

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

Цитирование: Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Емельянова Г. С., Кузьминов А. Е., Любимова Н. В., Маркович А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей легких и тимуса // Злокачественные опухоли. – 2015. – №. 4, спецвыпуск. – С. 38–46.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-38-46

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.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей легких включает в себя 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;
- УЗИ щитовидной/паращитовидной 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 (адренкортикотропный гормон)/кортизол (по показаниям).

Маркеры мочи:

- 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.).

ЛЕЧЕНИЕ

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

Локализованные и локорегиональные опухоли

Основным методом лечения локализованных нейроэндокринных опухолей легких является хирургический. Его варианты определяются локализацией опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса. При локализованных формах возможно дистанционное облучение очага в комбинации с химиотерапией, если не планируется проведение 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.

Метастатические и рецидивные опухоли

Стандартным методом лечения метастатических 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 митомицином или цисплатином) печеночной артерии, аблятивной терапии (радиочастотная абляция, криотерапия). При этом у большинства больных удается достичь временного (3-12 месяцев) значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома (при наличии).
- При поражении костей показано проведение паллиативной лучевой терапии и введение бисфосфонатов.
- Атипичный карциноид (G_2) 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, G_3) 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); грация (митотический индекс). Желательно также указать и иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейроспецифическая енолаза, рецепторы к соматостатину, АКТГ. При крупноклеточной карциноме и мелкоклеточном раке легкого могут обнаруживаться мутации хромосомы р53.

ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ENETS, 2015)

Высокодифференцированные опухоли:

- типичный карциноид, низкий митотический индекс $< 2/10$ РПЗ¹ G_1 ;
- атипичный карциноид, высокий митотический индекс $2-10/10$ РПЗ¹ G_2 .

Используются:

- α -интерфероны;
- аналоги соматостатина;
- α -интерфероны + аналоги соматостатина;
- эверолимус \pm аналоги соматостатина;
- химиотерапия \pm аналоги соматостатина.

¹ РПЗ репрезентативные поля зрения при увеличении 400.

Низкодифференцированные опухоли (G_3):

- 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.

Лекарственная терапия проводится для лечения опухоли и 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 G_1 . Также возможны комбинации с другими препаратами и использование пролонгированных интерферонов (пег-ИФН) 1 раз в неделю.

Химиотерапия

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

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 Доксорубин 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 каждый 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:

- Темозоламид + капецитабин ± авастин.
- 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 химио/эмболизация, радичастотная 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 релизинг гормона роста с акромегалией. Могут быть проявлением синдрома МЭН.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей тимуса включает следующие мероприятия:

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

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;
- NSE.

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

ЛЕЧЕНИЕ

- хирургия;
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- биотерапия;
- симптоматическое лечение.

Локализованные и локорегиональные опухоли тимуса

- хирургическое лечение при локализованных опухолях;
- роль адъювантной терапии неясна, в основном используется при низкодифференцированных опухолях;
- возможно использование адъювантной лучевой терапии.

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 каждый 21 день.

Альтернативные схемы:

- Ифосфамид + этопозид;
- Темозоламид в виде монотерапии и в комбинации;
- Эверолимус;
- Паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;
- Доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА И НАБЛЮДЕНИЕ

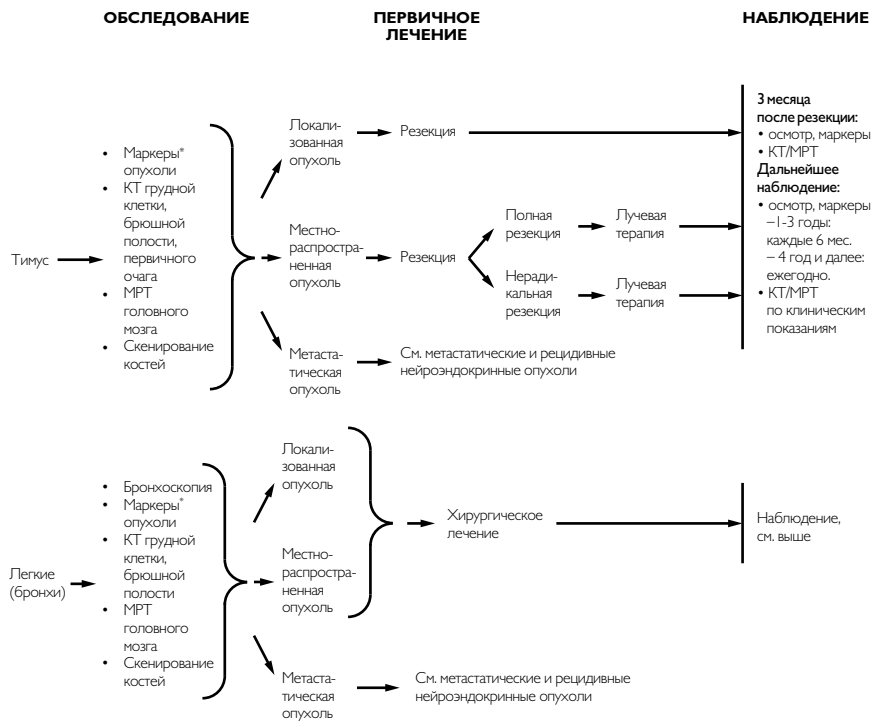
После хирургического удаления типичного и атипичного карциноида больные должны наблюдаться в течение длительного времени.

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

Согласно рекомендациям ESMO 2012 года, 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.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА



Маркеры* :

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

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА
