

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-20>

Цитирование: Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В. и соавт. Нейроэндокринные неоплазии желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):492–513.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

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

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринные карциномы, 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, 5th 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 мелкоклеточный и крупноклеточный 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), мелко-клеточный	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный			> 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 Ki-67 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 Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения.

1.2. Стадирование по 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 классификации AJCC/UICC (2016 г.). Классификация TNM для НЭР ПЖ соответствует принципам стадирования протоковой аденокарциномы ПЖ.

1.3. Деление по функциональной активности

- Функционирующие
- Нефункционирующие.

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. Алгоритм диагностики приведен в таблице 2.

- 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
- ЭКГ, ЭхоКГ
- Эндоскопические методы обследования (ЭГДС, колоноскопия) в зависимости от локализации опухоли
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза по показаниям
- КТ органов грудной клетки или R-графия органов грудной клетки
- Радиоизотопное исследование скелета + R-графия и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям
- УЗИ периферических лимфоузлов 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 с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2 и G3)
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям
- Сцинтиграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом по показаниям (для G1, G2)
- Сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2).

Таблица 2. Рекомендации по использованию маркеров НЭО на диагностическом этапе (ENETS Consensus Guidelines, 2017 г.)

Тип НЭО	Маркеры
Нефункционирующие	<ul style="list-style-type: none">• ХгА• ПП (НЭО ПЖ)
Функционирующие (маркеры исследуются в соответствии с гиперфункциональным синдромом)	<ul style="list-style-type: none">• ХгАДополнительные маркеры в соответствии с клинической картиной:Карциноидный синдром:<ul style="list-style-type: none">• 5-ГИУК• СеротонинЗутопическая и эктопическая гиперсекреция гормонов:<ul style="list-style-type: none">• Гастрин + РН-метрия• Инсулин + С-пептид + гликемия• Глюкагон• Соматостатин• ВИП• АКТГ, кортизол• Кальцитонин• ПТГ• ПролактинКарциноидная болезнь сердца:<ul style="list-style-type: none">• 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, HCE — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — adrenokortikotropnyy гормон, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПП — панкреатический полипептид, ВИП — вазоактивный интестинальный пептид.

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение локальных стадий

Хирургическое лечение является стандартом для локальных стадий нейроэндокринных опухолей. Данных проспективных исследований, посвященных изучению эффективности адъювантной терапии, нет. При нейроэндокринных опухолях G1–2 после хирургического лечения в объеме R0 адъювантная терапия не назначается, алгоритм наблюдения приведен в таблице 10. Показано проведение 4–6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме EP/EC после хирургического лечения по поводу I–III стадии при нейроэндокринных карциномах или НЭО G3 ki67 > 55 %. Также возможно проведение адъювантной химиотерапии по схеме TemCap, XELOX или FOLFOX по решению врачебной комиссии при НЭО G3, режимы адъювантной терапии приведены в таб. 3. Алгоритм лечения операбельных стадий приведен на схеме 1.

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при НЭО и НЭК

XELOX¹	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 циклов
FOLFOX¹	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
ТемCap¹	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, 4–6 циклов
EP¹	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4–6 циклов
EC¹	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

¹ В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭО и НЭК.

3.2. Лекарственная терапия метастатических и неоперабельных НЭН

3.2.1. Гормонотерапия (аналоги соматостатина)

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.

Назначение монотерапии аналогами соматостатина в первой линии лечения следует рассматривать при НЭО G1–2 ki67 ≤ 10%.

При НЭО G2 ki67 > 10% назначение монотерапии аналогами соматостатина в качестве первой линии терапии возможно при индолентном течении, небольшой распространенности заболевания, у пожилых пациентов или при наличии выраженных сопутствующих заболеваний.

Таблица 4. Рекомендуемые варианты гормонотерапии

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)

Препарат	Режим применения
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
Телотристан¹	250 мг внутрь 3 раза в сутки

¹ В комбинации с аналогами соматостатина при отсутствии контроля диареи на фоне аналогов соматостатина.

При индолентном течении НЭО G1–2 $ki67 \leq 10\%$ и прогрессировании на фоне стандартных доз аналогов соматостатина, возможно повышение дозы или сокращение межкурсовых интервалов (таблица 5.) или смена терапии на другой аналог соматостатина пролонгированного действия.

При НЭО G2 $ki67 > 10\%$ и G3 повышение дозы аналогов соматостатина/сокращение интервалом между введениями или смена на другой аналог соматостатина пролонгированного действия, рассматривается для купирования карциноидного синдрома.

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).

При недостаточном контроле карциноидного синдрома пролонгированными формами АС, следует рассмотреть возможность выполнения локального лечения, направленного на метастазы в печени и/или циторедуктивного вмешательства.

Также возможно увеличение дозы или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина в дополнение к проводимой противоопухолевой терапии (таргетная или химиотерапия, либо другие вмешательства) (табл. 5).

При карциноидном синдроме, плохо контролируемом терапией высокими дозами пролонгированных форм аналогов соматостатина, возможно добавление коротких форм аналогов соматостатина с целью купирования карциноидного синдрома и предотвращения карциноидного криза

ИФН-α может быть использован как дополнение к пролонгированным формам октреотида при рефрактерном карциноидном синдроме при высокодифференцированных НЭО. 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 (табл. 5).

Таблица 5. Алгоритм эскалации доз аналогов соматостатина с целью купирования карциноидного синдрома

Степень	Режим
Пролонгированный октреотид	
1	30 мг в/м 1 раз в 28 дней
2	30 мг в/м 1 раз в 21 день ИЛИ 40 мг в/м 1 раз в 28 дней ² ИЛИ 20 мг в/м 1 раз в 14 дней
3	40 мг в/м 1 раз в 21 день ² ИЛИ 60 мг в/м 1 раз в 28 дней ²
4	60 мг в/м 1 раз в 14–21 дней ²
Ланреотид	
1	120 мг 28 дней
2	120 мг 21 день
3	120 мг 14 Дней
ИФН-α ¹	3 млн. МЕ п/к 3–5 раз в нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина при недостаточном контроле симптомов гиперсекреции при функционирующих опухолях
Октреотид (короткие формы)	100–200 мкг подкожно каждые 6–8 часов по потребности в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина (вне зависимости от дозы) при недостаточном контроле карциноидного синдрома или гиперсекреции ВИП при функционирующих опухолях

¹ Для препарата не зарегистрировано показание НЭО.
² Доза вводится несколькими шприцами (нельзя смешивать всю дозу в одном шприце) в разные ягодицы.

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. Алгоритм лечения НЭН ЖКТ приведен на схеме 2.

3.2.2. Таргетная терапия

При НЭО G1–2 ki67 ≤ 10% как правило таргетная терапия назначается в качестве второй и последующих линий при прогрессировании на аналогах соматостатина или в первой и последующих линиях при отсутствии экспрессии рецепторов.

Для НЭО G2 ki67 > 10% следует рассматривать назначение таргетной терапии в монокрежиме в качестве первой и последующих линиях терапии при отрицательной экспрессии рецепторов соматостатина или в комбинации с пролонгированными формами аналогов соматостатина в качестве первой и последующих линий терапии.

Эверолимус применяется для лечения высокодифференцированных диссеминированных НЭО любых локализаций, а также метастазов НЭО невыявленной 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, далее 12,5 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 непрерывно, может применяться совместно с октреотидом или ланреотидом. Рекомендуемые режимы таргетной терапии НЭО G1, G2 представлены в табл. 6.

Кабозантиниб +/- аналоги соматостатина продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо +/- аналоги соматостатина в исследовании III фазы. В когорте пациентов с поджелудочной железой частота объективного ответа составила 19%, медиана ВБП — 13,8 мес. В когорте пациентов с другими локализациями частота объективного ответа составила 5%, медиана ВБП — 8,4 мес.

При НЭО G3 возможно применение таргетной терапии препаратами эверолимус, кабозантиниб, пазопаниб при невысоком показателе Ki-67 ($\leq 30\%$) и отсутствии бурного прогрессирования. Применение таргетной терапии при НЭР не рекомендуется.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы таргетной терапии высокодифференцированных неоперабельных или метастатических нейроэндокринных опухолей

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
Эверолимус ¹	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIB
Эверолимус + ланреотид ²	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней ²	IIB

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
Эверолимус + октреотид пролонгированный ²	Эверолимус 10 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней ²	IIb
Сунитиниб (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIb
Сунитиниб + октреотид пролонгированный (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней ²	IIb
Сунитиниб + ланреотид (только для НЭО поджелудочной железы)	Сунитиниб 37,5 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней ²	IIb
Пазопаниб ^{1,3,4}	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIc
Пазопаниб ^{3,4} + октреотид пролонгированный	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней ²	IIc
Пазопаниб ^{3,4} + ланреотид	Пазопаниб 800 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней ²	IIc
Кабозантиниб ^{1,3,4}	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности	IIb
Кабозантиниб + октреотид пролонгированный ^{3,4}	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней ²	IIb
Кабозантиниб + ланреотид ^{3,4}	Кабозантиниб 60 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности + ланреотид 120 мг подкожно каждые 28 дней ²	IIb

¹ При отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина

² При рефрактерном карциноидном синдроме дозы пролонгированных форм аналогов соматостатина могут быть увеличены или может быть сокращен межкурсовый интервал (см. таблицу 5)

³ В схему входят препараты, незарегистрированные по показанию терапия НЭО.

⁴ При прогрессировании на фоне эверолимуса +/- пролонгированные аналоги соматостатина

3.2.3. Пептид рецепторная радионуклидная терапия

Пептид рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) продемонстрировала свою эффективность в терапии НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации в исследованиях NETTER1 и 2. Однако, остается неопределенным место ПРРТ в лечении НЭО. Так в исследованиях Oclurandom и COMPLETE не было продемонстрировано преимущество в общей выживаемости при более раннем назначении (перед сунитинибом и эверолимусом).

сом) ПРРТ. Поэтому при НЭО G1–2 возможно проведение ПРРТ при опухолях с высокой экспрессией рецепторов соматостатина по данным визуализации с помощью ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE или скинтиграфии с тектротидом после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина и как минимум одной линии таргетной терапии (эверолимус) при НЭО внеподжелудочной локализации и двух линий таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб или кабозантиниб) при НЭО поджелудочной железы. При НЭО G3 проведение ПРРТ может рассматриваться в случае прогрессирования как минимум на одной линии химиотерапии (ТемСар, FOLFOX/XELOX и др, см табл. 8).

Таблица 7. Пептид рецепторная радионуклидная терапия ГЭП НЭО

Препарат	Режим применения	Класс клинической значимости
¹⁷⁷ Lu-DOTA-TATE ¹	5,55–7,4 Гбк (150–200 мКи) цикл 8 недель, количество циклов 4–6 <ul style="list-style-type: none">Через 4–24 часа после каждого введения РФЛП ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE показано введение пролонгированного октреотида 30 мг внутри-мышечно или ланреотида 120 мг подкожноПосле завершения ПРРТ продолжается терапия пролонгированными формами аналогов соматостатина до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности	IIA

¹ При НЭО G1–2 после прогрессирования на фоне аналогов соматостатина и как минимум одной линии таргетной терапии (эверолимус) при НЭО вне поджелудочной локализации и двух линий таргетной терапии (эверолимус, сунитиниб или кабозантиниб) при НЭО поджелудочной железы, а при НЭО G3 при прогрессировании как минимум на одной линии химиотерапии (ТемСар, FOLFOX/XELOX).

3.2.4. Химиотерапия

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

Применение ХТ при ГЭП НЭО G1 в I линии не рекомендуется за исключением случаев нетипичного течения и 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 выраженного карциноидного синдрома. Рекомендуется использовать режимы, не содержащие цисплатин и карбоплатин (табл. 8). Кроме того, в 2020 г. оригинальный отечественный препарат Араноза (арабинопиранозилметил нитрозоомочевина) был зарегистрирован по новому показанию: монотерапия нейроэндокринных опухолей различной локализации. Араноза (арабинопиранозилметил нитрозоомочевина) также может использоваться в сочетании с аналогами соматостатина.

При НЭО G3 химиотерапия является стандартом первой линии лечения в большинстве случаев, исключение составляют пациенты с небольшой распространенностью



заболевания, индолентном течении и низким уровнем $ki67 \leq 30\%$, в этих случаях может быть назначена таргетная терапия +/- пролонгированные аналоги соматостатина.

Предпочтительные режимы первой линии терапии — ТемCap, араноза, XELOX, FOLFOX. При высоком уровне $ki67 \geq 55\%$ возможно назначение в первой линии терапии комбинированных режимов на основе платиновых препаратов I поколения (цисплатин и карбоплатин).

Таблица 8. Рекомендуемые режимы химиотерапии НЭО G2–G3

Режим	Схема	Интервал между циклами
ТемCap¹	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 4 недели
XELOX¹	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
FOLFOX¹	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 часов	Каждые 2 недели
FOLFIRI¹	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 часов	Каждые 2 недели
mFOLFIRINOX при G3¹	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 150 мг/м ² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46 часов	Каждые 2 недели
mGEMOX¹	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й день	Каждые 2 недели
ЕР¹ при $ki67 \geq 55\%$ или истощенность описанных выше режимов ¹	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. с гидратацией в 1-й день	Каждые 3 недели
ЕС¹ при $ki67 \geq 55\%$ или истощенность описанных выше режимов ¹	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день	Каждые 3 недели
Капецитабин¹	Капецитабин 2500 мг/м ² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни	Каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)^{1,2}	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день	Ежедневно
Темозоломид¹	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни	Каждые 4 недели
Темозоломид (метрономный режим)^{1,2}	Темозоломид 75 мг/м ² внутрь	Ежедневно

Режим	Схема	Интервал между циклами
Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) ^{1,3}	500–650 мг/м ² в/в струйно 1–3 дни ²	Каждые 3–4 недели
Бевацизумаб ⁴ + химиотерапия	Бевацизумаб 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с химиотерапией	Каждые 2–3 недели

¹ В схему входят препараты незарегистрированные по показанию терапия НЭО
² Для ослабленных пациентов
³ Курсовая доза не более 3 г
⁴ Для препарата не зарегистрировано показание НЭО; В клинических исследованиях бевацизумаб изучался в комбинации с капецитабином и химиотерапией по схеме FOLFIRI, XELOX.

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

Лечебные подходы к пациентам с метастазами НЭО с невыявленной первичной локализацией аналогичны таковым для нейроэндокринных неоплазий ЖКТ (см. соответствующие разделы Клинических рекомендаций RUSSCO).

3.2.4.2. Химиотерапия НЭО G3 ki67 ≥ 55% и нейроэндокринных карцином

Химиотерапия при НЭР является основным методом лечения. В I линии стандартно назначаются режимы на основе препаратов платины (цисплатин/карбоплатин) или режим mFOLFIRINOX. Рекомендованные режимы химиотерапии приведены в таблице 9.

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

Таблица 9. Рекомендуемые режимы 1-й линии терапии нейроэндокринного рака

EP ¹	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. с гидратацией в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
EC ¹	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
mFOLFIRINOX ¹	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день + иринотекан 150 мг/м ² в/в в 1 день + кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в 46-часовая инфузия, каждые 2 нед., 9 циклов
Карбоплатин + иринотекан ¹	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 ¹	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
XELOX¹	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
FOLFOX¹	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
ЕС + атезолизумаб² только при мелкоклеточном 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
ЕР + атезолизумаб² только при мелкоклеточном раке по решению врачебной комиссии	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. с гидратацией 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

¹ В схему входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭК.

² Режим зарегистрирован в качестве 1-й линии терапии мелкоклеточного рака легкого, ожидаются результаты исследований II–III фаз при нейрэндокринных карциномах внелегочной локализации. Для ЕС + атезолизумаб — МКЗ I-D, для ЕР + атезолизумаб — МКЗ II-D.

В случае прогрессирования после I линии, наступившего более чем через 6 мес., рекомендуется ре-индукция режима I линии. В случае более раннего прогрессирования во II и последующих линиях могут быть назначены режимы с включением темозоломида, иринотекана, доксорубицина, циклофосфида, винкристина, иринотекана, гемцитабина таксанов, (табл. 10). Предпочтительные режимы 2-й и последующих линий терапии при резистентности к препаратам платины (бесплатиновый интервал менее 6 мес.) — FOLFIRI или TemCap.

Таблица 10. Рекомендуемые режимы химиотерапии 2-й и последующих линий нейрэндокринного рака

FOLFIRI¹	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
TemCap¹	Темозоломид 150 мг/м ² внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни 1 раз в 28 дней
Темозоломид²	Темозоломид 150–200 мг/м ² /сут. внутрь в 1–5-й дни 1 раз в 28 дней
Темозоломид^{2,3}	Темозоломид 75 мг/м ² /сут. внутрь в 1–7-й дни 1 раз в 14 дней
CAV¹	Доксорубицин 50 мг/м ² в/в в 1 день + циклофосфамид 800–1000 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

XELOX¹	Оксалиплатин 130 мг/м ² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в сутки за 2 приема в 1–14-й дни 1 раз в 3 нед., 6 циклов
GEMOX¹	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
FOLFOX¹	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
Капецитабин (метро- номный режим)^{2,3}	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в день ежедневно
Иринотекан²	Иринотекан 125 мг/м ² в/в в 1, 8, 15, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Доцетаксел¹	Доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел + карбоплатин¹	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед.
Паклитаксел¹ + цисплатин¹	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + цисплатин¹	Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Гемцитабин + цисплатин¹	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день + цисплатин 70 мг/м ² в/в инф. с гидратацией в 1-й день, каждые 3 недели
Паклитаксел + рамуцирумаб¹ только при НЭК желудка	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в кап в 1, 8, 15-й дни + рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1-й, 15-й дни, цикл 28 дней (МКЗ II-A)

¹ В данный режим входят препараты, не зарегистрированные по показанию НЭК/НЭО.
² Для препарата не зарегистрировано показание НЭО/НЭК.
³ Для ослабленных пациентов.

3.3. ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НЭН

3.3.1. Хирургическое лечение

При неоперабельных НЭО хирургический метод используется для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормоно-продуцирующих 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.

3.3.2. 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. Алгоритм наблюдения приведен в таблице 2.

Приложение

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.	3-6	12-24	-	Эндоскопическое
	G3 NEC				или при наличии симптомов	2-3		6-24	УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
Желудок	Тип 1, G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	6-12	ХгА, гастрин, B12	12 мес. или при наличии симптомов	6 (при МТС)	12-24 (при МТС)	-	Эндоскопическое
	Тип 2, G1-G2			ХгА, гастрин, B12, ППГ, Са + 2	6-12 мес. или при наличии симптомов	12	12-24	-	УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	Тип 3, G1-G3 NEC/NET		2-3	ХгА	симптомов	2-6		12-24	
Двена- дцати- перстная кишка	Гастронома G1-G2	Резецированная	6-12	ХгА, гастрин, Са + 2, ППГ	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 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	Эндоскопическое
	Гастронома G1-G2		3-6		или при наличии симптомов			-	УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Другие типы, G1-G2 NET	Резецированная/нерезецированная	3-6	ХгА, соматостатин	12 мес. или при наличии симптомов	6-12		-	Эндоскопическое
	G3 NEC/NET			ХгА	или при наличии симптомов	3		12-24	УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
			3						

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, ППТ, В12	-	6-12	12-24	-	pH-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-ТГЮК, АКТГ, кортизол	-	3-6	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
	Нефункциональные	Резецированная	3–6	ХгА, ПП	–	3–6	12–24	–	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив
	G1–G2 NET	Резецированная							
	G3 NEC/NET	Резецированная	3	ХгА, ВИП, глюкагон, соматостатин, серотонин, 5-ГИУК, АКПГ, кортизол	–	2–3	12–24	12–24	
Тонкая кишка	G1–G2	Резецированная	6–12	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, проВНР	–	6–12	24	–	–
	G1–G2	Резидуальная/МТС	3–6		–	3–6	12	–	При КС анализ проВНР и эхоКГ ежегодно
	G3 NEC/NET	Резецированная	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	3–6	ХгА, серотонин, 5-ГИУК, проВНР	–	3–12	24	–	Правосторонняя гемиколэктомия
	G3 NEC/NET		3		–	2–3	12–24	12–24	При КС анализ проВНР и эхоКГ ежегодно

Локализация	Тип НЭО	Статус опухоли	Сроки наблюдения (мес.)	Биохимические маркеры	Эндоскопия	КТ/МРТ/УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Ободочная кишка	G1-G2	Резецированная	6-12	XgA, серотонин, 5-ПГУК	12-24 мес.	6-12	24	-	-
	G1-G2	Резидуальная/МТС	3-6		при наличии симптомов	3-6	12	-	-
	G3 NEC/NET	Резецированная/нерезецированная	3	XgA	симптомов	2-3	12-24	12-24	-
Прямая кишка	G1-G2, < 1 см	Резецированная	12	XgA	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		3-12		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	XgA, серотонин, 5-ПГУК	-	3-6	12	-	-
	G3 NEC/NET		3		-	3	12	12-24	-

Сокращения: NEC — нейрэндокринная карцинома, NET — нейрэндокринная опухоль, НПО — метастазы НЭО из невыявленного первичного очага, СРС — скинтиграфия рецепторов к соматостатину, XgA — хромогранин А, 5-ПГУК — 5-гидроксиндолюксная кислота, АКГГ — адreno-кортикотропный гормон, ППТ — 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.

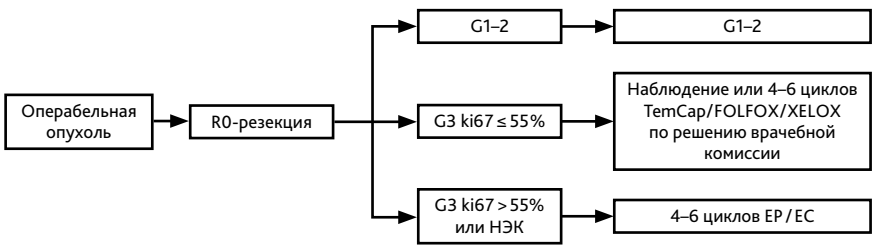


Рисунок 1. Алгоритм лечения операбельных НЭО

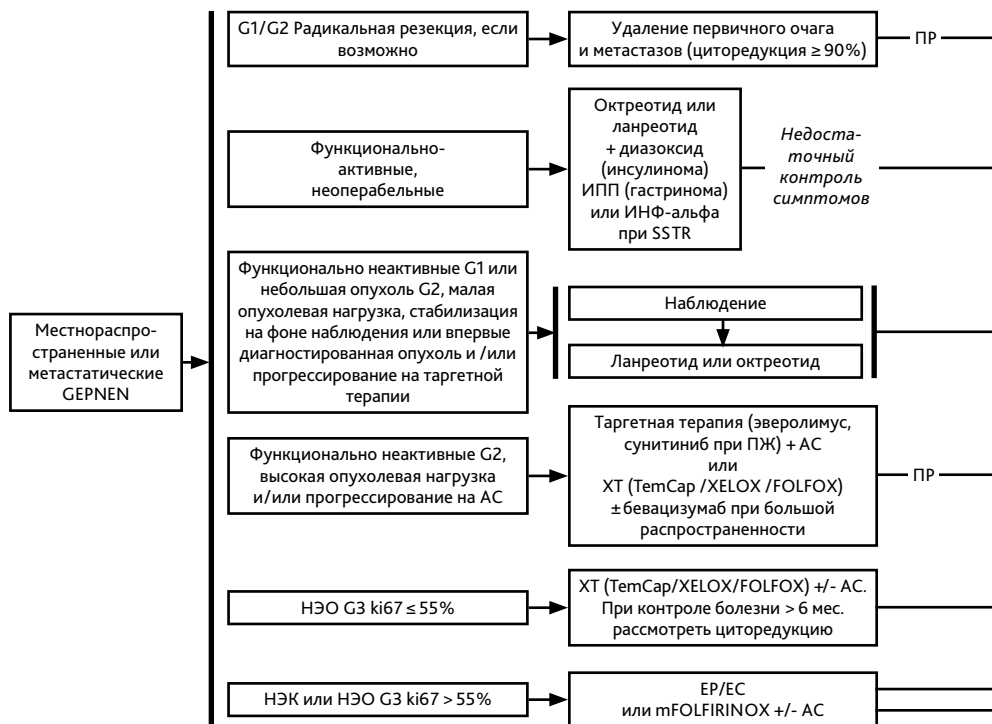


Рисунок 2. Алгоритм лечения местнораспространенных и метастатических НЭО ЖКТ

