

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

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

**DOI:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-395-403

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

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

### I.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения зависит от типа опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (табл. 1) и рекомендации Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) (табл. 2). В настоящее время ENETS предложено делить нейроэндокринные опухоли (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) по степени злокачественности на три основные группы – G1, G2, G3.

**Таблица 1. Классификации ВОЗ нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы**

ВОЗ, 2010 г.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокодифференцированная НЭО G1<sup>1</sup></li> <li>• высокодифференцированная НЭО G2</li> <li>• низкодифференцированная НЭО G3 (нейроэндокринный рак)</li> </ul>
• смешанная аденонейроэндокринная карцинома
• гиперпластические и предопухолевые процессы

<sup>1</sup> В группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ, а в группу G3 – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы.

**Цитирование:** Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Дворниченко В.В., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7).С. 395–403.

**Таблица 2. Классификация ENETS нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы**

Градация	Количество митозов в 10 полях зрения <sup>1</sup>	Индекс Ki-67 (%) <sup>2</sup>
НЭО G1	<2	<2
НЭО G2	2–20	3–20
Нейроэндокринный рак G3	>20	>20

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

<sup>2</sup> Используются антитела MIB-1; рассчитывается % окрашенных клеток (оцениваются 2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения).

## 1.2. Стадирование по системе TNM

Для НЭО ЖКТ и ПЖ существуют две системы TNM стадирования, разработанные ENETS и AJCC/UICC. Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. Утверждены отдельные классификации TNM для НЭО следующих локализаций (NCCN, 2010 г.):

- желудок
- 12-перстная кишка, Фатеров сосочек, тощая и подвздошная кишка
- поджелудочная железа
- червеобразный отросток
- ободочная и прямая кишка.

## 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;
- **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;**

- КТ органов грудной клетки – по показаниям;
- 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, панкреатический полипептид (для поджелудочной железы);** АКТГ, кортизол – по показаниям; моча – 5-ГИУК – по показаниям;
- скинтиграфия с In<sup>111</sup> (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга – по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с Ga<sup>68</sup> – по показаниям;
- Консультацию медицинского генетика для больных с синдромом МЭН – по показаниям.

## 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 комбинации с ИФН- $\alpha$ , цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. При необходимости доза *октреотида* может повышаться до 60 мг 1 раз в 28 дней либо возможно уменьшение интервалов введения аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 день (табл. 3). Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

**Таблица 3. Рекомендуемые варианты гормонотерапии высококодифференцированных 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 самостоятельного лечения 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 высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

- Эверолимус является стандартом лечения высококодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линии после прогрессирования на фоне лечения аналогами соматостатина у больных с диссеминированным процессом, а также в I линии лечения – при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности проведения ХТ. Эверолимус используется в режиме 10 мг/сут. внутрь ежедневно длительно, при развитии симптомов токсичности доза может быть снижена до 5 мг/сут. Лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.
- Сунитиниб зарегистрирован для лечения только больных НЭО ПЖ. Рекомендуется после прогрессирования на фоне лечения аналогами соматостатина в качестве II линии или при отсутствии рецепторов к соматостатину в качестве I линии лечения. Сунитиниб применяется в режиме 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.

Последовательность назначения таргетных препаратов при НЭО ПЖ четко не определена. Рекомендуемые режимы таргетной терапии высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2) представлены в табл. 4.

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

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно, длительно
Сунитиниб (только для больных с НЭО ПЖ)	37,5 мг/сут. внутрь ежедневно, длительно

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

Применение таргетной терапии при нейроэндокринном раке (G3) не рекомендовано.

## 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 3–5 раз в нед. п/к 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
<i>ИФН-α</i>	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 не рекомендуется. При НЭО G2 применение ХТ рекомендовано совместно с аналогами соматостатина при функционально не активных опухолях или значительной массе опухоли. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 6).

### 3.1.4.2. Химиотерапия нейроэндокринного рака (G3)

Химиотерапия при нейроэндокринном раке (G3) является основным способом лечения (табл. 6).

**Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии при нейроэндокринном раке (G3)**

<b>EP</b>	<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
<b>ЕС</b>	<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>карбоплатин</b> AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
<b>ТЕМСАР</b>	Темозоломид 150 мг/м <sup>2</sup> внутрь 10–14-й дни + <b>капецитабин</b> 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов
<b>XELOX</b>	<b>Оксалиплатин</b> 130 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>капецитабин</b> 2000 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
<b>GEMOX</b>	<b>Оксалиплатин</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
<b>FOLFOX</b>	<b>Оксалиплатин</b> 85 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
<b>FOLFIRI</b>	<b>Иринотекан</b> 180 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>кальция фолинат</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>5-фторурацил</b> 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в 46-часовая инфузия 1 раз в 2 нед., 9 циклов
<b>Эпирубицин + дакарбазин + 5-фторурацил</b>	<b>Эпирубицин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>дакарбазин</b> 200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>5-фторурацил</b> 250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
<b>Темозоломид</b>	<b>Темозоломид</b> 150–200 мг/м <sup>2</sup> /сут. 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов

## 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 для гормонопродуцирующих опухолей, и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией. К другим циторедуктивным методам относятся радиочастотная абляция, эмболизация и химиоэмболизация метастазов в печени. У большинства больных удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома. Операбельные больные подлежат оперативному лечению. В настоящее время вопросы нео-и адьювантного лечения при НЭО G1–2 не решены. При G1 неоадьювантное лечение не проводится, при G2 – возможно у отдельных больных.

### 3.2.2. Лучевое

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. НАБЛЮДЕНИЕ

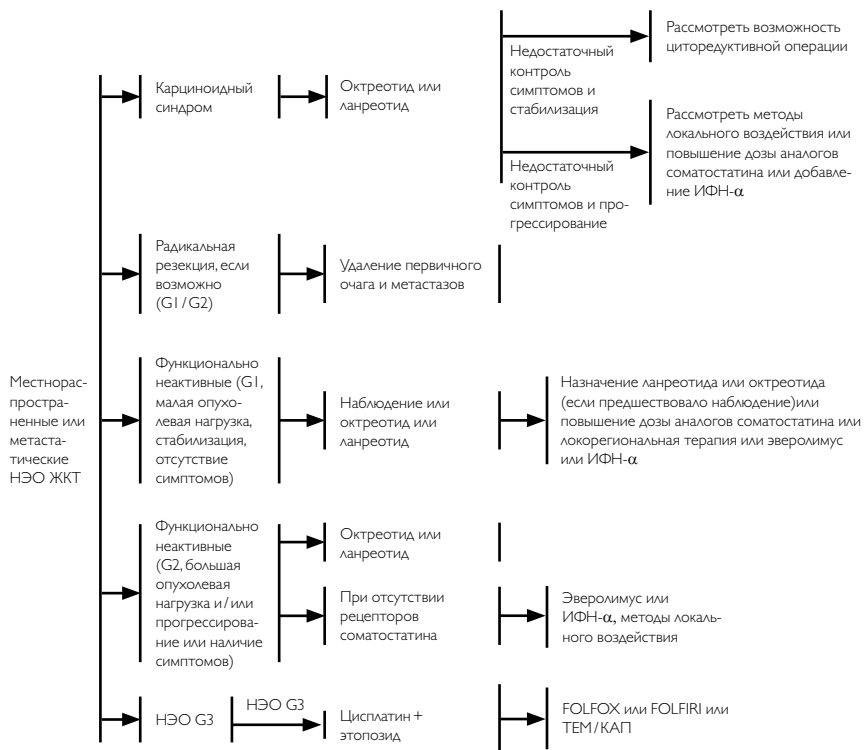
Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или проведения хирургического лечения при наличии показаний.

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

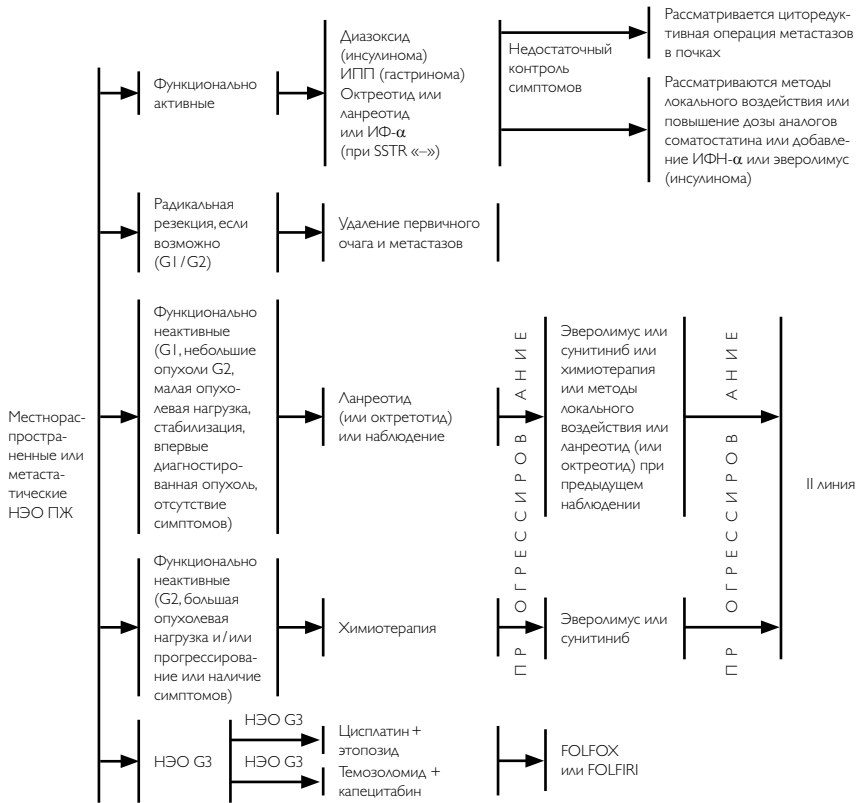
### 4.2. Объем обследования на этапе наблюдения и во время лечения

- **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-графия органов грудной клетки;**
- **КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием;**
- КТ органов грудной клетки – по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления радиофармпрепарата – по показаниям;
- **биохимические маркеры: кровь – хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (для ПЖ);** АКТГ, кортизол – по показаниям; моча – 5-ГИУК – по показаниям;
- сцинтиграфия с  $\text{In}^{111}$  (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга – по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с  $\text{Ga}^{68}$  – по показаниям.



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





**Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы**