Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА
Людмила Александровна

ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ МЕТАСТАЗАМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Поликарпов Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО), происходящих из диффузной нейроэндокринной системы (Danieli M. et al., 2025), что обуславливает возможность развития неоплазий в любой части тела. Гастроэнтеропанкреатические НЭО представляют собой наиболее распространенную группу опухолей, на которую приходится примерно 55-70% от общего числа зарегистрированных случаев заболевания (Андросова А.В. и соавт., 2022; Артамонова Е.В. и соавт., 2024; Islam O. et al., 2025). При этом НЭО могут развиваться в других локализациях: в легких, тимусе, паращитовидных и щитовидной железах, надпочечниках и гипофизе (Kulke M. et al., 2012).

Нейроэндокринные опухоли встречаются достаточно редко, однако заболеваемость за последние несколько десятилетий заметно возросла, что может быть связано с улучшением и повсеместным распространением современных методов диагностики (Xu Z. et al., 2021). По данным зарубежной статистики зарегистрировано шестикратное увеличение впервые выявленных случаев НЭО в период с 1973 по 2012 год в США (Dasari A. et al., 2017). На сегодняшний день частота составляет 7 на 100 000 пациентов в год (Sharma A. et al., 2024).

По данным отечественных авторов, диагностика НЭО в России возросла с 0,03 случаев на 100 000 в 2001 г. до 5,19 на 100 000 в 2019 году. (Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли, 2020).

На момент первоначальной диагностики более чем у 50% пациентов с НЭО регистрируются отдаленные метастазы в лимфатические узлы, 20-25% больных имеет диффузное билобарное поражение печени (Аббасова Д.В. и соавт., 2020; Riihimaki M. et al., 2016). Из них 13% остаются без первично выявленного очага

(Орлова Р.В. и соавт., 2025; Ramdhani K. et al., 2022). Печень является основным местом метастазирования, в 82% всех наблюдений (Xu Z. et al., 2021).

Единственным радикальным методом лечения остается хирургическое вмешательство. Около 70-90% пациентов с местнораспространенными опухолями можно вылечить хирургическим путем (Cuthbertson D.J. et al., 2023). Однако, лишь 15% пациентов с метастатическим поражением печени НЭО можно выполнить радикальную операцию (Ромащенко П.Н. и соавт., 2023; Danieli M. et al., 2025). Данное обстоятельство является ограничивающим фактором при выборе хирургического вмешательства как основного метода лечения. В таком случае возникает необходимость в применении других технологий, направленных на возможность перевода первично нерезектабельных опухолей в резектабельные. В качестве альтернативы, в случаях невозможности выполнения радикальных хирургических вмешательств, выступают локорегионарные методы, в частности, использование внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время использование методов интервенционной радиологии в лечении метастатических нерезектабельных НЭО не является повсеместно распространенным. ХЭПА рассматривается как опция в лечении и нет четко прописанных стандартов в ее применении, согласно клиническим рекомендациям. По данным зарубежной литературы, ХЭПА используется в рамках предоперационной подготовки, однако опубликованные результаты так же неоднородны и не содержат четких критериев и алгоритмов (Mestier L. et al., 2017). С учетом отсутствия методологии использования ХЭПА в комбинированном лечении пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки исследование возможностей регионарной химиотерапии является актуальным вопросом, требующим детального изучения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с метастатическим поражением печени нейроэндокринных опухолей тонкой кишки путем селективной химиоэмболизации печеночной артерии в комбинации со стандартной противоопухолевой терапией.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность ХЭПА в комбинированном лечении (биотерапия аналогами соматостатина, хирургические вмешательства) пациентов с метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.
2. Провести сравнительный анализ эффективности купирования проявлений карциноидного синдрома (КС) у пациентов с НЭО тонкой кишки в основной (стандартная системная противоопухолевая терапия в комбинации с внутриартериальной химиоэмболизацией) и контрольной группах (стандартная системная противоопухолевая терапия).
3. Разработать шкалу эффективности купирования КС в лечении пациентов с метастатическим поражением печени НЭО.
4. Оценить возможность выполнения циторедуктивных и радикальных хирургических вмешательств после ХЭПА у пациентов с первично нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.
5. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в группах комбинированной терапии с ХЭПА и системной противоопухолевой терапии для пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.

Научная новизна исследования

Впервые определены возможности радикального хирургического вмешательства (удаление первичного и метастатических очагов), пациентам с первично нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки после циклов комбинированного лечения с использованием ХЭПА.

Изучены отдаленные результаты комбинированной и стандартной противоопухолевой терапии в лечении пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.

Продемонстрированы возможности комбинированной терапии с использованием ХЭПА и стандартной противоопухолевой терапии в контролировании проявлений КС у больных с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования состоит в доказанной эффективности и безопасности применения ХЭПА в комбинированном лечении нерезектабельных метастатических НЭО тонкой кишки, возможности воздействия на симптомы неконтролируемого КС.

Практическая значимость заключается в том, что на основании проведенного анализа результатов исследования доказана эффективность комбинированного лечения метастатического поражения печени НЭО тонкой кишки с неконтролируемым КС.

Методология и методы исследования

В исследовании проанализированы данные больных с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки T2-4N0-1M1 (hep), Grade 1-2. Проведен ретро-проспективный анализ двух сопоставимых по возрасту, полу,

диагнозу групп пациентов с метастатическим НЭО тонкой кишки: применение внутриартериальной химиоэмболизации (комбинация с системной противоопухолевой терапией) – 40 человек; системная противоопухолевая терапия (согласно клиническим рекомендациям по лечению НЭО) – 23 человека. Было изучено влияние ХЭПА на проявления КС. Оценка отдаленных результатов в группах.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение ХЭПА в комбинированном лечении больных с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки сопряжено с низким числом осложнений.
2. Комбинированное лечение метастатических НЭО тонкой кишки является эффективным методом контроля КС, улучшает результаты лечения, увеличивает общую выживаемость.
3. Химиоэмболизация печеночной артерии в комбинированном лечении нерезектабельных метастатических НЭО тонкой кишки увеличивает число возможных циторедуктивных и радикальных хирургических вмешательств.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационного исследования доложены на VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 27 июня – 03 июля 2022 г.); на V Международном форуме онкологии и радиотерапии «For Life» (г. Москва, 19-23 сентября 2022 г.); на Междисциплинарной международной конференции «Инновационные методы диагностики и лечения хирургических заболеваний» (г. Санкт-Петербург, 02 марта 2023 г.); на XXX Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов 13 стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (г. Душанбе, 4-6 октября 2023 г.); на научно-

практической конференции с международным участием «Избранные вопросы онкологии и гематологии: на пути к персонифицированному лечению» (г. Санкт-Петербург, 27 сентября 2024 г.); на Национальном хирургическом конгрессе (г. Санкт-Петербург, 2-4 октября 2024 г.); на IV Межрегиональной научно-практической конференции «Северное Приладожье – 2025. Актуальные вопросы онкологии и радиологии» (г. Санкт-Петербург, 20-21 марта 2025 г.); на 2607 заседании Хирургического общества Пирогова (г. Санкт-Петербург, 23 апреля 2025 г.); на XI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2025» (г. Санкт-Петербург, 2-5 июля 2025 г.).

Химиоэмболизация печеночной артерии для пациентов с нерезектабельным диффузным метастатическим поражением печени НЭО внедрена и применяется в клинической практике в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и ФГБВОУ высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в рамках неоадъювантной предоперационной химиотерапии и контроля проявлений КС. Рекомендации по комбинированному лечению метастатических НЭО используются в рамках обучения клинических ординаторов и аспирантов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликованы две работы в рецензируемых ВАК медицинских журналах. Получен патент №2848257 C1 Российская Федерация, МПК A61B 8/08, G01N 33/68, G01N 33/74 «Способ оценки эффективности купирования карциноидного синдрома после выполнения внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии»: заявление № 2025103548 от 18.02.2025 г., зарегистрирован 16.10.2025 г.

Личное участие автора

Автор непосредственно проводил отбор, участвовал в обследовании, лечении пациентов по теме исследования. Ассистировал, также самостоятельно выполнял этапы хирургических вмешательств, малоинвазивных манипуляций. Диссертант непосредственно участвовал в разработке дизайна научного исследования. Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы. Собран материал, проведена его обработка и обобщение результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 102 страницах. Состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Сопровождается 14 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 136 источников и включает 29 отечественных работ и 107 иностранных авторов. Поставленные задачи и сделанные выводы соответствует пункту 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов) паспорта научной специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и факторы риска развития нейроэндокринных опухолей

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний, возникающих из эндокринных клеток APUD-системы, чаще всего поражающих органы пищеварительного или дыхательного тракта, где такие клетки многочисленны (Xu Z. et al., 2021).

НЭО составляют около 0,5% всех впервые диагностированных злокачественных новообразований (Dasari A. et al., 2017). За последние несколько десятилетий отмечен рост заболеваемости с 6 до 7 случаев на 100 000 (Danieli M. et al., 2024). При этом по половому признаку преобладают женщины, распределение примерно 2,5:1 (Vinik A. et al., 2016).

По данным отечественной статистики частота впервые выявленных случаев составляет 5,19 на 100 000 населения (на 2019 год).

НЭО характеризуются способностью вырабатывать пептидные гормоны, в частности серотонин, вызывая большой спектр неспецифических симптомов, совокупность которых является карциноидным синдромом (КС). Заболеваемость НЭО неуклонно растет, данное обстоятельство связано с улучшением методов в визуализации, лабораторной и патоморфологической диагностики (Майстренко Н.А., 2017).

Наиболее частыми первичными локализациями являются опухоли желудочно-кишечного тракта (62-67%) и легкие (22-27%). На момент установления диагноза, отдаленные метастатические очаги регистрируются в 12-22% случаев (Suzuki K. et al., 2023).

При локализованном заболевании прогноз достаточно благоприятный, пятилетняя выживаемость колеблется в пределах от 78% до 93% (Borga C. et al.,

2021). При метастатическом НЭО пятилетняя выживаемость существенно ниже и составляет 19-38% (Borga C. et al., 2021).

Печень является наиболее частым местом метастазирования (82%) (Torbenson M. et al., 2023). Риск возникновения очагов в печени наиболее высок, если первичная локализация опухоли определяется в тонкой кишке или гепатопанкреатобилиарном тракте.

Пациенты с метастатическими НЭО без первично выявленного очага имеют худший прогноз выживаемости (11 месяцев) в сравнении с теми, у кого первичный очаг был известен (19 месяцев) (Dralle H. et al., 2019). При метастатическом поражении печени НЭО без первично выявленного очага в первую очередь следует искать опухоль в тонкой кишке.

1.2 Классификация и стадирование

В последнее время появился ряд классификационных систем, имеющих прогностическое значение для НЭО. К ним относят классификация ВОЗ, классификация ENETS и Международного союза по борьбе с раком/ Классификация Американского объединенного онкологического комитета/Всемирной организации здравоохранения (UICC/AJCC/ВОЗ).

Эти системы классификации предлагают стадирование по TNM, основанное на размере и расположении первичного очага, гистологической дифференцировки, распространения опухоли (в том числе наличие отдаленных метастазов и инвазии), а также гормональном статусе и оценке пролиферативной активности (Ki-67 или митотический индекс).

1.2.1 Классификация TNM

Классификация клинического стадирования определяется на основе отдельных элементов: опухоли (T), регионарных лимфатических узлов (N) и метастазов (M). Классификация TNM не является стандартной для всех опухолей и различается в зависимости от первичного очага НЭО (8-е издание руководства AJCC по стадированию рака, 2018 г.). Данные стадирования представлены в NCCN, практическом клиническом онкологическом руководстве, посвященном НЭО (Kulke M. et al., 2012).

При этом, стадирование некоторых локализаций не отличается от таковых для аденокарцином. Так НЭО легких и бронхов классифицируются так же, как и карциномы легких. Система TNM для классификации НЭО поджелудочной железы в 7-м издании Руководства по стадированию рака AJCC такая же, как и для экзокринной карциномы поджелудочной железы (Edge S. et al., 2010).

Клиническая классификация основана на данных инструментальных исследований, полученных с момента постановки диагноза до начала лечения. Патологическая классификация получается путем дополнения информации о клинической стадии оперативными данными и патоморфологической оценки образцов опухолевого материала. Цель патологической классификации – предоставить дополнительные объективные данные для прогноза и последующей терапии. Помимо информации о гистологической классификации и стадии, в диагнозе следует указывать статус края резекции (положительный или отрицательный), наличие сосудистой или периневральной инвазии, поскольку они также могут иметь прогностическое значение (Klimstra D. et al., 2010).

1.2.2 Степени дифференцировки нейроэндокринных опухолей

В 2000 году ВОЗ подготовила пересмотренную версию классификации НЭО, которая отказалась от термина «карциноид». Было выделено три гистологических категории независимо от первичной локализации опухоли. При этом данные группы подразделялись в соответствии с индексом пролиферации Ki67 (Kloppel G. et al., 2011) (таблица 1):

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, с наименьшим потенциалом злокачественности (G1, Ki 67<2%; <2 митозов/мм^2);
- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (G2, Ki 67 3-20%%; 2-20 митозов/мм^2) с промежуточным потенциалом злокачественности;
- низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (НЭК) высокой степени злокачественности (G3, Ki 67>20%%; >20 митозов/мм^2).

Таблица 1 – Степени дифференцировки НЭО в зависимости от индекса пролиферативной активности

Терминология	**Дифференцировка**	**Степень злокачественности (Grade)**	**Митозы /2 мм^2**	**Индекс Ki-67%**
НЭО (NET) G1	Высокодифферен-цированные	Низкая	<2	<3
НЭО (NET) G2		Промежуточная	2-20	3-20
НЭО (NET) G3		Высокая	>20	>20
НЭР (NEC) мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифферен-цированные	Высокая	>20	>20
НЭР (NEC) крупноклеточный тип (LCNEC)			>20	>20

В издании ВОЗ 2019 года была введена диагностическая категория НЭО, Grade 3 (G3), которые относятся к морфологически хорошо дифференцированным опухолям с числом митозов >20 на 2 мм^2 и/или индексом пролиферации Ki-67 >20%. То же количество митозов и критерии Ki-67 применимы и к НЭК; однако НЭК по определению плохо дифференцированы, что часто сопряжено с обширным некрозом опухоли и индексом пролиферации Ki-67 >55% (Горбунова В.А. и соавт., 2019; Fang J. et al., 2022). В свою очередь НЭК подразделяются на крупноклеточный и мелкоклеточный типы. НЭК морфологически может выглядеть как любая низкодифференцированная карцинома, но с нейроэндокринной дифференцировкой, подтвержденной иммуногистохимией. Иммуногистохимическое окрашивание на TP53 и RB1 может быть полезно в сложных случаях, когда неясно, как классифицировать опухоль, TP53 и RB1 часто мутируют при НЭК (Prisciandaro M. et al., 2022).

Таким образом, НЭО в настоящее время можно подразделить на две полностью различные категории с четко выраженными клиническими, патологическими характеристиками, которые так же определяются различными молекулярными путями, обусловленными степенью дифференцировки (Rindi G. et al., 2018).

Степень дифференцировки имеет важное прогностическое значение в принятии решений о лечении. Поэтому важно, в рамках предварительного обследования выполнять биопсию опухоли всем пациентам с НЭО, особенно в случаях распространенного заболевания, что позволит правильно классифицировать опухоль.

1.3 Карциноидный синдром

Карциноидный синдром (КС) наиболее частый из эктопических гормональных синдромов НЭО, впервые описан в 1954 г (Thorson A. et al., 1954). КС возникает в результате гиперсекреции аминов и пептидов, выделяемых опухолью. В 87-100% инактивация биоактивных пептидов/аминов в портальном кровотоке не происходит за счет диффузного метастатического поражения печени (Jin C. et al., 2021). Однако важно помнить, что в среднем в 5-13% случаев КС может развиваться у пациентов без вторичных изменений печени (Subash N. et al., 2022). КС обычно определяется у пациентов с метастатическим поражением печени с первичной локализацией в тонкой кишке, однако это не исключает его возникновение при НЭО других локализаций, в частности панкреатических НЭО, секретирующих серотонин (Андросова А. В. и соавт., 2024; Ito T. et al., 2012).

Энтерохромаффинные клетки кишечника, входящие в состав APUD-системы, синтезируют серотонин из триптофана. Гиперсекреция серотонина (98-100% случаев) и его предшественников (5-гидрокситриптофана, простагландинов, тахикининов) приводит к возникновению КС (Fanciulli G. et al., 2020).

Классически КС характеризуется рядом неспецифических симптомов: диареей (78%), гиперемией кожи (78%), хрипами/астмоподобными симптомами (12%), пеллагроподобным поражением кожи с гиперкератозом и пигментацией (1%) (Bardasi C. et al., 2022).

Сердечные проявления встречаются в среднем в 40% случаев (Delhomme C. et al., 2023). По данным последних исследований частота сердечно сосудистых осложнений снизилась на 20%, что связано с широким применением аналогов соматостатина (Ram P. et al., 2019). Наиболее частыми сердечно-сосудистыми проявлениями являются: трикуспидальная регургитация (90-100%), трикуспидальный стеноз (40-59%), легочная регургитация (50-81%), легочный стеноз (25-59%), митральная регургитация (40-43%). В 75% случаев КС приводит

к фиброзу мезентериальных сосудов, особенно у пациентов с НЭО тонкой кишки (Koffas A. et al., 2021).

С учетом многообразия проявлений КС, он является масками многих заболеваний. В виду низкой онкологической настороженности, больные длительное время могут получать неспецифическое симптоматическое лечение.

Пациенты с гормонально активными опухолями, распространенным метастатическим поражением печени находятся под угрозой развития неконтролируемого КС. Это состояние необходимо купировать, так как при неадекватном лечении данное обстоятельство может привести к необратимым осложнениям и смерти (Орлова Р.В. и соавт., 2024). После снижения активности проявлений гиперэкспрессии гормонов, терапия должна быть направлена на метастатические очаги (Прядко А.С. и соавт., 2013).

1.4 Диагностика

1.4.1 Лабораторная диагностика

На сегодняшний день циркулирующие в крови маркеры НЭО повсеместно используются для оценки заболевания: определения прогноза, ответа на лечение или регистрации биохимического рецидива (Лысанюк М.В. и соавт., 2021; Bellizzi A. et al., 2020).

К сожалению, не существует идеального маркера, отвечающего всем требованиям: чувствительность, специфичность для скрининга.

Общие нейроэндокринные маркеры

На сегодняшний день в качестве опухолевых маркеров НЭО используют связанные с секреторными гранулами или везикулами, которые определяются в цитозоле опухолевых клеток (Маркович А.А. и соавт., 2020).

Маркеры, связанные с секреторными гранулами

Хромогранин А и В и, в меньшей степени, хромогранин С являются универсальными сывороточными маркерами НЭО. По данным метаанализа международной статистики хромогранин А обладает высокой чувствительностью (73%) и специфичностью (95%) для диагностики НЭО (Faias S. et al., 2021).

При этом чувствительность хромогранина А варьируется в зависимости от первичной локализации опухоли, с более высокой для гастрином (100%) и НЭО желудка (95%), при этом с меньшей чувствительностью для поджелудочной железы (70%) (Yu F. et al., 2021). Хромогранин А имеет большую клиническую значимость при дифференцировке G1 и G2. Повышенный уровень хромогранина А является прогностическим фактором низкой выживаемости при НЭО тонкой кишки и панкреатических НЭО. При этом следует помнить, что показатель хромогранина А может быть ошибочно повышен из-за факторов, не связанных с НЭО, такими как использование ингибиторов протонной помпы и почечной недостаточностью (Lawrence B. et al., 2011).

Серотонин и 5-гидроксииндолуксусная кислота

Серотонин (5-гидрокситриптамин) является одним из основных продуктов секреции карциноидов тонкой кишки. Измерение метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в моче является наиболее часто используемым параметром диагностики и наблюдения НЭО тонкой кишки. Чувствительность при оценке 5-HIAA у пациентов с метастатическим НЭО составляет 85-88% со специфичностью 100%, при использовании в исследовании верхнего порогового значения маркера (Любимова Н.В. и соавт., 2019; Gut P. et al., 2019; Gao C. et al., 2023).

Соматостатин. Определение соматостатиновых рецепторов (SSTR)

Соматостатин – природный ингибирующий полипептид. Соматостатин имеет широкий спектр биологических действий, которые включают регуляцию секреции, а также ингибирование высвобождения гормона роста, тиреотропного

гормона (ТТГ), гормонов желудочно-кишечного тракта, ферментов поджелудочной железы и нейропептидов (Schettini G. et al., 1991).

Соматостатин также ингибирует пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток. Аналоги, структурно схожие с соматостатином, такие как как октреотид и ланреотид, используются в клинической практике первоначально для лечения акромегалии и гастроэнтеропанкреатических опухолей (Hu Y. et al., 2021; Remba-Shapiro I. et al., 2024).

1.4.2 Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости

Трансабдоминальное УЗИ является методом выбора при первичном обращении пациентов с разного рода желудочно-кишечными симптомами. По данным обзора литературы, его чувствительность составляет от 85% до 90% в обнаружении метастатических очагов в печени НЭО, которые классически проявляются как гипоэхогенные узлы, иногда с гиперэхогенным окружающим ореолом (Walczyk J. et al., 2019). Зачастую, регистрируемые зоны некроза крупных образований могут свидетельствовать о высокой степени пролиферативной активности (Grade ≥ 2).

На сегодняшний день во врачебной практике используются ультразвуковые методы с повышенной эффективностью в диагностике НЭО, такие как интраоперационное УЗИ и эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). ЭУС является инвазивным методом исследования, и используется в основном для диагностики НЭО поджелудочной железы и желудка. Данная манипуляция может сочетаться с тонкоигольной биопсией, ее чувствительность варьируется от 82% до 93%, а специфичность находится в диапазоне от 92% до 95%. Метод наиболее востребован в случаях размеров опухолей менее 2 см, которые плохо визуализируются по данным КТ и МРТ (Braden B. et al., 2017).

Интраоперационное УЗИ широко используется для оценки распространения очагового поражения печени, визуализации образований поджелудочной железы с чувствительностью 90% (Gonzalez R. et al., 2020).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

Традиционно мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ) используются для первоначальной установки диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса, поскольку они обеспечивают первичную анатомическую детализацию и имеют высокую диагностическую точность (Galgano S. et al., 2020).

Пациентам с НЭО проводят многофазную МСКТ по протоколу (нативная визуализация, артериальная и портальная фаза) для оценки метастатического поражения печени из-за различий в васкуляризации очагов. Так, например, хорошо васкуляризованные опухоли демонстрируют гиперусиление в позднюю артериальную фазу, напротив, плохо васкуляризированные опухоли представляют собой высокую степень гипоусиления, выраженную в портальной фазе. Компьютерную томографию органов грудной клетки и малого таза выполняют одновременно, с целью оценки распространения опухолевого процесса и исключения отдаленных метастазов (Лаптева М.Г. и соавт., 2023).

Как правило, в артериальную фазу, первичные очаги НЭО регистрируются как гиперусиление, однако опухоли тонкой кишки, напротив демонстрируют гипоусиление. В крупных опухолях может определяться зона центрального некроза и/или его кальцификация, что позволяет их распознать на неконтрастных изображениях (Armstrong E. et al., 2020). Однако, иногда вторичные очаги печени НЭО имеют нестандартный вид с переменным усилением артериальной фазы и отсроченной фазой вымывания. Данная характеристика может свидетельствовать о высокой степени злокачественности НЭО.

Компьютерная томография так же используется для оценки опухолевой нагрузки печени в процентах от общего объема паренхимы, что дает

прогностическую информацию, влияющую на определение возможности выполнения хирургического вмешательства.

Средняя чувствительность МСКТ для определения первичной опухоли НЭО составляет 73%, для печеночных – 80%, для внепеченочных метастатических очагов – 75% (Dromain C. et al., 2022).

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Магнитно-резонансная томография более чувствительна при обнаружении вторичных очагов печени нейроэндокринной природы (95,2%) в сравнении с МСКТ (78,5%) и сцинтиграфией с рецепторами соматостатина (49,3%) (Baghdadi A. et al., 2021). Большинство метастазов НЭО гиперваскулярны и демонстрируют вымывание контрастного вещества в отсроченной постконтрастной фазе. Подобно, как и при МСКТ, метастатические очаги НЭО в печени могут представлять различное усиление в артериальной и венозной фазах. Иногда вторичные очаги НЭО более высокой степени злокачественности в артериальной фазе проявляются гиповаскулярно и демонстрируют увеличение отсроченного усиления, как описано при МСКТ (Каспшик С.М. и соавт., 2024; Nguyen N. et al., 2020).

Однако диагностическая точность анатомической визуализации ограничена размерами опухоли. В виду большого шага между срезами томограмм данным методом можно пропустить небольшие, субсантиметровые, первичные или метастатические очаги.

Доказано, что комбинация DWI визуализации и гепатобилиарной фазы (HBP) с использованием гепатотропных контрастных препаратов дает более высокую чувствительность (86%) и специфичность (94%) при обнаружении нейроэндокринных метастазов в печени по сравнению с комбинацией DWI, T2-взвешенной и динамической постконтрастной визуализацией (Hayoz R. et al., 2020). Следует иметь в виду, что очаги, расположенные близ сосудов и имитирующие внутрипеченочную сосудистую систему, могут быть пропущены на HBP, а DWI является более точным для идентификации этих поражений (Sobeh T. et al., 2023).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ КТ), чувствительность соматостатиновых рецепторов

За последнее время произошел значительный прогресс в усовершенствовании диагностических методов исследования. В частности, решающее значение имеет улучшение молекулярной визуализации НЭО, оценивающей статус рецепторов соматостатина.

Соматостатиновые рецепторы (SSTR) дифференциально экспрессируются в НЭО. В частности, гастроэнтеропанкреатические опухоли экспрессируют подтип SSTR2 (Fonti R. et al., 2022). Методы функциональной визуализации позволяют оценить экспрессию SSTR2, которая предоставляет дополнительную информацию о стадии и прогнозе заболевания (Носов Н.А. и соавт., 2022).

Важно отметить, что для пациентов с НЭО, чувствительными к SSTR2, следует использовать сцинтиграфию с ^{111}индия-октреотидом (OctreoScan) и ПЭТ-КТ всего тела с ^{68}Ga-DOTATATE. Эти исследования являются полезными методами оценки заболевания у группы больных с хорошо дифференцированными гастроэнтеропанкреатическими НЭО (Pollard J. et al., 2020). Однако ПЭТ-КТ всего тела с ^{68}Ga-DOTATATE имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем сцинтиграфия с ^{111}In-пентетреотидом. В проспективном исследовании Deppen et al. сравнивали визуализацию с помощью ^{68}Ga-DOTATATE и ^{111}In-пентетреотидом у пациентов с НЭО. Чувствительность визуализации с помощью 68Ga-DOTATATE (96% [95% ДИ, 86-100%]) была выше, чем чувствительность визуализации с помощью ^{111}In-пентетреотидом (72% [95% ДИ, 58-84%]) (Deppen S. et al., 2016).

Низкодифференцированные НЭО экспрессируют SSTR в наименьшей степени. Однако эти опухоли проявляют метаболическую активность к аналогу глюкозы, поэтому в этом случае эффективнее использование ПЭТ КТ всего тела с 18 фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (Ninatti G. et al., 2020).

Вместе с высококачественной многофазной традиционной визуализацией (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) ПЭТ КТ позволяет определить стадию, произвести рестадирование, выявить первичную

опухоль, улучшить хирургическое планирование и оценить ответ на проводимое лечение.

1.5 Лечение

1.5.1 Хирургическое лечение распространенных нейроэндокринных опухолей

Единственным радикальным методом лечения НЭО остается хирургическое вмешательство. Его выполнение рекомендовано в случаях возможности резецировать не менее 90% от опухолевого объема (Ястребова Е.В. и соавт., 2018; Стилиди И.С. и соавт., 2019; Lamarca A. et al., 2024).

Однако, лишь 10-15% пациентов с метастатическим поражением печени подходят для выполнения радикального хирургического вмешательства. В таком случае возникает необходимость в использовании других специфических методов лечения вторичного поражения печени (Jeune F. et al., 2020). Удаление первичного очага у пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени не применяется рутинно и рекомендовано лишь в случаях неконтролируемого КС с целью снижения гормональной активности опухоли (Егоров А.В. и соавт., 2020; Диникин М.С. и соавт., 2024; Bettini R. et al., 2009). Хирургическое вмешательство также играет важную роль при опухолевом поражении с вовлечением сосудов. По данным зарубежных источников, у 17% из 273 пациентов (46 пациентов) с НЭО по результатам предоперационных визуализирующих исследований было зарегистрировано поражение крупных сосудов (воротная вена, верхняя брыжеечная вена или артерия, нижняя полая вена, селезеночная вена (Norton J. et al., 2011). Такие пациенты первоначально считались неоперабельными. При выполнении хирургического вмешательства 91% пациентов с НЭО удалось выполнить операцию без сосудистой пластики и только 19% она потребовалась (Norton J. et al., 2011). Авторы данного исследования пришли к выводу, что

пациенты с имеющейся сосудистой инвазией должны подвергаться хирургическому вмешательству.

В виду малого процента резектабельных опухолей у пациентов с метастатическими НЭО, возникает потребность в создании новых подходов в лечении. Так, по данным мировой литературы, нет опубликованных работ, посвященных комбинированному лечению метастатических НЭО, включающих локорегионарные методы, в частности ХЭПА, направленному на повышение резектабельности очагов.

Трансплантация печени при распространенных метастатических НЭО

На сегодняшний день трансплантация печени в лечении пациентов с метастатическими НЭО используется в ограниченных случаях, так как вопрос ее использования до сих пор остается спорным (Spolverato G. et al., 2019). В обзоре 2008 года из 85 пациентов с метастатическими НЭО, перенесших трансплантацию, пятилетняя выживаемость составила 47%, безрецидивная выживаемость – 20%, а послеоперационная внутригоспитальная летальность – 14% (Murthy R. et al., 2008).

Из-за низкого процента пятилетней выживаемости после выполненного вмешательства в рекомендациях ENETS 2012 для НЭО было обозначено, что трансплантация печени может рассматриваться только как оказание паллиативной помощи, как исключение (Pavel M. et al., 2012). В эту группу вошли: пациенты с гормональными нарушениями, резистентными к другим методам лечения; с диффузным метастатическим поражением печени, рефрактерным к иным методам. При этом, важные критерии отбора включают: Ki-67<10% (G1-2), отсутствие внепеченочных метастатических очагов, возраст до 50 лет.

Локорегионарные методы лечения

Методы непосредственного воздействия на метастатические очаги печени включают: радиочастотную и микроволновую абляцию (РЧА и МВА), криотерапию, внутриартериальную радио- и химиоэмболизацию (Farley H. et al., 2016). Как и в случае с циторедуктивными хирургическими вмешательствами, рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных

локорегионарных методов воздействия, не проводилось. Выбор манипуляции в значительной степени зависит от опыта того или иного учреждения.

Локорегионарные методы рассматриваются в первую очередь для пациентов с функциональными НЭО, гиперсекреция гормонов которых не контролируется другими воздействиями.

Радиочастотная и другие местные абляционные методы воздействия

Местноабляционная терапия (РЧА, криотерапия, этанолотерапия) метастатических очагов печени осуществляется с помощью радиологических методов, непосредственно во время оперативного вмешательства (лапароскопического или открытого) (Pickens R. et al., 2021). Из них наиболее часто применяется РЧА. При этом все чаще используется отдельно, либо в сочетании с другими методами воздействия, особенно хирургическими (Малихова О.А. и соавт., 2023).

К критериям отбора, ограничивающим эффективность или являющимся относительными противопоказаниями, относят: наличие крупных метастатических опухолевых очагов (3,5-5 см), их большое количество (n=5-15), близость к крупным сосудам (Pavel M. et al., 2012). В одном из крупных отчетов с участием 127 пациентов с метастатическими НЭО, РЧА имела самый низкий уровень осложнений, снижение проявлений симптомов гормональной активности было достигнуто у 91% пациентов (Karabulut K. et al., 2011). Однако, в рекомендациях NANETS 2010 и ENETS 2012 года (Kulke M. et al., 2011; Pavel M. et al., 2012) указано, что эффективность РЧА не доказана контролируемыми исследованиями и данный метод может быть использован как паллиативное вмешательство (облегчение симптомов функциональных НЭО).

С целью повышения эффективности лечения целесообразно рассмотреть возможность применения двух локорегионарных методов: РЧА и ХЭПА. Известно, что в отечественной и мировой литературе использование комбинированного лечения, сочетающего в себе данные манипуляции, ранее не освещалось.

Радиоэмболизация или селективная внутриартериальная лучевая терапия (SIRT)

Радиоэмболизация (SIRT) микросферами 90-иттрия (90Y) является относительно новым методом. SIRT продемонстрировала эффективность в лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и нерезектабельным поражением печени колоректального рака (Deleporte A. et al., 2010).

В 16 различных проведенных исследований зарегистрировано более 500 пациентов, прошедших лечение с помощью микросфер 90Y (Kennedy A. et al., 2012). В мировой практике используются два типа микросфер 90Y в лечении нерезектабельного метастатического поражения печени: микросферы 90Y из смолы (SIRspheres, Sirtex Medical, Inc., Норт-Райд, Новый Южный Уэльс, Австралия), диаметром от 20 до 60 мкм; стеклянные микросферы (TheraSpheres, Оттава, Канада; БЕБИГ, Москва, Российская Федерация), диаметром от 20 до 30 мкм (Ramdhani K. et al., 2022). 90Y – бета-излучатель, с периодом полураспада в 64 часа и средней энергией 0,94 МэВ, что обеспечивает проникновение в ткани на 2,5 мм (максимальный тканевый диапазон 1,1 см). Следовательно, излучение, попадающее в печень, полностью ей поглощается.

Частота положительных ответов (полный и частичный) при использовании данного метода составляет около 55%, стабилизация заболевания достигнута у 32% пациентов (Ramdhani K. et al., 2022). Противопоказания к использованию SIRT включают недостаточный функциональный потенциал печени, наличие печено-легочных шунтов; вариантная анатомия печени, не исключающая воздействия на артерии желудка и тонкой кишки; наличие повреждений воротной вены (Lee E. et al., 2012).

Внутриартериальная эмболизация и химиоэмболизация печеночной артерии в лечении метастатических нейроэндокринных опухолей

Метод внутриартериальной эмболизации печеночной артерии (ЭПА) заключается во внутрисосудистой доставке препаратов через селективное позиционирование катетера под рентгеноскопическим контролем. ЭПА и ХЭПА

являются актуальными методами лечения пациентов с нерезектабельными метастатическими НЭО, особенно в случаях постоянно прогрессирующих или симптомных опухолей, при поражении печени >30% (Vogl T. et al., 2024).

Хотя методы интервенционной радиологии в настоящее время используются достаточно часто в лечении НЭО, практика их применения неоднородна. На сегодняшний день нет достаточного количества рандомизированных исследований, сравнивающих ХЭПА с методами системной терапии (химиотерапией, пептидно-радионуклидной лучевой терапией, биотерапией или таргетной терапией).

Использование ЭПА обосновано тем, что большинство метастатических НЭО печени гиперваскулярны и, в основном, кровоснабжаются непосредственно из печеночной артерии (Долгушин Б.И. и соавт., 2022). Целью ЭПА является создание ишемии опухоли, приводящей к ее некрозу, и, тем самым, снижению выработки гормонов (Egger M. et al., 2020).

Процедура ХЭПА заключается во внутриартериальном введении химиотерапевтического агента непосредственно перед эмболизацией. Метод основан на принципах, согласно которым ишемия может повысить химиочувствительность опухоли, при этом ХЭПА позволяет достичь более высокой внутриопухолевой концентрации химиотерапевтического агента, чем при его системном применении (Ruff S. et al., 2024). Химиопрепарат обычно вводят в виде эмульсии в сочетании с маслом (липиодол) или в лекарственно насыщенных сферах. Оба метода позволяют достичь максимальной внутриопухолевой концентрации химиопрепаратов.

Цитотоксические агенты, вводимые во время процедуры ХЭПА, такие же, как и те, которые назначаются в качестве системной противоопухолевой терапии. Доксорубицин и митомицин С являются двумя наиболее часто используемыми препаратами. При внутривенном введении данные химиотерапевтические агенты продемонстрировали ограниченную эффективность, при этом, при трансартериальном введении с последующей артериальной эмболизацией

концентрация препарата в опухоли увеличивалась в 20-100 раз (Barat M. et al., 2020).

На сегодняшний день нет четкого понимания в частоте использования ХЭПА, ее применение основано чаще всего на опыте того или иного учреждения, занимающегося лечением метастатических НЭО. По данным различных зарубежных источников лечение обычно состоит из 1-3 циклов ЭПА или ХЭПА, до достижения объективного ответа (Egger M. et al., 2020).

Методика ЭПА и ХЭПА непосредственно подвергает ишемии не только опухолевую ткань, существует вероятность заброса эмболизата с химиотерапевтическими препаратами в непораженную часть печени. Наиболее частым осложнением является постэмболизационный синдром, который встречается у 90% пациентов (Barat M. et al., 2020). Он включает в себя лихорадку, тошноту, боли в животе, лабораторно лейкоцитоз и повышение печеночных ферментов. Некроз печени в пределах здоровой паренхимы, является редким, но более тяжелым осложнением, которое возникает в 6,1% (Barat M. et al., 2020). Кроме того, острый некроз может вызвать синдром лизиса опухоли, особенно при поражении печени опухолевой тканью более 75% (Desmaison C. et al., 2023). К прогностическим факторам, ассоциируемым с некрозом здоровой паренхимы печени, относят билиарную гипертензию и тромбоз воротной вены. К другим тяжелым осложнениям относят печеночную недостаточность и карциноидные кризы у пациентов с функционирующими НЭО.

С целью снижения частоты и степени тяжести осложнений, особенно при высокой опухолевой нагрузке на печень (>50%), выдвинуто предложение разделять объем пораженной печени на 2-3 части, на которые оказывается последовательное воздействие с разницей между процедурами в 4-8 недель (Kumari D. et al., 2024). При этом, частота осложнений после повторной ХЭПА обычно ниже.

По данным исследований, посвященных ХЭПА, в 60-85% была достигнута частичная или полная регрессия симптомов гормональной активности, медиана времени до снижения активности опухоли составила от 9 до 24 месяцев (Ruff S. et al., 2024). Ответ на лечение был достигнут в 45-75% случаев, время до

прогрессирования составило около 12-18 месяцев (Dhir M. et al., 2017). Пятилетняя выживаемость после начала ХЭПА достигла 40-83%, при этом медиана общей выживаемости составила от 35 до 60 месяцев (Chen J. et al., 2017). Тем не менее, описанные результаты были разнородными, критерии визуализации для оценки ответа опухоли так же были разными.

С учетом отсутствия клинических рекомендаций в применении методов интервенционной радиологии (количество циклов и интервал между ними), необходимо провести анализ и обобщить полученные данные с целью выработки алгоритма лечения распространенных нерезектабельных метастатических НЭО тонкой кишки. При этом, остается неосвещенным ряд важных аспектов. В применении комбинации стандартной системной противоопухолевой терапии и ХЭПА не изучены: частота осложнений; влияние на активность карциноидного синдрома; достижение резектабельности очагов печени у пациентов с метастатическими НЭО тонкой кишки.

Таким образом анализ современных источников подтверждает необходимость изучения ХЭПА в комбинированном лечении пациентов с распространенным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.

1.5.2 Медикаментозная терапия

Биотерапия распространенных метастатических НЭО.
Аналоги соматостатина

На сегодняшний день аналоги соматостатина рассматриваются не только как препараты с противоопухолевым эффектом, но и как средство контроля избытка гормонов у пациентов с функциональными НЭО (Doello K. et al., 2024). Основанием для применения аналогов соматостатина у пациентов с НЭО, является гиперэкспрессия одного из пяти подтипов рецепторов соматостатина (SSTR1-5). По данным современных авторов доказано, что аналоги соматостатина подавляют

рост опухоли при локализованном процессе (70-100% случаев) (Melhorn P. et al., 2024). При этом, зарегистрировано несколько проспективных, рандомизированных исследований по оценке эффекта октреотида ЛАР и ланреотида в качестве препарата контроля роста опухоли при метастатическом распространенном поражении печени НЭО тонкой кишки (Алексеева Т.Р. и соавт., 2021).

В исследовании PROMID (Rinke A. et al., 2009), на фоне приема октреотида ЛАР значительно увеличилось время до прогрессирования (14,3 против 6 месяцев, $p<0,05$), в результате чего, стабилизация заболевания в течение 6 месяцев была достигнута в 67% случаев в сравнении 37% группы контроля ($p=0,0079$). При этом, пациенты с функциональными и нефункциональными метастатическими опухолями тонкой кишки ответили на лечение одинаково. Детальный анализ показал, что ответ опухоли был значительным только в группе пациентов с низкой опухолевой нагрузкой в печени (<10%) и с удаленным первичным очагом (Rinke A. et al., 2009). В иных исследованиях, посвященных оценке эффективности аналогов соматостатина, уменьшение опухолевого объема зарегистрировано лишь в 10%; при этом стабилизация заболевания определялась у 40-80% пациентов (Marasco M. et al., 2024).

Некоторые исследования сообщают о стабилизации опухолевого роста в случае медленно растущих НЭО с низкой скоростью пролиферации. Стабилизация роста и, как следствие, время до прогрессирования, может достигать более 2 лет (Ito T. et al., 2021). Из этого следует предположение об использовании других методов лечения в первой линии у пациентов с быстро растущими НЭО с высоким индексом пролиферации (Андросова А.В. и соавт., 2022).

При длительном лечении аналогами соматостатина побочные эффекты возникают у 50% пациентов, однако в большинстве своем они выражены слабо и это редко приводит к прекращению терапии (Sharp A. et al., 2020). Самыми частыми побочными эффектами являются желудочно-кишечные симптомы (15-20%) (Marasco M. et al., 2024). Потенциально более важными и долгосрочными побочными эффектами являются развитие: толерантности к глюкозе, сахарного диабета; стеатореи, желчнокаменной болезни.

В рекомендациях ENETS сообщается, что аналоги соматостатина могут быть использованы у пациентов с медленно пролиферирующими метастатическими НЭО G1 (Pavel M. et al., 2012). В NCCN аналоги соматостатина включены в качестве первой линии лечения для пациентов с локорегионарными, неоперабельными и/или метастатическими НЭО (Shah M. et al., 2021).

При этом, немаловажной остается проблема первичной резистентности пациентов с неконтролируемым КС к терапии аналогами соматостатина. Существующие данные неоднозначны и противоречивы.

Таргетная медикаментозная терапия распространенных метастатических НЭО

Ингибиторы mTOR (эверолимус)

mTOR представляет собой серин-треониновую киназу, играющую важную роль в регуляции пролиферации, роста и апоптоза как в нормальных клетках, так и в неопластических тканях (Lamberti G. et al., 2018).

Эверолимус является ингибитором mTOR, который оказывает воздействие на рост опухоли, что было подтверждено в крупном плацебо-контролируемом исследовании RADIANT-3 (Yao J. et al., 2011). Согласно его результатам было отмечено увеличение продолжительности времени до прогрессирования (11 против 4,6 месяцев группы плацебо, $p<0,0001$) (Yao J. et al., 2011). При этом общая выживаемость не различалась между группами пациентов. По данным литературы, эверолимус вызывает двукратное увеличение числа нежелательных явлений. К наиболее распространенным относят: гематотоксичность, гипергликемию, диарею, стоматит (в пределах от 3 до 7%) (Yao J. et al., 2011). Побочные эффекты, как правило, поддаются лечению снижением дозы или прекращением приема препарата.

Эверолимус одобрен для лечения пациентов с нерезектабельными хорошо дифференцированными НЭО. Однако нет единого мнения относительно применения эверолимуса при лечении пациентов с запущенными нерезектабельными метастатическими НЭО.

Ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб)

Тирозинкиназные рецепторы представляют собой семейство, состоящее из более чем 20 разных видов, в частности рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), IGFR; рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактора роста гепатоцитов (c-MET), фактора роста стволовых клеток (c-KIT), и ряда других. Они, активируясь, приводят к фосфорилированию многочисленных остатков рецепторов тирозинкиназы, которые в свою очередь активируют места стыковки для внутриклеточных молекул, обеспечивая тем самым ряд каскадных реакций, связанных с ростом, ангиогенезом, апоптозом и клеточной дифференцировкой (Маркович А.А. и соавт., 2019; Taboada R. et al., 2024).

В рекомендациях ENETS сунитиниб, подобно эверолимусу, является терапевтическим агентом для пациентов с нерезектабельными или прогрессирующими после системной противоопухолевой терапии НЭО. В отдельных случаях, при лечении локорегионарных НЭО, комбинация эверолимуса и сунитиниба может рассматриваться как терапия первой линии (Pavel M. et al., 2012). NCCN же утверждает об эффективности использования эверолимуса/сунитиниба в качестве препаратов первой линии в лечении больных с нерезектабельными метастатическими высокодифференцированными НЭО (Shah M. et al., 2021).

Пептидно-рецепторная радионуклидная терапия (PRRT) с радиоактивно меченными аналогами соматостатина

Радионуклидная терапия пептидных рецепторов (PRRT) радиоактивно меченными аналогами соматостатина основана на эктопической гиперэкспрессии рецепторов соматостатина, позволяющих создать таргетное цитотоксическое радиоактивно меченное соединение с опухолью в 60-100% (Basu S. et al., 2020). Чаще всего сегодня используют следующие радиометки: аналоги, меченные с ^{90}Иттрием(^{90}Y), которые имеют сильное излучение b-частиц, максимальная энергия 2,27 МэВ, максимальное проникновение в ткани 12 мм, период полураспада 2,7 суток; аналоги соматостатина, меченные ^{177}Лютецием (^{177}Lu), которые излучают b-

частицы и гамма-лучи, максимальная энергия 0,5 МэВ, максимальное проникновение в ткани 2 мм, период полураспада 6,7 суток (Ramage J. et al., 2018).

Аналоги соматостатина присоединяются к хелаторам, позволяющим связывать радиоизотоп. Наиболее частыми хелаторами являются DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота) и DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) в наиболее используемых комбинация пептид-хелатор [$DOTA^0$, Tyr^3]октреотат(DOTATATE) или [$DOTA^0$, Tyr^3]октреотид(DOTATOC). Использование ^{90}Y-[$DOTA^0$,Tyr^3]октреотида, ^{90}Y-[DOTA0,Tyr3]октреотата или ^{90}Y-[$DOTA^0$]ланреотида в лечении 440 пациентов с различными НЭО, позволило достичь следующих результатов: полный ответ у 6% пациентов, частичная регрессия опухоли в 7-37% случаев, стабилизация 42-86% (Basu S. et al., 2020). Результаты использования ^{177}Lu[$DOTA^0$,Tyr3]октреотата среди 510 больных с различными злокачественными НЭО показали: полный ответ в 2%, частичная регрессия опухоли у 28% пациентов, стабилизация опухоли в 35% (Kobayashi N. et al., 2021). Средняя продолжительность безрецидивного периода составила 46 месяцев, а медиана выживаемости 48 месяцев (Kobayashi N. et al., 2021).

При лечении PRRT к побочным явлениям обычно относят: боль, рвоту, тошноту (30%) легко поддающимся симптоматическому лечению (Basu S. et al., 2020). Более серьезные побочные эффекты включают гематологическую токсичность (15% транзиторная; у 0,8% развиваются миелодиспластические нарушения), гепатотоксичность (0,6%) и нефротоксичность (Ramage J. et al., 2018).

Несмотря на представленные данные, сравнивающие результаты PRRT с результатами других противоопухолевых методов лечения (Alsadik S. et al., 2019), ни одно проспективное контролируемое исследование не подтверждает эти выводы. В NANETS (Kulke M. et al., 2010), ENETS (Pavel M. et al., 2012), рекомендациях Nordic 2010 (Janson E. et al., 2010) PRRT внесена в список экспериментальных или исследуемых методов лечения.

Химиотерапия распространенных метастатических НЭО

Системная химиотерапия в лечении пациентов с прогрессирующим метастатическим поражением печени НЭО играет важную роль (Migut A. et al., 2020). Рекомендуемые схемы химиотерапии различаются для пациентов с различной опухолевой дифференцировкой. Почти во всех исследованиях системная химиотерапия рекомендована для пациентов с нерезектабельным диффузным метастатическим поражением печени (Орел Н.Ф. и соавт., 2021; Muttillo E. et al., 2022). Из-за частых побочных эффектов химиотерапевтическое лечение назначается в исключительных случаях, если био- или таргетная терапия не дают результатов (регистрируется прогрессирование, опухоль является симптомной, имеются отдаленные внепеченочные метастазы) (Pavel M. et al., 2012).

Химиотерапия для пациентов с высокодифференцированными метастатическими НЭО G1–G2 обычно включает комбинации стрептозотоцина и 5-фторурацила с доксорубицином или без него. По данным исследований объективный ответ на лечение регистрируется в 20-45% (Scoville S. et al., 2020). Плохой ответ наблюдается у пациентов с обширным метастатическим поражением печени (более 75% опухолевой ткани) (Kessler J. et al., 2021). Темозоломид в сочетании с капецитабином показал многообещающие результаты в лечении распространенных НЭО. Данная комбинация используется в качестве первой линии лечения метастатических высокодифференцированных НЭО. По данным ретроспективных исследований, частичный ответ зарегистрирован в 70% случаев, медиана выживаемости составила 18 месяцев (Squires M. et al., 2020).

Таким образом, на сегодняшний день остаются неизученными вопросы о комбинировании ХЭПА со стандартной противоопухолевой терапией; о частоте осложнений и побочных эффектов, связанных с ХЭПА; роли комбинированного лечения в контроле КС; возможности применения радикальных хирургических вмешательств пациентам с первично нерезектабельными метастатическими очагами в печени НЭО тонкой кишки.

Глава 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

За период 2012-2024 гг. в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 171 пациента с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО гастроинтестинальных локализаций.

Проспективно осуществлен набор пациентов с 2021 по 2024 г., стадируемых T1-4N0-1M1 (hep), Grade 1-2. По первичной локализации были выделены следующие группы больных: образования поджелудочной железы (n=95), тонкой кишки (n=40), желудка (n=10), без первично выявленного очага (n=3).

В настоящее исследование включено 63 пациента с изолированным нерезектабельным синхронным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки, выделено две группы. Из них ретроспективно (2012-2020 гг.) проанализированы истории болезни 30 больных основной группы и 15 контрольной, проспективно (2021-2024 гг.) 10 пациентов основной и 8 контрольной группы соответственно.

В основную группу исследования включено 40 пациентов с нерезектабельным синхронным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки, получивших комбинированное лечение: системная противоопухолевая терапия, совмещенная с ХЭПА (доксорубицин) от одного до 19 циклов (среднее число 6) с промежутком между процедурами, в зависимости от рентгенологического и биохимического ответа, раз в 1-6 месяцев (в среднем 3). Суммарное количество циклов составило 237.

Контрольная группа составила 23 больных, получавших стандартную системную противоопухолевую терапию без ХЭПА, согласно клиническим рекомендациям.

При этом, больным выполнялось удаление первичной опухоли: в основной группе прооперировано 34 пациента включенных в исследование; в контрольной группе – 15 (таблица 2). До момента включения в исследование в основной группе первичный очаг удален 20 пациентам (50%), в контрольной 9 (39%).

Таблица 2 – Распределение больных с удаленной первичной опухолью в основной и контрольной группах

Группа (n)	**Число пациентов с удаленным первичным очагом (%)**	**p**
Основная группа (n=40)	34 (85,0%)	p>0,05
Контрольная группа (n=23)	15 (65,2%)	p>0,05

Все пациенты IV стадии, с нерезектабельным метастатическим диффузным билобарным поражением печени, объем которого составлял от 30 до 70%.

В группах пациенты стратифицированы по половой принадлежности, возрасту, дифференцировке опухолей, количеству опухолевых узлов печени, наличию КС, уровню специфических маркеров (хромогранин А, серотонин).

Источниками анализируемого материала послужили: амбулаторные карты, истории болезни ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, СПб ГБУЗ «ГКОД».

2.1.1 Отбор пациентов в исследование

Критерии включения

1. Возраст более 18 лет.
2. Наличие письменного добровольного согласия пациента.
3. Гистологически подтвержденный диагноз НЭО.
4. Определение степени дифференцировки (G1-2) и индекса митотической активности (Ki67 <20%).
5. ECOG 0-2.
6. Лабораторные критерии: гемоглобин >90 г/л; тромбоциты >50 000/мм^3; АЛТ, АСТ до двух границ нормы; креатинин – верхняя граница нормы.
7. Отсутствие опухолевой инвазии магистральных сосудов.
8. Билобарное диффузное изолированное поражение печени.
9. Отсутствие отягощающей сопутствующей патологии.

Критерии невключения

1. Гистологический не подтвержденный диагноз НЭО.
2. Степень дифференцировки G3 (Ki67 ≥20%).
3. ECOG ≥3.
4. Декомпенсированная функция печени, подтвержденная лабораторно.
5. Наличие декомпенсированной сопутствующей патологии.
6. Солитарные очаги печени, поддающиеся радикальному хирургическому вмешательству.
7. Тромбоз ствола воротной вены.
8. Отдаленные экстрапеченочные метастатические очаги.

2.1.2 Распределение пациентов в группах исследования

В основной группе было 11 мужчин (27,5%) и 29 женщин (72,5%), тогда как в контрольной группе 11 мужчин (47,8%) и 12 женщин (52,2%). Средний возраст выборки основной группы 62,7±12,7 лет; контрольной группы 63,9±11,4 лет соответственно, p>0,05 (рисунок 1).

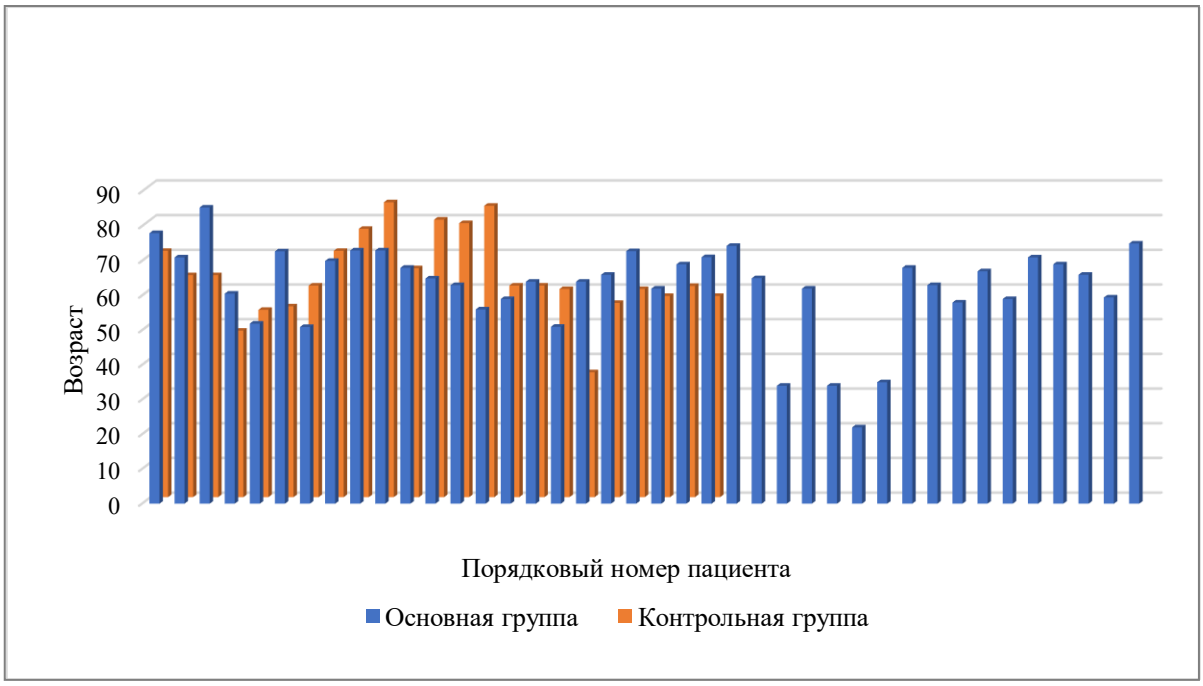


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту в основной (n=40) и контрольной группах (n=23)

Распределение больных в соответствии со шкалой оценки общего состояния (ECOG) в основной группе (n=40) было следующим: 0 баллов – 13 (32,5%), 1 балл – 19 (47,5%), 2 балла – 8 (20%). В контрольной (n=23): 0 баллов – 7 (30,4%), 1 балл – 12 (52,2%), 2 балла – 4 пациента (17,4%) (p>0,05) соответственно.

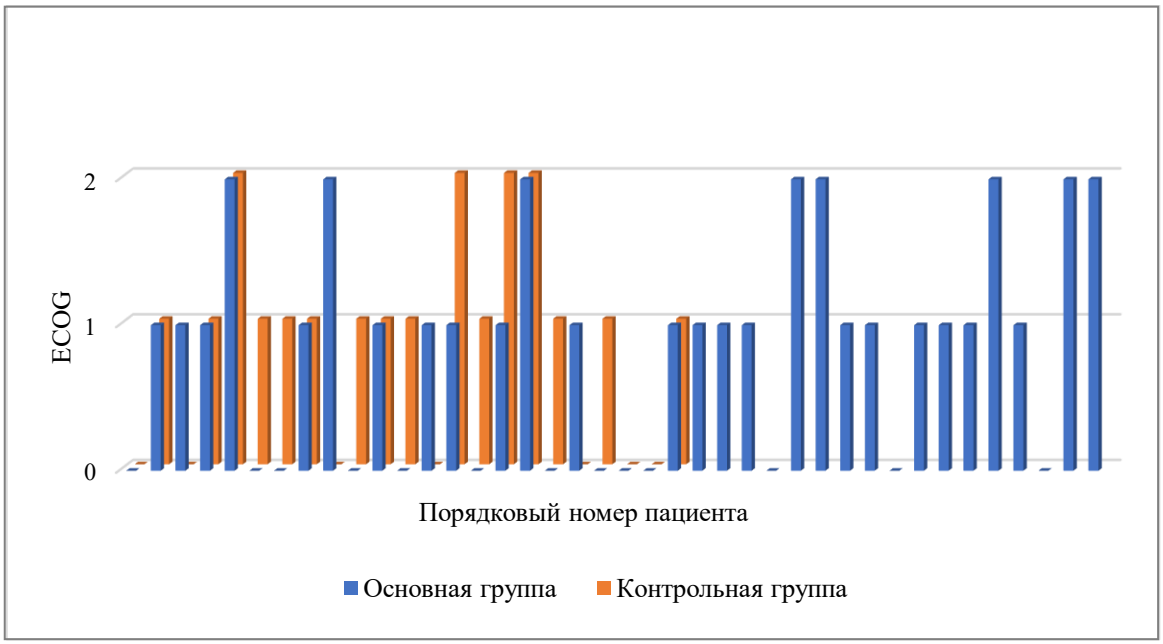


Рисунок 2 – Распределение больных по шкале ECOG в основной (n=40) и контрольной группах (n=23)

Таким образом, как следует из рисунков 1-2, пациенты из групп сравнения были идентичны.

