

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

Коллектив авторов: Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А., Орлов С. В., Чубенко В. А.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-61-70

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, лёгкое, тимус иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) лёгких и тимуса зависит от типа и распространённости опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS 2015 г. (табл. 1). В группу G1–G2 входят высокодифференцированные НЭО лёгких и тимуса (типичный и атипичный карциноиды); в группу G3 — низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак). Роль индекса Ki67 в системе гистологической градации НЭО лёгких окончательно не определена, однако, в классификацию ВОЗ 2015 г. включены его условные значения в качестве дополнительных параметров для анализа диагностических биопсий.

Цитирование: Орёл Н. Ф., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 61–70

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных опухолей лёгких и тимуса

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм ²) ¹	Индекс Ki67, % ²	Степень злокачественности
Типичный карциноид	Нет	0–1	≤5	Низкая (G1)
Атипичный карциноид	Нет/фокальные	2–10	≤20	Промежуточная (G2)
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Обширные	≥10 (в среднем — 70)	>40	Высокая (G3)
Мелкоклеточный рак	Обширные	>10 (в среднем — 80)	>50	Высокая (G3)

¹ Площадь опухоли 2 мм² примерно соответствует 10 полям зрения при большом увеличении (×40); для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности;

² Рассчитывается как % окрашенных ядер клеток при оценке 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

1.2. По системе TNM

Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. В настоящее время в России используется 7 издание, с 2019 г. планируется переход на 8 издание классификации TNM.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО лёгких и тимуса основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза и осмотр;** осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдалённых метастазов и наличия синдромов;
- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);**
- **УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, надпочечника, периферических лимфоузлов (шейно-надключичных, подмышечных) и малого таза — по показаниям;**
- **R-графию органов грудной клетки;**
- **КТ/MPT органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;**
- **КТ органов грудной клетки;**
- **КТ-ангиографию органов грудной клетки — по показаниям для дифференциальной диагностики;**

- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- **бронхоскопию;**
- **биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением митотического индекса;**
- **ИГХ определение в опухолевой ткани хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;**
- **определение биохимических маркёров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (при G2–G3); АКТГ, кортизол, гистамин — по показаниям; моча — 5-ГИУК; NTproBNP в крови — при наличии карциноидного синдрома ежегодно;**
- сцинтиграфия с In¹¹¹ (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (при G2–G3);
- ПЭТ/КТ с Ga⁶⁸ — по показаниям (при G1–G2);
- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес., при наличии карциноидного синдрома;
- консультация медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН1).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лекарственное

3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

3.1.1.1. Гормонотерапия при НЭО G1/G2

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) как самостоятельное лечение применяются при высокодифференцированных НЭО лёгких: октреотид пролонгированный (депо, лонг) 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Возможны комбинации октреотида-депо (20–30 мг 1 раз в 28 дней в/м) с ИФНа, цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома. При необходимости доза пролонгированного октреотида может повышаться до 40–60 мг 1 раз в 28 дней; возможно уменьшение интервалов введения аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 день (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендуемые режимы применения аналогов соматостатина при нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Октреотид	150–300 мкг/сут. п/к в течение 2 нед., далее — переход на депо пролонгированные формы
Октреотид пролонгированный (депо, лонг)	20–30 мг в/м 1 раз в 28 дней
Ланреотид пролонгированного действия	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.1.1.2. Гормонотерапия при НЭО G3

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при низкодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов и применяются в комбинации с цитостатиками в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в/м.

3.1.2. Таргетная терапия

3.1.2.1. Таргетная терапия при НЭО G1 / G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина при диссеминированном процессе, а также в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности ХТ. Эверолимус используется в дозе 10 мг/сут. ежедневно внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности; при развитии симптомов токсичности может использоваться доза 5 мг/сут. (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендуемый режим использования эверолимуса при НЭО лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно длительно

3.1.2.2. Таргетная терапия при НЭР G3

Применение таргетной терапии при низкодифференцированных НЭО не рекомендовано.

