

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЁГКИХ

Нейроэндокринные опухоли лёгких составляют 1-2% от всех опухолей лёгких у взрослых, заболеваемость – 0,6/100000 человек в год.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей лёгких включает следующие мероприятия:

- сбор анамнеза;
- клиническое обследование;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости;
- бронхоскопию, биопсию (морфологию + ИГХ, G, Ki-67);
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- УЗИ щитовидной/паращитовидной желез (по показаниям);
- сцинтиграфию костей;
- факультативно:
 - октреоскан G1, G2;
 - ПЭТ G3;
- КТ, МРТ головного мозга по показаниям.

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А;
- NSE (нейронспецифическая энолаза);
- Серотонин;
- АКТГ (адренокортикотропный гормон)/кортизол – по показаниям.

Маркеры мочи:

- 5ГИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота).

При стадировании заболевания рекомендуется использовать систему TNM с последующей группировкой по стадиям, как для немелкоклеточного рака лёгкого (7 издание 2010)

ЛЕЧЕНИЕ

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

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

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

Роль адьювантной терапии не ясна, считается оправданной при иссечении G3 опухоли.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

- Стандартным методом лечения метастатических карциноидов (G1) лёгких является иммунотерапия, химиотерапия в сочетании с хирургией, когда это возможно.
- При карциноидном синдроме, а также при биохимическом синдроме без клинических проявлений целесообразно назначение аналогов соматостатина.
- При множественном висцеральном метастатическом поражении возможно проведение циторедуктивных операций, эмболизации, химиоэмболизации (с доксорубицином, реже с митомицином или цисплатином) печеночной артерии; аблятивная терапия (радиочастотная абляция, криотерапия). При этом у большинства больных удается достичь временного (3-12 месяцев) значительного уменьшения проявлений карциноидного синдрома (если он есть).
- При поражении костей показано проведение лучевой терапии и введение бисфосфонатов.
- Атипичный карциноид (G2) лёгкого относится к более агрессивным опухолям с высокой степенью пролиферативной активности и требует назначения в I линии лечения химиотерапии (режимы, как при мелкоклеточном раке лёгкого), таргетной терапии, α -интерферонов.
- Химиотерапия неоперабельного мелкоклеточного рака лёгкого (наиболее низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли, G3) изложена в соответствующем разделе.

Режимы лекарственной терапии

Для выбора оптимального варианта лекарственного лечения необходимо подробное заключение от патоморфолога, в котором должны быть отражены: степень дифференцировки (высоко- или низкодифференцированная опухоль), митотический индекс (Ki67). Желательны также и иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, NSE, рецепторы к соматостатину, АКТГ. При крупноклеточной карциноме и мелкоклеточном раке лёгкого могут обнаруживаться мутации хромосомы p53.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЁГКОГО И ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ:

I. Высокодифференцированные опухоли

- типичный карциноид, низкий митотический индекс $<2/10\text{РПЗ}^1 G_1$;
- атипичный карциноид, высокий митотический индекс $2-10/10\text{РПЗ}^1 G_2$;

Используются:

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

II. Низкодифференцированные опухоли (G3)

- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, митотический индекс $>10/10\text{РПЗ}$;
- мелкоклеточный рак лёгких, митотический индекс $>10/10\text{РПЗ}$ (чаще $>80/10\text{РПЗ}$);

Используются:

- химиотерапия,
- аналоги соматостатина (при наличии карциноидного синдрома).

Возможна химиотерапия + лучевая терапия

Лекарственная терапия

Проводится для:

1. лечения опухоли
2. лечения гормональных синдромов.

Положительное влияние послеоперационной адьювантной терапии не доказано.

Биотерапия

Аналоги соматостатина: октреотид предпочтительно пролонгированного действия 20-30 мг внутримышечно 1 раз в месяц, ланреотид пролонгированный 120 мг подкожно 1 раз в месяц. Используются при наличии клинического синдрома, также целесообразно их применение при биохимическом синдроме. Как самостоятельное лечение показаны для больных с высококодифференцированными опухолями GI. Возможны комбинации с интерфероном, цитостатиками, таргетными препаратами. При необходимости доза сандостатина-ЛАР может повышаться до 60 мг 1 раз в месяц.

α -интерфероны короткого действия 3–5МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю длительно. Могут использоваться в монотерапии при GI. Также возможны комбинации с другими препаратами, а также использование пролонгированных интерферонов.

Химиотерапия

Обычно используются комбинации из небольшого числа препаратов: этопозид, цисплатин/карбоплатин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, 5-фторурацил. В последнее время активно изучаются темозоламид, капецитабин, оксалиплатин, таксаны.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Таблица 1. Обязательные режимы.

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75-80 мг/м ² внутривенно капельно 120 мг/м ² внутривенно капельно	1 1, 2, 3
Карбоплатин Этопозид	AUC4–5 внутривенно 120 мг/м ² внутривенно	1 1, 2, 3
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400 мг/м ² внутривенно 50 мг/м ² внутривенно 70 мг/м ² внутривенно	1, 2, 3 1 1

Циклы повторяют каждый 21 день.

Химиотерапия при мелкоклеточном раке лёгкого изложена в соответствующем разделе.

Возможно использование темозоламида 150–200 мг/м² в 1-й–5-й дни, каждые 28 дней. Возможны комбинации с доксорубицином, 5-фторурацилом, капецитабином, иринотеканом, таргетная терапия эверолимусом.

ЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СХЕМЫ:

- оксалиплатин + капецитабин;
- эверолимус + аналоги соматостатина;
- паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;

- доцетаксел + карбоплатин/цисплатин;
- темозоломид + капецитабин ± бевацизумаб.

Комбинация этопозид + цисплатин в основном используется при опухолях с высокой пролиферативной активностью. В основном, результаты химиотерапии обескураживающие, за исключением темозоломида моно или в комбинации с капецитабином. При метастатическом симптомном процессе в печени может использоваться химио/эмболизация, радиочастотная абляция и радиоэмболизация метастазов. Возможна лучевая терапия при метастазах в головной мозг и кости.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА

Нейроэндокринные опухоли тимуса – редкие и агрессивные новообразования. Соотношение мужчин и женщин 3:1.

Они часто сочетаются с гиперэкспрессией гормонов, например АКТГ, вызывающих синдром Кушинга (30%) или релизинг гормона роста с акромегалией. Могут быть проявлением синдрома МЭН.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика нейроэндокринных опухолей тимуса включает следующие мероприятия:

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

Желательно – октреоскан (сцинтиграфия с использованием изотопов к рецепторам соматостатина)

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования и определения нейроэндокринных маркеров иммуногистохимическим методом.

Маркеры сыворотки крови:

- хромогранин А;
- АКТГ, кортизол;
- NSE.

При стадировании могут использоваться общие правила, применимые к опухолям тимуса.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургия.

Лучевая терапия.

Химиотерапия.

Биотерапия.

Симптоматическое лечение.

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ И ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ТИМУСА:

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

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Использование химиотерапии ± пролонгированные аналоги соматостатина при наличии карциноидного и других синдромов.

Химиотерапия.

Режим	Разовая доза	Периодичность, дни
Цисплатин Этопозид	75-80 мг/м ² внутривенно капельно 120 мг/м ² внутривенно капельно	1 1, 2, 3
Карбоплатин Этопозид	AUC4-5 внутривенно 120 мг/м ² внутривенно	1 1, 2, 3
5-фторурацил Доксорубицин Цисплатин	400 мг/м ² внутривенно 50 мг/м ² внутривенно 70 мг/м ² внутривенно	1, 2, 3 1 1

Курсы повторяют каждый 21 день.

Желательные схемы:

- ифосфамид + этопозид;
- темозоламид в виде моно- или политерапии;
- эверолимус;
- паклитаксел + карбоплатин/цисплатин;
- доцетаксел + карбоплатин/цисплатин.

Оценка эффекта и наблюдение

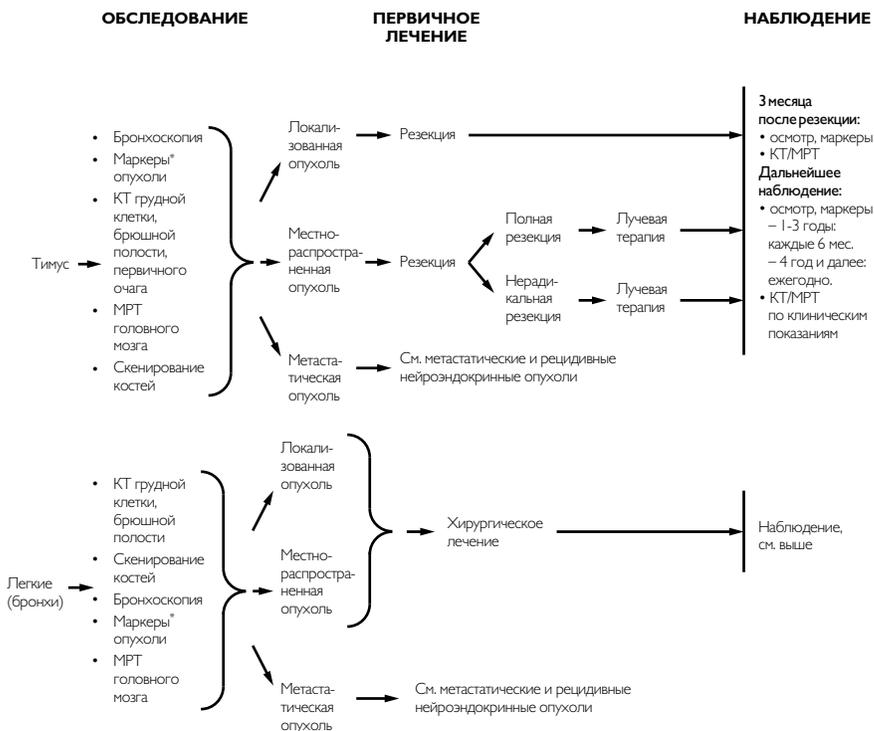
Во время лекарственного лечения должна производиться оценка эффекта каждые 3-6 мес.

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

Биохимические маркеры (хромогранин А и NSE) должны контролироваться каждые 3-6 месяцев.

КТ – 1 раз в год при атипичном и каждые 2-3 года при типичном карциноидах.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА



Маркеры*:

иммуногистохимические маркеры: хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическая энлаза;
 уровень в плазме крови: хромогранин А, АКТГ, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста, НСЕ; уровень в моче: кортизол

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ И РЕЦИДИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ И ТИМУСА