После каждого выполненного хирургического вмешательства послеоперационный материал подвергается морфологическому исследованию с уточняющим иммуногистохимическим исследованием (определение степени дифференцировки и индекса митотической активности) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли

Степень злокачественности/Ki67	**Основная группа (n=40)**		**Группа контроля (n=23)**		**p**
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	
Низкая (Grade 1)/Ki 67 <2%	23	57,5%	8	34,7%	p>0,05
Промежуточная (Grade 2)/Ki67 2-20%	17	42,5%	15	65,2%	p>0,05

Из указанной таблицы следует, что в исследование вошли пациенты с высокодифференцированными опухолями, разделенными по степени злокачественности на низкую и промежуточную. Низкая степень злокачественности (Grade 1) выявлена у 23 пациентов (57,5%) основной группы и у 8 (34,7%) пациентов группы контроля. Промежуточная степень (Grade 2) в основной группе исследования определена у 17 (42,5%) пациентов, в контрольной у 15 (65,2%) соответственно, $p>0,05$.

До начала лечения у всех пациентов определялся уровень специфических маркеров: серотонин, хромогранин А. Минимальное значение серотонина основной группы исследования составило 102 нг/мл, хромогранина А 28 мкг/л; максимальный же уровень 2544 нг/мл и 667 мкг/л соответственно. В контрольной группе минимальное значение серотонина определено как 100 нг/мл, хромогранина А 20 мкг/л, максимальные значения маркеров – 3328 нг/мл и 877 мкг/л соответственно. Среднее значение маркеров до начала лечения в основной группе составило: серотонин – 741 (медиана 476) нг/мл, хромогранин А 167 (медиана 106) мкг/л, $p>0,05$. Для группы контроля среднее значение серотонина до лечения – 808 (медиана 513) нг/мл и 205 (медиана 141) мкг/л для хромогранина А соответственно (таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Распределение уровня специфических маркеров в основной группе до начала лечения

Основная группа (n=40)					
Серотонин, нг/мл			**Хромогранин А, мкг/л**		
Мин. знач.	Макс. знач.	Медиана	Мин. знач.	Макс. знач.	Медиана
102	2544	476	28	667	106

Таблица 5 – Распределение уровня специфических маркеров в контрольной группе

Контрольная группа (n=23)					
Серотонин, нг/мл			**Хромогранин А, мкг/л**		
Мин. знач.	Макс. знач.	Медиана	Мин. знач.	Макс. знач.	Медиана
100	3328	513	20	877	141

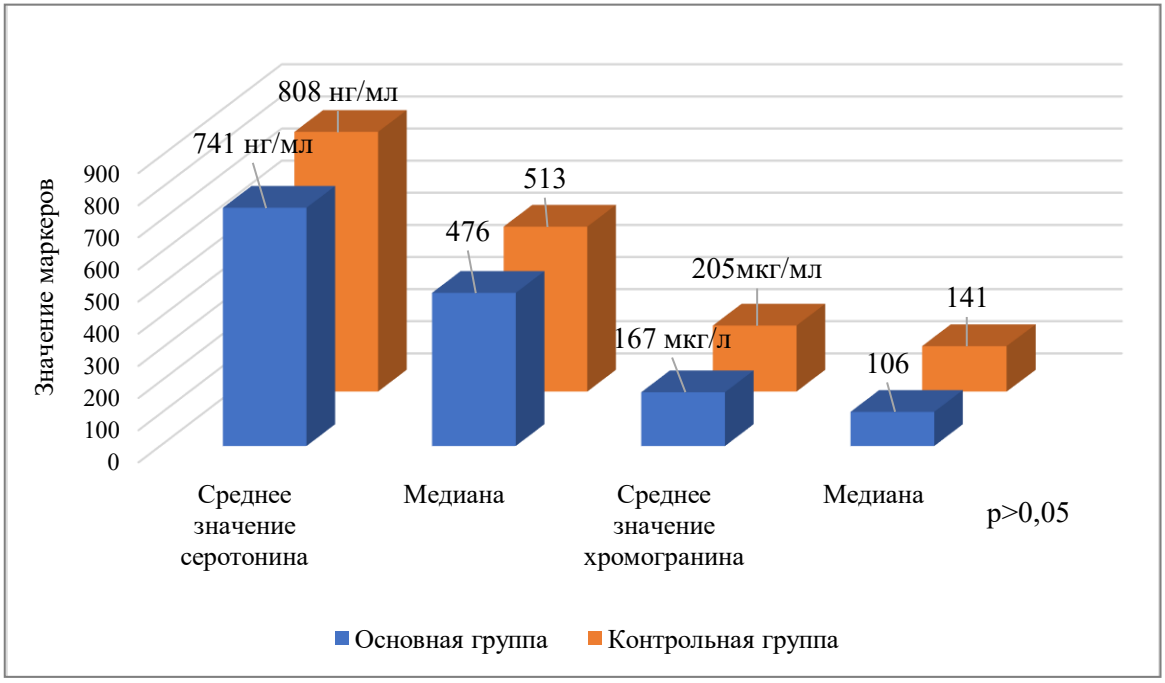


Рисунок 3 – Распределение уровня маркеров в основной (n=40) и контрольной группах (n=23)

Как следует из таблиц 4-5 и рисунка 3, группы были сопоставимы по уровню специфических маркеров (p>0,05).

2.2 Морфологическая верификация до начала лечения

С целью определения степени дифференцировки опухоли, индекса митотической активности, всем пациентам основной и контрольной групп выполнялась чрескожная трепан-биопсия образований печени на догоспитальном и госпитальном этапах.

Манипуляция выполнялась в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, СПб ГБУЗ «ГКОД». В условиях перевязочного кабинета с предварительной премедикацией (наркотическими анальгетиками), под местной анестезией и УЗ-контролем. Манипулятор – пистолет для биопсии Magnum (Bard, США) с использованием иглы G16-18. С учетом необходимости выполнения иммуногистохимического исследования, требовалось достаточное количество материала от двух до трех столбиков ткани печени. Материал фиксировался в формалине и отправлялся в патоморфологическую лабораторию с целью выполнения этапного морфологического исследования.

Опухолевая дифференцировка оценивалась путем окраски срезов опухоли с помощью антител к панцитокератину AE1/3, цитокератину 18, цитокератину 20, синаптофизину и хромогранину А. В случае отсутствия экспрессии одного из вышеуказанных маркеров для дополнительной окраски использовали антитела к CD56. Когда первичный очаг был неизвестен, применялись транскрипционные факторы кишечной и панкреатической дифференцировки (CDX-2, PDX-1). Пролиферативная активность опухоли определялась путем оценки индекса Ki-67. При этом, с целью установления возможной чувствительности НЭО к аналогам соматостатина, в качестве дополнительного исследования, оценивалась экспрессия рецепторов SSTR2, SSTR5 методом иммуногистохимии.

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Стандартная лабораторная диагностика

До начала проводимой противоопухолевой терапии для всех пациентов проводилась оценка лабораторных показателей за 3-5 дней. В стандартную панель исследования входили: клинический (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы), биохимический анализ крови (АЛТ/АСТ, билирубин, креатинин, мочевина) и коагулограмма (протромбин по Квику, фибриноген и МНО). В основной группе, для динамического контроля и исключения нежелательных реакций (постэмболизационного синдрома), оценка показателей проводилась на первые, третьи сутки после ХЭПА.

2.3.2 Оценка уровня онкомаркеров: серотонин и хромогранин А

Для всех пациентов производилась оценка уровня специфических маркеров: серотонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и хромогранина А посредством иммуноферментного анализа до начала проводимой противоопухолевой терапии и через месяц после первого цикла (ХЭПА или системной терапии). При этом, оценка специфических маркеров в основной группе проводилась после каждого цикла ХЭПА. Референсные значения: серотонина 50 – 220 нг/мл; хромогранина А 0 – 100 мкг/л.

Интерпретация результатов: повышение – рост онкомаркеров выше стартового значения, зарегистрированного до начала лечения и, в последующем, сравниваемое после каждого курса противоопухолевой терапии (биохимический рецидив); снижение – снижение уровня специфических маркеров или отсутствие роста после начала проведенного лечения в сравнении с исходным показателем.

2.4 Методы инструментальной и лучевой диагностики до начала лечения

На предварительном догоспитальном этапе пациентам основной и контрольной групп выполнялось комплексное инструментальное исследование, включающее: УЗИ органов брюшной полости, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным усилением, МРТ органов брюшной полости, ПЭТ КТ всего тела с ^{68}Ga DOTA TATE/NOC.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось на аппаратах Canon (Toshiba) Aplio X6, Япония, с конвексным датчиком PVT-375 BT (1,9-6,0 MHz), Canon (Toshiba) Aplio MX, Япония, с конвексным датчиком PVT-375 BT (1,9-6,0 MHz) и Mindray DC-70 exp., КНР, с конвексным датчиком C5-1e (1,3-5,7 MHz).

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости выполнялась на компьютерном томографе Aquilion CX и ONE (Toshiba, Япония) при стандартизированных параметрах и режимах (напряжение 120 кВ, автоматическое изменение силы тока, толщина срезов 1 мм на фоне болюсного внутривенного контрастирования неионным йодсодержащим водорастворимым препаратом омнипак 350 (GE healthcare, Ирландия) в дозировке 1-2 мл/кг).

На полученных томограммах производилась оценка органов брюшной полости: описание первичного очага (его размеров, локализации, отношения к соседним структурам), внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы, оценка паренхимы печени (количество очагов, их размеры, сегментарная принадлежность, отношение узлов к крупным сосудистым структурам: прилежание или инвазия воротной вены, ее ветвей; общей, собственной печеночной и долевых артерий; печеночных вен; нижней полой вены), оценка сосудистой проходимость (узурации, тромбозы).

Исследование МРТ выполнялось на аппарате Vantage Titan (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл. Сканирование проводилось в T1-T2

импульсных последовательностях с использованием стандартных режимов. Производилась оценка паренхимы печени в артериальную и венозную фазы.

Позитронно-эмиссионная томография всего тела проводилась на позитронно-эмиссионном томографе, совмещенном с компьютерным томографом (ПЭТ/КТ) «Biograph mCT 40» (Siemens, Германия). ^{68}Ga DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и ^{68}Ga DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68) – радиофармпрепараты, используемые для диагностики НЭО. Гиперэкспрессия SSTR является основой визуализации НЭО. Определение диагностического индикатора обусловлено сродством радиофармпрепарата с одним из 5 типов рецепторов соматостатина (SSTR 1-5). Так, для визуализации НЭО, экспрессирующих рецепторы подтипов SSTR2a и SSTR2b, используется ^{68}Ga DOTA-TATE, для SSTR3 – ^{68}Ga DOTA-NOC.

2.5 Лечение в основной группе

2.5.1 Системная противоопухолевая терапия до химиоэмболизации печеночной артерии

Сорок пациентов (n=40) из основной группы получали аналоги соматостатина пролонгированного действия: октреотид депо – 29 человек; ланреотид – 11. Согласно клиническим рекомендациям по лечению НЭО, в зависимости от степени дифференцировки (G1-2) назначались следующие режимы дозирования: октреотид 30 мг 1 раз в 28 дней (увеличение дозы в зависимости от прогрессирования до 40 мг, выше для формы октреотида-лар); ланреотид 120 мг 1 раз в 28 дней. Введение препарата осуществлялось в процедурном кабинете ЦАОП (Центр амбулаторной онкологической помощи) СПб ГБУЗ «ГКОД» для пациентов Санкт-Петербурга и иных профильных учреждений в регионах Российской Федерации.

Один пациент получал терапию α-интерфероном. Режим дозирования подбирался индивидуально, в зависимости от переносимости препаратов, начальная концентрация 3-5 млн МЕ 3-5 раз в неделю длительно. Таргетную терапию получало трое больных: эверолимус 10 мг в сутки внутрь ежедневно длительно.

При этом, трое больных из выборки первичные, до госпитализации в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации не получали противоопухолевую терапию, находились под динамическим наблюдением по месту жительства. Нами назначена терапия аналогами соматостатина, согласно режиму в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению НЭО.

От начала системной противоопухолевой терапии в основной группе прогрессирование было зарегистрировано у 36 больных в сроки от одного до 19 месяцев, в среднем регистрировали через 12 месяцев.

2.5.2 Химиоэмболизация печеночной артерии

Диагностические и лечебные интервенционные вмешательства выполнялись в стерильных условиях рентген операционных с соблюдением правил асептики на столах дигитального ангиографического комплекса «Angiostar» (Siemens, Германия).

Для стандартной рентгенографии были выполнены следующие установки: напряжение на трубке 90-100 кВт, сила тока 240-320 мА, выдержка 0,12 с. Расстояние фокус – пленка составляло 100 см. Сериография на цифровые носители, включала от 5 до 10 снимков в интервале от 1 до 24 секунд, в зависимости от задачи исследования. При этом, использовалась возможность осуществления серии снимков в боковых проекциях в дополнение к сагиттальным.

Предоперационная подготовка включала: гигиенический душ, бритье паховой области, очистительные клизмы накануне вечером перед днем планируемого вмешательства.

В рамках профилактики постэмболизационного синдрома, всем пациентам основной группы выполнялась премедикация (промедол 2% 1,0 мл в/м) за 20-30 минут до планируемого вмешательства. Основываясь на анализе результатов ранее проводимого лечения, при значении уровня серотонина ≥500 нг/мл риск декомпенсации КС во время процесса химиоэмболизации печеночной артерии возрастал в два раза. В таком случае все манипуляции ХЭПА сопровождались анестезиологом с целью незамедлительного купирования неотложных состояний. Данная необходимость была оправдана многолетним опытом лечения пациентов с неконтролируемым КС.

Паховая область обрабатывалась раствором спиртового антисептика широким методом трехкратно. После чего, с использованием одноразового стерильного белья, зона операционного поля отграничивалась.

С применением местной анестезии раствором лидокаина 5-10 мл 2% по методу Сельдингера выполнялась пункция бедренной артерии с последующей катетеризацией.

Диагностическая ангиография выполнялась с целью оценки сосудистой анатомии, вариантов кровоснабжения опухолевых узлов, поиска возможного первичного очага: верхней брыжеечной артерии, чревного ствола, собственной печеночной артерии. Для контрастирования чаще всего использовался омнипак или ультравист. На одну манипуляцию требовалось до 80-100 мл препарата. Предварительно производилась оценка выделительной функции почек. Стандартная скорость введения на аппарате «Angiomat – 6000» от 1 до 20 мл/с, варьировалась от скорости кровотока в исследуемой зоне. В качестве манипулятора использовались катетеры «Cook» (США), «Terumo» (Япония) диаметром 4-6 F. В случаях вариантной сосудистой анатомии, с целью обеспечения суперселективной эмболизации использовались «Terumo» (Япония) 2,7 F.

Вторым этапом непосредственно выполнялась внутриартериальная масляная химиоэмболизация печеночной артерии (МХЭПА). Для выполнения МХЭПА катетер устанавливался селективно в собственной печеночной артерии, в последующем вводилась смесь из химиопрепарата и сверхжидкого липиодола (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Суспензия состояла в пропорции определенной дозы химиопрепарата на курс (доксорубицин 30-70 мг) и 5-10 мл липиодола. Для обеспечения стойкой эмболизации гиперваскулярных очагов использовалась гемостатическая губка «Медполимер» (Россия) – до редукции кровотока. При выполнении химиоэмболизации с использованием лекарственно насыщенных микросфер микрокатетер устанавливался селективно, непосредственно в артерию, питающую опухолевый узел. В последующем вводились насыщенные химиопрепаратом микросферы до визуализации рефлюкса химиоэмболизата. Использовались микросферы «DC Bead», «Boston» (США), «Life Pearl», «Terumo» (Япония), диаметр подбирался индивидуально, соответствующий артерии. Насыщение микросфер цитостатиком производилось непосредственно перед процедурой в течение 30-60 минут. Разовая доза эмболизата, содержащего доксорубицин составляла 50-100 мг (рисунок 4).

а б

Рисунок 4 (а, б) – Артериогепатикография до и после посегментарной ХЭПА (а – билобарно расположенные гиперваскулярные образования печени; б – посегментарная химиоэмболизация до редукции кровотока – компактное накопление эмболизата в очагах)

По завершению этапа эмболизации выполнялась контрольная ангиография с целью оценки адекватности окклюзии питающих опухоль сосудов. Внутриартериальный катетер удалялся в рентген операционной. Гемостаз бедренной артерии осуществлялся пальцевым давлением в течение 10 минут с последующим формированием давящей повязки на место пункции на 8 часов.

Из операционной пациент переводился в профильное хирургическое отделение, где обеспечивалась терапия согласно рискам формирования нежелательных явлений, оценка витальных функций, контроль лабораторных показателей на первые сутки послеоперационного периода. При не купируемом болевом синдроме, высокой активности КС, пациенты оставлялись под динамическим наблюдением в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии до стабилизации состояния (2-3 часа) с последующим переводом на профильное отделение.

Первая оценка эффективности лечения проводилась через месяц после выполнения двух ХЭПА (всех очагов): КТ органов брюшной полости с

внутривенным усилением (оценка ответа на лечение по критериям mRECIST), определение уровня специфических маркеров (серотонин, хромогранин А). При полном ответе (CR) и снижении уровня онкомаркеров обсуждался вопрос о выполнении циторедуктивных хирургических вмешательств. В остальных случаях выполнялись повторные ХЭПА. В среднем на пациента приходилось 6 процедур (от одной до 19).

2.6 Методы лечения в контрольной группе

В контрольной группе 23 пациента получали стандартную противоопухолевую терапию: аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид депо – 14 человек; ланреотид – 9). Режим дозирования не отличался от такового в основной группе (клинические рекомендации по лечению НЭО). Введение препарата осуществлялось в процедурном кабинете ЦАОП СПб ГБУЗ «ГКОД».

Таргетную терапию получало 10 пациентов (43,4%): эверолимус 10 мг в сутки внутрь ежедневно длительно. Системная противоопухолевая терапия была назначена 6 больным (26%) (схемы: EP – 2, FOLFOX – 1, капецитабин – 2, фторафур – 1). Радионуклидная терапия пептидных рецепторов (PRRT) выполнена одному пациенту.

2.7 Оценка ответа на лечение после химиоэмболизации печеночной артерии (RECIST 1.1 и mRECIST 1.1)

Для всех пациентов основной группы на этапе проведения лечения, по данным КТ визуализации производился отбор таргетных и нетаргетных очагов для последующей их оценки в динамике.

