

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

**Коллектив авторов:** Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлова К.В., Орлова Р.В., Трифанов В.С.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-486-497

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

### 1.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) зависит от типа и распространенности неоплазии и ориентирован на классификацию ВОЗ НЭО ЖКТ 2010 г. и ПЖ 2017 г., рекомендации ENETS 2017 г. для НЭО ПЖ (табл. 1). В настоящее время выделяют две группы НЭО: высокодифференцированные и низкодифференцированные, последние обозначаются как «нейроэндокринный рак» (НЭР). НЭО ЖКТ разделяют на НЭО G1, НЭО G2 и НЭР G3. В группу G1, G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ, а в группу G3 — низкодифференцированные НЭР.

Для НЭО панкреатической локализации в 2017 г. выделена группа G3 (высокодифференцированные НЭО с повышенной пролиферативной активностью) (табл. 2). В 2019 г. такая же классификация принята ENETS для НЭО ЖКТ. НЭР ЖКТ и ПЖ подразделяют на мелкоклеточный и крупноклеточный варианты.

---

**Цитирование:** Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 486–497.

**Таблица 1.** Классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010 г.)

| Гистологический подтип   | Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения) <sup>1</sup> | Индекс Ki-67, % <sup>2</sup> |
|--|--|------------------------------|
| Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид)  | <2   | <2                           |
| Нейроэндокринная опухоль, G2   | 2–20   | 3–20                         |
| Нейроэндокринный рак, G3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• мелкоклеточный рак</li> <li>• крупноклеточный рак</li> </ul> | >20  | >20                          |
| Смешанная аденонейроэндокринная карцинома  |  |                              |
| Гиперпластические и предопуховые процессы  |  |                              |

<sup>1</sup> Площадь поля зрения при большом увеличении ( $\times 40$ ) равна 2 мм<sup>2</sup>; для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности с последующим пересчетом среднего значения на 10 полей зрения.

<sup>2</sup> Используются антитела MIB-1; рассчитывается % окрашенных клеток при оценке 500–2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

**Таблица 2.** Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ВОЗ, 2017 г.)

|   | Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения) <sup>1</sup> | Индекс Ki-67, % <sup>2</sup> |
|---|--|------------------------------|
| Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли   |  |                              |
| НЭО G1 (карциноид)  | <2   | <2                           |
| НЭО G2  | 2–20   | 3–20                         |
| НЭО G3  | >20  | >20                          |
| Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли  |  |                              |
| Нейроэндокринный рак G3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• мелкоклеточный рак</li> <li>• крупноклеточный рак</li> </ul> |  | >20                          |
| Смешанные нейроэндокринные/не нейроэндокринные неоплазии  |  |                              |

<sup>1</sup> Площадь поля зрения при большом увеличении ( $\times 40$ ) равна 2 мм<sup>2</sup>; для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности с последующим пересчетом среднего значения на 10 полей зрения.

<sup>2</sup> Используются антитела MIB-1; рассчитывается % окрашенных клеток при оценке 500–2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

## 1.2. Стадирование по системе TNM

Определение стадии НЭО осуществляется в соответствии с классификацией TNM для органа, в котором она возникла. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM. В 7-ю редакцию руководства по определению стадий злокачественных опухолей AJCC / UICC (2009 г.) НЭО включены впервые

и для большинства локализаций содержат особые, специфичные только для них, критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса). В настоящее время для НЭО ПЖ в классификацию ВОЗ 2017 г. включены критерии 8-й редакции TNM классификации AJCC/UICC (2016 г.). Классификация TNM для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ.

### 1.3. Деление по функциональной активности

- Функционирующие
- нефункционирующие.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО ЖКТ и ПЖ 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 отдаленных метастазов или наличия карциноидного синдрома;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графию органов грудной клетки;
- ЭКГ, ЭхоКГ;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и / или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
- ИГХ исследование с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;
- в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования рекомендуется повторная биопсия для определения степени злокачественности;
- биохимические маркеры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации); гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный

пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP;

- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$  — по показаниям (для G1, G2);
- консультацию медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН).

