

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

Коллектив авторов: Орел Н. Ф., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Любимова Н. В., Маркович А. А., Орлова Р. В., Трифанов В. С.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-430-439

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. По степени злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) зависит от типа и распространённости неоплазии и ориентирован на рекомендации ENETS 2016 г. и классификацию ВОЗ 2010 г. для НЭО ЖКТ (табл. 1) и 2017 г. для НЭО ПЖ (табл. 2). В настоящее время выделяют две группы НЭО: высокодифференцированные и низкодифференцированные, последние обозначаются как «нейроэндокринный рак» (НЭР). НЭО ЖКТ разделяют на НЭО G1, НЭО G2 и НЭР G3. В группу G1, G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ, а в группу G3 — низкодифференцированные НЭР.

Цитирование: Орёл Н. Ф., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Любимова Н. В., Маркович А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 430-439

Таблица 1. Классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010 г.)

Гистологический подтип	Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения) ¹	Индекс Ki-67, % ²
Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид)	<2	<2
Нейроэндокринная опухоль, G2	2–20	3–20
Нейроэндокринный рак, G3 <ul style="list-style-type: none"> • мелкоклеточный рак • крупноклеточный рак 	>20	>20
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома		
Гиперпластические и предопуховые процессы		

¹ Площадь поля зрения при большом увеличении ($\times 40$) равна 2 мм²; для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности с последующим пересчётом среднего значения на 10 полей зрения;

² Используются антитела MIB-1; рассчитывается % окрашенных клеток при оценке 500–2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения.

Для НЭО панкреатической локализации впервые выделена группа G3 (высокодифференцированные НЭО, демонстрирующие повышенную пролиферативную активность) (табл. 2). НЭР ЖКТ и ПЖ подразделяют на мелкоклеточный и крупноклеточный варианты.

Таблица 2. Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ВОЗ, 2017 г.)

	Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения) ¹	Индекс Ki-67, % ²
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли		
НЭО G1 (карциноид)	<2	<2
НЭО G2	2–20	3–20
НЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли		
Нейроэндокринный рак G3 <ul style="list-style-type: none"> • мелкоклеточный рак • крупноклеточный рак 		>20
Смешанные нейроэндокринные/ не нейроэндокринные неоплазии		

¹ Площадь поля зрения при большом увеличении ($\times 40$) равна 2 мм²; для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности с последующим пересчётом среднего значения на 10 полей зрения

² Используются антитела MIB-1; рассчитывается % окрашенных клеток при оценке 500–2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения

1.2. Стадирование по системе TNM

Определение стадии НЭО осуществляется в соответствии с классификацией TNM для органа, в котором она возникла. В настоящее время в России используется 7-е издание, а с 2019 г. планируется переход на 8-е издание классификации TNM. В 7-ю редакцию руководства по определению стадий злокачественных опухолей AJCC/UICC (2009 г.) НЭО включены впервые и для большинства локализаций содержат особые, специфичные только для них критерии (НЭО желудка, тонкой кишки, толстой кишки, аппендикса). В настоящее время для НЭО ПЖ в классификацию ВОЗ 2017 г. включены критерии 8-й редакции TNM классификации AJCC/UICC (2016 г.). Классификация TNM для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ.

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 отдалённых метастазов или наличия карциноидного синдрома;
- общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы;
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графию органов грудной клетки;
- ЭКГ, ЭхоКГ;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и /или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани;
- ИГХ исследование с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki67, рецепторов соматостатина 2 и 5 типа — по показаниям;
- в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования рекомендуется повторная биопсия для определения степени злокачественности;

- биохимические маркёры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации); гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP
- скintiграфия с ^{111}In (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga — по показаниям (для G1, G2);
- консультацию медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН).

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 ИФНа, цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней. При необходимости возможно увеличение дозы октреотида до 60 мг 1 раз в 28 дней или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 день (табл. 3). Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Имеются ограниченные данные по применению аналогов соматостатина во время беременности. При необходимости их использования при беременности решение должно приниматься мультидисциплинарной комиссией с участием онколога, эндокринолога и гинеколога.

Таблица 3. Рекомендуемые варианты гормонотерапии высокодифференцированных 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	<ul style="list-style-type: none"> • 30 мг в/м 1 раз в 28 дней в качестве противоопухолевого 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 высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Эверолимус является стандартом лечения высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линии после лечения аналогами соматостатина у больных с диссеминированным процессом, а также в I линии — при отсутствии рецепторов к соматостатину или невозможности проведения ХТ; применяется в дозе 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; при развитии симптомов токсичности доза может быть снижена до 5 мг/сут.

Сунитиниб зарегистрирован только для лечения НЭО ПЖ и рекомендуется во II линии после лечения аналогами соматостатина или в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину; применяется в дозе 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.

Оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов при НЭО ПЖ четко не определена. В случае прогрессирования на одном из таргетных препаратов рекомендуется использование другого таргетного препарата. Рекомендуемые режимы таргетной терапии НЭО G1, G2 представлены в табл. 4.

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

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Сунитиниб (только для больных с НЭО ПЖ)	37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности

3.1.2.2. Таргетная терапия нейроэндокринного рака (G3)

Применение таргетной терапии при НЭР (G3) не рекомендуется.

3.1.3. Иммуноterapia

3.1.3.1. Иммуноterapia высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

ИФНа является терапией II линии лечения высокодифференцированных НЭО и рекомендуется как дополнение к терапии аналогами соматостатина

при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, ИФНа может использоваться в качестве терапии I линии при отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. Рекомендуемая доза ИФНа составляет 3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. При непереносимости стандартного режима введения может быть использован пегилированный ИФНа (50–180 мкг/нед. п/к).

3.1.3.2. Иммуноterapia нейроэндокринного рака (G3)

Рекомендуется использовать ИФНа как дополнение терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендуемый режим иммунотерапии нейроэндокринных опухолей

Препарат	Режим применения
ИФНа	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 в I линии не рекомендуется, за исключением случаев отсутствия эффекта от предшествующего лечения (ГТ, иммунотерапии, таргетной терапии) или при быстром прогрессировании. При НЭО G2 применение ХТ в I линии ± аналоги соматостатина рекомендовано при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 6).

3.1.4.2. Химиотерапия нейроэндокринного рака (G3)

Химиотерапия при НЭР (G3) является основным методом лечения (табл. 6).

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии нейроэндокринного рака (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
EC	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
TEMSAP	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 2 нед., 9 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 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 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. внутрь в 1–5-й дни 1 раз в 4 нед., 6 циклов; при отсутствии значимой токсичности и нарастании эффекта возможно проведение 8–12 циклов; у ослабленных больных возможно использование метронормной терапии темозоломидом 100 мг/сут. или капецитабином по 500 мг 2–3 раза в сутки ежедневно без перерыва до прогрессирования или непереносимой токсичности

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 при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно или совместно с лекарственной терапией. К другим циторедуктивным методам относятся РЧА, эмболизация и химиоэмболизация метастазов в печени. У большинства больных удаётся достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома. При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение. Однозначных рекомендаций относительно нео- и адьювантного лечения при НЭО G1–2 не существует. При G1 неоадьювантное лечение не проводится, при G2 возможно у отдельных больных. Факторами риска являются метастазы в лимфатических узлах, а также повышение биохимических маркёров.

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

- 1–2-й годы — 1 раз в 3 мес.
- 3–5 годы — 1 раз в 6 мес.
- После 5 лет — 1 раз в год.

4.2. Объём 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 отдалённых метастазов;
- **общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени и почек, а также уровня кальция и глюкозы;**
- **УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;**
- **R-графия органов грудной клетки;**
- **ЭКГ, ЭхоКГ 1 раз в 6 мес.;**
- **КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием;**
- КТ органов грудной клетки — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- **биохимические маркёры: кровь — хромогранин А, серотонин, панкреатический полипептид (при НЭО ПЖ, ЖКТ и метастазах НЭО не выявленной первичной локализации);** гастрин, глюкагон, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, кальцитонин, АКТГ, кортизол — по показаниям; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче; ежегодно — NTproBNP; при карциноидной болезни сердца — NTproBNP каждые 6 мес.;
- сцинтиграфия с ^{111}In (октреоскан) — по показаниям;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ/КТ — по показаниям (для G2 и G3);
- ПЭТ/КТ с ^{68}Ga — по показаниям (для G1 и G2).

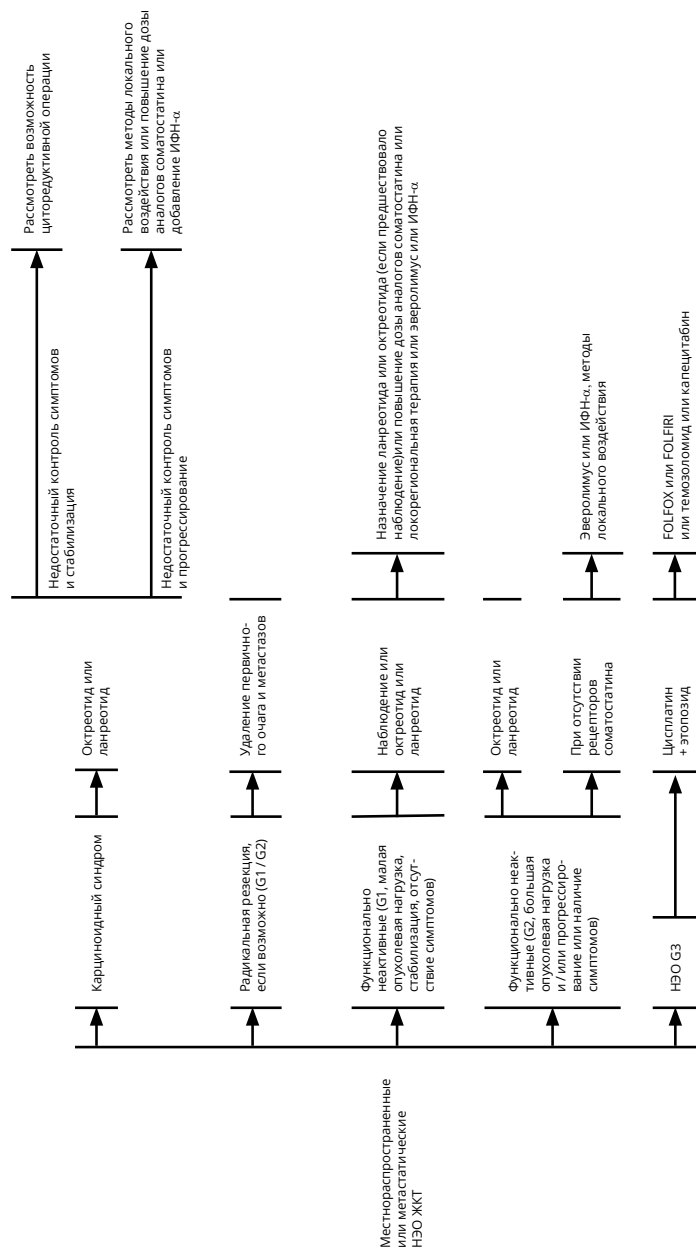


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейрэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

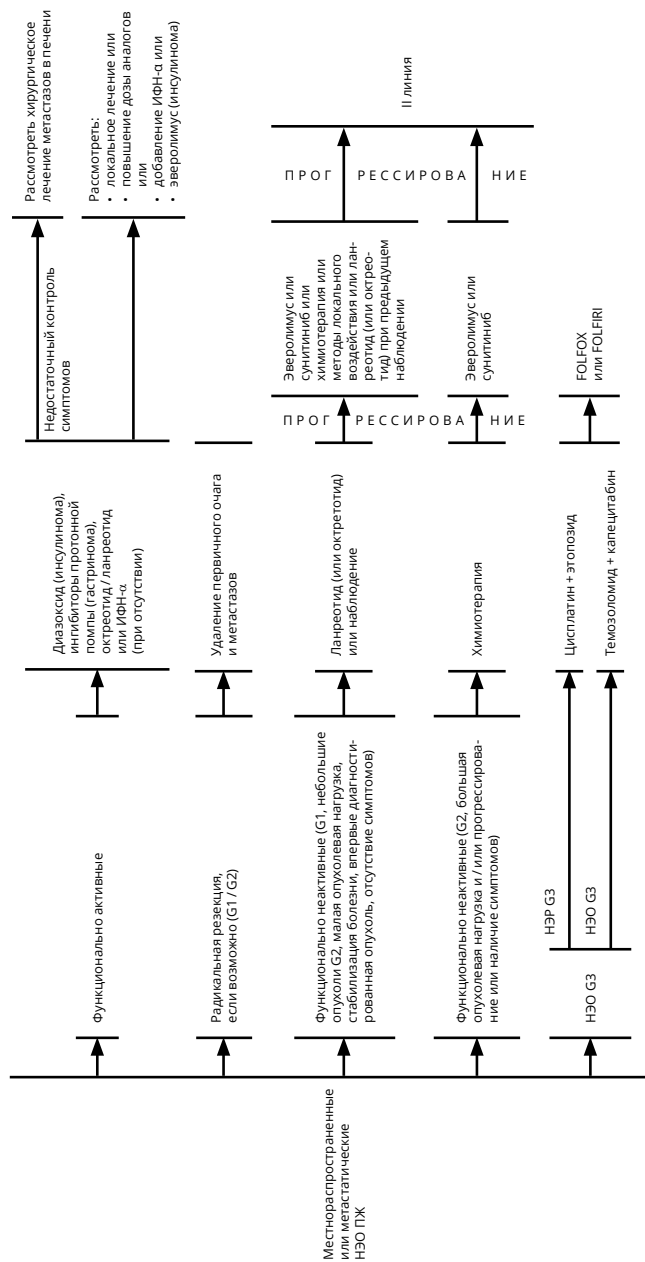


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.