Очаги наибольшего размера расценивались как таргетные, разметка производилась по большему диаметру. После цикла ХЭПА, через месяц после выполненного вмешательства, повторно выполнялось КТ с внутривенным усилением для определения ответа опухоли на проводимую терапию согласно критериям RECIST 1.1.

Оценка таргетных очагов

- полный ответ (CR): исчезновение всех таргетных очагов. Любые патологически измененные лимфатические узлы (таргетные или нетаргетные) должны уменьшиться по короткой оси <10 мм;
- частичный ответ (PR): уменьшение суммы диаметров таргетных очагов >30%, принимая за основу суммарные диаметры предшествующих исследований;
- прогрессирование (PD): увеличение суммы диаметров таргетных очагов, принимая за основу наименьшую сумму в исследовании >20%. В дополнение к вышеуказанному, появление одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием;
- стабилизация (SD): нет достаточного уменьшения для соответствия PR, нет достаточного увеличения для соответствия PD.

Оценка нетаргетных очагов.

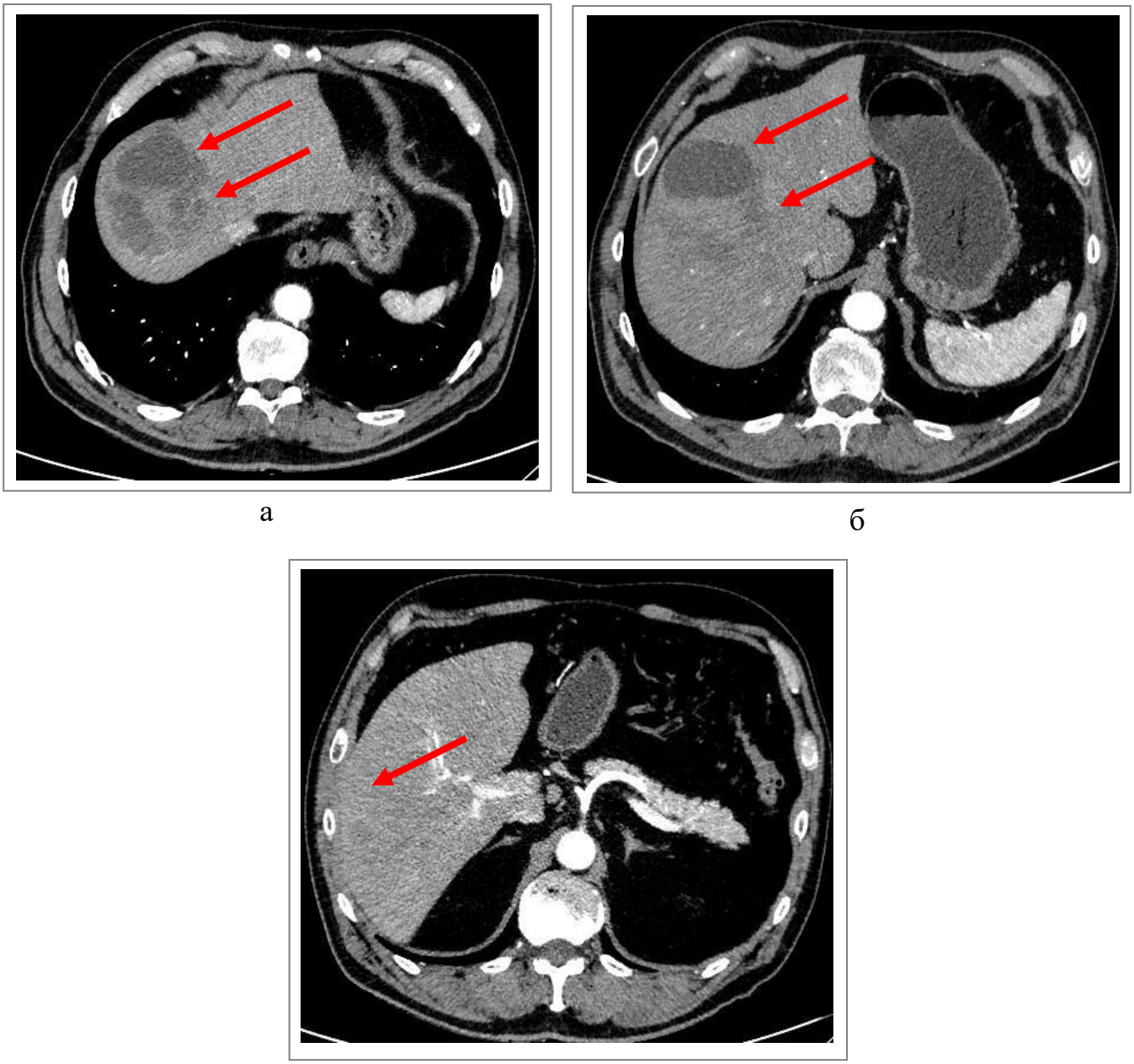
Некоторые нетаргетные очаги поддаются полному измерению, однако для оценки это не требуется. Следует обращать внимание на качественную составляющую.

- полный ответ (CR): исчезновение всех нетаргетных очагов, нормализация уровня онкомаркеров. Визуализируемые лимфатические узлы должны быть неизмененными по размеру (<10 мм по короткой оси);
- non-CR/Non-PD: персистенция одного или нескольких нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше референсных значений;
- прогрессирование (PD): явное увеличение существующих нетаргетных очагов, появление одного или нескольких новых.

При этом, если очаги в печени, подходящие под по критерии RECIST 1.1, контрастируются в артериальную фазу, при повторной оценке они переходят в разряд таргетных, оцениваемых по mRECIST (таблица 6, рисунок 5).

Таблица 6 – Модифицированная шкала оценки ответа на противоопухолевое лечение mRECIST 1.1

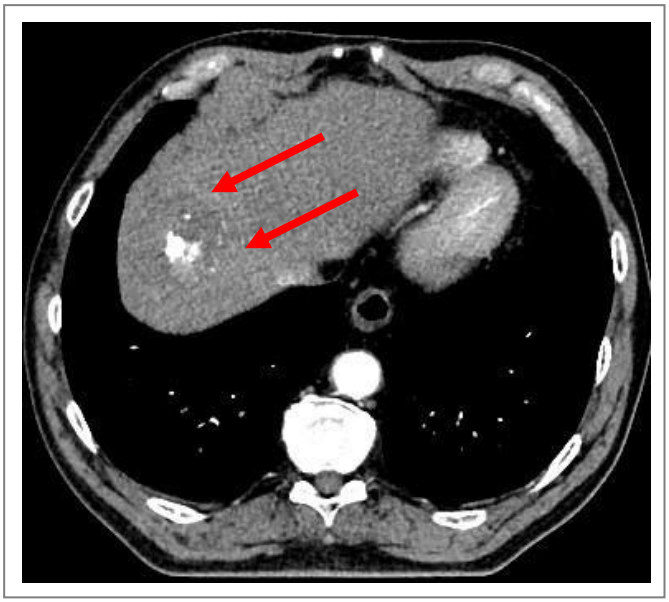
Ответ	**Значение**
Полный ответ (CR)	Отсутствие внутриопухолевого артериального усиления в таргетных очагах
Частичный ответ (PR)	Уменьшение суммы диаметров таргетных очагов >30% (в артериальную фазу)
Прогрессирование (PD)	Увеличение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 20% (в артериальную фазу)
Стабилизация заболевания (SD)	Любые случаи, которые не соответствуют критериям CR, PR и PD



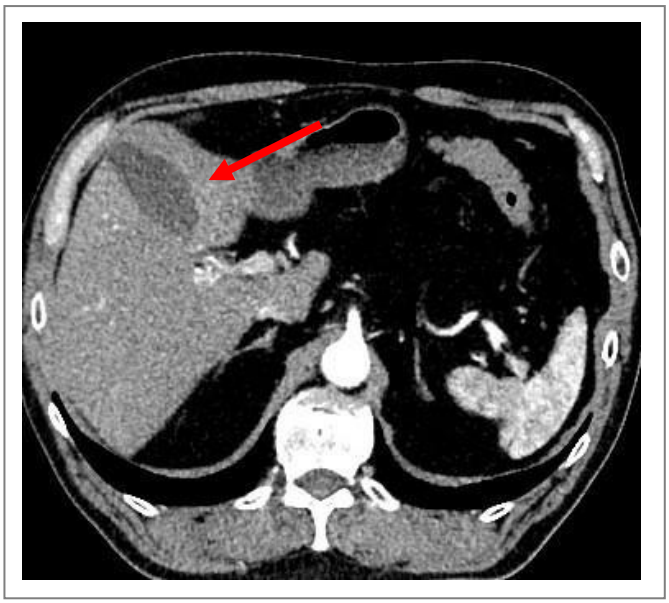
а б

в

Рисунок 5 (а, б, в) – Компьютерные томограммы в аксиальной проекции до ХЭПА (стрелками указаны таргетные очаги в печени)



г



д

е

Рисунок 5 (г, д, е) – Компьютерные томограммы в аксиальной проекции после двух курсов ХЭПА (уменьшение размеров таргетных очагов на 30%, содержат липиодол – частичный ответ по m RECIST 1.1)

2.8 Оценка осложнений, связанных с применением химиоэмболизации печеночной артерии (постэмболизационный синдром, нежелательные явления)

В основной группе, после каждого цикла ХЭПА выполнялся контроль стандартных лабораторных показателей (клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы) на первые и третьи сутки.

Постэмболизационный синдром симптомокомплекс, определяемый как появление одного из указанных симптомом в первые дни после ХЭПА: повышение температуры тела, боли в эпигастральной области, тошнота, рвота.

Оценка возникших осложнений проводилась по данным The CIRSE Classification System от 2017 г (таблица 7).

Таблица 7 – Классификация осложнений, связанных с лечением (The CIRSE Classification System, 2017)

Степень	Описание
1	Осложнения, возникшие во время процедуры, которые можно устранить сразу же. Не требуется дополнительная терапия, никаких отдаленных последствий после процедуры
2	Длительное динамическое наблюдение, в условиях круглосуточного стационара (<48 ч). Отсутствие дополнительной терапии после процедуры и отдаленных последствий
3	Требуется дополнительная терапия или длительное пребывание в больнице (>48 часов). Отсутствие последствий после процедуры
4	Осложнения, приводящие к легким необратимым последствиям (не влияют на трудоспособность и жизнеобеспечение)
5	Осложнения, приводящие к тяжелым необратимым последствиям (требуется постоянная помощь в повседневной жизни)
6	Смерть

Оценка степени тяжести нежелательных явлений, отображающая градацию от 1 до 5 выполнялась на основании руководства Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017 (таблица 8).

Таблица 8 – Критерии оценки нежелательных явлений, связанных с лечением (CTCAE, v5.0, 2017)

Степень	**Проявления**
1	Легкая. Бессимптомное или легкое проявление симптомов; требуется клиническое или диагностические наблюдение, дополнительное вмешательство не показано
2	Средняя. Минимальная симптоматика, показано местное неинвазивное вмешательство. Возрастные ограничения повседневной деятельности (ADL): приготовление еды, посещение магазинов, использование телефона, распоряжение деньгами
3	Тяжелая, медицински значимая, но не жизнеугрожающая. Требуется госпитализация или продление текущей. Ограничение ухода за собой: минимальные гигиенические процедуры, одевание и раздевание, самостоятельное питание и прием медикаментов, не прикован к постели
4	Нежелательные явления опасные для жизни. Требуется срочное вмешательство
5	Смерть, связанная с нежелательными явлениями

2.9 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением программ: AnalystSoft Inc., StatPlus: mac – программа статистического анализа, версия 8. Количественные данные при нормальном распределении выборки описаны как M±σ (M – среднее значение, σ – стандартное отклонение). При отсутствии нормального распределения – Me [Q1, Q3] (Me – медиана, Q1, Q3 – нижний и верхний квартили). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение групп по качественным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера. Исследование динамики в группах проводилось с использованием критерия Стьюдента.

Для сравнительного анализа параметрических данных использовался t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении в обеих группах). Непараметрические данные сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни.

Общая выживаемость (ОВ) в группах рассчитывалась от начала системной противоопухолевой терапии до завершения наблюдения или в случае регистрации смерти. Оценка продолжительности жизни выполнена на основании обработки историй болезни или путем сбора информации от родственников. Медиана выживаемости в группах оценена по методу Каплана-Майера. Статистически значимые показатели при $p<0,05$, доверительный интервал (ДИ) 95-99%.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Осложнения, связанные с лечением в группах

3.1.1 Осложнения химиоэмболизации печеночной артерии в комбинированном лечении нерезектабельных метастатических нейроэндокринных опухолей

За промежуток ретро-проспективной оценки результатов лечения в основной группе (n=40) летальных исходов зарегистрировано не было. Установлен случай одного осложнения комбинированного лечения (связанного с ХЭПА) в виде печеночной недостаточности (2 степень по CIRSE 2017 г.), что составило 0,4% осложнений (на 237 процедур). Пациент получал лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в течение 7 дней.

На фоне проводимого лечения аллергические реакции на контрастные препараты выявлены не были. Так же не зарегистрировано ни одного осложнения, связанного с техникой выполнения ХЭПА.

3.1.2 Осложнения системной противоопухолевой терапии в лечении нерезектабельных метастатических нейроэндокринных опухолей в контрольной группе

Осложнения в контрольной группе зарегистрированы в 7 случаях (30,4%). Распределение по осложнениям и степени их тяжести по CTCAE представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение осложнений в контрольной группе по проявлениям и степени их тяжести (CTCAE, v5.0, 2017)

Осложнение	**n=23**	**%**	**Степень**
Системная токсичность	4	17,3%	2
Печеночная недостаточность	1	4,3%	3
ТЭЛА	1	4,3%	4
Сепсис	1	4,3%	5

На фоне проводимой системной противоопухолевой терапии системная токсичность, зарегистрированная у 4 пациентов (анемия легкой степени тяжести, нейтропения и лейкопения легкой и средней степени тяжести), требующая коррекции стимуляторами эритро-, лейкопоэза.

Печеночная недостаточность выявлена у одного пациента, характеризующаяся паренхиматозной желтухой, состояние разрешено консервативно в условиях профильного отделения стационара.

К тяжелым осложнениям, выявленным в контрольной группе отнесены: ТЭЛА, зарегистрированная у одного пациента (состояние не требовало инвазивных вмешательств, положительный эффект на фоне антикоагулятной терапии); тяжелая печеночная недостаточность с исходом в сепсис (летальный исход в одном случае).

3.1.3 Оценка гематологической токсичности в группах

Основное влияние химиотерапевтических препаратов на организм, как токсических агентов, направлено на гемопоэз, а именно на пролиферацию клеток костного мозга, тем самым угнетая ростки кроветворения.

У пациентов в группах произведена оценка гематологической токсичности в соответствии со шкалой NCI CTCAE v. 5.0 (2017 г.).

В основной группе (n=40) гематологическая токсичность зарегистрирована не была.

Осложнения в контрольной группе были установлены у 4 пациентов: анемия легкой степени тяжести в одном случае (4,3%) (2 степень по CTCAE), нейтропения и лейкопения легкой степени тяжести в трех (13,0%) (2 степень по CTCAE) и средней в одном случае (4,3%) (3 степень по CTCAE).

Пациентам назначались таблетированные формы препаратов железа, стимуляторы эритро- и лейкопоэза с динамическим контролем лабораторных показателей.

Таким образом, исходя из результатов проанализированных данных, комбинированное лечение, включающее ХЭПА, сопряжено с низким риском развития гематологической токсичности.

3.2 Оценка эффективности купирования карциноидного синдрома

3.2.1 Оценка эффективности купирования карциноидного синдрома в основной и контрольной группах

В основной группе КС выявлен у 29 пациентов (72,5%). Медиана уровня серотонина у пациентов с КС до начала лечения составила 710 нг/мл, [440-1252], после 377 нг/мл [222-879], p=0,0001. Отмечено достоверное снижение активности КС на 43,5% в основной группе после ХЭПА (рисунок 6).

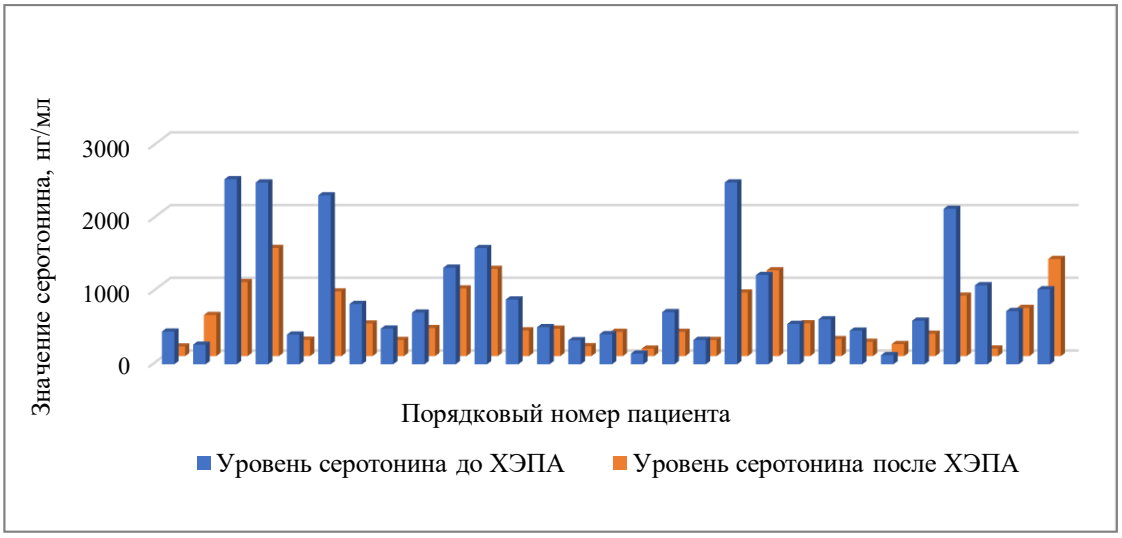


Рисунок 6 – Распределение уровня серотонина у пациентов с КС в основной группе до и после ХЭПА (p<0,05)

В контрольной группе КС диагностирован у 15 больных (65,2%). Медиана значения уровня серотонина у пациентов с КС до лечения 777 нг/мл [486-1601], после 599 нг/мл [503-1057], p=0,04. Отмечено снижение активности КС на 27,6% (рисунок 7).

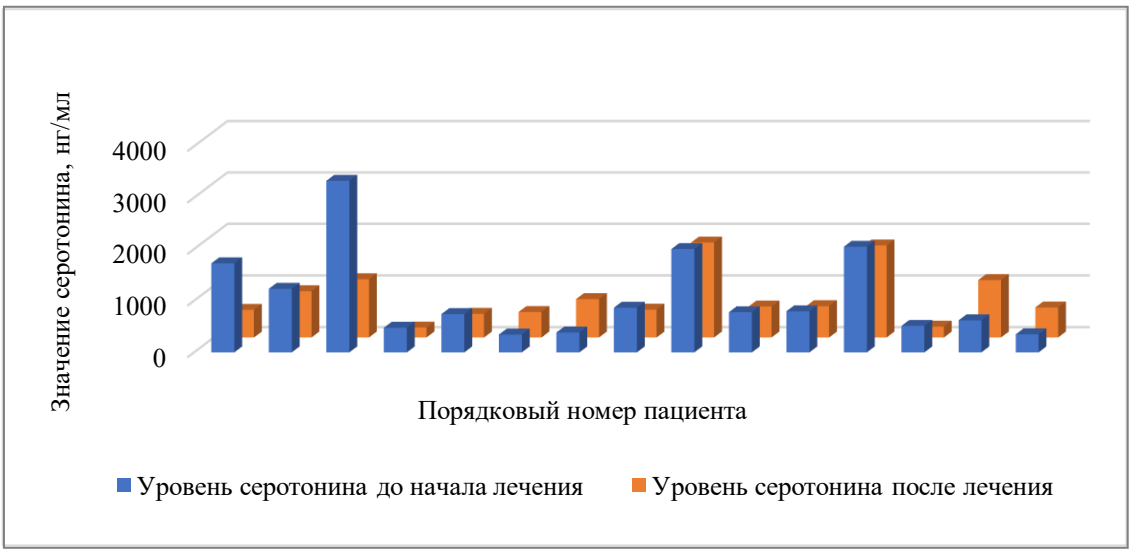


Рисунок 7 – Распределение уровня серотонина у пациентов с КС в контрольной группе до и после начала лечения (p<0,05)

Таким образом в основной группе снижение КС было зарегистрировано достоверно чаще, чем в контрольной (43,5% против 27,6%, p<0,05).

