

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"> • высокодифференцированная НЭО G1¹ • высокодифференцированная НЭО G2 • низкодифференцированная НЭО G3 (нейроэндокринный рак)
• смешанная аденонейроэндокринная карцинома
• гиперпластические и предопухолевые процессы

¹ 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 ¹	Индекс Ki-67 (%) ²
НЭО G1	<2	<2
НЭО G2	2–20	3–20
Нейроэндокринный рак G3	>20	>20

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

² 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;
- скintiграфия с In¹¹¹ (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга – по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с Ga⁶⁸ – 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- α , 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
<i>Эверолимус</i>	10 мг/сут. внутрь ежедневно, длительно
<i>Сунитиниб</i> (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)

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 AUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
TEMCAP	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
FOLFIRI	Иринотекан 180 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
Эпирубицин + дакарбазин + 5-фторурацил	Эпирубицин 25 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + дакарбазин 200 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + 5-фторурацил 250 мг/м ² в/в в 1–3-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /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 In^{111} (октреоскан) – по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга – по показаниям;
- ПЭТ/КТ – по показаниям (для G3);
- ПЭТ/КТ с Ga^{68} – по показаниям.

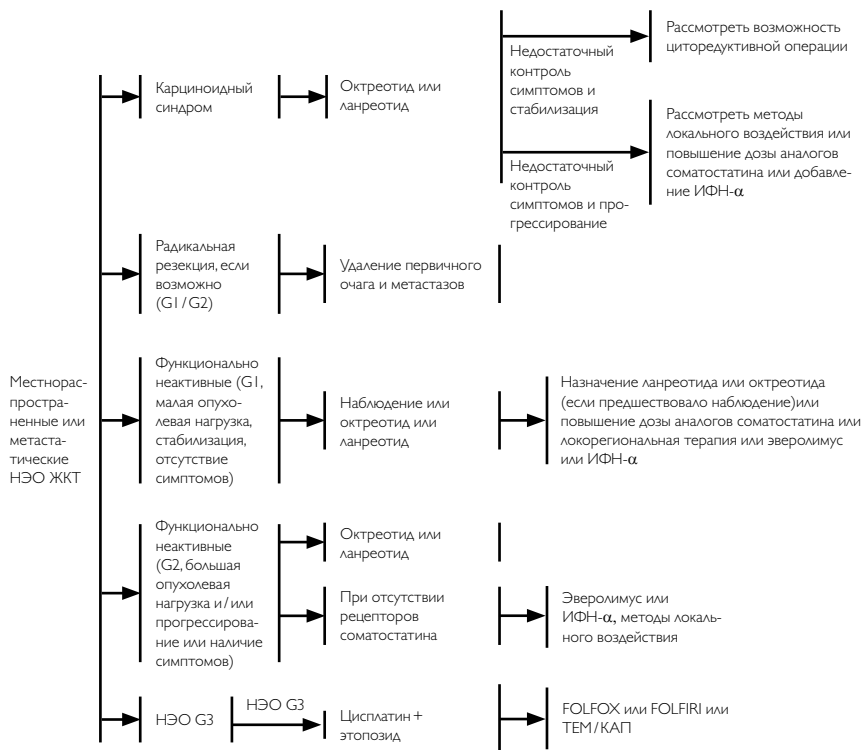


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

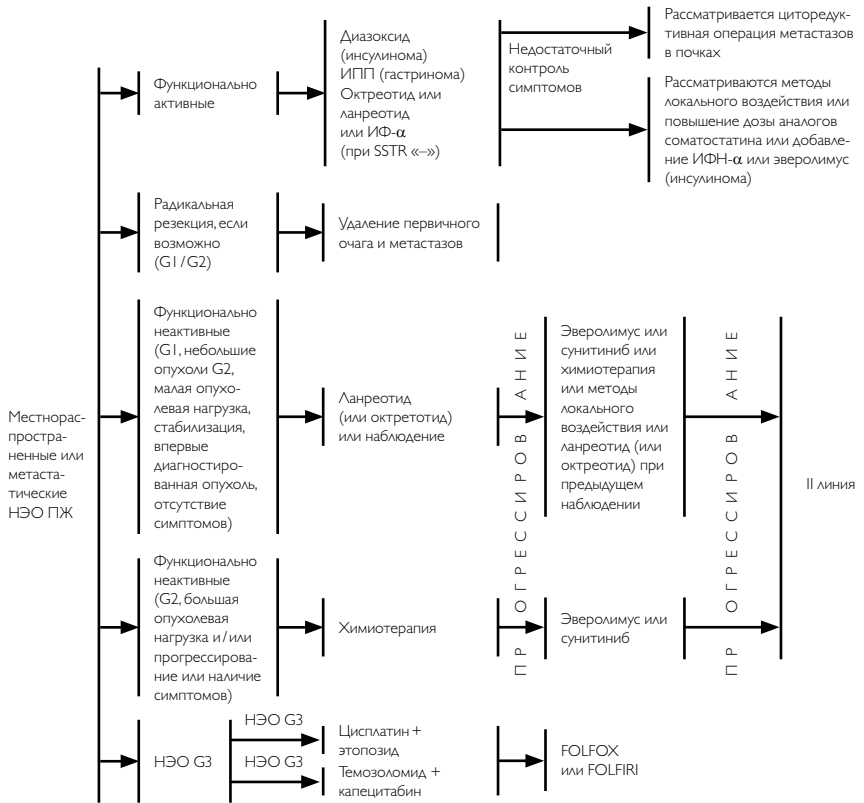


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы