

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-589-608

Цитирование: Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 589–608.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Емельянова Г.С., Любимова Н.В., Маркович А.А., Жуликов Я.А.

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

Согласно унифицированной классификации все нейроэндокринные новообразования обозначены термином нейроэндокринные неоплазии (НЭН, NEN), который объединяет высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО, NET) и низкодифференцированные нейроэндокринные раки или карциномы (НЭР, НЭК, NEC).

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных неоплазий ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) зависит от типа и распространенности неоплазии и ориентирован на классификацию ВОЗ эндокринных и нейроэндокринных опухолей, последняя 5-я редакция которой вышла в 2022 году (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022, 5-th ed.; vol. 8). Данная классификация для НЭН ЖКТ и ПЖ основана на критериях классификации ВОЗ опухолей пищеварительной системы, опубликованной в 2019 г. (табл. 1). НЭО ЖКТ и ПЖ относятся к высокодифференцированным НЭН и могут иметь три степени злокачественности (G1, G2, G3). Группа G3, которая была впервые выделена для панкреатических НЭО в классификации ВОЗ эндокринных органов в 2017 г., объединяет высокодифференцированные НЭО высокой степени злокачественности, демонстрирующие повышенную пролиферативную активность. НЭР ЖКТ и ПЖ относится к низкодифференцированным НЭН высокой степени злокачественности и подразделяется на мелкоклочный и крупноклочный нейроэндокринный рак. Также, выделяется группа смешанных нейроэндокринных-не-нейроэндокринных неоплазий — MiNEN.

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных неоплазий (NEN) гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.)¹.

Терминология	Степень дифференцировки	Степень злокачественности (G)	Митозы/2 мм ²	Индекс Ki67, %
НЭО (NET) G1	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G3		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
MINEN	Высоко- или низко-дифференцированные	Различная	Различное число	Различный

¹ Нейроэндокринные неоплазии — термин, объединяющий высокодифференцированные НЭО и низкодифференцированный НЭР. Термин MINEN относится к смешанным опухолям, нейроэндокринный компонент которых составляет не менее 30%. Индекс пролиферации Ki67 базируется на оценке ≥ 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения (hot spots), митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (репрезентативное поле зрения 0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митотический индекс в 10 репрезентативных полях зрения (2 мм²). G определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

1.2. Стадирование по системе TNM

Определение стадии НЭН осуществляется в соответствии с классификацией TNM для органа, в котором опухоль возникла. В настоящее время в России используется 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 классификация AJCC/UICC (2016 г.). Классификация TNM для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ.

1.3. Деление по функциональной активности

- Функционирующие
- Нефункционирующие (табл. 7).

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭН 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 или наличия карциноидного синдрома;
- общий анализ крови с подсчетом 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.

Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли;

- 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, цитокератинов 8/18, INSM-1, рецепторов соматостатина 2 и 5 типов — по показаниям;
- в случае длительного течения заболевания в периоды доказанного прогрессирования рекомендуется повторная биопсия для определения степени злокачественности;
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{mTc}}$ -Тектритидом по показаниям (для G1, G2);
- консультацию медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН);
- биохимические маркеры: 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 в соответствии с гиперфункциональным синдромом; при карциноидном синдроме — 5-ГИУК в суточной моче, серотонин в крови; ежегодно — NTproBNP (табл. 7).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лекарственное лечение

3.1.1. Лекарственная терапия локальных стадий (I–III)

Хирургическое лечение является стандартом для локальных стадий нейроэндокринных опухолей. Данные проспективных исследований, посвященных изучению эффективности адъювантной терапии, отсутствуют. При нейроэндокринных опухолях G1–2 после хирургического лечения в объеме R0 адъювантная терапия не назначается. При нейроэндокринных карциномах I–III стадии после хирургического лечения показано проведение 4–6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме EP/EC. Также возможно проведение адъювантной химиотерапии по схеме TemCap, XELOX или FOLFOX по решению врачебной комиссии при НЭО G3. Режимы адъювантной терапии приведены в табл. 2.

Таблица 2. Режимы адъювантной химиотерапии при НЭО и НЭК.

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., 4–6 цикла
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., 6–12 циклов
TemCap	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь за 2 приема в 1–14-й дни 1 раз в 4 недели, 4–6 циклов
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., 4–6 циклов
EC	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов

3.1.2. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

3.1.2.1. Гормонотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2, G3)

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 дозе 30 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с ИФН-α, цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома и в качестве противоопухолевой антипролиферативной терапии. В соответствии с инструкцией по использованию пролонгированных форм октреотида лечение начинается с октреотида короткого действия. Октреотид короткого действия применяется п/к в дозе 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2 недель перед назначением пролонгированных форм, затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется пролонгированный октреотид длительного действия в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. При необходимости

возможно увеличение дозы октреотида до 40–60 мг 1 раз в 28 дней или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 14–21 дней (табл. 3). Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг п/к каждые 4 недели, при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель или эскалация дозы до 180 мг при наличии дозировки 60 мг или 90 мг. Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями, второй компонент комбинированной терапии (таргетный препарат, цитостатик, ИФН- α) следует отменить и заменить на другое лечение.

После завершения курса комбинированного лекарственного лечения аналоги соматостатина назначаются в качестве поддерживающей терапии на длительный срок. 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 акушера-гинеколога. При непереносимости какого-либо препарата или прогрессировании опухолевого процесса один препарат может быть заменен на другой (октреотид на ланреотид и наоборот).

Кроме того, больным с выраженным карциноидным синдромом, у которых не был достигнут адекватный контроль на терапии аналогом соматостатина, для лечения диареи рекомендовано использовать телотристат в дозе 250 мг внутрь 3 раза в сутки совместно с аналогами соматостатина.

Таблица 3. Рекомендуемые варианты гормонотерапии высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей.

Препарат	Режим применения
Октреотид	100 мкг 3 раза 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 противоопухолевого лечения
Ланреотид	120 мг п/к 1 раз в 28 дней
Телотристат	250 мг внутрь 3 раза в сутки

3.1.1.3. Биотерапия нейроэндокринного рака

Аналоги соматостатина пролонгированного действия при нейроэндокринных карциномах используются для контроля симптомов или при наличии экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли в комбинации с цитостатиками в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в/м для октреотида и 120 мг 1 раз в 28 дней п/к для ланреотида.

3.1.3. Таргетная терапия

3.1.3.1. Таргетная терапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2)

Эверолимус применяется для лечения высокодифференцированных диссеминированных НЭО любых локализаций, а также метастазов НЭО не выявленной первичной локализации. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии во II–III линиях после лечения аналогами соматостатина в последующей комбинации с аналогами соматостатина, а также в I линии как самостоятельный препарат в монотерапии — при отсутствии экспрессии рецепторов к соматостатину в опухолевых очагах; применяется в дозе 10 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности; при развитии симптомов токсичности доза может быть снижена до 5 мг/сутки.

Сунитиниб зарегистрирован только для лечения НЭО ПЖ и рекомендуется во II линии после лечения аналогами соматостатина в комбинации с аналогами соматостатина или в I линии лечения при отсутствии рецепторов к соматостатину в монотерапии; применяется в дозе 37,5 мг/сутки (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/сутки.

Оптимальная последовательность назначения таргетных препаратов при НЭО ПЖ четко не определена. В случае прогрессирования на одном из таргетных препаратов рекомендуется использование другого таргетного препарата.

Кроме того, пациентам с НЭО (G1, G2) всех локализаций, при исчерпанности других таргетных препаратов после обсуждения на консилиуме, может быть назначен пазопаниб 800 мг внутрь в сутки непрерывно, может применяться совместно с октреотидом или ланреотидом.

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
Пазопаниб	800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности

3.1.3.2. Таргетная терапия нейроэндокринного рака и НЭО G3

Применение таргетной терапии при НЭР не рекомендуется. При НЭО G3 возможно применения таргетной терапии при невысоком показателе Ki67 (не более 30%) и в отсутствии бурного прогрессирования опухолевого процесса.

3.1.4. Иммуноterapia

3.1.4.1. 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 п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности.

3.1.4.2. Иммуноterapia нейроэндокринного рака и НЭО 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
ИФН-α	3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности

При мелкоклеточном раке и метастазах мелкоклеточного рака из невыявленного первичного очага возможно использование схем иммунотерапии, зарегистрированных для мелкоклеточного рака легкого.

3.1.5. Химиотерапия

3.1.5.1. Химиотерапия высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (G1, G2, G3)

Применение ХТ при НЭО ЖКТ и ПЖ G1 в I линии не рекомендуется за исключением случаев быстрого прогрессирования; в этих случаях возможно назначение ХТ совместно с аналогами соматостатина. 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). Кроме того, в 2020 г. оригинальный отечественный препарат Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) был зарегистрирован по новому показанию: монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации. Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) также может использоваться в сочетании с аналогами соматостатина.

Предпочтительные режимы первой линии терапии — ТемCap, араноза, XELOX, FOLFOX. При высоком уровне ki67 ≥ 55% возможно назначение в первой линии терапии платиносодержащих комбинаций.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии НЭО G2–G3.

Режим	Схема	Интервал между циклами
ТемСар	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 4 недели
Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина)	500–650 мг/м ² в/в струйно 1–3 дни ¹	Каждые 3–4 недели
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
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 часов	Каждые 2 недели
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 часов	Каждые 2 недели
FOLFIRINOX при G3	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 150–180 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 часов	Каждые 2 недели
GEMOX	Оксалиплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни	Каждые 3 недели
mGEMOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й день	Каждые 2 недели
EP ¹ при ki67 ≥ 55%	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день	Каждые 3 недели
EC ¹ при ki67 ≥ 55%	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день	Каждые 3 недели
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день	Ежедневно
TI	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни + иринотекан 250 мг/м ² в/в в 6-й день	Каждые 4 недели
Темозоломид	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 недели
Темозоломид (метрономный режим)	Темозоломид 75 мг/м ² внутрь	Ежедневно
Бевацизумаб + химиотерапия	Бевацизумаб 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией	Каждые 2–3 недели
Пембролизумаб во второй и последующих линиях при MSI-H или TMB ≥ 10 Мут/Мб	200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг в/в кап. 1 раз в 6 нед. До прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2-х лет.	

¹ Не более 3,0 г препарата на цикл.

3.1.5.2. Химиотерапия 1-й линии нейроэндокринного рака

Химиотерапия при НЭР является основным методом лечения. В I линии стандартно назначаются режимы на основе препаратов платины (цисплатин/карбоплатин). Рекомендованные режимы химиотерапии приведены в таблице 7.

При положительной экспрессии рецепторов соматостатина 2А и 5 типов по данным иммуногистохимического исследования или радиоизотопных методов исследования, либо при повышении биохимических маркеров НЭО (хромогранин А, серотонин) целесообразно добавить аналоги соматостатина к проводимой химиотерапии.

Таблица 7. Рекомендуемые режимы химиотерапии нейроэндокринного рака.

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 AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
ЕС + атезолизумаб ¹ только при мелко-клеточном раке по решению врачебной комиссии	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. — 4 курса + атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. или атезолизумаба 1680 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме
ЕС/EP + дурвалумаб только при мелко-клеточном раке по решению врачебной комиссии	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., или этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + дурвалумаб 1500 мг в/в инф в 1-й день каждые 3 нед., затем 1500 мг в/в инф. каждые 4 нед. в поддерживающем режиме
Карбоплатин + иринотекан	Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
Цисплатин + иринотекан	Цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели
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
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
FOLFIRINOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 150–180 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 часов, каждые 2 нед., 9 циклов
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.
Паклитаксел + цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели

Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Гемцитабин + цисплатин	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели

¹ Режим зарегистрирован в качестве 1-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого, ожидаются результаты исследований II–III фаз при нейроэндокринных карциномах внелегочной локализации.

Лечебные подходы к пациентам с метастазами НЭО не выявленной первичной локализации и внелегочной локализацией мелкоклеточного рака аналогичны таковым для нейроэндокринных неоплазий ЖКТ и мелкоклеточного рака легкого (см. соответствующие разделы «Рекомендаций»).

3.1.5.3. Химиотерапия 2-й и последующих линий нейроэндокринного рака

В случае прогрессирования после I линии, наступившего более чем через 6 мес., рекомендуется реиндукция режима I линии. В случае более раннего прогрессирования во II и последующих линиях могут быть назначены режимы с включением таксанов, темозоломида, доксорубина, циклофосфида, винкалкалоидов, иринотекана, гемцитабина (табл. 8). Предпочтительный режим 2-й и последующих линий терапии при резистентности к препаратам платины (бесплатиновый интервал менее 6 мес.) — FOLFIRI.

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии 2-й и последующих линий нейроэндокринного рака.

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолиат 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
TemCap	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 1 раз в 4 недели
CAV	Доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1 день + Циклофосфамид 800 мг/м ² в/в в 1 день + Винкристин 1,4 мг/м ² , но не более 2 мг в/в струйно в 1 день, каждые 3 недели
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 фолиат 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
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; для ослабленных больных возможно использовать метрономную терапию темозоломидом в дозе 75 мг/м ² /сут.

Циклофосфамид, метотрексат	Циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно + метотрексат по 2,5 мг внутрь 2 раза в день в 1-й и 2-й дни каждой недели (метрономный режим); до прогрессирования или неприемлемой токсичности
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день ежедневно непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности
Иринотекан	Иринотекан 125 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел	Доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Этопозид	Этопозид 100 мг с 1-го по 10-й дни внутрь каждые 3 нед. (если этопозид не применялся в схеме 1 линии химиотерапии)
Ниволумаб + ипили-мумаб по решению врачебной комиссии	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно + ипилимуаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. — 4 введения, затем — ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2-х лет.
Пембролизумаб при MSI-H или TMB ≥ 10 Мут/Мб	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. 1 раз в 3 нед. или 400 мг в/в кап. 1 раз в 6 нед. До прогрессирования или неприемлемой токсичности, но не более 2-х лет.

3.2. Локальное лечение

3.2.1. Хирургическое

При операбельном процессе рекомендуется хирургическое лечение. Однозначных рекомендаций относительно нео- и адъювантного лечения при НЭО G1, 2, 3 не существует. При G1 неоадъювантное лечение не проводится, при G2, 3 возможно у отдельных больных. Факторами риска являются метастазы в лимфатических узлах, а также повышение биохимических маркеров. Могут обсуждаться аналоги соматостатина, интерфероны, комбинации ХТ, не содержащие цисплатин в зависимости от индекса Ki 67. Решение в этих случаях должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме. 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 удается достичь значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома. При НЭР показано проведение адъювантной терапии по схемам ЕС или ЕР аналогично режимам, применяемым при мелкоклеточном раке лёгкого.

3.2.2. Лучевая терапия

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. 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 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.;
- Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли;
- 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 маркеры: 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 в соответствии с гиперфункциональным синдромом; при карциноидном синдроме — 5 — ГИУК в суточной моче, серотонин в крови; ежегодно — NTproBNP; при карциноидной болезни сердца — NTproBNP каждые 6 мес.;
- 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);
- ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для НЭО G2, G3 и НЭР);
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC, (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- сцинтиграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом по показаниям (для G1, G2);

Алгоритм наблюдения за больными см. в табл. 10.

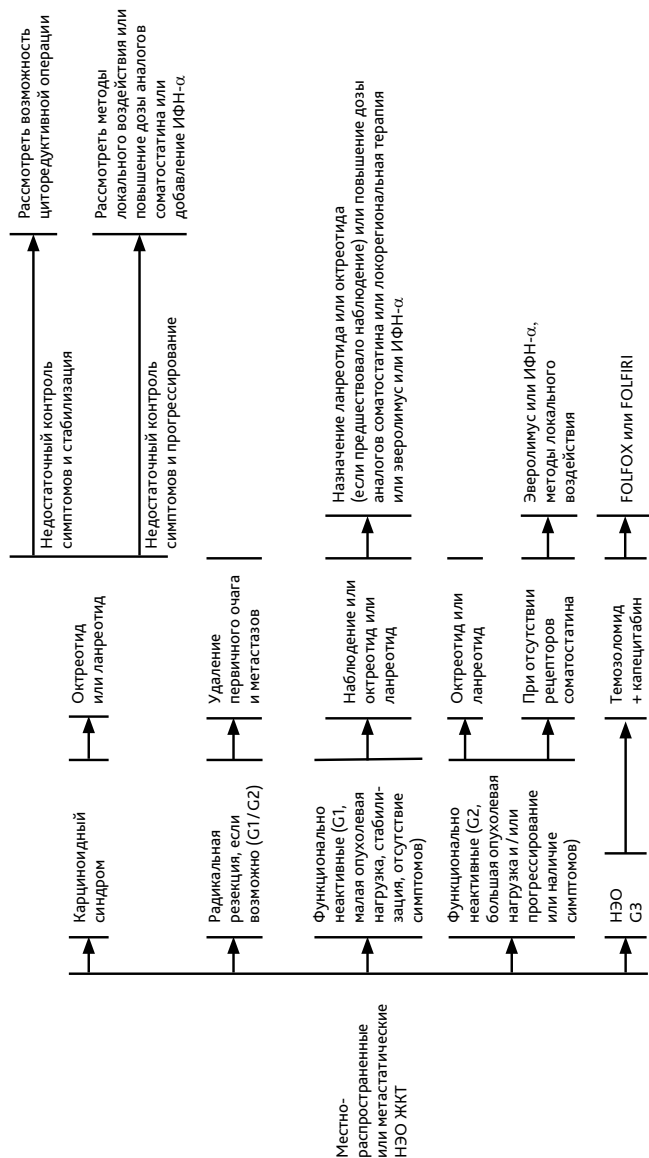


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

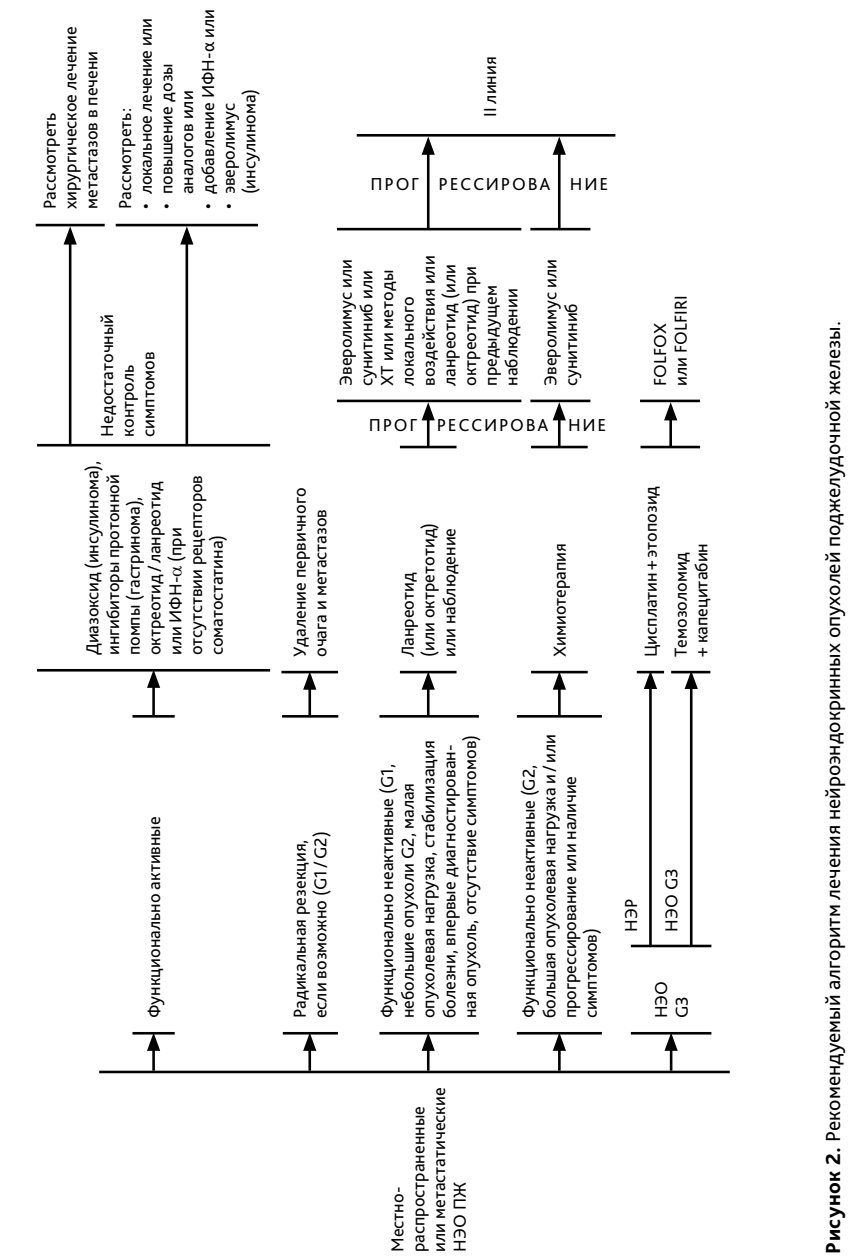


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Таблица 9. Рекомендации по использованию маркеров НЭО на диагностическом этапе (ENETS Consensus Guidelines, 2017 г.).

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	• ХгА • ПП (НЭО ПЖ)
Функционирующие (маркеры исследуются в соответствии с гиперфункциональным синдромом)	• ХгА Дополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной: • Карциноидный синдром: – 5-ГИУК – Серотонин • Эутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов: – Гастрин + РН-метрия – Инсулин + С-пептид + гликемия – Глюкагон – Соматостатин – ВИП – АКТГ, кортизол – Кальцитонин – ПТГ – Пролактин • Карциноидная болезнь сердца: – Pro-BNP: ежегодно для наблюдения пациентов с карциноидным синдромом с целью выявления и контроля течения карциноидной болезни сердца

ХгА — хромогранин А, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — адrenoкортикотропный гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный пептид.

Назначение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками и клинической картиной заболевания.

Таблица 10. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (адаптировано по "ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-up and Documentation" 2017).

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Пищевод	G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА	12 мес. или при наличии симптомов	3-6	12-24	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G3 NEC					2-3		6-24	
Желудок	Тип 1, G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	6-12	ХгА, гастрин, В12	12 мес. или при наличии симптомов	6 (при МТС)	12-24 (при МТС)	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	Тип 2, G1-G2					12	12-24	-	
	Тип 3, G1-G3 NEC/NET		2-3	ХгА, гастрин, В12, ПТГ, Са ⁺²	6-12 мес. или при наличии симптомов	2-6		12-24	
Двенадцатиперстная кишка	Гастронома G1-G2	Резецированная	6-12	ХгА, гастрин, Са ⁺² , ПТГ	12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	рН-метрия ЖС или секретинный тест, эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
	Гастронома G1-G2					6-12		-	
	Другие типы, G1-G2 NET		3-6	ХгА, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	
	G3 NEC/NET	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА		3		12-24	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Поджелудочная железа	Инсулинома G1-G2 NET	Резецированная	3-6	Гликемия, инсулин, С-пептид, про-инсулин, ХгА	-	-	-	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезецированная			-	3-6	12	-	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Гастронома G1-G2 NET	Резецированная	3-6	ХгА, гастрин, ПП, Са ²⁺ , ПТГ, В12	-	6-12	12-24	-	рН-метрия ЖС или секретинный тест, эндоУЗИ при подозрении на рецидив
		Нерезецированная			-	3-6	12-24	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Другие функционирующие G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ТГМК, АКГГ, кортизол	-	3-6	12-24	-	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
		Резецированная/нерезецированная			-	3-6	12-24	-	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	Нефункциональные G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ТГМК, АКГГ, кортизол	-	2-3	12-24	12-24	
		Резецированная/нерезецированная			-	2-3	12-24	12-24	

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Тонкая кишка	G1-G2	Резецированная	6–12	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, проBNP	–	6–12	24	–	–
	G1-G2	Резидуальная/ МТС	3–6		–	3–6	12	–	При КС анализ проBNP и эхоКГ ежегодно
	G3 NEC/NET	Резецированная/ нерезецированная	3		–	2–3	12–24	12–24	
Аппендикс	G1-G2 < 2 см (без МТС и инвазии)	Резецированная	–	–	–	–	–	–	Аппендэктомия
	G1-G2 > 2 см (МТС и инвазия)	Резецированная/ нерезецированная	3–6	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, проBNP	–	3–12	24	–	Правосторонняя гемиколэктомия
	G3 NEC/NET		3		–	2–3	12–24	12–24	При КС анализ проBNP и эхоКГ ежегодно
Ободочная кишка	G1-G2	Резецированная	6–12	ХгА, серотонин, 5-ГИУК	12–24 мес.	6–12	24	–	–
	G1-G2	Резидуальная/ МТС	3–6		при наличии симптомов	3–6	12	–	–
	G3 NEC/NET	Резецированная/ нерезецированная	3			2–3	12–24	12–24	–

Локали- зация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблю- дения (мес.)	Биохимиче- ские маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/ УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Прямая кишка	G1-G2, < 1 см	Резецированная	12	ХгА	при наличии симптомов	–	–	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на рецидив
	G1-G2, 1–2 см		12 мес. или при наличии симптомов		3–12	12–24	–	Эндоскопическое УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив	
	G1-G2, > 2 см		6–12 мес. или при наличии симптомов		3–12	12–24	–		
	G3 NEC/NET		3		3	12	12–24		
НПО	G1-G2	Резецированные	3–6	ХгА, серотонин, 5-ПГУК	–	3–6	12	–	–
	G3 NEC/NET		3		–	3	12	12–24	–

Сокращения: NEC — нейроэндокринная карцинома, NET — нейроэндокринная опухоль, НПО — метастазы НЭО из невыявленного первичного очага, СРС — сцинтиграфия рецепторов к соматостатину, ХгА — хромогранин А, 5-ПГУК — 5-гидроксиндолюксусная кислота, АКГГ — адrenoкортикотропный гормон, ППГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид, МТС — метастазы, рН ЖС — рН-метрия желудочного сока.

Назначение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками, данными инструментальных методов, а также с учетом выявленной гиперсекреции маркеров на диагностическом этапе и подтвержденных гиперфункциональных синдромов.