

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-07>

Цитирование: Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):130–145.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ ЛЁГКИХ И ТИМУСА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (стр. 6). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ)

Коллектив авторов: Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орлов С.В.

Ключевые слова: нейроэндокринные неоплазии, лёгкое, тимус, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, аналоги соматостатина, рецепторы соматостатина

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Степень злокачественности

Алгоритм выбора лечения нейроэндокринных неоплазий (НЭН) лёгких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации ENETS и критерии классификации ВОЗ опухолей легкого и тимуса, 5-е издание которой вышло в 2021 г., а также классификации ВОЗ эндокринных и нейроэндокринных опухолей, 5-е издание которой вышло в 2022 г. и основано на предложениях ВОЗ по созданию универсальной классификации для НЭН различной локализации. На основании данных классификаций все НЭН четко разделяют на два больших семейства: высокодифференцированные НЭН/нейроэндокринные опухоли — НЭО и низкодифференцированные НЭН, нейроэндокринные карциномы/рак — НЭР. В группу высокодифференцированных НЭН лёгких и тимуса входят типичный и атипичный карциноиды (НЭО G1–G2); в группу низкодифференцированных НЭН G3 входит НЭР, представленный двумя подтипами: крупноклеточный и мелкоклеточный НЭР. Роль индекса Ki67 в системе гистологической градации НЭН лёгких и тимуса окончательно не определена, однако, в классификацию ВОЗ включены его условные значения (наряду с митозами и некрозами) в качестве дополнительных параметров для анализа диагностических биопсий (табл. 1). В классификации отмечена необходимость определения индекса Ki-67 при исследовании метастазов, так как показатели пролиферативной активности имеют предиктивное значение в выборе лечения и могут превышать пороговые уровни. Следует подчеркнуть, что НЭО большинства локализаций имеют три степени злокачественности (G1, G2 и G3). НЭО G3 являются высокодифференцированными новообразованиями с повышенной пролиферативной

активностью и нередко развиваются в результате опухолевой прогрессии, чаще всего, в метастазах НЭО. Наличие категории НЭО G3/карциноид с повышенным числом митозов и индексом пролиферации Ki-67 для неоплазий бронхолегочной локализации описано во многих работах и упоминается в классификации WHO эндокринных и нейроэндокринных неоплазий 2022 г. Мелкоклеточный и крупноклеточный НЭР всегда являются новообразованиями высокой степени злокачественности и не требуют дополнительного цифрового уточнения G (табл. 1).

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных неоплазий лёгкого и тимуса (WHO 2021/2022; Rindi G, 2022) 1,2

Гистологический тип	Некрозы	Количество митозов в 10 полях зрения (2 мм ²) ²	Индекс Ki67, % (условно)	Степень злокачественности
Высокодифференцированные НЭН				
Типичный карциноид /НЭО G1	Нет	0–1	До 5	Низкая/G1
Атипичный карциноид /НЭО G2	Нет/фокальные	2–10	До 30	Промежуточная/G2
Атипичный карциноид с повышенным митотическим счетом и индексом Ki67/НЭО G3	Нет/фокальные	> 10	> 30	Высокая/G3
Низкодифференцированные НЭН				
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Да/обширные	> 10 (в среднем — 70)	30–100	Высокая/G3
Мелкоклеточный рак	Да/обширные	> 10 (в среднем — 80)	30–100	Высокая/G3

¹ WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5).

² WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8).

³ Площадь опухоли 2 мм² примерно соответствует 10 полям зрения при большом увеличении микроскопа (× 40); для определения данного показателя оцениваются не менее 50 полей в областях наибольшей митотической плотности.

1.2. Классификация по системе TNM

Опухоли должны быть стадированы в соответствии с TNM классификацией органа, в котором возникли. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НЭО лёгких и тимуса 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 и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, надпочечников, периферических лимфоузлов (шейно-надключичных, подмышечных) и малого таза — по показаниям;
- R-графию органов грудной клетки;
- КТ/MPT органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- КТ-ангиографию органов грудной клетки — по показаниям для дифференциальной диагностики;
- радиоизотопное исследование скелета + R-графию и/или КТ/MPT зон накопления РФП — по показаниям;
- бронхоскопию;
- биопсию опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани и определением митотического индекса;
- ИГХ определение в опухолевой ткани хромогранина А, синаптофизина, INSM1, Ki67; PNH3, рецепторов соматостатина 2A и 5 типов — по показаниям, цитокератина AE1/3 и 18, CD56, TTF-1, p53, Rb1-в сложных случаях;
- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, HCE (при G2–G3); АКТГ, кортизол, гистамин — по показаниям; моча — 5-ГИУК; NTproBNP в крови — при наличии карциноидного синдрома ежегодно; исследование биохимических маркеров НЭО должно назначаться в зависимости от клинической картины и наличия соответствующей симптоматики, а также результатов морфологического анализа и лучевых методов диагностики. При выявлении повышенных концентраций определенного биохимического маркера целесообразно его дальнейшее использование в мониторинге течения заболевания и оценке эффективности проводимого лечения;
- скintiграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- КТ, MPT головного мозга — по показаниям;
- ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA конъюгаты рецепторов соматостатина) — по показаниям (для G1, G2);
- скintiграфия с пентетреодитом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектритидом по показаниям (для G1, G2);

- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес. при наличии карциноидного синдрома;
- консультация медицинского генетика — по показаниям (для больных с синдромом МЭН1).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение локализованных и местнораспространенных опухолей

При локализованных НЭО G1 и G2 приоритетным является хирургическое лечение, так как оно обеспечивает излечение значительной части пациентов. Для опухолей G1 прогноз после радикального хирургического удаления благоприятный — рецидив наблюдается лишь у 3% пациентов, а 5- и 10-летняя выживаемость составляет 87–100% и 82–87% соответственно, поэтому дополнение R0 хирургического лечения другими методами локального (ЛТ) или системного лечения не требуется. Прогноз и необходимость дополнительного лечения в этой ситуации определяется наличием остаточной опухоли (R1–R2) после хирургического этапа лечения.

Для G2 НЭО прогноз после радикального лечения несколько хуже: 5- и 10-летняя выживаемость составляет 30–95% и 35–56% соответственно, а локальный рецидив или отдаленное метастазирование (чаще всего в кости и печень) происходит у 3–25% пациентов. Для опухолей промежуточной злокачественности, несмотря на отсутствие данных проспективных исследований, дополнительное лечение может рассматриваться при наличии факторов негативного прогноза: N2, высокий митотический индекс, наличие полей некрозов. В качестве профилактического лечения должна рассматриваться адъювантная химиотерапия по схеме TEM/CAP до 4 курсов. В первую очередь данное лечение показано больным после радикальных операций по поводу атипичного карциноида легкого с повышенным митотическим индексом Ki-67 30% и выше.

В некоторых случаях для впервые выявленных локализованных форм высококодифференцированных НЭО (функционально неоперабельные пациенты и др.) может быть рекомендовано динамическое наблюдение, однако данное решение должно приниматься только в высокоспециализированном центре на мультидисциплинарном консилиуме.

Коррекция карциноидного и других синдромов (при НЭО легких и тимуса, в отличие от других локализаций с большей вероятностью может встречаться АКТГ-эктопированный синдром) при локализованных формах НЭО может быть достигнута без дополнительных воздействий после оперативного лечения.

При неоперабельных НЭО G1 и G2 хирургический метод лечения может использоваться для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции), что особенно актуально при гормонопродуцирующих опухолях и может использоваться последовательно либо совместно с лекарственной терапией. Другими циторедуктивными методами являются химиоэмболизация, эмболизация, стереотаксическая ЛТ и РЧА метастазов в печени, которые также должны рассматриваться.

При нерезектабельных опухолях или у функционально не операбельных пациентов возможно проведение ЛТ по радикальной программе или конкурентной ХЛТ, эффек-

тивность которой существенно ниже, чем при агрессивных НЭО (мелкоклеточной или крупноклеточной-нейроэндокринной).

В редких ситуациях, при нерезектабельности или функциональной неоперабельности возможно применение предоперационной ХТ для достижения резектабельности или контроля заболевания. Необходимо помнить, что ожидаемая эффективность связана с чувствительностью опухоли к цитотоксической терапии, которая минимальна для G1 опухолей, повышается с ростом Ki-67 и может быть оправдана при уровне экспрессии $\geq 20\%$.

Алгоритм лечения локализованных и местнораспространенных опухолей представлен на рис. 1.

3.2 Лекарственное лечение нерезектабельного заболевания

НЭО легкого является редким видом ЗНО, а проведение рандомизированных исследований в этом случае затруднено. В связи с этим существенная часть рекомендаций по лечению основана на данных, полученных в исследованиях НЭО ЖКТ.

Наиболее частые зоны метастазирования — печень и кости. При метастазах в печени на фоне системного лечения целесообразно выполнение циторедуктивных вмешательств или других видов “liver-directed” методов локального лечения (эмболизации, абляции). При метастазах в костях дополнительно используется ЛТ и введение ОМА.

Алгоритм лечения нерезектабельного заболевания представлен на рис. 2.

3.2.1. Биотерапия

3.2.1.1. Биотерапия (аналоги соматостатина) при НЭО G1/G2

У бессимптомных пациентов с нерезектабельным G1–G2 НЭО и позитивной экспрессией рецепторов соматостатина рекомендована терапия аналогами соматостатина в качестве самостоятельной антипролиферативной терапии (для НЭО G1 и G2, при которых Ki-67 не превышает 10%). Аналоги соматостатина используются также для контроля симптомов карциноидного и других синдромов (часто встречается АКТГ-эктопированный синдром), при необходимости — в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами: октреотид — 30 мг в/м 1 раз в 28 дней (доза 20 мг в/м 1 раз в 28 дней используется только для контроля синдромов), ланреотид — 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. До назначения пролонгированных форм следует использовать октреотид короткого действия в дозе 100 мкг п/к 3 раза в сутки в течение 2 недель. Затем при удовлетворительной переносимости рекомендуется вводить пролонгированный октреотид длительного действия в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. Данное лечение проводится до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST v. 1.1 или непереносимой токсичности.

Клиническую оценку симптомов и биохимических маркеров проводят каждые 3 месяца. Облегчение симптомов у большинства больных наступает через 24–46 часов после начала применения аналогов соматостатина, а полная коррекция карциноидного и других синдромов — после 4–8 недель применения пролонгированных форм. У небольшой части пациентов при рефрактерном карциноидном синдроме дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями.

При необходимости (прогрессирование для НЭО G1 и G2 с Ki-6710% либо рефрактерный карциноидный синдром) возможно увеличение дозы октреотида до 40–60 мг в 28 дней (максимальная доза не определена) или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина до 1 раза в 21–14 дней (табл. 2). Доза пролонгированного октреотида 10 мг не применяется самостоятельно, а используется для эскалации дозового режима. Для ланреотида возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель (чаще используется) или эскалация дозы до 180 мг в 28 дней (при наличии дозировки 60 мг или 90 мг). Кроме того, при недостаточном контроле карциноидного синдрома на фоне применения пролонгированных форм аналогов соматостатина, возможно дополнительное использование коротких форм октреотида (до 300 мкг в сутки, максимальная доза не определена, можно не указывать) по потребности.

Для коррекции синдромов при НЭО легких и тимуса используется также совместное применение аналогов соматостатина и ИФН-α. После завершения курса комбинированного лекарственного лечения (чаще завершение запланированного числа циклов ХТ) терапия аналогами соматостатина продолжается в качестве поддерживающей терапии в течение длительного срока.

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 рефрактерным карциноидным синдромом, у которых не достигнут адекватный контроль на терапии аналогом соматостатина, для лечения диареи рекомендовано использовать телотристан в дозе 250 мг внутрь 3 раза в сутки совместно с аналогами соматостатина.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы применения аналогов соматостатина при нейроэндокринных опухолях лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Октреотид	100 мкг 3 раза/сут. п/к в течение 2 нед., далее — переход на пролонгированные формы
Октреотид пролонгированный (депо, лонг)	30 мг в/м 1 раз в 28 дней
Ланреотид пролонгированного действия	120 мг п/к 1 раз в 28 дней

3.2.1.2. Другие варианты терапии

В случае прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина или отсутствия рецепторов соматостатина по данным ПЭТ-КТ или ИГХ исследования возможно проведение других вариантов системной терапии: таргетной, цитотоксической или терапии радиомодифицированными аналогами соматостатина.

3.2.1.3. Таргетная терапия при НЭО G1/G2

Эверолимус является единственным таргетным препаратом, зарегистрированным для лечения высокодифференцированных неоперабельных или метастатических НЭО лёгких. Препарат может использоваться в качестве антипролиферативной терапии в I линии у больных с отсутствием экспрессии рецепторов соматостатина в опухоли (по данным ИГХ исследования либо радионуклидных методов диагностики) и невозможности применения ИФН-α или во II–III линиях лечения после прогрессирования на фоне терапии аналогами соматостатина или ИФН-α, несмотря на отсутствие проспективных данных. Во II–III линиях лечения эверолимус применяется в комбинации с аналогами соматостатина (в некоторых случаях проводится повышение дозы аналога соматостатина или замена препарата, использовавшегося в предыдущей линии, на другой).

Эверолимус используется в дозе 10 мг/сутки ежедневно внутрь до прогрессирования или непереносимой токсичности; при развитии симптомов токсичности может использоваться доза 5 мг/сут. (табл. 4).

Таблица 3. Рекомендуемый режим использования эверолимуса при НЭО лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
Эверолимус	10 мг/сут. внутрь ежедневно длительно

3.2.1.4. Иммунотерапия при НЭО G1/G2

ИФН-α является терапией II линии при высокодифференцированных НЭО. ИФН-α рекомендуется также использовать как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей.

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 раза в неделю, длительно (табл. 5). При непереносимости стандартного режима введения может быть рекомендован пегилированный ИФН-α (50–180 мкг/нед. п/к).

При прогрессировании опухолевого процесса на стандартных дозах ИФН-α рекомендован переход на другую линию лечения.

Таблица 4. Рекомендуемый режим использования ИФН-α при НЭО G1/G2 лёгких и тимуса

Препарат	Режим применения
ИФН-α	3 млн. МЕ п/к 3 раза в нед. длительно

3.2.1.5. Иммунотерапия при НЭР

Рекомендована только при МРЛ (см. разд. «Лекарственное лечение МРЛ»).

3.2.2. Химиотерапия

Применение ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 в I линии терапии не рекомендуется за исключением случаев быстрого прогрессирования у диссеминированных больных. При наличии синдромов и рецепторов соматостатина ХТ назначается в комбинации с аналогами соматостатина.

ХТ при НЭО лёгких и тимуса G1 назначается в последующих линиях терапии при прогрессировании на предшествующем лечении, включая биотерапию, ИФН-α, таргетную терапию и их комбинации. Предпочтение отдается режимам, не включающим препараты платины.

При НЭО G2 применение ХТ (± аналоги соматостатина) в I линии рекомендуется при значительной массе опухоли и наличии карциноидного синдрома (табл. 7). В первых линиях лечения предпочтение отдается также режимам, не включающим препараты платины.

В клинической практике выбор режима ХТ зависит от Ki-67: чем выше Ki-67 (и соответственно выше ожидаемый злокачественный потенциал опухоли), тем лучше ответ на режимы, содержащие препараты платины. Поэтому в случае рефрактерности к проводимому лекарственному лечению и/или появления новых очагов метастазирования, рекомендовано выполнять ребиопсии доступных опухолевых очагов с последующим повторным ИГХ исследованием и определением степени злокачественности. Имеются достаточные клинические данные о гетерогенности НЭО и возможности повышения индекса Ki-67 при рецидивном течении либо появлении новых очагов метастазирования. В классификации 2022 г. отмечена необходимость определения Ki-67 при исследовании метастазов, так как показатели пролиферативной активности имеют предиктивное значение при выборе лечения и могут превышать пороговые уровни.

Следует подчеркнуть тот факт, что высокодифференцированные нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП НЭО) имеют три степени злокачественности (G1, G2 и G3), что пока не отражено в классификации НЭН легких. В WHO классификации нейроэндокринных неоплазий легкого и тимуса 2022 г. выделена только категория НЭО/атипичный карциноид с повышенным митотическим индексом и индексом пролиферации Ki-67 (более 30%) для метастатического процесса. Однако необходимо учитывать наличие этой группы опухолей при назначении ХТ, так как обычно в данной категории опухолей оказываются высокодифференцированные НЭО, по биологическому поведению и прогнозу отличающиеся от мелкоклеточных и крупноклеточных карцином и плохо отвечающие на ХТ с использованием цисплатина и карбоплатина. Для атипичных карциноидов с повышенным митотическим индексом и Ki-67 лучше использовать схемы, включающие оксалиплатин или бесплатиновые комбинации.

После прогрессирования на фоне стандартной терапии возможно исследование статуса системы репарации неспаренных оснований (MMR). В случае выявления неполноценности системы MMR возможно проведение терапии пембролизумабом (МКЗ III-C1)¹.

При НЭР основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами I линии являются комбинации EP или EC (табл. 5).

¹ *Магнитуда клинической значимости.*

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии при НЭО G2 лёгких и тимуса

I линия	
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 AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
TemCap	Темозоломид 150 мг/м ² /сут. внутрь в 10–14-й дни + капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни, каждые 4 недели
II линия	
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
Капецитабин	Капецитабин 2500 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 недели
Капецитабин (метрономный режим)	Капецитабин 500 мг внутрь 2–3 раза в сутки ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
Арабинопиранозилметил нитрозомочевина	Арабинопиранозилметил нитрозомочевина 500–650 мг/м ² в/в в струйно 1–3 дни, каждые 3–4 недели
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 /сут. внутрь, ежедневно длительно, до прогрессирования или непереносимой токсичности
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
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 кап 1-й день, каждые 2 недели
Паклитаксел + цисплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в кап в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + цисплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Паклитаксел + карбоплатин	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели
Доцетаксел + карбоплатин	Доцетаксел 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 недели

Бевацизумаб + ХТ	Бевацизумаб ² 5–7,5 мг/кг в/в в комбинации с ХТ, каждые 2–3 недели
Пембролизумаб ⁴ во второй и последующих линиях при MSI-H	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 лет.

Для больных с НЭО G3 (атипичный карциноид с повышенным митотическим индексом) при Ki67 > 55%, а также при НЭК (крупноклеточный нейроэндокринный рак)(МКЗ III–B1).

Ниволумаб + ипилимумаб во 2-й и последующих линиях при ki67 > 55%	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно + Ипилимумаб 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 лет.
---	---

3.3. Лучевое лечение

Дистанционная ЛТ проводится с паллиативной (обезболивающей) целью. При локализованных неоперабельных НЭО G2–G3 ЛТ используется в сочетании с ХТ. Сочетанная ХЛТ терапия описана в соответствующем разделе (местно-распространенный мелко-клеточный рак лёгкого).

Алгоритм системного лечения представлен на рис. 3.

4. НАБЛЮДЕНИЕ

Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью своевременного начала лекарственной терапии или выполнения хирургического лечения при операбельных опухолях (табл. 6). Алгоритм наблюдения за больными представлен в табл. 6.

4.1. Алгоритм наблюдения за больными после операции

- 1-й год — 1 раз в 3 мес.
- 2-й год — 1 раз 3 мес.
- 3–5-й 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 и наличия синдромов;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;

- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий);
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза, периферических лимфоузлов;
- R-графия органов грудной клетки;
- КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — по показаниям;
- КТ органов грудной клетки;
- бронхоскопия — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенография и/или КТ/МРТ зон накопления РФП — по показаниям;
- определение биохимических маркеров: кровь — хромогранин А, серотонин, НСЕ (G2–G3); АКТГ, кортизол — по показаниям; NTproBNP — при наличии карциноидного синдрома ежегодно, при карциноидной болезни сердца — каждые 6 мес., моча — 5-ГИУК. На этапе наблюдения используются биохимические маркеры, гиперсекреция которых была выявлена на этапе диагностики, или с учетом биологической активности и развивающихся клинических признаков (даже если базальные уровни маркера не были повышены). Клинически значимым изменением уровня маркера для оценки эффекта лечения и течения заболевания является его повышение или снижение более чем на 30–50% в зависимости от используемого маркера. Значимое изменение уровней маркеров (биохимический ответ) должен оцениваться в комплексе с данными клинического и инструментального обследования в ходе динамического наблюдения пациента.
- ЭКГ;
- ЭхоКГ — 1 раз в 6 мес., при наличии карциноидного синдрома;
- сцинтиграфия с In^{111} (октреоскан) — по показаниям (для G1, G2);
- КТ, МРТ головного мозга — по показаниям.
- ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ — по показаниям (для G2, G3);
- ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (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).