Таблица 10 – Распределение уровня серотонина у пациентов в основной и контрольной группах до и после лечения

Группа	**До лечения**	**После лечения**	**p**
	Медиана [Q1-Q3]	**Медиана [Q1-Q3]**	
Основная группа	710 нг/мл [440-1252]	377 нг/мл [486-1601]	<0,05
Контрольная группа	777 нг/мл [222-879]	599 нг/мл [503-1057]	<0,05

Как следует из таблицы 10, уровень биохимических маркеров в основной группе после лечения был значительно ниже, чем таковые показатели группы контроля.

3.2.2 Оценка эффективности купирования карциноидного синдрома после выполнения химиоэмболизации печеночной артерии

На сегодняшний день не существует единой шкалы оценки купирования проявлений КС в лечении нерезектабельных метастатических НЭО. Имеющиеся данные основаны исключительно на субъективной оценке состояния самого пациента и значениях специфических маркеров. Исходя из вышеперечисленных проблем, коллективом авторов ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации была предложена шкала оценки эффективности купирования КС в комбинированном лечении НЭО.

Традиционно, для оценки определялось наличие или отсутствие симптомов КС: диареи, гиперемии кожи, приливов; оценка содержания в крови серотонина и

хромогранина А. Согласно созданному изобретению, у пациентов в том числе учитывались: возраст, ECOG; первичная локализация опухоли. В дополнение к вышеперечисленным симптомам: хрипы, астмоподобные симптомы. Физикальным исследованием, а именно ЭхоКГ определяли наличие: трикуспидальной регургитации II-IV степени, трикуспидального стеноза II-III степени, легочной регургитации II степени и митральной регургитации умеренной или тяжелой степени.

Оценка производилась путем суммирования баллов, указанных в таблице 11, после двух курсов ХЭПА.

Таблица 11 – Шкала оценки КС в комбинированном лечении НЭО

Критерии оценки	**Баллы**
Возраст <40 лет	3
ECOG >2	5
Рост маркеров (серотонин, хромогранин А) >30% от исходного	5
Первичная локализация опухоли – тонкая кишка	2
Первичная локализация не выявлена	3
Диарея	2
Гиперемия кожи	1
Приливы	1
Хрипы	3
Астмоподобные симптомы	4
Пеллагроподобное поражение кожи	1
ЭхоКГ:	
Трикуспидальная регургитация II-IV степени	5
Трикуспидальный стеноз II-III степени	5
Легочная регургитация II степени	5
Митральная регургитация умеренной/тяжелой степени	5

- <5 баллов купирование КС эффективно (в 80-100% случаев). Рекомендации: выполнение КТ ОБП с внутривенным усилением через 2 месяца после ХЭПА, в случае сохранения васкуляризации опухоли – повторный цикл ХЭПА; биотерапия аналогами соматостатина; контроль уровня серотонина и хромогранина А 1 раз в 3 месяца; ПЭТ КТ всего тела с Ga68DOTA-TATE 1 раз в 6 месяцев;
- 6-19 баллов купирование КС малоэффективно (в 30-70% случаев). Группа промежуточного риска. Рекомендации: выполнение повторного курса ХЭПА через месяц от первого; КТ ОБП через месяц от последнего цикла ХЭПА. При отсутствии ответа по RECIST1.1 – повторный курс; терапия аналогами соматостатина; контроль специфических маркеров 1 раз в месяц; ПЭТ КТ всего тела с Ga68DOTA-TATE 1 раз в 3 месяца; Эхо-КГ 1 раз в 6 месяцев; диспансерное наблюдение гастроэнтеролога;
- >20 и выше – купирование КС не эффективно (<30% случаев). Группа повышенного риска. Рекомендации: выполнение 3 ХЭПА с интервалом между циклами в 1 месяц; контроль КТ ОБП между циклами; терапия аналогами соматостатина; контроль специфических маркеров 1 раз в месяц; ПЭТ КТ всего тела с Ga68DOTA-TATE 1 раз в 3 месяца; диспансерное наблюдение гастроэнтеролога; выполнение Эхо-КГ 1 раз в 3 месяца; диспансерное наблюдение пульмонолога, кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга (определение необходимости выполнения хирургического вмешательства в случаях декомпенсации сопутствующей патологии).

Согласно подсчитанным баллам, формировались группы риска, определялась эффективность лечения и последующее наблюдение в группах.

Проведен анализ результатов лечения пациентов молодого возраста с неконтролируемым КС метастатических НЭО тонкой кишки. Основываясь на предложенной нами шкале оценки эффективности лечения КС (таблица 11) до лечения были выделены следующие группы: 4 пациента группы промежуточного риска, 2 – высокого риска соответственно. Как указано в таблице 12, после лечения

отмечено снижение проявлений КС, согласно бальной системе. Распределение было следующим: 3 больных в группе низкого риска, 3 – промежуточного.

Таблица 12 – Оценка эффективности купирования проявлений КС в комбинированном лечении НЭО

№	Пол	Возраст	Баллы до ХЭПА	Число (ХЭПА)	Баллы после 2-й ХЭПА	Процент эффективности купирования КС	Исход
1. Т.	жен.	19	17	4	5	70%	Ж. ПЖ 16 мес.
2. Т.	жен.	29	11	4	3	72%	Ж. ПЖ 46 мес.
3. М.	жен.	31	29	3	12	58%	Ж. ПЖ 30 мес.
4. В.	муж.	32	22	2	11	50%	Ж. ПЖ 25 мес.
5. Н.	жен.	45	16	4	7	56%	Ж. ПЖ 56 мес.
6. Ш.	муж.	50	18	3	5	72%	Ж. ПЖ 15 мес.

Согласно полученным результатам, комбинированная терапия с использованием ХЭПА улучшает результаты лечения пациентов с неконтролируемым КС, снижение явлений гормональной активности в среднем на 63%. Руководствуясь шкалой оценки КС в комбинированном лечении НЭО становится возможным прецизионно прогнозировать диспансерное наблюдение и дальнейшую терапию данной категории пациентов в зависимости от группы риска.

3.3 Оценка эффективности комбинированного лечения в группах

Среди пациентов основной группы анализ эффективности лечения производился после двух циклов ХЭПА. По mRECIST 1.1 зарегистрированы следующие ответы на лечение: полный ответ у двоих (5%) больных; частичный ответ – у 8 (20%); стабилизация – у 26 (65%); прогрессирование – у 4 (10%) (рисунок 8).

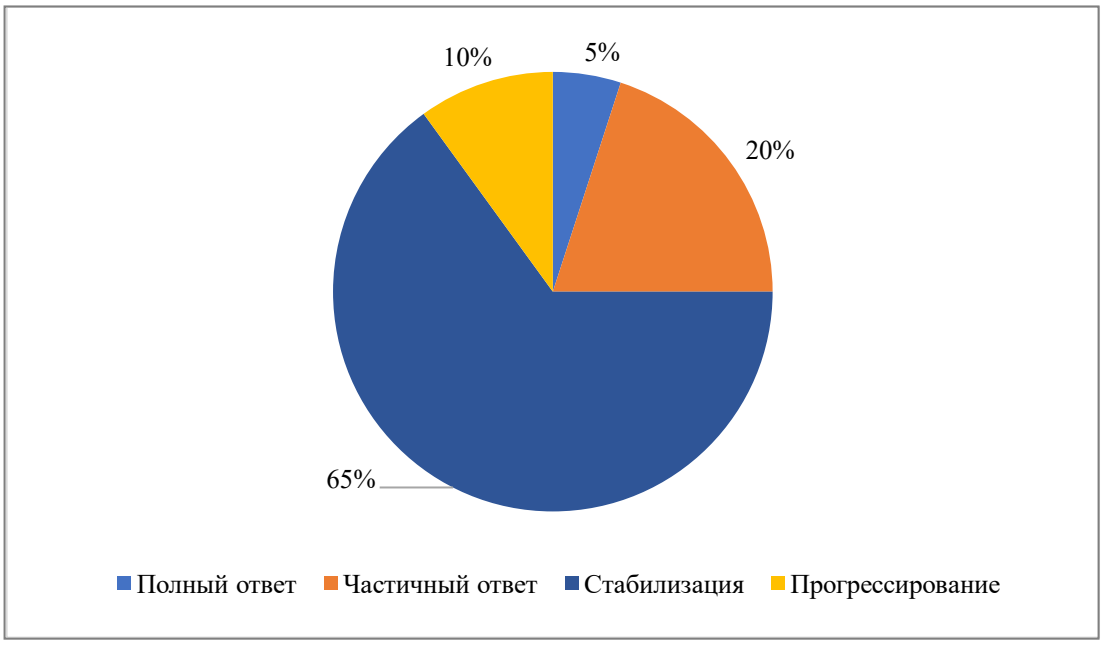


Рисунок 8 – Оценка ответа на лечение по mRECIST1.1 в основной группе

В контрольной группе оценка эффективности осуществлялась по RECIST 1.1, установлены следующие результаты: полный ответ у одного (4%) больного; частичный ответ – у 4 (18%); стабилизация – у 12 (52%); прогрессирование – у 6 (26%) (рисунок 9).

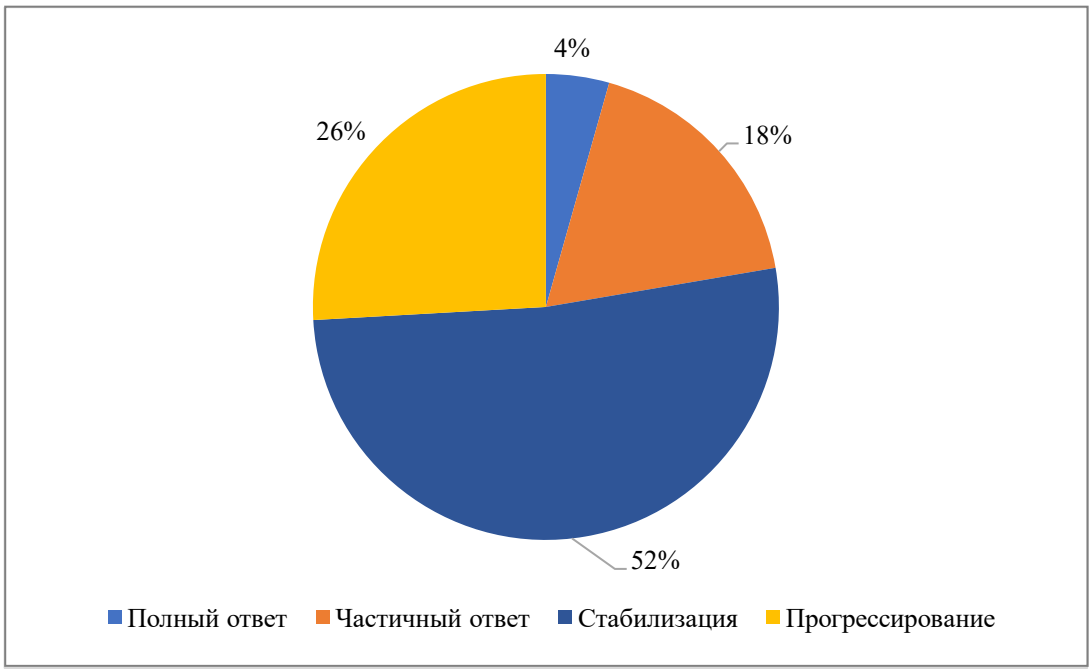
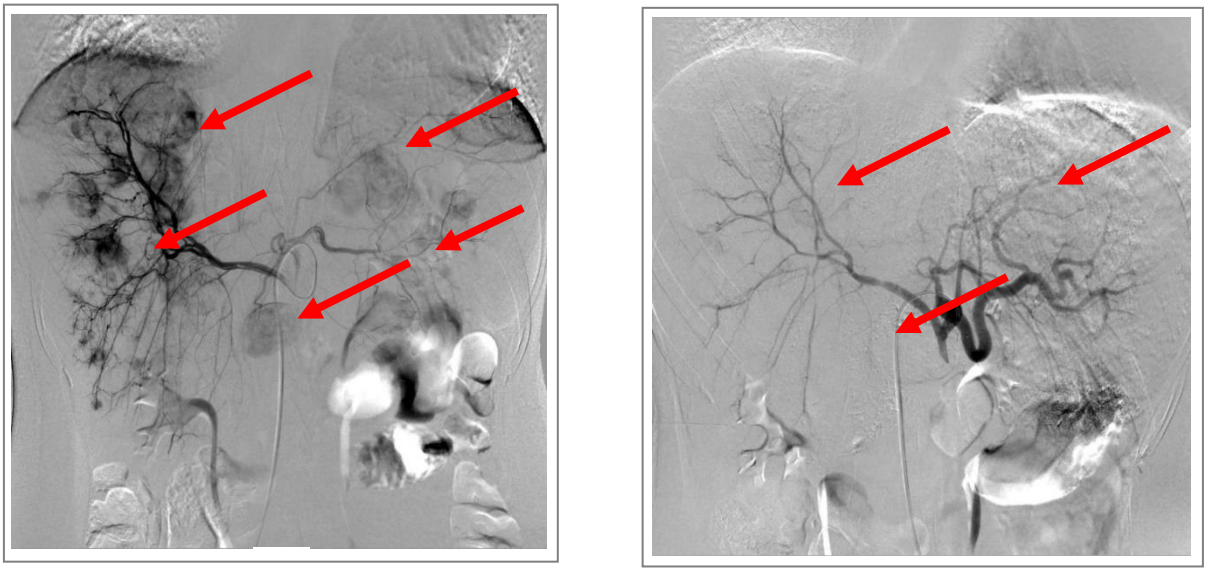


Рисунок 9 – Оценка ответа на лечение по RECIST1.1 в контрольной группе

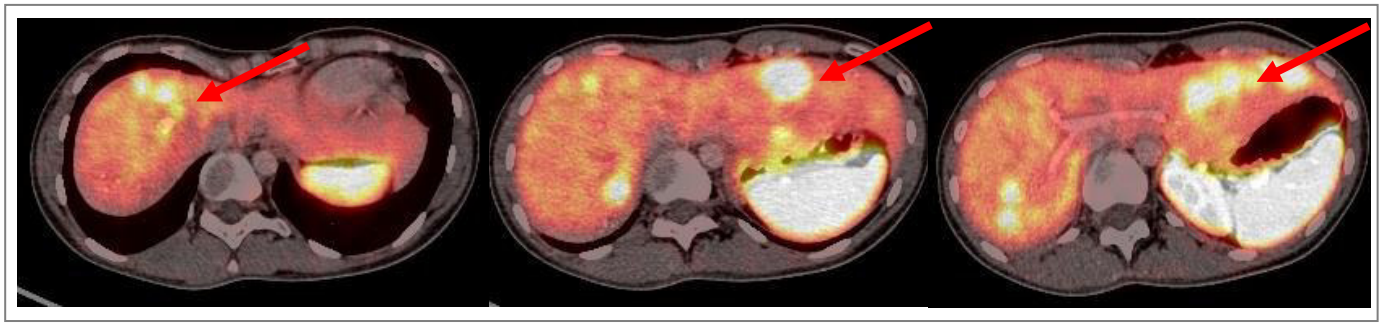
Согласно данным, изображенным на рисунках 8-9, частота положительных ответов в основной группе была больше ($p<0,05$).



а б

Рисунок 10 (а, б) – Рентгенограммы пациента Т., 22 лет (а – множественные, билобарно расположенные очаги печени; б – аретриогепатикография после посегментарной ХЭПА – компактное накопление эмболизата)

а



б

в

Рисунок 11 (а, б, в) – ПЭТ КТ всего тела с Ga68 DOTA-TATE: пациент Т., 22 года (а – срезы до начала лечения: в печени множественные, билобарные очаги; б – исследование после трех посегментарных ХЭПА: уменьшение очагов на 30% - частичный ответ; в – томограммы после кавальной лобэктоми (анатомической резекции SII-III печени), РЧА очагов правой доли печени – полный ответ)

На рисунках 10-11, продемонстрирован результат комбинированного лечения пациента Т., 22 лет. По данным ПЭТ КТ всего тела с Ga68 DOTA-TATE, до начала лечения, определяются билобарные опухолевые узлы в печени, SUVmax= 24, уровень серотонина 2000 нг/мл. Пациенту начата терапия аналогами

соматостатина пролонгированного действия (октреотид депо). В ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации выполнено три посегментарных ХЭПА. По данным контрольного ПЭТ КТ всего тела с Ga68 DOTA-TATE частичный ответ (уменьшение таргетных очагов на 30%), снижение уровня серотонина до 600 нг/мл. С учетом положительного ответа на лечение, было принято решение о выполнении хирургического вмешательства: выполнена кавальная лобэктомя (анатомическая резекция SII-III печени), РЧА очагов правой доли печени. Контроль ПЭТ КТ всего тела с Ga68 DOTA-TATE – полный ответ, ремиссия в течение года.

3.4 Время до прогрессирования

По результатам анализа базы данных, медиана времени до прогрессирования в основной группе составила 32 месяца (ДИ 95% 20-102). В контрольной группе 18 месяцев (ДИ 95% 10-88) ($p<0,05$) (рисунок 12).

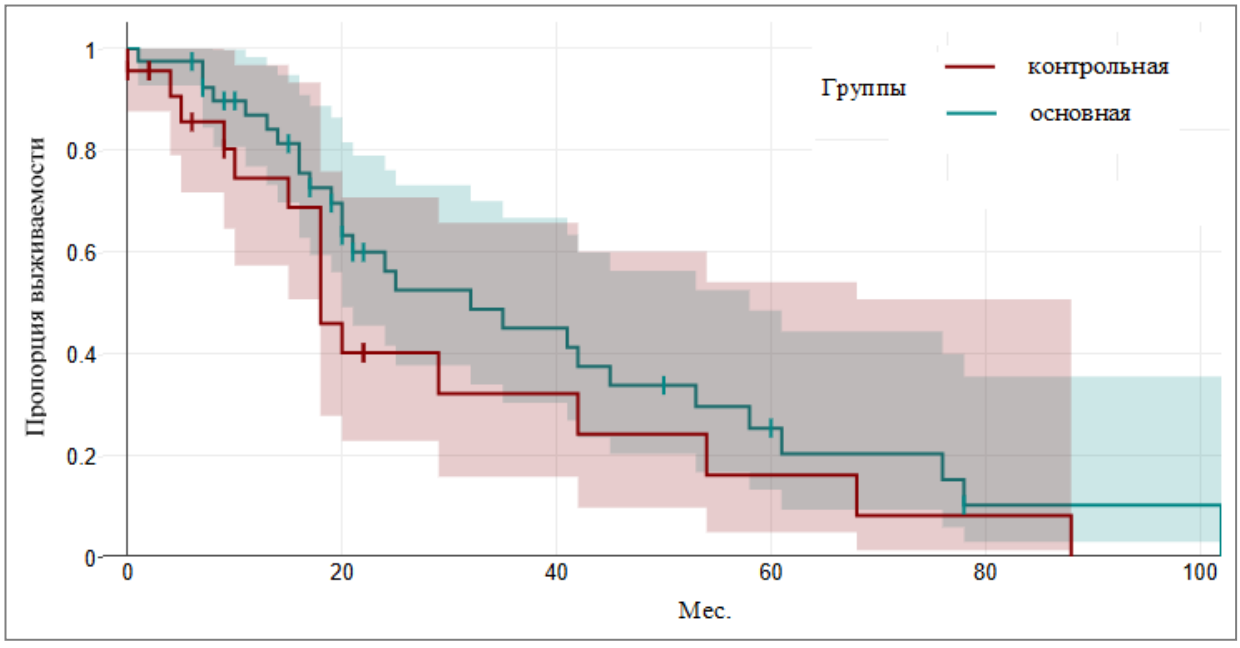


Рисунок 12 – Время до прогрессирования в основной и контрольной группах

Основываясь на результатах статистической обработки, сформированы следующие выводы: на фоне комбинированного лечения с использованием ХЭПА у пациентов основной группы в течение большего времени достоверно не регистрировали прогрессирование заболевания в отличии от группы контроля.

