

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

### I. Лечение больных нейроэндокринными опухолями легких

Нейроэндокринные опухоли легких занимают 1-2% в объеме всех опухолей легких у взрослых, при этом заболеваемость составляет 0,6/100000 человек в год.

#### I. ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких включает следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости, печени, надпочечников;
- бронхоскопию, биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki-67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- сцинтиграфию костей.

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

#### Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А,
- NSE (нейрон специфическая енолаза),
- серотонин,
- АКТГ (адренокортикотропный гормон)/кортизол – по показаниям.

#### Маркеры мочи:

- 5-Гидроксииндолуксусная кислота.

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-ое издание 2010).

#### 2. ЛЕЧЕНИЕ

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

##### 2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей легких является оперативное вмешательство. Его варианты определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. При локализованных формах возможно также дистанционное облучение очага в комбинации с химиотерапией, если не планируется проведение хирургического вмешательства. Роль адьювантной терапии не ясна.

##### 2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ И РЕЦИДИВЫ

Стандартными методами лечения метастатических карциноидов (GI) лёгких являются иммунотерапия, химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно.

При клиническом карциноидном синдроме, а также при биохимическом синдроме без клинических проявлений целесообразно назначение аналогов соматостатина.

При множественном висцеральном метастатическом поражении возможно проведение циторедуктивных операций, эмболизации, химиоэмболизации (с доксорубицином, реже с митомицином С или цисплатином) печеночной артерии; аблятивной терапии (радиочастотной абляции, криотерапии). При этом у большинства больных удается достичь временного (3-12 месяцев) значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома.

При поражении костей показано проведение лучевой терапии и введение бисфосфонатов.

Атипичный карциноид (G2) легкого относится к более агрессивным опухолям с высокой степенью пролиферативной активности и требует назначения в I линии химиотерапии (в соответствии с режимами, аналогичными режимам при мелкоклеточном раке лёгкого).

Методы химиотерапии неоперабельного мелкоклеточного рака легкого (наиболее низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли, G3) изложены 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 низко дифференцированная опухоль);
- градация (митотический индекс, Ki67);
- иммуногистохимические маркеры (желательно): хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая енолаза, рецепторы к соматостатину, АКТГ. При крупноклеточной карциноме и мелкоклеточном раке легкого могут обнаруживаться мутации хромосомы р53.

Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей легкого и варианты лекарственного лечения:

### I) Высокодифференцированные опухоли:

- типичный карциноид, низкий митотический индекс  $<2/10\text{РПЗ}^1$  G<sub>1</sub>;
- атипичный карциноид, высокий митотический индекс  $2-10/10\text{РПЗ}^*$  G<sub>2</sub>.

В лечении используются:

- $\alpha$ -интерфероны,
- аналоги соматостатина,
- $\alpha$ -интерфероны + аналоги соматостатина,
- Эверолимус  $\pm$  аналоги соматостатина,
- химиотерапия  $\pm$  аналоги соматостатина.

### 2) Низкодифференцированные опухоли (G3):

- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, митотический индекс  $>10/10\text{РПЗ}$ ;
- мелкоклеточный рак легких, митотический индекс  $>10/10\text{РПЗ}$  (чаще  $>80/10\text{РПЗ}$ ).

В лечении используются:

- химиотерапия,
- аналоги соматостатина (при наличии синдрома).

Лекарственная терапия проводится, во-первых, для лечения опухоли, и, во-вторых, для лечения гормональных синдромов.

Положительное влияние послеоперационной адьювантной терапии не доказано.

## БИОТЕРАПИЯ

**Используются аналоги соматостатина:** октреотид предпочтительно пролонгированного действия, 20-30 мг внутримышечно 1 раз в месяц; ланреотид пролонгированный, 120 мг подкожно 1 раз в месяц.

Используются при наличии клинического синдрома, целесообразно также их применение при предклиническом (биохимическом) синдроме.

В качестве самостоятельного лечения показаны для больных с высококодифференцированными опухолями G1.

Возможны комбинации с интерфероном, цитостатиками, таргетными препаратами. При необходимости доза сандостатина-ЛАР может повышаться до 60мг 1 раз в месяц.

**Используются  $\alpha$ -интерфероны короткого действия 3-5МЕ** подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю длительно. Могут использоваться в монотерапии при G1. Также возможны комбинации с другими препаратами, а также использование пролонгированных интерферонов.

<sup>1</sup> РПЗ репрезентативные поля зрения при увеличении 400.

**ХИМИОТЕРАПИЯ**

Обычно используются комбинации из небольшого числа препаратов, таких как:

- этопозид,
- цисплатин/карбоплатин,
- доксорубицин,
- циклофосфамид,
- винкристин,
- 5-фторурацил.

В последнее время активно изучаются темозоломид, капецитабин, оксалиплатин, таксаны.

**Минимальные схемы химиотерапии****Таблица 1. Обязательные режимы**

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

Циклы повторяют каждый 21 день.

Режимы химиотерапии при мелкоклеточном раке легкого изложены в соответствующем разделе.

Возможно использование темозоламида 150-200мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни, каждые 28 дней. Могут быть комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином, иринотеканом.

Таргетная терапия эверолимусом.