3.1.3. Иммунотерапия

3.1.3.1. Иммунотерапия при НЭО G1 / G2

ИФНа является терапией II линии при высокодифференцированных НЭО. ИФНа рекомендуется использовать как добавление к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФНа может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФНа составляет 3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. При непереносимости стандартного режима введения может быть рекомендован пегилированный ИФНа (50–180 мкг/нед. п/к).

Таблица 4. Рекомендуемый режим использования ИФНа при НЭО G1 / G2 лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
ИФНа	3 млн. МЕ п/к 3 раза в неделю длительно

3.1.3.2. Иммуноterapia при НЭР G3

Не проводится.

3.1.4. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 в I линии терапии не рекомендуется, за исключением случаев отсутствия эффекта от предшествующего лечения (ГТ, иммунотерапии, таргетной терапии) или при быстром прогрессировании. При НЭО G2 применение ХТ (\pm аналоги соматостатина) в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома (табл. 5). При НЭО G3 основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации EP или EC (табл. 6).

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО G2 лёгких и тимуса

ТЕМСАР	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
GEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 8–12 циклов
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 8–12 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. в 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов. При отсутствии значимой токсичности и нарастании эффекта возможно проведение 8–12 циклов.
Метрономные режимы	При лечении ослабленных больных возможно использовать метрономную терапию: темозоломид 100 мг/сут. или капецитабин по 500 мг 2–3 раза в сутки ежедневно без перерыва до прогрессирования или непереносимой токсичности

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО лёгких и тимуса G3

Режимы I линии	
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
IC	Иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 6 циклов
Режимы I линии	
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.

Для нейроэндокринного мелкоклеточного рака лёгкого — см. соответствующий раздел.

3.2. Хирургическое лечение

При неоперабельных НЭО G1–G2 хирургический метод лечения используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией. Другими циторедуктивными методами являются химиоэмболизация, эмболизация и РЧА метастазов в печени. У большинства больных удаётся достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

3.3. Лучевое лечение

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При локализованных неоперабельных НЭО G2–G3 ЛТ используется в сочетании с ХТ. Сочетанная ХЛТ терапия описана в соответствующем разделе (местно-распространённый мелкоклеточный рак лёгкого).

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях.

4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

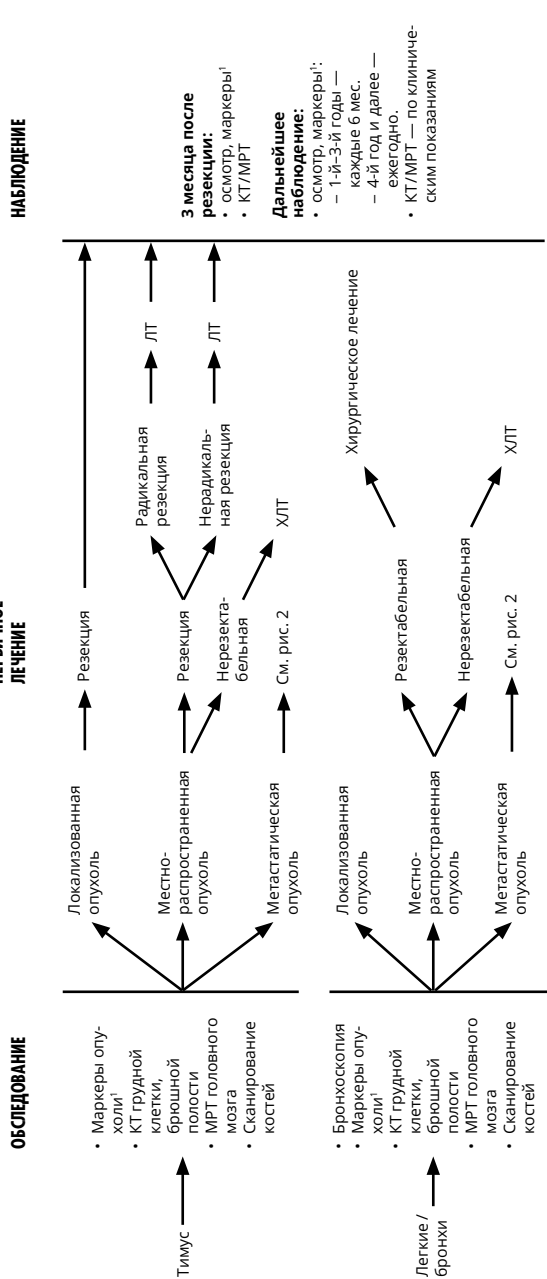
- 1-й год — 1 раз в 3 мес.
- 2-й год — 1 раз в 3 мес.
- 3–5-й годы — 1 раз в 6 мес.
- После 5 лет — 1 раз в год

4.2. Объём обследования на этапе наблюдения и во время лечения

- **сбор анамнеза и осмотр;** осмотр включает пальпацию лимфоузлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдалённых метастазов и наличия синдромов;
- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);**
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;**
- **R-графия органов грудной клетки;**
- **КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;**

- **КТ органов грудной клетки;**
- **бронхоскопия** — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления радиофармпрепарата — по показаниям;
- **определение биохимических маркёров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (G2–G3); АКТГ, кортизол** — по показаниям; NTproBNP — при наличии карциноидного синдрома ежегодно, при карциноидной болезни сердца — каждые 6 мес., моча — 5-ГИУК;
- **ЭКГ;**
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес., при наличии карциноидного синдрома;
- сцинтиграфию с In¹¹¹ (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при НЭО лёгких и тимуса представлен на рис. 1, 2, 3 и 4.



¹ ИГХ исследование: хромогранин А, синптофизин, нейронспецифическая енолаза; кровь: хромогранин А, гистамин, АКТГ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, нейронспецифическая енолаза; моча: кортизол, 5-ГИУК

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при первичных нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса.

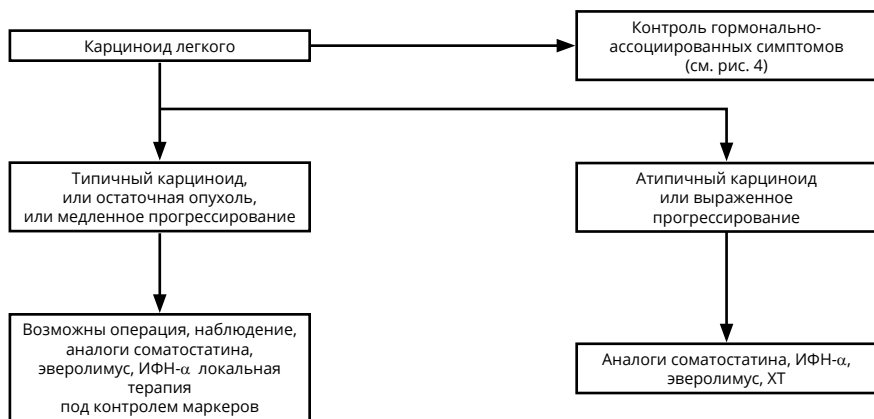


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения типичного и атипичного карциноидов лёгкого.

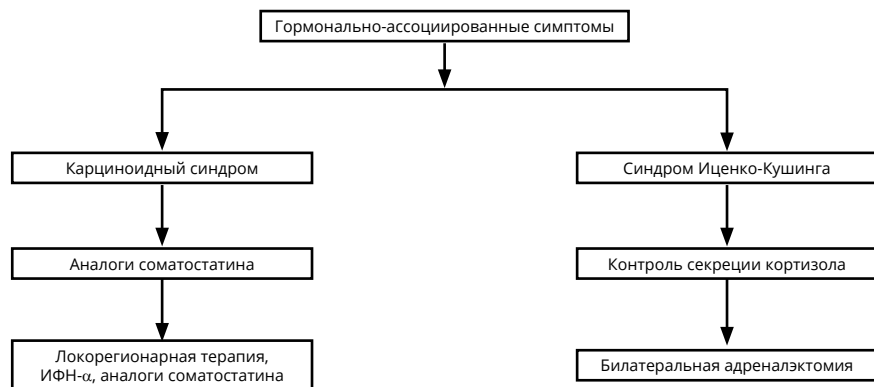


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм контроля симптомов при типичном и атипичном карциноидах лёгкого.