3.5 Хирургическое лечение

3.5.1 Хирургическое лечение в основной группе

Первичный очаг был удален 33 пациентам (82,5%). Операции на печени были выполнены 19 больным (после начала комбинированного лечения). По специфичности выполненного хирургического вмешательства выделены: атипичные резекции (9 больных – 47,3%), РЧА (8 больных – 42,1% соответственно) и абляция этанолом метастатических очагов (2 пациентам – 10,5%) (рисунок 13).

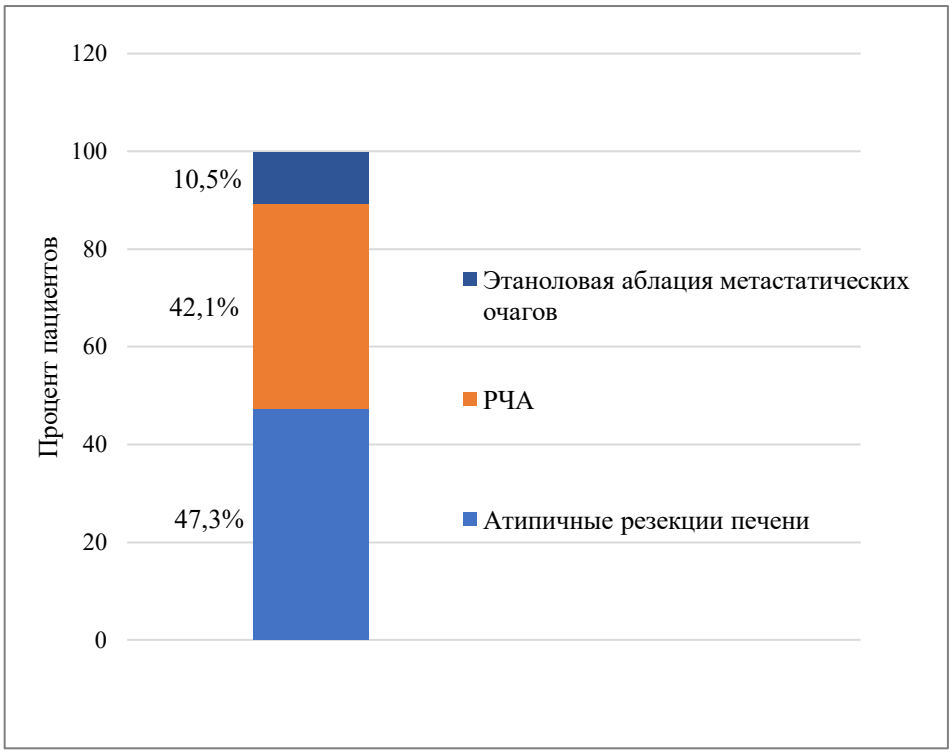


Рисунок 13 – Распределение методов хирургического лечения в основной группе

3.5.2 Хирургическое лечение в контрольной группе

До начала лечения первичный очаг удален 11 (47,8%), после 4 больным (17,3%). Хирургические вмешательства на печени выполнены 9 пациентам (39,1%). До начала лечения 5 пациентам выполнены атипичные резекции печени (21,7%), одному РЧА (4,3%). В процессе лечения: паллиативная гемигепатэктомия (ГГЭ) одному больному (4,3%); атипичные резекции печени в 3 случаях (13,3%). Сводные данные представлены на рисунке 14.

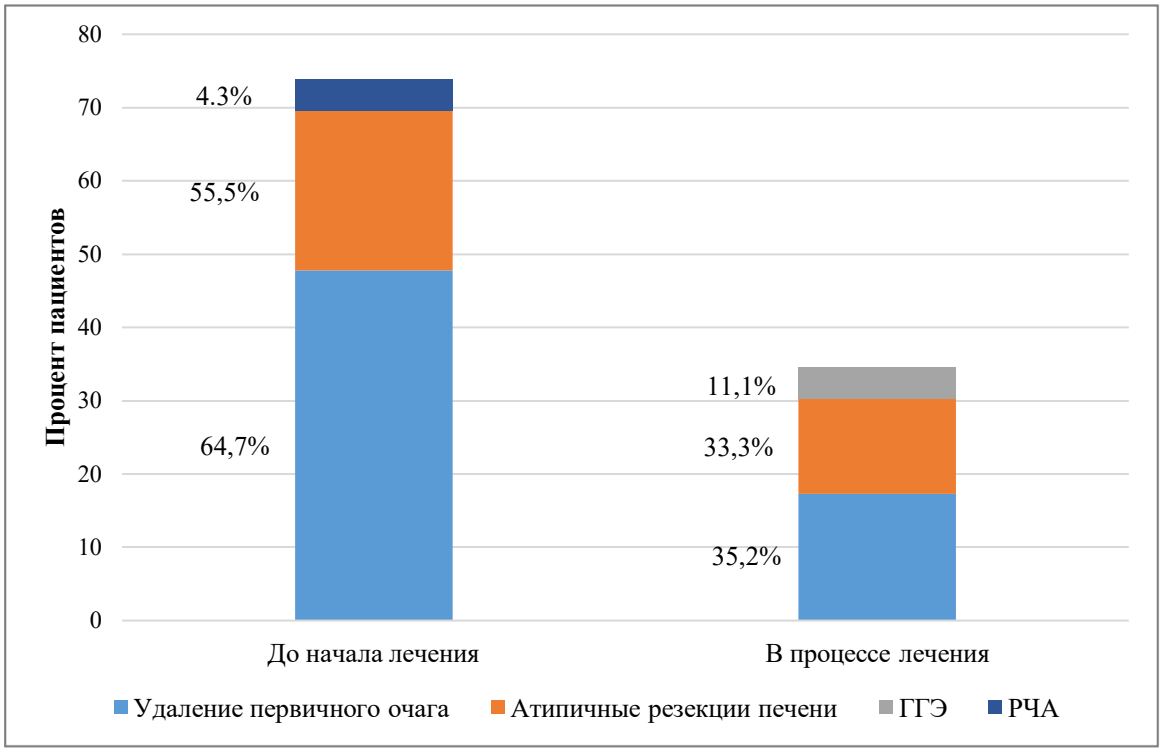


Рисунок 14 – Распределение методов хирургического лечения в контрольной группе

Согласно данным, отображенным на рисунках 9-10, в процентном соотношении подтверждается золотой стандарт в лечении НЭО: первый этап – выполнение хирургического вмешательства с целью снижения влияния гормональной активности опухолей.

По объему выполняемых хирургических вмешательств на печени лидирующее место занимают атипичные резекции. При этом, в группе контроля, в процессе лечения удалось осуществить циторедуктивную ГГЭ одному пациенту.

3.5.3 Сравнительный анализ циторедуктивных и радикальных хирургических вмешательств в группах

В основной группе, в процессе лечения, циторедуктивные хирургические вмешательства выполнены 33 пациентам: 14 (43%) – удаление первичного очага, 19 (57%) – резекции печени. В контрольной же группе распределение по циторедуктивным вмешательствам в процессе лечения было следующее: первичный очаг удален – 4 (66%), резекции печени – 2 (34%) пациентам соответственно.

На общее число больных в основной группе (n=40) выполнено 83% (n=33) циторедуктивных вмешательств, против контрольной группы (n=23) – 26% (n=6). Процент циторедуктивных хирургических вмешательств в основной группе был значительно выше такового группы контроля ($p<0,05$).

При оценке радикальных хирургических вмешательств (удаление первичного очага с резекцией печени) было установлено, что в основной группе было прооперировано 10 пациентов, против одного больного группы контроля (таблица 13). Таким образом, комбинированное лечение позволяет увеличить процент радикально прооперированных пациентов (25% в основной, против 4% контрольной группы; <0,05).

Таблица 13 – Сравнительный анализ выполненных радикальных хирургических вмешательств в группах в процессе лечения

	Основная группа (n=33)	**Контрольная группа (n=6)**	**p**
Удаление первичного очага с резекцией печени	10 (25%)	1 (4%)	<0,05

3.6 Общая выживаемость (ОВ)

3.6.1 Оценка медианы общей выживаемости в группах с удаленным и не удаленным первичным очагом

Медиана ОВ пациентов основной группы с удаленным первичным очагом составила 118 месяцев (ДИ 95% 90-118) мес. Если первичный очаг удален не был медиана ОВ составляла 83 месяца (ДИ 95% 22-83) мес. (p<0,05) (рисунок 15).

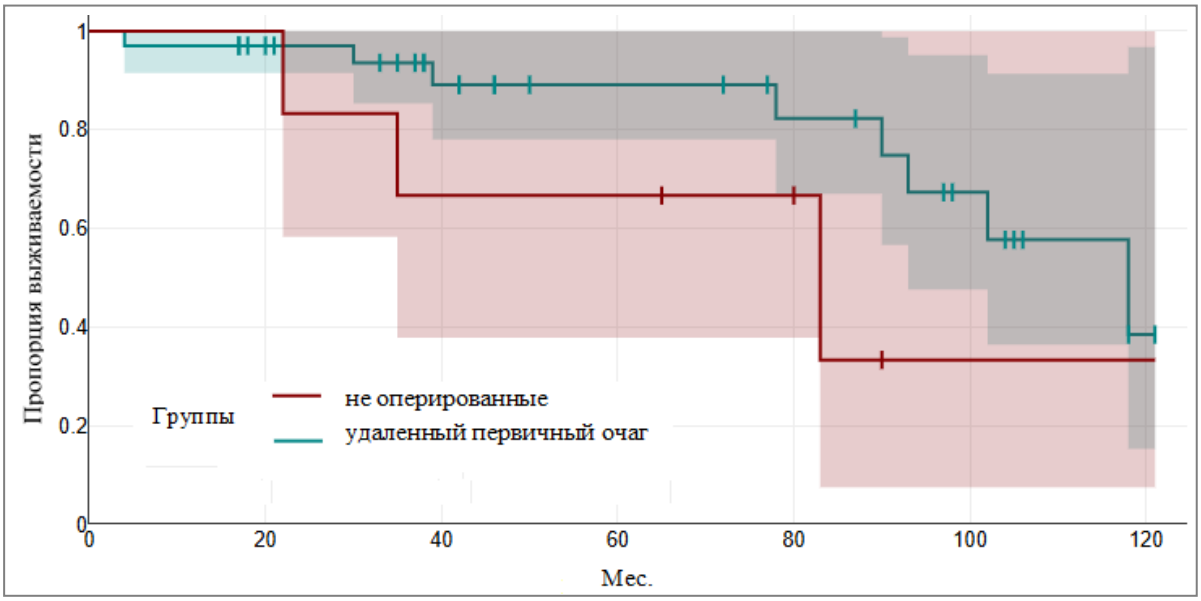


Рисунок 15 – ОВ в основной группе с удаленным и не удаленным первичным очагом

Медиана ОВ пациентов контрольной группы с удаленным первичным очагом составила 107 месяцев (ДИ 95% 40-107) мес., если же первичный очаг удален не был медиана ОВ равнялась 99 месяцам (ДИ 95% 49-99) мес. (p>0,05) (рисунок 16).

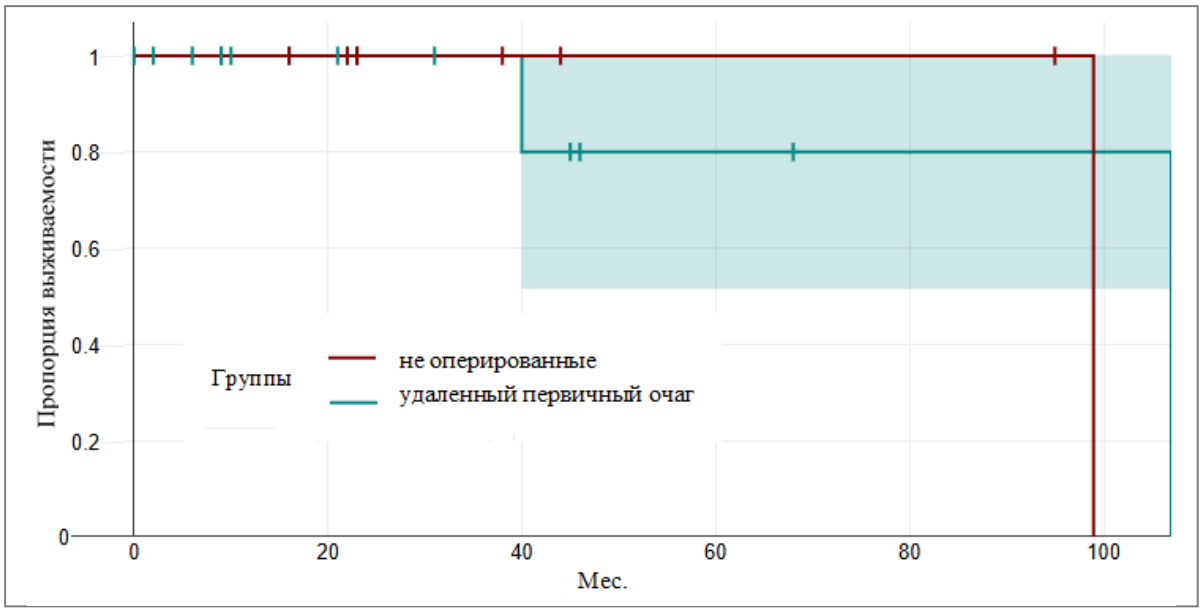


Рисунок 16 – ОВ в контрольной группе с удаленным и не удаленным первичным очагом

С учетом полученных данных, медиана ОВ пациентов с удаленным первичным очагом в основной и контрольной группах была выше, чем в случае с сохраненной опухолью, что подтверждает первоочередность выполнения хирургического вмешательства в лечении данной категории пациентов. При этом, в основной группе медиана ОВ прооперированных больных была значительно выше, что отражает эффективность применения комбинированного лечения.

3.6.2 Общая выживаемость в группах

Оценка отдаленных результатов производилась в сроки до 18 лет.

В основной группе медиана ОВ от начала лечения составила 114 (ДИ 95% 83-128) мес. (рисунок 17, таблица 14). Одиннадцать пациентов умерли в сроки от 4 до 118 месяцев.

В группе контроля медиана ОВ составила 107 месяцев (ДИ 95% 52-107) (рисунок 17, таблица 14). Трое пациентов умерли в сроки от 2 до 107 месяцев.

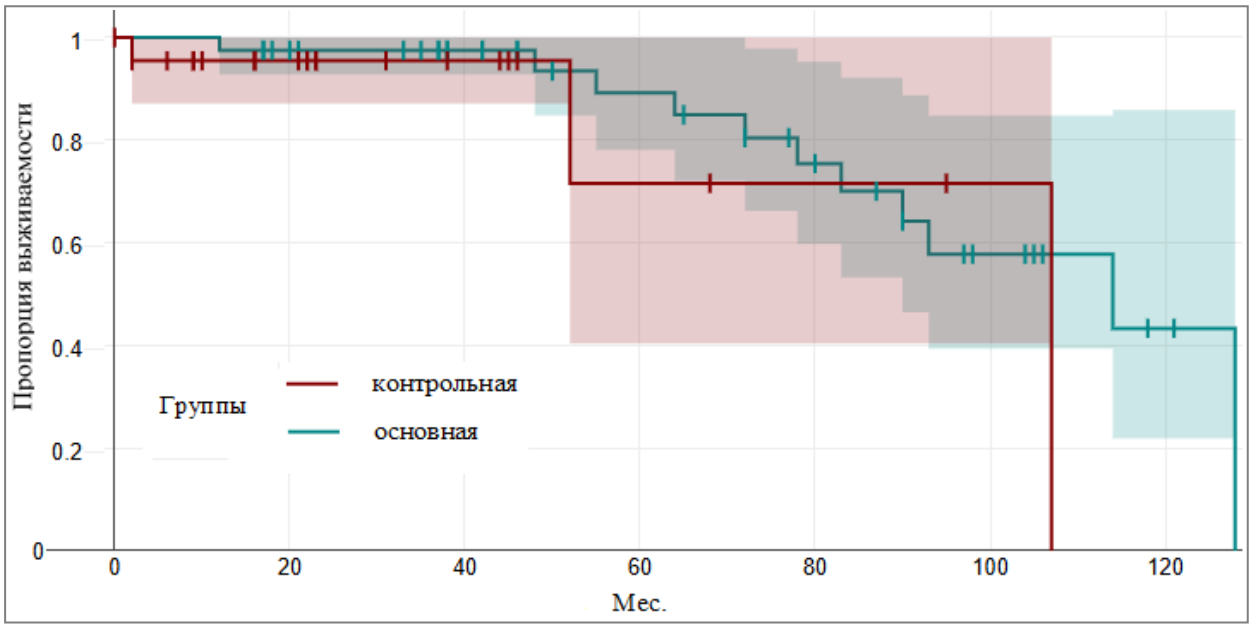


Рисунок 17 – Оценка медианы ОВ в основной и контрольной группах

В основной группе годичная и трехлетняя выживаемость составили 97,5%, против 95,4% контрольной; пятилетняя выживаемость в основной группе – 89,1%, против 71,5% контрольной соответственно (рисунок 18, таблица 14) ($p<0,05$).