**Оптимальные схемы:**

- Темозоломид + капецитабин ± бевацизумаб
- Оксалиплатин + капецитабин
- Эверолимус + аналоги соматостатина
- Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин
- Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин

## II. Лечение больных нейроэндокринными опухолями тимуса

Нейроэндокринные опухоли тимуса – редкие и агрессивные опухоли. Могут сочетаться с синдромом Кушинга (30%) и входить в МЭН синдром.

### I. ДИАГНОСТИКА

Диагностика включает следующие мероприятия:

- анамнез;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости;
- медиастиноскопию;
- трансторакальную биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- сканирование костей.

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

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А,
- АКТГ, кортизол.

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-ое издание 2010).

### 2. ЛЕЧЕНИЕ

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

#### 2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей тимуса является оперативное вмешательство. Роль адьювантной терапии неясна. Возможно использование адьювантной лучевой терапии.

#### 2.2. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ И РЕЦИДИВЫ

Лечение предусматривает использование химиотерапии ± пролонгированных аналогов соматостатина при наличии карциноидного и других синдромов.

### ХИМИОТЕРАПИЯ

#### Минимальные режимы

Таблица 2. Обязательные режимы

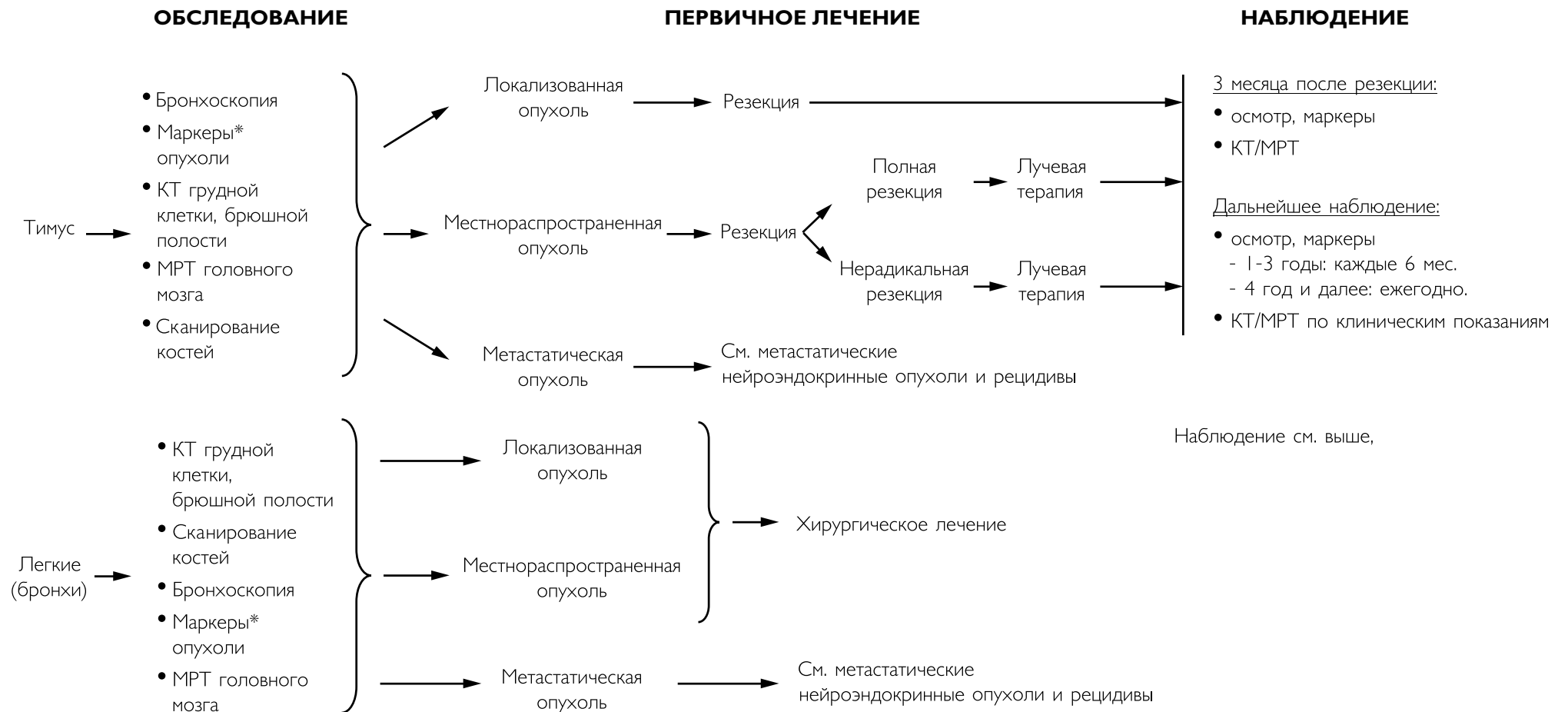
Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно 120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно	1 1, 2, 3
Карбоплатин Этопозид	AUC4-5 внутривенно 120 мг/м <sup>2</sup> внутривенно	1 1, 2, 3
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400 мг/м <sup>2</sup> внутривенно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

Циклы повторяют каждый 21 день.

#### Оптимальные схемы:

- ифосфамид + этопозид;
- темозоломид;
- эверолимус;
- паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;
- доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.

**Рисунок 1. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЁГКИХ И ТИМУСА**



Маркеры\* : иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая эндолаза; уровень в плазме крови: хромогранин А, АКТГ, соматотропин, инсулино-подобный фактор роста, NSE; уровень в моче: кортизол

**Рисунок 2. СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ И РЕЦИДИВОВ ЛЕГКИХ И ТИМУСА**