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лекарственное лечение

#### 3.1.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

##### 3.1.1.1. Гормонотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) как самостоятельное лечение применяются при высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ: октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Возможно назначение аналогов соматостатина в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с ИФН- $\alpha$ , цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома. При необходимости возможно увеличение дозы октреотида до 60 мг 1 раз в 28 дней или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 день (табл. 3). Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Имеются ограниченные данные по применению аналогов соматостатина во время беременности. При необходимости их использования при беременности решение должно приниматься мультидисциплинарной комиссией с участием онколога, эндокринолога и гинеколога. При непереносимости какого-либо препарата или прогрессировании опухолевого процесса один препарат может быть заменен на другой (октреотид на ланреотид и наоборот).

**Таблица 3.** Рекомендуемые варианты гормонотерапии высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей

| Препарат                   | Режим применения   |
|----------------------------|--|
| Октреотид                  | 300 мкг/сут. п/к в течение 2 нед., далее — переход на депо формы (в соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных октреотидов лечение начинается с октреотида короткого действия) |
| Октреотид пролонгированный | 30 мг в/м 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого лечения<br>20 мг в/м 1 раз в 28 дней для контроля карциноидного синдрома   |
| Ланреотид                  | 120 мг п/к 1 раз в 28 дней   |

**3.1.1.2. Гормонотерапия нейроэндокринного рака (G3)**

Пролонгированный октреотид применяется в комбинации с цитостатиками для контроля симптомов карциноидного синдрома в дозе 20 мг в/м 1 раз в 28 дней.

**3.1.2. Таргетная терапия****3.1.2.1. Таргетная терапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)**

Эверолимус является стандартом лечения высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях после лечения аналогами соматостатина у больных с диссеминированным процессом, а также в I линии — при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности проведения ХТ; применяется в дозе 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; при развитии симптомов токсичности доза может быть снижена до 5 мг/сут.

Сунитиниб зарегистрирован только для лечения НЭО ПЖ и рекомендуется во II линии после лечения аналогами соматостатина или в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину; применяется в дозе 37,5 мг/сут. (используются таблетки 25 мг и 12,5 мг) внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При развитии симптомов токсичности доза может быть уменьшена до 25 мг/сут.

Оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов при НЭО ПЖ четко не определена. В случае прогрессирования на одном из таргетных препаратов рекомендуется использование другого таргетного препарата. Рекомендуемые режимы таргетной терапии НЭО G1, G2 представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы таргетной терапии высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

| Препарат                                | Режим применения  |
|---|---|
| Эверолимус                              | 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности   |
| Сунитиниб (только для больных с НЭО ПЖ) | 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности |

**3.1.2.2. Таргетная терапия нейроэндокринного рака (G3)**

Применение таргетной терапии при НЭР (G3) не рекомендуется.

### 3.1.3. Иммуноterapia

#### 3.1.3.1. Иммуноterapia высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

ИФН-α является терапией II линии лечения высокодифференцированных НЭО и рекомендуется как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФН-α может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФН-α составляет 3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. При непереносимости стандартного режима введения может быть использован пегилированный ИФН-α (50–180 мкг/нед. п/к).

#### 3.1.3.2. Иммуноterapia нейроэндокринного рака (G3)

Рекомендуется использовать ИФН-α как добавление к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей (табл. 5).

**Таблица 5.** Рекомендуемый режим иммунотерапии нейроэндокринных опухолей

| Препарат | Режим применения   |
|----------|--|
| ИФН-α    | 3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности |

### 3.1.4. Химиотерапия

#### 3.1.4.1. Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Применение ХТ при НЭО ЖКТ и ПЖ G1 в I линии не рекомендуется, за исключением случаев отсутствия эффекта от предшествующего лечения (ГТ, иммунотерапии, таргетной терапии) или при быстром прогрессировании. При НЭО G2 применение ХТ в 1 линии ± аналоги соматостатина рекомендовано при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 6).

**Таблица 6.** Рекомендуемые режимы химиотерапии НЭО G1 и НЭО G2

| Режим                           | Схема  | Межкурсовой интервал |
|---------------------------------|--|----------------------|
| XELOX                           | Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни | Каждые 3 нед.        |
| Капецитабин                     | Капецитабин 2500 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни   | Каждые 3 нед.        |
| Капецитабин (метрономный режим) | Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день  | Ежедневно            |

| Режим                           | Схема  | Межкурсовой интервал |
|---------------------------------|--|----------------------|
| ТемСар                          | Темозоломид 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни  | Каждые 4 нед.        |
| Т1                              | Темозоломид 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 6-й день   | Каждые 4 нед.        |
| Темозоломид                     | Темозоломид 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–5-й дни   | Каждые 4 нед.        |
| Темозоломид (метрономный режим) | Темозоломид 75 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно  | Ежедневно            |
| FOLFOX                          | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46 часов | Каждые 2 нед.        |
| FOLFIRI                         | Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46 часов  | Каждые 2 нед.        |
| GEMOX                           | Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни  | Каждые 3 нед.        |
| mGEMOX                          | Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день   | Каждые 2 нед.        |
| Бевацизумаб + химиотерапия      | Бевацизумаб 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией <sup>1</sup>  | Каждые 2–3 нед.      |

<sup>1</sup> Для бевацизумаба не зарегистрировано показание НЭО; в клинических исследованиях применялся в комбинациях с капецитабином.

### 3.1.4.2. Химиотерапия нейроэндокринного рака (G3)

Химиотерапия при НЭР (G3) является основным методом лечения

В 1 линии стандартно назначаются режимы на основе препаратов платины (цисплатин/карбоплатин). В случае прогрессирования после 1 линии, наступившего более чем через 6 мес., рекомендуется реиндукция режима 1 линии. В случае более раннего прогрессирования во 2 и последующих линиях могут быть назначены режимы с включением таксанов, темозоломида, доксорубина, циклофосфида, винкалколоидов, иринотекана, гемцитабина (табл. 7).

**Таблица 7.** Рекомендуемые режимы химиотерапии нейроэндокринного рака (G3)

|        |  |
|--------|--|
| EP     | Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов                  |
| EC     | Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов                               |
| ТЕМСАР | Темозоломид 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов |
| XELOX  | Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов      |

|  |  |
|--|--|
| GEMOX                                  | Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 9 циклов  |
| FOLFOX                                 | Оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов  |
| FOLFIRI                                | Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов   |
| Эпирубицин + дакарбазин + 5-фторурацил | Эпирубицин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + дакарбазин 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + 5-фторурацил 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов   |
| Темозоломид                            | Темозоломид 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. внутрь в 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов При отсутствии значимой токсичности и нарастании эффекта возможно проведение 8–12 циклов; для ослабленных больных возможно использовать метрономную терапию темозоломидом в дозе 100 мг/сут. или капецитабином по 500 мг 2–3 раза в сутки ежедневно без перерыва до прогрессирования или непереносимой токсичности |

Лечебные подходы к пациентам с НЭО без ВПО и внелегочной локализацией мелкоклеточного рака осуществляются как при нейроэндокринных неоплазиях (НЭН) ЖКТ и мелкоклеточном раке легкого. См. соответствующие разделы.

## 3.2. Локальное лечение

### 3.2.1. Хирургическое

При неоперабельных НЭО G1 и G2 хирургический метод используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно или совместно с лекарственной терапией. К другим циторедуктивным методам относятся РЧА, эмболизация и химиоэмболизация метастазов в печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома. При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение. Однозначных рекомендаций относительно неоперативного лечения при НЭО G1–2 не существует. При G1 неoadьювантное лечение не проводится, при G2 возможно у отдельных больных. Факторами риска являются метастазы в лимфатических узлах, а также повышение биохимических маркеров.

### 3.2.2. Лучевая терапия

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (в т.ч. обезболивающей) целью при НЭО любой степени дифференцировки.

Рекомендуемые алгоритмы лечения НЭО ЖКТ и ПЖ представлены на рис. 1 и 2 соответственно.