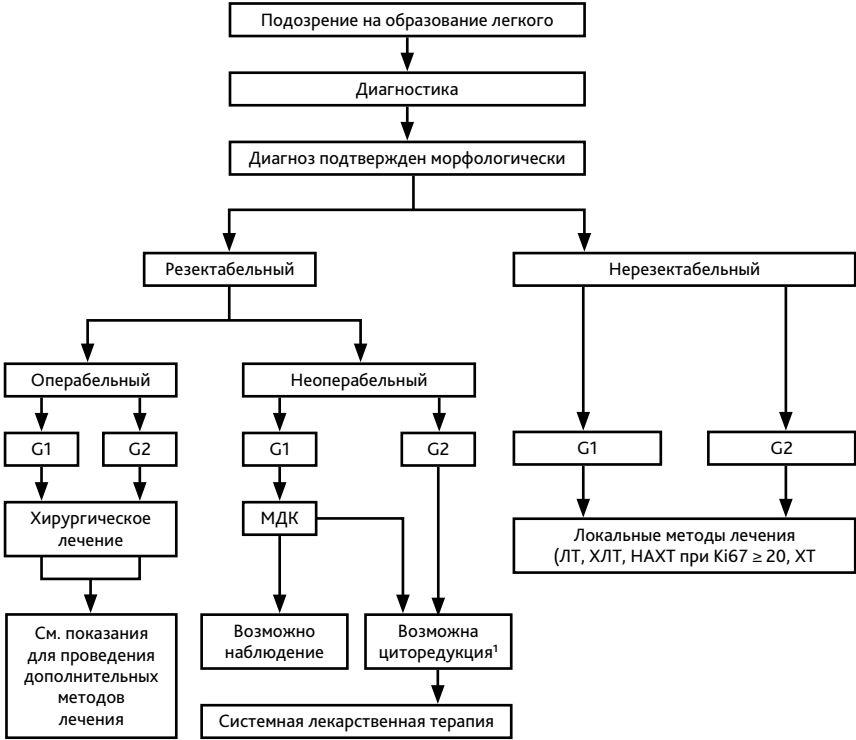
Таблица 6. Рекомендации по наблюдению больных НЭО с учетом локализации, типа и статуса опухоли (адаптировано по "ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-up and Documentation» 2017)

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения ¹ (мес.)	Биохимические маркеры ¹	Бронхоскопия (сроки наблюдения)	КТ/МРТ /УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ-ПЭТ (мес.)	Комментарии
Легкие	Типичный карциноид	Резецированная	6–12	ХгА, 5-ГИУК, серотонин	5–10 лет	6–12	12–36	–	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на рецидив
		Резидуальная / метастазы	3–6			3–6	12–36	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Атипичный карциноид	Резецированная	3–6	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин, гистамин, АКГГ, кортизол, АДГ	1–3 года	6	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на рецидив
		Резидуальная / метастазы	3			3–6	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование
	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Резецированная / нерезецированная	2–3	ХгА, НСЕ, 5-ГИУК, серотонин	При наличии симптомов	2–3	12–24	12–24	Эндобронхиальное УЗИ при подозрении на прогрессирование или рецидив

Локализация	Тип опухоли	Статус опухоли	Сроки наблюдения ¹ (мес.)	Биохимические маркеры ¹	Бронхоскопия (сроки наблюдения)	КТ/МРТ /УЗИ (мес.)	СРС (мес.)	ФДГ- ПЭТ (мес.)	Комментарии
Тимус	Типичный карциноид	Резецированная /резидуальная /метастазы	6–12	ХгА, НСЕ, АКТГ	–	6–12	12–36	12–36	–
	Атипичный карциноид		3–6		–	3–6	12–24	6–24	–
	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Резецированная /нерезецированная	2–3		–	3–6	12–24	6–24	–

КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, СРС — циттиграфия рецепторов к соматостатину, ФДГ-ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы, ХгА — хромогранин А, 5-гИУК — 5-гидроксиндолуксусная кислота, НСЕ — нейронспецифическая енолаза, АКТГ — адренокортикотропный гормон, АДГ — антидиуретический гормон

¹ Определение маркеров проводится в соответствии с локализацией, морфологическими характеристиками, статусом опухоли и данными инструментальных методов обследования, а также с учетом выявленной на диагностическом этапе гиперсекреции маркеров и подтвержденных гиперфункциональных синдромов.