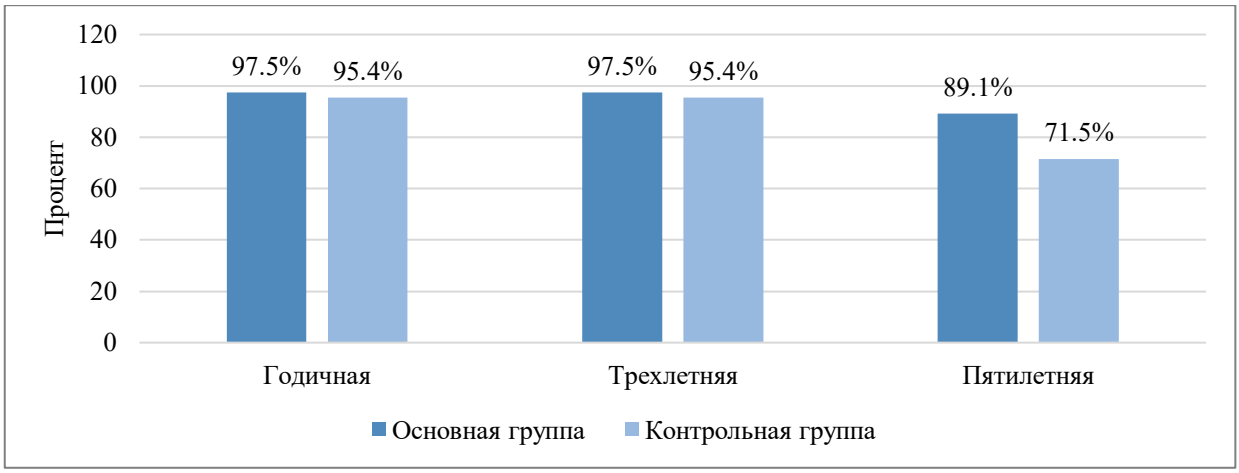


Рисунок 18 – Оценка отдаленных результатов ОВ в группах

Таблица 14 – Оценка отдаленных результатов ОВ в группах

ОВ	**Медиана ОВ**	**p**	**Годичная**	**p**	**Трехлетняя**	**p**	**Пятилетняя**	**p**
Основная группа (n=40)	114 мес.	p>0,05	97,5%	p<0,05	97,5%	p<0,05	89,1%	p<0,05
Контрольная группа (n=23)	107 мес.		95,4%		95,4%		71,5%	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий отмечена тенденция в росте впервые выявленных случаев заболевания НЭО. На сегодняшний день, по данным международной статистики, это соотношение составляет 7 случаев на 100 000 пациентов в год (Sharma A. et al., 2024). При этом, по данным отечественных авторов, с 2001 года заболеваемость НЭО в России возросла более, чем в 100 раз – 5,19 случаев на 100 000 пациентов в год (Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли, 2020). На момент установления диагноза метастатическое поражение печени регистрируется у 20-25% больных (Riihimaki M. et al., 2016), у 13% – метастатическое поражение печени без первично выявленного очага (Ramdhani K. et al., 2022). В нашем исследовании, при анализе историй болезни метастатических НЭО, зарегистрировано три пациента без первично выявленного очага, что составило 2%.

НЭО в большинстве случаев сопровождаются КС. По данным SEER (программа наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов), отмечена тенденция к росту частоты возникновения КС, доля увеличилась до 72% с 2000 по 2011 год (от 11% до 19%) (Jensen R. et al., 2016). При этом, частота возникновения КС варьируется в зависимости от первичной локализации опухоли. Так, при опухолях тонкой кишки данный показатель составляет в среднем 72%; НЭО передней кишки (желудок, двенадцатиперстная кишка, легкие, поджелудочная железа) – 9,1%; задней кишки (толстая, прямая кишка) – 2,9%; без первично выявленного очага – 14,3%. При этом в период с 1973 по 2012 год этот процент увеличился в 6,4 раза (Jensen R. et al., 2016). Это подтверждено и нашим исследованием. Так, в основной группе КС зарегистрирован у 29 пациентов (72,5%), в контрольной у 15 (65,2%).

Лечение КС является важным вопросом в виду неконтролируемого течения заболевания, сопровождающегося высокой гормональной активностью. Использование аналогов соматостатина в качестве терапии первой линии

рекомендуется международными руководствами, однако в ряде случаев данный метод остается малоэффективным или же эффект носит кратковременный характер (Doello K. et al., 2024).

По данным некоторых зарубежных авторов выдвигается предположение о повышении эффективности купирования проявлений КС в комбинированном лечении с использованием ХЭПА. Так в исследовании A. Fohlen et al., 2023, по результатам оценки 127 процедур у 69% пациентов наблюдалось снижение симптомов КС. В нашем исследовании, у пациентов основной группы комбинированной терапии отмечено значительное снижение гормональной активности (n=29) на 43,5% в сравнении с исходными данными. Обращая внимание на значения показателей специфических маркеров контрольной группы, следует отметить их более высокий уровень, что косвенно может свидетельствовать о высокой гормональной активности опухолей и, как следствие, неконтролируемом КС.

На сегодняшний день риски формирования осложнений, связанных выполнением диагностической ангиографии, не превышают 1%, данное обстоятельство обусловлено наличием современных контрастных препаратов, усовершенствования техники и материалов (Dariushnia S. et al, 2014). ХЭПА с использованием как масла, так и сфер обеспечивает селективность. Данная методика минимизирует осложнения, что было доказано в нашем исследовании. Осложнения комбинированного лечения зарегистрированы у 6 пациентов с НЭО гастроинтестинального тракта (Cirse, 2017), что составило 2,5%; в основной же группе – один случай печеночной недостаточности (2 степень по CIRSE 2017 г.) – 0,4% (на 237 процедур).

Хирургическое вмешательство является золотым стандартом в лечении НЭО различных локализаций, обеспечивая тем самым лучший прогноз безрецидивной и общей выживаемости (Лысанюк М.В. и соавт., 2020; Перегудов Н.А. и соавт., 2021). Однако, в виду особенного характера опухолевого поражения печени, билобарного и диффузного, лишь 15% пациентов из всей когорты с метастатическим поражением печени НЭО подходят для оперативного лечения

(Panzuto F. et al., 2023). Хирургическое вмешательство может быть целесообразно даже при неоперабельной первичной опухоли, при вялотекущем метастатическом процессе с небольшим объемом опухолевого поражения или в случаях, когда можно удалить >70% от общего опухолевого объема печени (Ромащенко П.Н. и соавт., 2019).

Медиана общей выживаемости после диагностики вторичного поражения печени, по данным зарубежной статистики, составляет 50 и 78 месяцев для пациентов с метахронными и синхронными метастазами НЭО в печени соответственно (Nanno Y. et al., 2023). В нашем исследовании пациенты основной и контрольной групп были с изолированным синхронным метастатическим поражением печени, что обуславливало тяжесть их состояния.

Ведение пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО требует междисциплинарного подхода для определения лучшей стратегии лечения в индивидуальном порядке. Персонализированный подход обусловлен степенью дифференцировки опухоли и индексом пролиферативной активности, объемом опухолевого поражения, выраженности КС.

С широким применением аналогов соматостатина, медикаментозное лечение гормонально активных метастатических НЭО стало в разы эффективнее (Лысанюк М.В. и соавт., 2019). Однако, применение данных лекарственных агентов редко дает объективную частоту ответов для выполнения радикальных хирургических вмешательств. В нашем исследовании, в группе комбинированного лечения циторедуктивные хирургические вмешательства выполнены 57%, против 34% группы контроля. Радикально же в основной группе было прооперировано 25%, против 4% контрольной группы, что подтверждает эффективность комбинированной терапии.

Современными исследованиями доказано, что с течением времени у пациентов развивается резистентность к аналогам соматостатина пролонгированного действия. Существуют в том числе и изначально резистентные к терапии больные. При этом длительное лечение не может предотвратить или

обратить вспять аспекты, связанные с гиперсекрецией гормонов, такие как фиброз при карциноидной болезни сердца (Jin C. et al., 2021).

Терапия, направленная непосредственно на опухолевый объем печени, предназначена для облегчения или предотвращения симптомов, связанных с гиперсекрецией гормонов и ростом опухоли. Локорегионарные методы лечения включают циторедуктивную хирургию печени у пациентов с нерезектабельными очагами. До сих пор большинство исследований локорегионарных методов воздействия, направленных на печень, были ретроспективными, и ни одно рандомизированное исследование не подтвердило пользу данной группы методов.

Химиоэмболизация печеночной артерии обычно используется в лечении пациентов с прогрессирующим нерезектабельным метастатическим поражением печени, с применением различных окклюзирующих агентов. Обоснованием эмболизации является особенность кровоснабжения НЭО: очаги васкуляризуются из артериального кровотока, тогда как нормальная паренхима печени кровоснабжается преимущественно из системы воротной вены (Desmaison C. et al., 2023). В известных исследованиях M. Barat et al. доказано, что комбинированное лечение повышает уровень объективного ответа составляет в среднем примерно 50%, а показатель симптоматического ответа (снижение проявлений КС) – 75%.

Анализ эффективности проводимой терапии в группах показал: в основной группе медиана времени до прогрессирования составила 32 месяца (ДИ 95% 20-102)., против 18 месяцев (ДИ 95% 10-88) ($p<0,05$), что доказывает эффективность комбинированного лечения метастатических НЭО тонкой кишки. Годичная и трехлетняя выживаемость основной группы составила 97,5%; пятилетняя – 89,1%. В группе контроля годичная и трехлетняя выживаемость составили 95,4%, пятилетняя – 71,5% соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, ХЭПА, демонстрирует клиническую эффективность в лечении пациентов с хорошо дифференцированными НЭО (G1 и G2). Кроме того, ХЭПА может быть ведущим методом в контролировании проявлений КС, в случаях неэффективности системной противоопухолевой терапии. ХЭПА в комбинированном лечении метастатических НЭО достоверно улучшает время до

прогрессирования и пятилетнюю выживаемость, повышает частоту положительных ответов на лечение. Системный, междисциплинарный подход в лечении пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО обеспечит наилучшие долгосрочные результаты.

ВЫВОДЫ

1. Химиоэмболизация печеночной артерии у пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки является безопасной. Осложнения по CIRSE II степени зарегистрированы в одном случае (0,4% от общего числа выполненных процедур), купированы консервативно.

2. Химиоэмболизация печеночной артерии является эффективным методом контроля карциноидного синдрома гормонально активных метастатических НЭО тонкой кишки: в основной группе отмечено достоверное снижение проявлений на 43,5% по сравнению с 27,6% в контрольной ($p<0,05$).

3. Химиоэмболизация печеночной артерии у пациентов с нерезектабельным поражением печени НЭО тонкой кишки улучшает показатели времени до прогрессирования: в основной группе медиана времени до прогрессирования составила 32 месяца (ДИ 95% 20-102), в контрольной группе – 18 месяцев (ДИ 95% 10-88) ($p<0,05$).

4. При оценке выполняемых циторедуктивных хирургических вмешательств, на общее число прооперированных пациентов в основной группе выполнено 83% операций ($n=33$), против – 26% ($n=6$) в контрольной ($p<0,05$). При этом, в основной группе радикально прооперировано 25% ($n=10$), против 4% контрольной группы ($n=1$) ($p<0,05$).

5. Медиана общей выживаемости пациентов с удаленным первичным очагом в основной группе – 118 месяцев (ДИ 95% 90-118), если первичный очаг удален не был медиана ОВ составляла 83 месяца (ДИ 95% 22-83) ($p<0,05$). В контрольной группе медиана ОВ прооперированных больных равнялась 107 месяцам (ДИ 95% 40-107), не оперированных – 99 месяцам (ДИ 95% 49-99) ($p>0,05$).

6. Медиана общей выживаемости в основной группе составила 114 мес. (ДИ 95% 83-128), в контрольной 107 мес. (ДИ 95% 52-107) ($p>0,05$). Годичная и трехлетняя выживаемость в основной группе составили 97,5%; пятилетняя – 89,1%.

В контрольной группе показатели ниже: годичная и трехлетняя – 95,4%; пятилетняя – 71,5% ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При значении уровня серотонина ≥500 нг/мл процедуру ХЭПА следует сопровождать анестезиологической бригадой с целью исключения острого карциноидного криза.

2. Использование шкалы оценки эффективности купирования КС в комбинированном лечении метастатических НЭО позволяет формировать группы риска и индивидуализировать прогнозируемое диспансерное наблюдение в случае развития сопутствующей патологии.

3. При некупируемом КС у пациентов с метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки к стандартной системной противоопухолевой терапии целесообразно дополнение ХЭПА.

4. При достижении ответа на комбинированную терапию рационально удалять первичный очаг у пациентов с метастатическим поражением печени НЭО тонкой кишки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГЭ – гемигепатэктомия

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественное новообразование

КС – карциноидный синдром

МВА – микроволновая абляция

МРТ – магниторезонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЭК – нейроэндокринная карцинома

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ОВ – общая выживаемость

ПЭТ КТ – позитронно-эмиссионная томография

РЧА – радиочастотная абляция

СПЖ – средняя продолжительность жизни

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ХЭПА – химиоэмболизация печеночной артерии

ЭПА – эмболизация печеночной артерии

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ЦАОП – центр амбулаторной онкологической помощи

CIRSE – европейское общество сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии

CTCAE – общие терминологические критерии нежелательных явлений

RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на проводимую терапию

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, Д.В. Особенности клинического течения, морфологической диагностики и факторы прогноза нейроэндокринных новообразований редких локализаций / Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, Н.А. Козлов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 29. – С. 54-60.
2. Алексеева, Т.Р. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / Т.Р. Алексеева, Д.Г. Бельцевич, В.Ю. Бохян [и др.]. – Москва, 2021. – 600 с.
3. Андросова, А.В. Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей жкт на основе одноцентрового регистра / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 5. – С. 7-14.
4. Андросова, А.В. Метаболический синдром при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, Н.П. Беляк [и др.] // Клинический случай в онкологии. – 2024. – Т. 2, № 1. – С. 15-21.
5. Андросова, А.В. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочнокишечного тракта / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 83-88.
6. Артамонова, Е.В. Нейроэндокринные неоплазии желудочнокишечного тракта и поджелудочной железы / Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова, В.В. Делекторская [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3S2-1. – С. 427-444.
7. Горбунова, В.А. Нейроэндокринные опухоли: актуальные изменения в классификации, диагностике и терапии, представленные в проекте клинических рекомендаций МЗ РФ 2019 года / В.А. Горбунова // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 12. – С. 66-73.

8. Диникин, М.С. Циторедуктивные операции при нейроэндокринных опухолях тонкой кишки. Клинический случай в онкологии / М.С. Диникин, А.К. Иванова, Р.В. Орлова, Ю.В. Пелипась // – 2024. – Т. 2, № 4. – С. 52-66.
9. Долгушин, Б.И. Результаты применения насыщаемых микросфер отечественного производства при локорегионарном эндоваскулярном лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени / Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, Ю.В. Буйденок [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 96-106.
10. Егоров, А.В. Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / А.В. Егоров, И.А. Васильев, С.А. Кондрашин [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 69-74.
11. Каспшик, С.М. Сложности диагностики метастазов нейроэндокринной опухоли. Клинический случай / С.М. Каспшик, Б.М. Медведева, А.А. Маркович [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7, № 3. – С. 87-95.
12. Лаптева, М.Г. МРТ-семиотика и сложности дифференциальной диагностики метастазов нейроэндокринных опухолей в печени / М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, Н.А. Перегудов [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 45-56.
13. Лысанюк, М.В. Актуальные аспекты диагностики и лечения больных, страдающих нейроэндокринными опухолями / М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 83-92.
14. Лысанюк, М.В. Особенности диагностики и хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями тонкой кишки / М.В. Лысанюк, П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 100-109.
15. Лысанюк, М.В. Результаты диагностики и лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей / М.В. Лысанюк,

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 123-132.

16. Любимова, Н.В. Хромогранин а и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей / Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, Т.К. Чурикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 8. – С. 685-690.
17. Майстренко, Н.А. Прогнозирование исходов лечения нейроэндокринных опухолей с учетом клинико-морфологических критериев / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. – 2017. – С. 65.
18. Малихова, О.А. Успешное применение методики радиочастотной аблации при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы / О.А. Малихова, А.О. Богданова, В.А. Комарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 213, № 5. – С. 168-172.
19. Маркович, А.А. Возможности применения сунитиниба при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / А.А. Маркович, А.А. Кузнецова, В.А. Горбунова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 115-119.
20. Маркович, А.А. Значение биохимических маркеров в рутинной онкологической практике (по материалам клинических рекомендаций) / А.А. Маркович, Н.В. Любимова, Е.И. Коваленко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 8. – С. 19-24.
21. Носов, Н.А. Возможности ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTATATE в диагностике рецидивов нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / Н.А. Носов, С.А. Попов, Е.В. Розенгауз [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 18-28.
22. Орел, Н.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 499-512.

23. Орлова, Р.В. Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / Р.В. Орлова, А.В. Андросова, Н.П. Беляк [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 70, № 6. – С. 1132-1141.
24. Перегудов, Н.А. Комбинированное хирургическое и интервенционно-радиологическое циторедукционное лечение больной с диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью подвздошной кишки / Н.А. Перегудов, Л.А. Фалалеева, О.Н. Сергеева [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 92-100.
25. Прядко, А.С. Дифференциальная диагностика и обоснование варианта хирургического лечения нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы / А.С. Прядко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 2. – С. 063-064.
26. Ромащенко, П.Н. Анализ исходов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, М.В. Лысанюк // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 1. – С. 109-113.
27. Ромащенко, П.Н. Особенности диагностики и хирургического лечения пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2023. – Т. 182, № 6. – С. 36-43.
28. Стилиди, И.С. Дистальная дуоденальная резекция: новый способ хирургического лечения при опухолевом поражении двенадцатиперстной кишки / И.С. Стилиди, С.Н. Неред, М.П. Никулин [и др.] // Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 9. – С. 5-12.
29. Ястребова, Е.В. Результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка / Е.В. Ястребова, А.Г. Котельников, Ю.И. Патютко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 29, № 2. – С. 32-37.
30. Algeri, L. Carcinoid heart disease in patients with advanced small-intestinal neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome: a retrospective experience from

two European referral centers / L. Algeri, L. Falkman, F. Spada [et al.] // ESMO Open. – 2024. – Vol. 9, № 11. – P. 103959.

31. Alsadik, S. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Pancreatic Neuroendocrine Tumours / S. Alsadik, S. Yusuf, A. Al-Nahhas // Curr. Radiopharm. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 126-134.
32. Armstrong, E.A. Radiographic characteristics of neuroendocrine liver metastases do not predict clinical outcomes following liver resection / E.A. Armstrong, E.W. Beal, M. Shah [et al.] // Hepatobiliary Surg Nutr. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1-12.
33. Baghdadi, A. Imaging neuroendocrine tumors: Characterizing the spectrum of radiographic findings / A. Baghdadi, M. Ghadimi, S. Mirpour [et al.] // Surg. Oncol. – 2021. – Vol. 37. – P. 101529.
34. Barat, M. The Role of Interventional Radiology for the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumor: An Updated Review / M. Barat, A.S. Cottereau, A. Kedra [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2302.
35. Bardasi, C. Carcinoid Crisis: A Misunderstood and Unrecognized Oncological Emergency / C. Bardasi, S. Benatti, G. Luppi [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 662.
36. Basu, S. Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors / S. Basu, R.V. Parghane, Kamaldeep, S. Chakrabarty // Semin Nucl. Med. – 2020. – Vol. 50, № 5. – P. 447-464.
37. Bellizzi, A.M. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? / A.M. Bellizzi // Hum. Pathol. – 2020. – Vol. 96. – P. 8-33.
38. Bettini, R. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas / R. Bettini, W. Mantovani, L. Boninsegna [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2009. – Vol. 41. – P. 49-55.
39. Borga, C. Treatment personalization in gastrointestinal neuroendocrine tumors / C. Borga, G. Businello, S. Murgioni [et al.] // Curr. Treat Options Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 29.

40. Braden, B. B-mode and contrast-enhancement characteristics of small nonincidental neuroendocrine pancreatic tumors / B. Braden, C. Jenssen, M. D'Onofrio [et al.] // Endosc. Ultrasound. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 49-54.
41. Caplin, M.E. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors / M.E. Caplin, M. Pavel, J.B. Cwikla [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 224-233.
42. Chen, J.X. Embolotherapy for neuroendocrine tumor liver metastases: prognostic factors for hepatic progressionfree survival and overall survival / J.X. Chen, S. Rose, S.B. White [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2017. – Vol. 40. – P. 69-80.
43. Cuthbertson, D.J. Diagnosis and management of neuroendocrine tumours / D.J. