
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-45-54

Ключевые слова: нейроэндокринные заболевания, иммунотерапия, химиотерапия.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ

Нейроэндокринные опухоли легких составляют 1–2% всех опухолей легких у взрослых, заболеваемость – 0,6/100 000 человек в год.

I. Диагностика

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких включает в себя следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки (КТ грудной клетки);
- УЗИ/КТ/МРТ брюшной полости;
- бронхоскопию, биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki-67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- УЗИ щитовидной/паращитовидных желез (по показаниям)
- сцинтиграфию костей;
- факультативно:
 - октреоскан G1, G2;
 - ПЭТ G3;
- КТ, МРТ головного мозга по показаниям.

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А,
- НСЕ (нейронспецифическая енолаза),
- серотонин,
- АКТГ (адренокортикотропный гормон)/кортизол – по показаниям.

Маркеры мочи (факультативно):

- 5ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота).

При стадировании заболевания рекомендуется использовать систему TNM с последующей группировкой по стадиям, как для немелкоклеточного рака легкого (7-е издание, 2010 г.).

2. Лечение

Комплексное лечение предусматривает оперативное вмешательство, химиотерапию, биотерапию, лучевую терапию.

2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей легких является хирургический. Его варианты определяются локализацией опухоли и осложнениями опухолевого процесса. При локализованных формах возможно дистанционное облучение очага в комбинации с химиотерапией в случае наличия противопоказаний к выполнению хирургического вмешательства.

Положительное влияние послеоперационной (адьювантной) терапии не доказано. Согласно рекомендациям ENETS 2015 года, только пациенты с атипичным карциноидом легких (особенно с высоким пролиферативным индексом), с метастазами в регионарные лимфоузлы могут рассматриваться мультидисциплинарной комиссией как кандидаты для проведения адьювантной терапии. Кроме того, адьювантная терапия считается оправданной при иссечении G3 опухоли.

2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

- Стандартным методом лечения метастатических нейроэндокринных опухолей (карциноидов) легких (G1–G2) является иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, таргетная терапия в сочетании с хирургией, когда это возможно.
- При карциноидном синдроме, а также при повышении маркеров без клинических проявлений целесообразно назначение аналогов соматостатина в дополнение к другим методам лекарственного лечения.

- Как самостоятельный вид лечения АС могут назначаться в качестве первой линии (октреотид 30 мг в/м, ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней) при распространенных высокодифференцированных легочных карциноидах при наличии SSR.
- При множественном висцеральном метастатическом поражении возможно проведение циторедуктивных операций, эмболизации, химиоэмболизации (с доксорубицином, реже с митомичином или цисплатином) печеночной артерии, аблятивной терапии (радиочастотная абляция, криотерапия).
- При поражении костей показано проведение паллиативной лучевой терапии и введение бисфосфонатов.
- Атипичный карциноид (G2) легкого относится к более агрессивным опухолям с высокой степенью пролиферативной активности и требует назначения в первой линии лечения химиотерапии (режимы, как при мелкоклеточном раке легкого), таргетной терапии, α -интерферонов.
- Химиотерапия неоперабельного мелкоклеточного рака легкого (низкодифференцированного нейроэндокринного рака, G3) изложена в соответствующем разделе.

Режимы лекарственной терапии

Для выбора оптимального варианта лекарственного лечения необходимо подробное заключение от патоморфолога, в котором должны быть отражены: степень дифференцировки (высоко- или низкодифференцированная опухоль); градация (митотический индекс); пролиферативная активность (KI-67). Желательно также и иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза, рецепторы к соматостатину, АКТГ.

Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого и варианты лекарственного лечения (ENETS, 2015 г.).

- I. Высокодифференцированные опухоли:
 - типичный карциноид, низкий митотический индекс $< 2/10$ РПЗ* G1;
 - атипичный карциноид, высокий митотический индекс $2-10/10$ РПЗ* G2.Используются:
 - α -интерфероны,
 - аналоги соматостатина,
 - α -интерфероны + аналоги соматостатина,
 - эверолимус \pm аналоги соматостатина,
 - химиотерапия \pm аналоги соматостатина.
- II. Низкодифференцированные опухоли (G3):
 - крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, митотический индекс $> 10/10$ РПЗ;
 - мелкоклеточный рак легких, митотический индекс $> 10/10$ РПЗ (чаще $> 80/10$ РПЗ).

Используются:

- химиотерапия,
- аналоги соматостатина (при наличии карциноидного синдрома или повышении маркеров).

Возможна химиотерапия + лучевая терапия.

* РПЗ – репрезентативные поля зрения при увеличении 400.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Проводится для: 1. лечения опухоли,
2. купирования симптомов карциноидного синдрома.

БИОТЕРАПИЯ

Аналоги соматостатина. Октреотид предпочтительно использовать пролонгированного действия в дозе 20–30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Ланреотид пролонгированный используется в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней. Используются при наличии карциноидного синдрома, также целесообразно их применение при повышении маркеров. Как самостоятельное лечение показаны для больных с высокодифференцированными опухолями в дозе 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Возможны комбинации с α -интерферонами, цитостатиками, таргетными препаратами. При необходимости доза пролонгированного октреотида может повышаться до 60 мг 1 раз в 28 дней, либо возможно уменьшение интервалов введения аналогов соматостатина до 1 раза в 14 дней.

α -интерфероны короткого действия применяются в дозе 3–5 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю длительно. Могут использоваться в монотерапии при G1. Возможны комбинации с другими препаратами, а также использование пролонгированных интерферонов (пег-ИФН) 1 раз в неделю.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Обычно используются комбинации из небольшого числа препаратов: этопозид, цисплатин/карбоплатин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, 5-фторурацил. В последнее время активно изучаются темозоломид, капецитабин, оксалиплатин, гемцитабин, таксаны.

Рекомендуемые схемы химиотерапии

Обязательные режимы

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин	75–80 мг/м ² внутривенно, капельно	1-й
Этопозид	120 мг/м ² внутривенно, капельно	1-й, 2-й, 3-й

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Карбоплатин Этопозид	AUC4–5 внутривенно 120 мг/м ² внутривенно	1-й 1-й, 2-й, 3-й
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400 мг/м ² внутривенно 50 мг/м ² внутривенно 70 мг/м ² внутривенно	1-й, 2-й, 3-й 1-й 1-й
Эверолимус Аналоги соматостатина (при карциноидном синдроме): – пролонгированный октреотид – ланреотид	10 мг внутрь 20–30 мг в/м 120 мг в/м	Ежедневно 1 раз в 28 дней 1 раз в 28 дней

Циклы химиотерапии повторяют каждые 21 день.

Химиотерапия при мелкоклеточном раке легкого изложена в соответствующем разделе.

Возможно использование темозоломида 150–200 мг/м² в 1-й–5-й дни каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином, иринотеканом, таргетная терапия эверолимусом.

Альтернативные схемы:

- темозоломид + капецитабин;
- оксалиплатин + капецитабин (XELOX);
- паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;
- доцетаксел + карбоплатин/цисплатин;
- гемцитабин + оксалиплатин (GEMOX);
- оксалиплатин + 5-фторурацил + лейковорин (FOLFOX).

Комбинация этопозид + цисплатин в основном используется при опухолях с высокой пролиферативной активностью. Преимуществом при лечении НЭО со степенью дифференцировки G2 обладают схемы на основе темозоломида. При метастатическом процессе в печени с проявлениями карциноидного синдрома может использоваться химиоэмболизация, радиочастотная абляция и радиоэмболизация метастазов. Возможна паллиативная лучевая терапия при метастазах в головной мозг и кости.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Нейроэндокринные опухоли тимуса – редкие и агрессивные новообразования. Стандартизованное соотношение мужчин и женщин – 3:1.

Часто сочетаются с гиперэкспрессией гормонов (например, АКТГ), вызывающих синдром Кушинга (30%), или рилизинг-гормона роста с акромегалией. Могут быть проявлением синдрома МЭН.

I. Диагностика

Диагностика нейроэндокринных опухолей тимуса включает в себя следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенография органов грудной клетки/КТ грудной клетки;
- УЗИ/КТ/МРТ (брюшная полость);
- медиастиноскопия;
- трансторакальная биопсия (морфология + ИГХ, G, Ki67);
- УЗИ периферических л/у;
- сканирование костей при показаниях.

Факультативно – октреоскан (сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина).

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А,
- АКТГ, кортизол,
- НСЕ.

При стадировании могут использоваться общие правила, применимые к опухолям тимуса. Морфологическая классификация соответствует НЭО легких.

2. Лечение

- Хирургия
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Биотерапия
- Симптоматическое лечение

2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

- Хирургическое лечение при локализованных опухолях.
- Роль адьювантной терапии неясна, в основном используется при низкодифференцированных опухолях.
- Возможно использование адьювантной лучевой терапии.

2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Использование химиотерапии ± пролонгированные аналоги соматостатина при наличии карциноидного и других синдромов.

Химиотерапия

Обязательные режимы

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75–80 мг/м ² внутривенно, капельно 120 мг/м ² внутривенно, капельно	1-й 1-й, 2-й, 3-й
Карбоплатин Этопозид	AUC4–5 внутривенно 120 мг/м ² внутривенно	1-й 1-й, 2-й, 3-й
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400 мг/м ² внутривенно 50 мг/м ² внутривенно 70 мг/м ² внутривенно	1-й, 2-й, 3-й 1-й 1-й

Курсы повторяют каждые 21 день.

Альтернативные схемы:

ифосфамид + этопозид;

темозоломид в виде монотерапии и в комбинации;

эверолимус;

паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;

доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.

Оценка эффекта и наблюдение

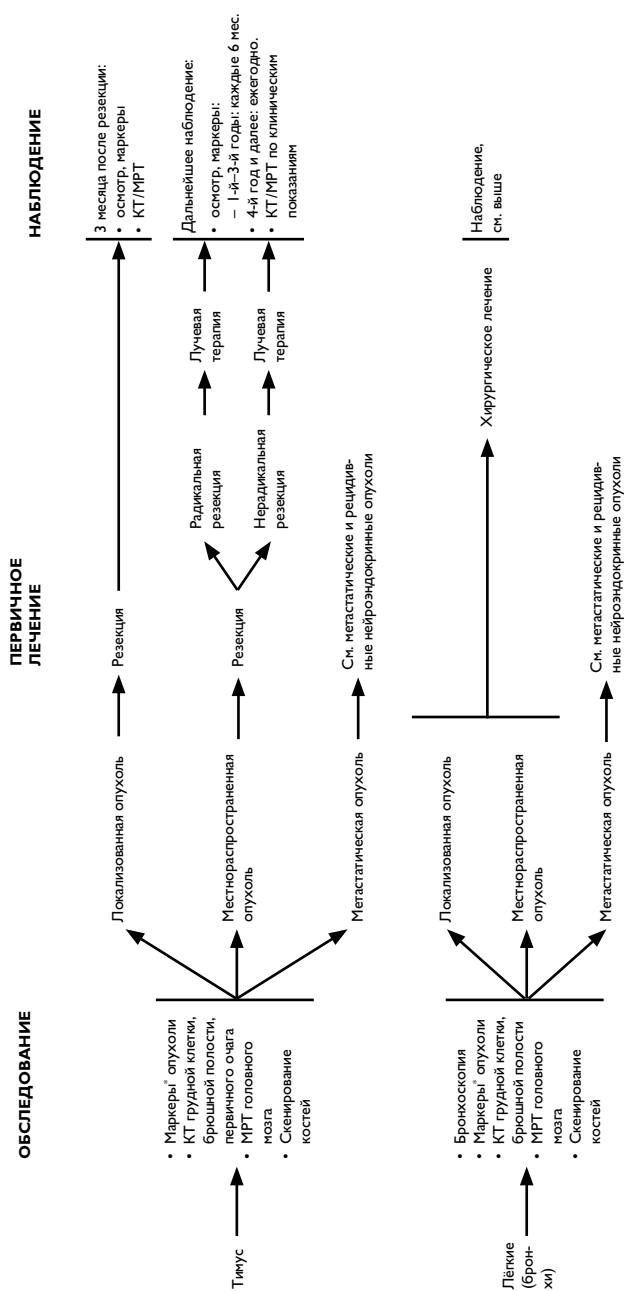
После хирургического удаления типичного и атипичного карциноида больные должны наблюдаться в течение длительного времени.

Во время лекарственного лечения должна производиться оценка эффекта каждые 3–6 месяцев.

