

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-57-65

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

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

I.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) легких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS 2015 г. (табл. 1).

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных опухолей легких и тимуса

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения ¹	G ²
Типичный карциноид	Нет	<2	G1
Атипичный карциноид	Есть фокальные	2–10	G2
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Есть обширные	≥ 10 (в среднем – 60)	G3
Мелкоклеточный рак	Есть обширные	> 10 (в среднем – 70)	G3

¹Площадь поля зрения при большом увеличении равна 2 мм²; для определения данного показателя оцениваются не менее 40 полей в областях наибольшей митотической плотности;

²В группу G1–G2 входят высокодифференцированные НЭО легких и тимуса (типичный и атипичный карциноиды); в группу G3 – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак).

Цитирование: Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Маркович А.А., Орлов С.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 57–65.

1.2. Стадирование по системе TNM

Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО легких 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 отдаленных метастазов;
- **общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;**
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;**
- **R-графию органов грудной клетки;**
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием – по показаниям;
- **КТ органов грудной клетки;**
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/МРТ зон накопления радиофармпрепарата – по показаниям;
- **биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;**
- **ИГХ определение в опухолевой ткани Ki67,** рецепторов соматостатина 2 и 5 типа – по показаниям;
- **биохимические маркеры: кровь – хромогранин А, серотонин,** нейронспецифическая енолаза; АКТГ, кортизол – по показаниям; моча – 5-ГИУК – по показаниям
- скintiграфия с In¹¹¹ (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга – по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с Ga⁶⁸ по показаниям;
- консультация медицинского генетика для больных с синдромом МЭН – по показаниям.

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 легких: *октреотид-депо* 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, *ланреотид* 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. Возможны комбинации октреотида-депо (20 мг 1 раз в 28 дней в/м) с ИФН- α , цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома. При необходимости доза *октреотида-депо* может повышаться до 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 легких и тимуса

Препарат	Режим применения
<i>Октреотид</i>	150–300 мкг/сут. п/к 2 нед., далее – переход на депо пролонгированные формы
<i>Октреотид-депо</i>	20–30 мг в/м 1 раз в 28 дней
<i>Ланреотид пролонгированного действия</i>	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.1.1.2. Гормонотерапия при нейроэндокринных опухолях G3

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при низкодифференцированных опухолях G3 используются для контроля симптомов, а не с антипролиферативной целью; 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 нейроэндокринных опухолях G1/G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных НЭО легких. Препарат может использоваться как антипролиферативная терапия во II–III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина у диссеминированных больных, а также в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности проведения химиотерапии. *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 нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь длительно

3.1.2.2. Таргетная терапия при нейроэндокринных опухолях G3

Применение таргетной терапии при низкокодифференцированных НЭО не рекомендовано.

3.1.3. Иммунотерапия

3.1.3.1. Иммунотерапия при нейроэндокринных опухолях G1/G2

ИФН-α является терапией II линии в лечении высококодифференцированных НЭО. *ИФН-α* рекомендуется использовать как добавление к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, *ИФН-α* может использоваться в качестве терапии первой линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза *ИФН-α* составляет 3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. Пациентам, которые не переносят стандартный режим введения, в качестве альтернативы может быть использован пегилированный *ИФН-α* (50–180 мкг/нед. п/к).

3.1.3.2. Иммунотерапия при нейроэндокринных опухолях G3

Рекомендуется использовать *ИФН-α* как добавление к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей (табл. 4)

Таблица 4. Рекомендуемый режим использования ИФН-α при нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

Препарат	Режим применения
<i>ИФН-α</i>	3 млн. МЕ 3–5 раз в нед. п/к длительно

3.1.4. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО легких и тимуса G1 (KI67 <2%) не рекомендуется. При НЭО G2 применение ХТ совместно с аналогами соматостатина рекомендовано в случае прогрессирования опухоли. При НЭО G3 ХТ является основным способом лечения (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии при нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

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
ЕС	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
ТЕМСАР	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь 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 3 нед., 6 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., 9 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов

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 радиочастотная абляция, эмболизация и химиоэмболизация метастазов печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

3.3. Лучевое лечение

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При низкодифференцированных НЭО (G3) ЛТ используется в сочетании с ХТ, которая описана в соответствующем разделе (местно-распространенный мелко-клеточный рак легкого).

