкрито) може бути рекомендована у таких випадках, як: пухлина розміром >20 мм, множинні пухлини, поширення за межі підслизової оболонки,

наявність Мтс у ЛВ або інших органах, низькодиференційовані пухлини [3].

Антрумектомія розглядається як варіант лікування при рецидиві Ш-НЕП після ЕР та гіпергастринемії і може бути виконана лапароскопічно [47, 48]. Але цей метод не може знизити ризик метастазування та подальших рецидивів захворювання [3, 47].

При рецидивах після ендоскопічного лікування та локальних резекцій необхідно проводити більш розширене хірургічне лікування, а саме резекцію шлунка (парціальну/субтотальну) з лімфаденектомією.

Медикаментозне лікування при Ш-НЕП I типу є обмеженим. Інгібітори соматостатинових рецепторів (ІСР) (ланреотид, пролонгований октреотид), які пригнічують секрецію гастрину G-клітинами та знижують гіперплазію ECL клітин, є також ефективними препаратами для зменшення кількості та розміру первинних Ш-НЕП [50–53]. Але їх рутинне застосування не рекомендоване, особливо у ранній стадії захворювання. ІСР можна успішно застосовувати у випадку рецидивних Ш-НЕП I типу, при множинних пухлинах та у тих пацієнтів, у яких не застосовували ЕР [54–56]. Також ІСР застосовують у хворих з Мтс, які мають експресію соматостатинових рецепторів та низький Ki-67 (<5%).

Антагоніст гастринових рецепторів — нетазепід — у декількох сучасних дослідженнях, маючи антипроліферативні властивості, показав свою ефективність, зменшуючи розмір та кількість Ш-НЕП I типу [57, 58]. Але рутинно не застосовується.

Ш-НЕП II типу. Лікування хворих на Ш-НЕП II типу практично не відрізняється від такого при I типі [36]. Відмінність полягає лише у більш агресивному хірургічному підході. Локальна резекція стінки шлунка, ураженої НЕП, залишається методом вибору. Цей підхід пов'язаний з більш високим метастатичним потенціалом Ш-НЕП II типу порівняно з I типом [30]. Висока частота виявлення інших НЕП у ДПК та підшлунковій залозі у хворих на Ш-НЕП II типу зумовлює застосування хірургічного підходу [53].

Ш-НЕП III типу. Лікування хворих на Ш-НЕП III типу проводиться хірургічно із застосуванням таких самих принципів, як при карциномі шлунка (резекція шлунка/гастректомія, лімфаденектомія D1) [3, 42, 70].

Спостереження. Пацієнтам з НЕП розміром <20 мм, з Ш-НЕП I та II типу після лікування кожні 6–12 міс протягом 3 років проводять езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС). Після 3 років — ЕГДС щороку. Згодом — кожні 2 роки.

Хворим на Ш-НЕП III типу або НЕП >20 мм I та II типу після лікування проводити ЕГДС кожні 3 міс до 1 року та кожні 6 міс наступного року. Згодом — 3 роки щорічно, потім кожні 2 роки.

Такі обмеження, як УЗД, КТ та МРТ, можуть бути застосовані за потреби у кожному конкретному випадку [37, 42].

II. КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

ДПК-НЕП (у англійській літературі — D-NETs) — доволі рідкісні. Захворюваність на ДПК-НЕП дещо зросла за останні роки і становить, за даними SEER, 0,19 на 100 тис. населення. 3% випадків ДПК-НЕП є первинними, серед НЕП тонкої кишки первинні утворення налічують 11% та 8% — серед усіх НЕП ШКТ. Вони частіше виникають у чоловіків, ніж у жінок, на відміну від Ш-НЕП [72–75].

Клінічні прояви ДПК-НЕП. Більшість ДПК-НЕП локалізуються у дванадцятипалій та низхідній частині ДПК, 20% із них розташовані у періампулярній зоні [76, 77]. Не зважаючи на широкий спектр різноманітних гормонів, які продукують ДПК-НЕП, 90% з них нефункціональні [73]. Тому ДПК-НЕП в основному випадково виявляють при ЕГДС. Симптоми, які належать до СЗЕ, наявні

у 10% всіх ДПК-НЕП. Карциноїдний синдром виявляють у 3% пацієнтів з ДПК-НЕП [35]. ДПК-НЕП найчастіше солітарні, малі за розміром (75% <20 мм). Наявність множинних ДПК-НЕП, які виявляються у 9–13% випадків, мають насторожувати клініцистів щодо можливої наявності у пацієнта МЕН I типу та СЗЕ, оскільки доведено, що 60–95% із них можуть мати асоційовану гастриному [78, 79].

Також слід звернути увагу на те, що ДПК-НЕП у 60–90% хворих метастазують у ЛВ та у 10% випадків — у печінку, хоча первинні пухлини обмежені слизовою оболонкою або підслизовим шаром [80–84].

Прогноз та показники виживаності. П'ятирічна виживаність пацієнтів з високодиференційованими ДПК-НЕП становить 80–85% [74, 84].

За даними SEER (2008 р.) визначено наступний розподіл показників виживаності хворих на ДПК-НЕП залежно від розповсюдженості первинної пухлини, наявності регіонарних та віддалених Мтс:

- первинна пухлина локальна (T1–3N0M0) — медіана загальної виживаності 112 міс, 3-річна — 80%, 5-річна — 68%, 10-річна — 48%;
- наявність Мтс у регіонарних ЛВ та місцеве розповсюдження пухлини (T1–4N1M0) — медіана загальної виживаності 69 міс, 3-річна — 75%, 5-річна — 55%, 10-річна — 44%;
- наявність віддалених Мтс (T1–4N1M1) — медіана загальної виживаності 57 міс, 3-річна — 60%, 5-річна — 46%, 10-річна — 27% [71].

Стадіювання ДПК-НЕП за TNM, 7-ме видання, 2010 р.

Первинна пухлина (T):

- T_x — первинна пухлина не може бути оцінена;
- T₀ — немає даних про первинну пухлину;
- T₁ — пухлина поширюється за lamina propria або у підслизову оболонку, розміром <1 см (стінка кишки), пухлина <1 см — ампула;
- T₂ — пухлина поширюється у м'язову оболонку або розміром >1 см (стінка кишки)/пухлина >1 см в ампулі;
- T₃ — пухлина поширюється субсерозно без залучення інших органів або структур;
- T₄ — пухлина поширюється на вісцеральну очеревину/серозну оболонку або інші органи/сусідні структури.

За наявності декількох пухлин до T слід додати (m).

Регіонарні ЛВ (N):

N_x — регіонарні ЛВ неможливо оцінити;

N₀ — Мтс у регіонарних ЛВ не визначаються;

N₁ — Мтс у регіонарному ЛВ.

Віддалені Мтс (M):

- M₀ — відсутні віддалені Мтс;
 - M₁ — віддалені Мтс (табл. 4).
- Гістологічна класифікація ДПК-НЕП [3, 16, 85]**

Класифікація ВООЗ, яка базується на G:

- G₁ — зустрічається у 50–75% пацієнтів;
- G₂ — 25–50%;
- G₃ (нейроендокринна карцинома) — <3%.

ДПК-НЕП поділяються на 5 підтипів:

- дуоденальна гастриннома — 50–60% випадків;
- соматостатин-продукуючі НЕП — 15%;
- нефункціонуючі серотонінвмісні НЕП — 19–27%;
- низькодиференційовані нейроендокринні карциноми — <3%;
- дангліоцитарні парангліоми <2%.

Дуоденальні гастринноми у більшості випадків спорадичні або пов'язані з МЕН I типу і СЗЕ [23]. Останні дані свідчать, що гастринноми етіологічно можуть асоціюватися з *H. pylori* з атрофічним гастритом або при тривалому використанні інгібіторів протонної помпи [86, 87]. ДПК-НЕП майже завжди невеликих розмірів, 70–85% з них розміщені переважно у першій або другій частині ДПК, у так званому гастринномічному трикутнику, який локалізований у правому верхньому квадранті й обмежений ДПК та головною підшлунковою залозою [73].

Так звані сімейні ДПК-НЕП, асоційовані з МЕН I типу, найчастіше бувають множинними, на відміну від інших ДПК-НЕП. Ці НЕП нерідко важко діагностувати [85]. Незважаючи на їхні невеликі розміри, доволі часто виявляють Мтс у ЛВ, а у 5–10% хворих присутні Мтс у печінці [80, 89].

Соматостатин-продукуючі пухлини (соматостатиноми) переважно розташовані в ампулі або періампулярній зоні, 20–30% з них пов'язані з нейрофіброматозом 1-го типу [90]. Ці пухлини призводять до обструкції ампули ДПК, що супроводжується жовтяницею або панкреатитом. Соматостатиноми дуже рідко супроводжуються функціональними синдромами [90].

Дуоденальні дангліоцитарні парангліоми також переважно розташовані у періампулярній зоні. Вони часто великих розмірів (>2 см) та поширюються у м'язовий шар. Проте, на відміну від гастринноми або соматостатиноми,

ці пухлини мають доброякісний перебіг [85, 90].

Низькодиференційовані ДПК-НЕП найчастіше виявляють у ділянці фатерового сосочка або у періампулярній зоні. Це гормонально неактивні пухлини і зазвичай на момент діагностики первинної пухлини у пацієнтів виявляють Мтс у ЛВ або печінці [90].

НЕП у ділянці фатерового сосочка прогностично відрізняються від таких у періампулярній зоні. Перші найчастіше виявляють у термінальній стадії, вони мають гірший прогноз, ніж ДПК-НЕП інших локалізацій [77]. Розмір ДПК-НЕП ампулярної зони не корелює з Мтс у печінці, на відміну від ДПК-НЕП інших локалізацій [3].

Особливості ендоскопічної діагностики ДПК-НЕП. ДПК-НЕП, як і Ш-НЕП, виникають глибоко у слизовій оболонці та поширюються на підслизовий шар. Внаслідок цього ДПК-НЕП мають напівсферичну форму з рівномірним підвищенням, з крутим краєм, на відміну від менш вираженого при інших субмукозних пухлинах. Поверхня пухлини має колір нормальної слизової оболонки з жовтуватим відтінком. При збільшенні пухлини у розмірах у центрі формується втягнення слизової оболонки, яке в подальшому стає кратероподібним із виразкуванням (рис. 2).

Диференційну діагностику ДПК-НЕП слід проводити з гіперплазією бруннерівських залоз, аденомою, аденокарциномою, GIST, лімфоїдною гіперплазією, Мтс, нейрофібромою та шванномою [91].

ЕГДС та біопсія пухлини є найбільш ефективними методами діагностики ДПК-НЕП. Але не завжди вдається за допомогою біопсії отримати пухлинний матеріал через глибоке розташування пухлини у підслизовому шарі.

Ендоскопічне УЗД має важливе значення для підтвердження розміру пухлини та глибини інвазії. КТ та МРТ призначаються у випадку підозри або доведеної поширеної хвороби, наявності Мтс.

Лікування ДПК-НЕП. Методи лікування пацієнтів із ДПК-НЕП залежать від розміру, локалізації, ступеня градації G, стадії та типу пухлини. Але сьогодні не існує єдиного консенсусу щодо найбільш ефективних методів лікування при ДПК-НЕП.

ЕР може бути проведена у випадку невеликих за розміром функціонально неактивних G1 ДПК-НЕП (<10 мм),

Таблиця 4. Стадіювання ДПК-НЕП за системою TNM (7-ме видання 2010 р.)

Стадія	T	N	M
0	is	0	0
I	1	0	0
IIA	2	0	0
IIB	3	0	0
IIIA	4	0	0
IIIB	1–4	1	0
IV	1–4	0–1	1

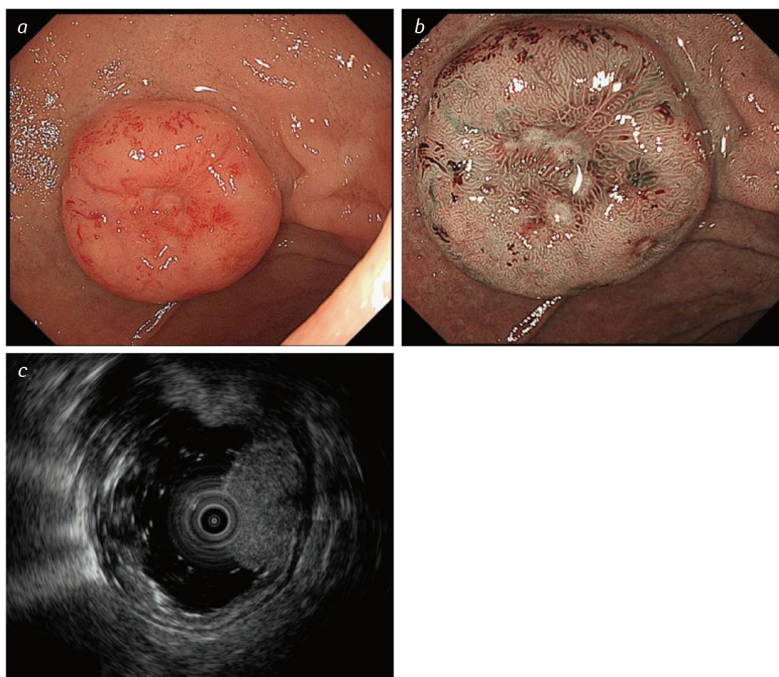


Рис. 2. ДПК-НЕП: а — звичайне зображення ендоскопічного дослідження, на якому видно світло-рожеву округлу поліпоподібну пухлину з втягненням у центрі; б — використання додаткового збільшення та освітлення при ендоскопії дозволяє побачити специфічні спіралеподібні капіляри у зоні втягнення та відсутність у цій зоні звивистих капілярів, які переважно розташовані на периферії; в — ендоскопічне УЗД-зображення (20 МГц) виявляє гіпоехогенну інтрамуральну структуру у підслизовому шарі з поширенням на м'язову оболонку стінки кишки (адаптовано з [39])

Таблиця 5. Варіанти системного лікування пацієнтів із нерезектабельними та метастатичними Ш-НЕП та ДПК-НЕП (NCCN 3.2017)*

Нерезектабельні Ш-НЕП та ДПК-НЕП	1) G1–2:
	• ланреотид 120 мг кожні 28 діб • октреотид LAR 2–30 мг кожні 28 діб
Карциноїдний синдром	2) G3/прогресування:
	• 5-флуороурацил, капецитабін, дакарбазин, оксаліплатин, стрептозоцин • темозоломід при прогресуванні хвороби за відсутності інших можливостей системної терапії • еверолімус • інтерферон α -2b
	3) Пептидна рецепторна цільова терапія (PRRT) з використанням аналогів октреотиду з Лютецієм-177
	4) MIBG — внутрішня радіотерапія з метайодбензилгуанідіном
	Ланреотид 120 мг кожні 28 діб Октреотид LAR 2–30 мг кожні 28 діб Звичайний октреотид 200 мг 3 рази на добу щодня

*Аналіз методів лікування з оглядом літератури описаний у розділі, присвяченому НЕП тонкої кишки.

які розташовані у періампулярній зоні ділянки фатерового сосочка без Мтс. Якщо G1 ДПК-НЕП розміщені в ампулярній зоні великого дуоденального сосочка, тоді необхідно виконувати локальну резекцію з лімфаденектомією.

Методи лікування G2 ДПК-НЕП є суперечливими, а саме обмежена резекція у випадку великих НЕП >20 мм або НЕП будь-якого розміру з наявністю Мтс у ЛВ. ЕР можлива при високодиференційованих НЕП будь-якого розміру. Трансдуоденальна локальна резекція або панкреатодуоденальна резекція також застосовуються у лікуванні G2–3 ДПК-НЕП [92–94].

ЕР є безпечним та ефективним малоінвазивним методом лікування при ДПК-НЕП. Відомо декілька методик ЕР: видалення слизової кишки та субмукозна резекція стінки з використанням технік «endoloop and endoclip» або «over-the-score clip», ЕР всіх шарів стінки з лапароскопічним асистуванням [6, 99, 100]. Субмукозні резекції ДПК-НЕП нерідко супроводжуються кровотечею, особливо при розміщенні пухлини у дистальних відділах органа [97].

Хірургічна резекція рекомендована для пацієнтів зі спорадичними дуоденальними гастриномами [90], оскільки у половині випадків у них виявляють Мтс у ЛВ [73,

104, 105]. Також відомо, що резекція знижує ризик печінкових Мтс [82, 106]. Агресивний хірургічний підхід певною мірою виправданий у разі ДПК-НЕП, асоційованих з МЕН I типу та СЗЕ, з його застосуванням збільшується медіана загальної виживаності та знижується частота виникнення Мтс у печінці [69, 96].

Деякі автори пропонують провести дуоденектомію зі збереженням підшлункової залози у випадку дуоденальної гастриноми, що покращує віддалені результати [111, 112].

Хворих на ДПК-НЕП, локалізовані в ділянці ампули або у періампулярній зоні великого дуоденального сосочка, слід лікувати шляхом резекції стінки кишки або ендоскопічної папілектомії [17, 113].

Спостереження. ЕГДС, УЗД черевної порожнини/КТ, визначення рівня хромограніну А проводяться на 6; 24-му і 36-му місяці після лікування з приводу ДПК-НЕП.

Після резекції стінки ДПК спостереження проводиться протягом як мінімум 3 років і складається з КТ, соматостатин-рецепторної скінтиграфії та визначення рівня хромограніну А на 6-й і 12-й місяць, згодом — щорічно протягом 3 років.

Оцінка стану пацієнтів, у яких виявлено нерезектабельну ДПК-НЕП та Мтс, має бути проведена з використанням КТ, соматостатин-рецепторної скінтиграфії з інтервалом кожні 3 та 6 міс [3], визначенням хромограніну А.

Рівень хромограніну асоціюється з прогресуванням захворювання, тому може визначатися постійно з певними інтервалами до встановлення можливого подальшого розвитку хвороби.

Принципи лікування пацієнтів з нерезектабельними або метастатичними Ш-НЕП та ДПК-НЕП [114]. Ключові пункти:

- системна терапія може бути нецільовою у рутинному застосуванні, проводить індивідуально у кожному конкретному випадку та потребує мультидисциплінарного підходу для вибору оптимального способу лікування, а саме: спостереження за пацієнтами з нерезектабельними НЕП, регіонарна внутрішньопечінкова терапія у випадку, коли тільки наявні Мтс у печінці, циторедуктивна хірургія, системна терапія;
- наразі немає жодних рекомендацій, які б запропонували чітку послідовність застосування вищевказаних методів лікування хворих із поширеними Ш-НЕП та ДПК-НЕП;
- не визначена роль ад'ювантної системної терапії після хірургічного лікування з приводу Ш-НЕП та ДПК-НЕП.

Згідно з сучасними стандартами лікування пацієнтів із нерезектабельними та метастатичними НЕП ШКТ запропоновано схеми та препарати, наведені у **табл. 5.**

Список використаної та рекомендованої літератури на сайті.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки*Н.Г. Зубарев, Е.А. Колесник, А.В. Лукашенко, Ю.В. Остапенко, А.В. Бойко
Национальный институт рака, Киев*

Резюме. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) объединяют довольно большую группу опухолей, характеризующихся биологическим разнообразием и гетерогенностью. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние годы отмечается повышение частоты выявления НЭО до 3,65 на 100 тыс. населения в год. Стадия и дифференциация НЭО являются основными факторами прогноза у пациентов с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Применение современных методов диагностики — компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, скинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии, объединенной с компьютерной томографией, и иммуногистохимического исследования биологического материала — играет ключевую роль в выявлении НЭО ЖКТ. Основные принципы хирургического лечения заключаются в адекватном объеме лимфодиссекции, удалении всех видимых первичных пальпабельных опухолей, устранении рецидива и метастазов. Медикаментозное лечение пациентов с НЭО ЖКТ IV стадии зависит от степени градации (G), индекса пролиферации (Ki-67) и митотической активности и заключается в применении пролонгированных октреотидов, иммунотерапии, системной химиотерапии и локорегионарной терапии. Медиана общей выживаемости пациентов с НЭО ЖКТ III стадии, получивших лечение, составляет 112–170 мес, III — 70–105 мес и IV — 13–60 мес. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с НЭО ЖКТ базируются на рекомендациях ENETS 2016 г., NCCN 03/2017, данные которых обновлялись на основе просмотра литературы на базе поискового ресурса PUBMED за 2015–2016 гг.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, клинические рекомендации, методы диагностики, хирургическое лечение, циторедуктивные операции, гормонотерапия, химиотерапия.

Clinical guidelines for diagnostic and treatment of patients with gastric and duodenum neuroendocrine tumors*M.H. Zubarev, O.O. Kolesnik, A.V. Lukashenko, U.V. Ostapenko, A.V. Boiko
National Cancer Institute, Kyiv*

Summary. Neuroendocrine tumors (NETs) comprise a broad group of tumors which are distinguished by biological diversity and heterogeneity. According to the WHO data there has been an increase in the incidence of the NETs up to 3.65 per 100 thousands of population over the last decades in particular. The stage and grade of the gastro-intestinal NETs are crucial factors in the prognosis of the disease. The use of modern diagnostic methods such as computed tomography, magnetic resonance imaging, scintigraphy, positron emission tomography — computed tomography and immunohistochemistry of the biological material play a key role in the detection of NETs of the gastrointestinal tract. The basic principles of surgical treatment combine following approaches as the adequate volume of lympho-dissection, removal of all visible, primary palpable tumors, relapse and metastases. Systemic treatment of the patients with GI NETs in the fourth stage of the disease depends on the grade (G), indexes of proliferation (Ki-67) and mitotic activity and consists of the use of prolonged octreotide, immunotherapy, systemic chemotherapy and loco-regional therapy. Median overall survival of patients with GI NETs in the III stage after adequate treatment is 112–170 months, stage III — 70–105 months and stage IV, 13–60 months, respectively. The recommendations for diagnosis and treatment of the patients with GI NETs are based on the recommendations of ENETS 2016, NCCN 03/2017, which data were updated according to the literature review using the PUBMED search resource over the period 2015–2016.

Key words: neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, clinical recommendations, diagnostic methods, surgical treatment, cytoreductive operations, hormonotherapy, chemotherapy.