Длительность наблюдения при карциноидах легких после радикальных операций составляет 15 лет. Биохимические маркеры (хромогранин А и NSE) должны контролироваться каждые 3–6 месяцев.

Компьютерную томографию рекомендуется выполнять при атипичном карциноиде 1 раз в год, при типичном карциноиде – каждые 2–3 года.

Рисунок 1. Нейроэндокринные опухоли легких и тимуса



* Маркеры: иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая эналаза, уровень в плазме крови: хромогранин А, гистамин, АКТГ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, NSE; уровень в моче: кортизол, 5-ГИУК.

Рисунок 2. Метастатические и рецидивные нейроэндокринные опухоли легких и тимуса

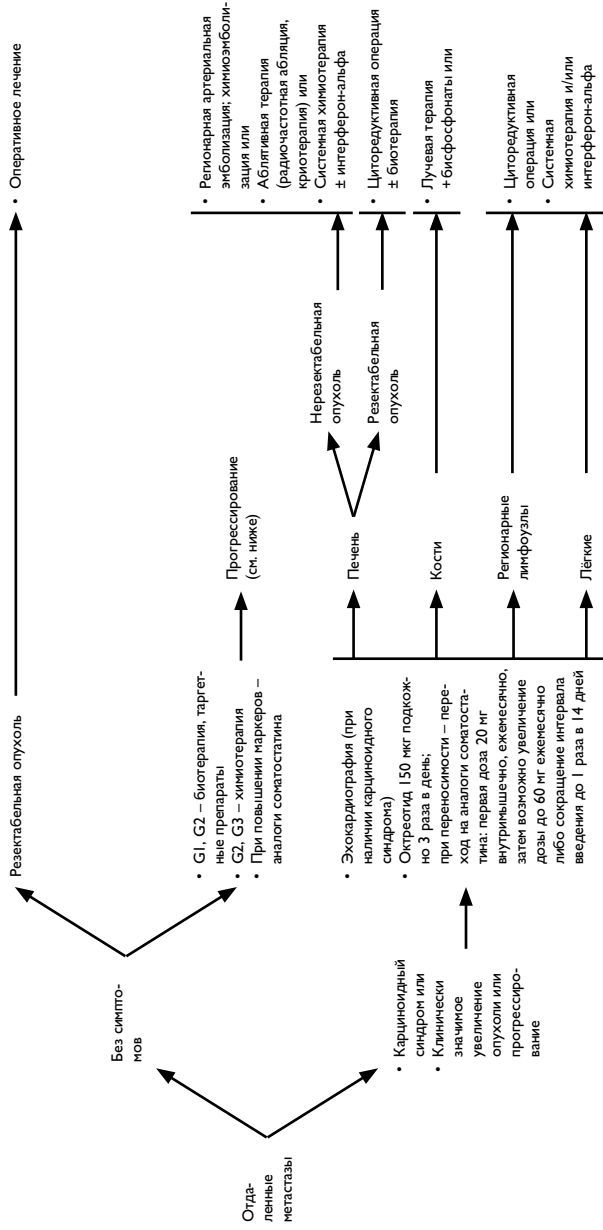
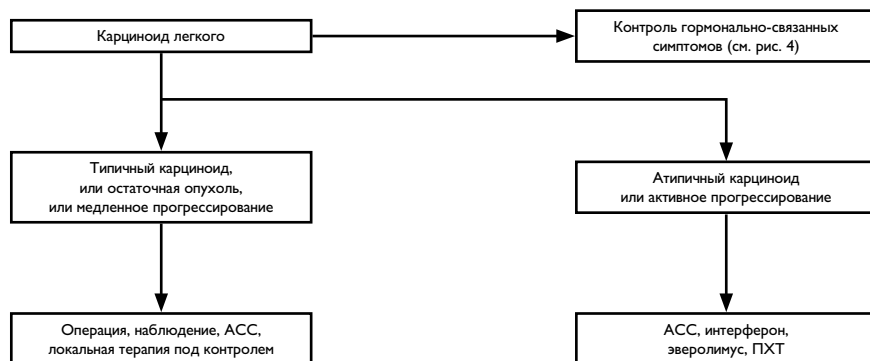


Рисунок 3. Типичный и атипичный карциноид легкого: контроль симптомов и роста опухоли.**Рисунок 4. Типичный и атипичный карциноид легкого: контроль симптомов.**