4. НАБЛЮДЕНИЕ

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

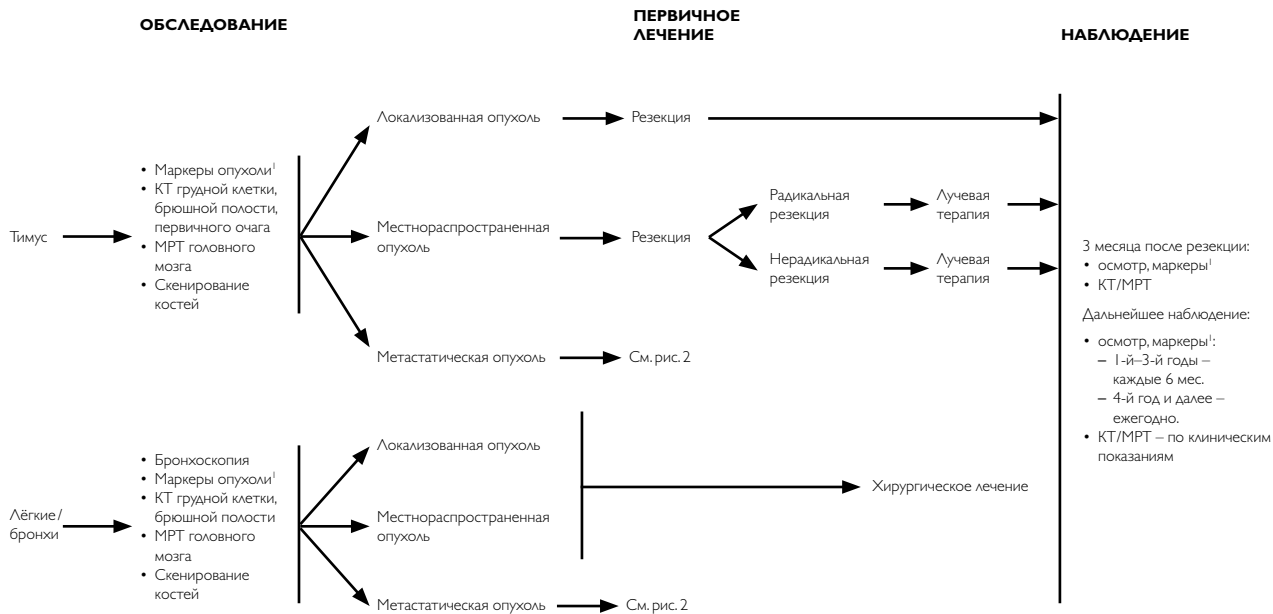
4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

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

4.2. 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, почек, уровня ЩФ, кальция, глюкозы;**
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;**
- **R-графию органов грудной клетки;**
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием – по показаниям;
- **КТ органов грудной клетки;**
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию и/или КТ/МРТ зон накопления радиофармпрепарата – по показаниям;
- **биохимические маркеры: кровь – хромогранин А, серотонин, нейронспецифическая енолаза; АКТГ, кортизол – по показаниям; моча – 5-ГИУК – по показаниям;**
- сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с Ga^{68} – по показаниям.

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



¹ ИГХ исследование: хромогранин А, синаптофизин, 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 легких и тимуса

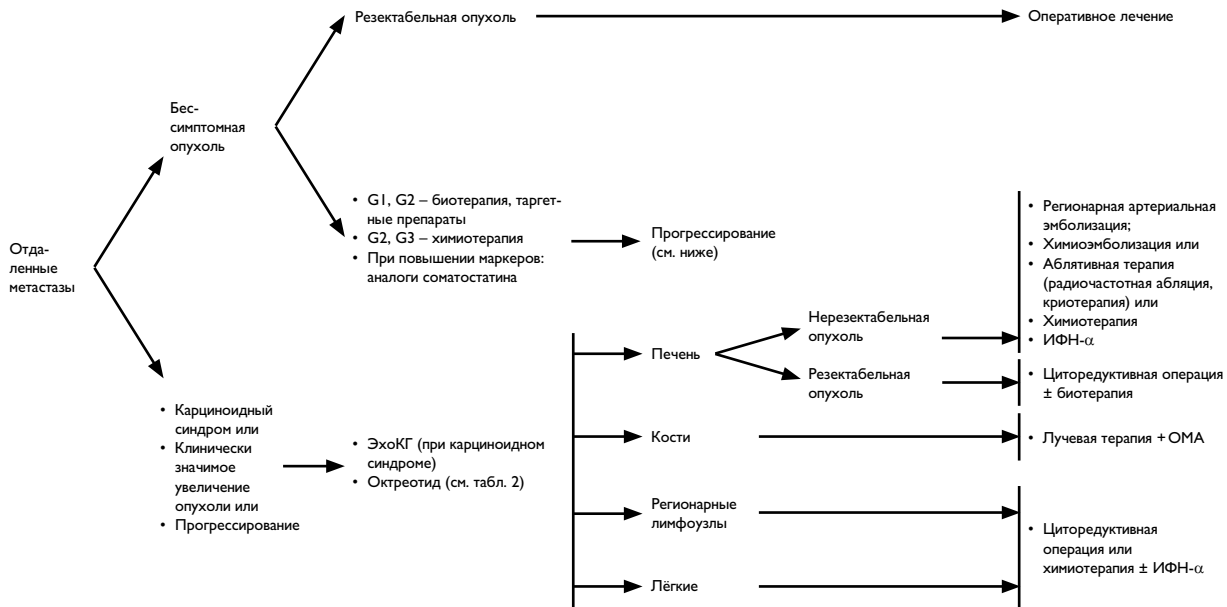


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при метастатических и рецидивных нейроэндокринных опухолях легких и тимуса

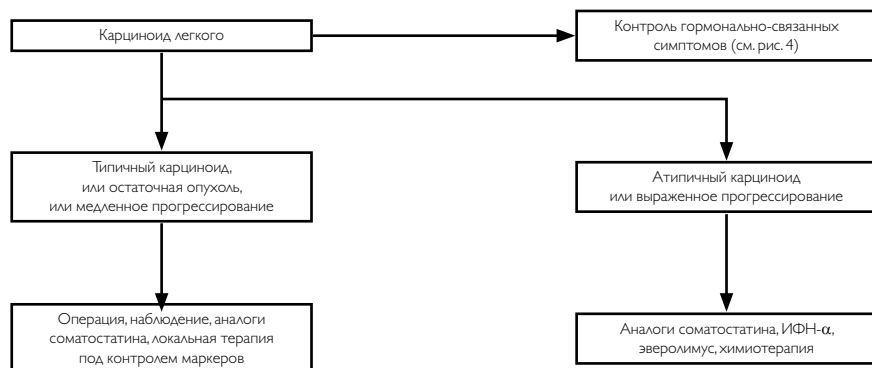


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения типичного и атипичного карциноидов легкого

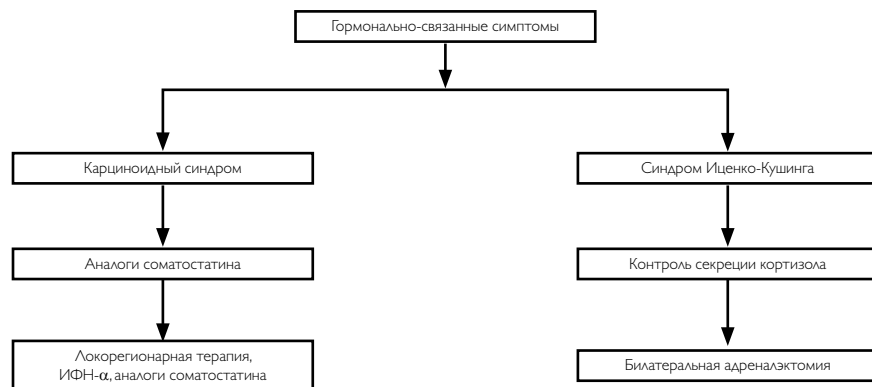


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм контроля симптомов при типичном и атипичном карциноидах легкого