## 4. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ

При метастатической или местнораспространенной неоперабельной карциноме Меркеля (статус ECOG 0–2) рекомендуется проведение системной терапии. Стандартом терапии 1 линии (при отсутствии противопоказаний к лечению) являются комбинации EP или EC. В качестве терапии 2 линии, а также в качестве схем резерва могут быть использованы режим SAV, монотерапия топотеканом, этопозидом или паклитакселом. Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек. Обычно проводится 6 циклов ХТ 1 линии. Каждые 2–3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта. При прогрессировании процесса в течение 6 мес. после окончания ХТ 1 линии проводят химиотерапию 2 линии в соответствии с указанными схемами. При прогрессировании через 6 мес. и более возможно назначение ХТ, которая была использована в 1 линии (ЕС/EP). Как правило, проводят 4–6 циклов ХТ 2 линии. Оценка эффекта лечения производится каждые 2 цикла ХТ (табл. 8).

**Таблица 8.** Режимы химиотерапии карциномы Меркеля

|                      |   |
|----------------------|---|
| Первая линия терапии |   |
| EP                   | Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + цисплатин 60–80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 21 день  |
| EC                   | Карбоплатин AUC 5–6 (доза в мг = 5–6 × [скорость клубочковой фильтрации + 25]) в/в в 1-й день + этопозид 100–120 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни каждые 21 день |
| Вторая линия терапии |   |
| SAV                  | Циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й + винкристин 1,4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й каждые 21 день     |
| Схемы резерва        |   |
| Топотекан            | 1,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни каждые 21 день  |
| Этопозид             | 50 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–21-й дни каждые 28 дней   |
| Паклитаксел          | 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 28 дней  |

Возможно использование иммунотерапии (анти-PD1 и анти-PD–L1 терапии) (пембролизумаб и авелумаб) в качестве терапии 1 или последующих линий (табл. 9). Результаты исследований данных препаратов среди пациентов, которые ранее не получали ХТ, продемонстрировали высокую эффективность с частотой объективных ответов 56–71,4%. Результаты по общей выживаемости ожидаются.

**Таблица 9.** Режимы иммунотерапии карциномы Меркеля

|   |  |
|---|--|
| Первая <sup>1</sup> (или последующие) линии терапии |  |
| Авелумаб  | 10 мг/кг в/в в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. |
| Пембролизумаб                                       | 200 мг в/в в 30-минутная инфузия каждые 3 нед.   |

<sup>1</sup> Предпочтительно использование в 1 линии

## 5. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или проведения хирургического лечения при наличии показаний.

### 5.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

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

### 5.2. Объем 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 отдаленных метастазов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени и почек, а также уровня кальция и глюкозы;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графия органов грудной клетки;
- ЭКГ, ЭхоКГ 1 раз в 6 мес.;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- биохимические маркеры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации); гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP; при карциноидной болезни сердца — NTproBNP каждые 6 мес.;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (для G2 и G3);
- ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga — по показаниям (для G1 и G2).

Алгоритм наблюдения больных см. в табл. 7 в разделе «Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса».

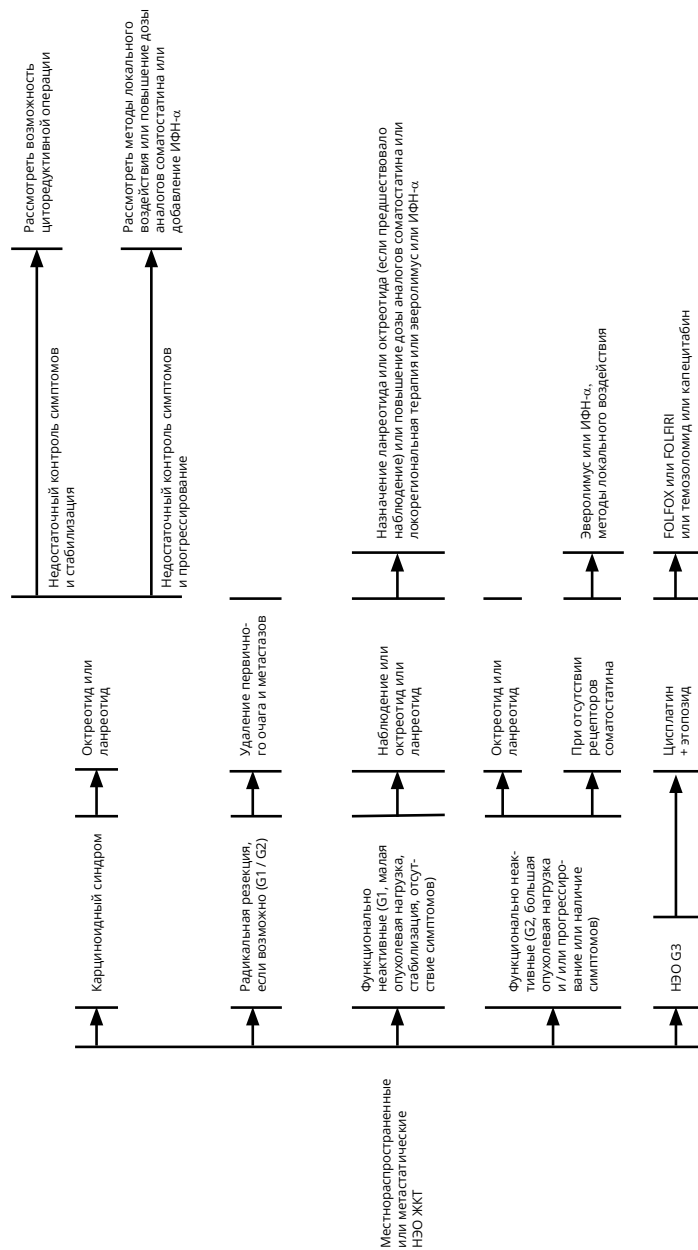


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

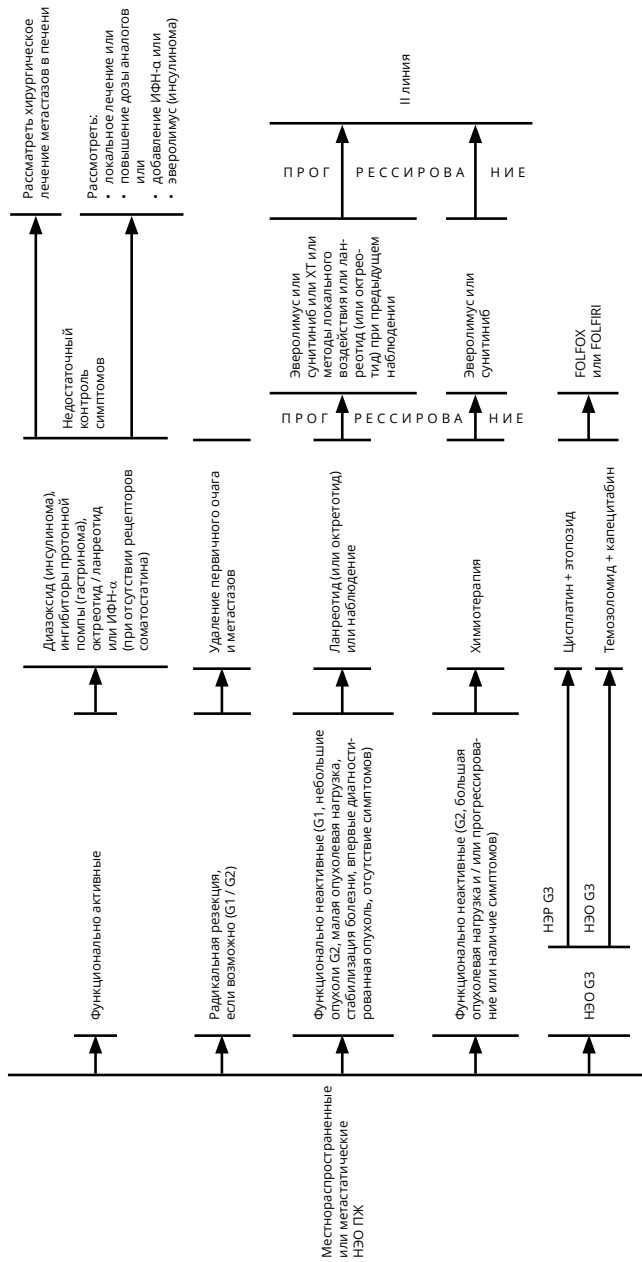


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.