¹ В качестве циторедуктивных методов могут также рассматриваться: химиоэмболизация, эмболизация, стереотаксическая ЛТ и РЧА, последовательно либо совместно с лекарственной терапией.

Рисунок 1. Лечение локализованных и местнораспространенных опухолей

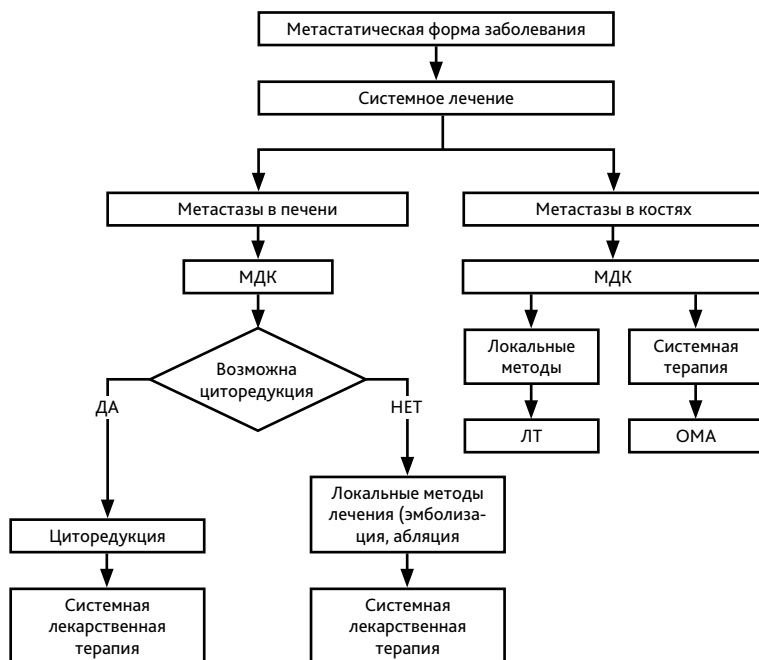


Рисунок 2. Лечение нерезектабельного заболевания

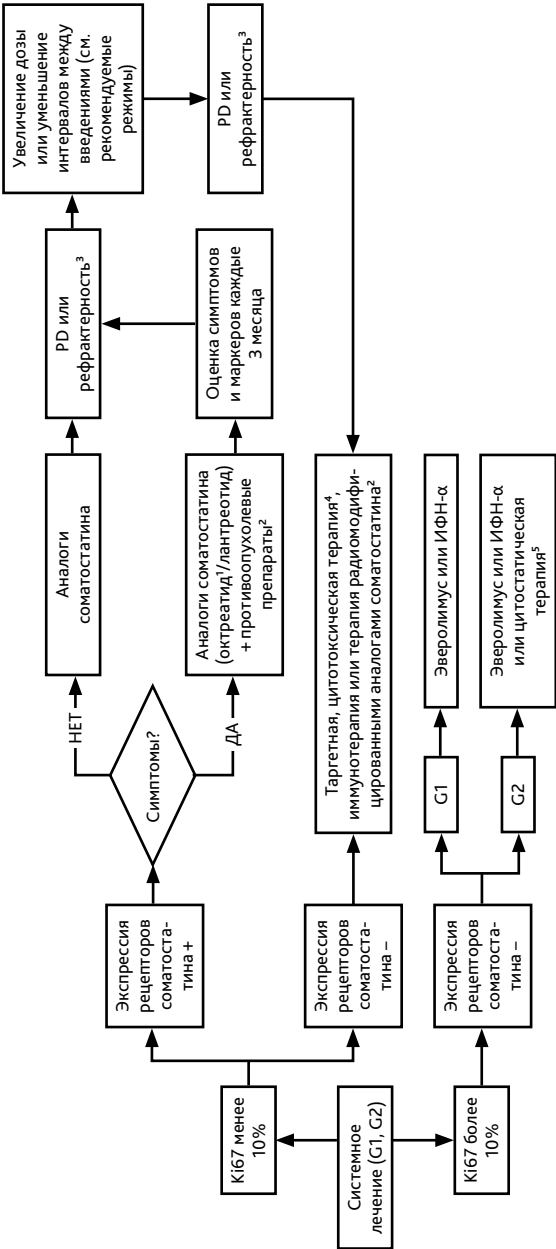


Рисунок 3. Системное лечение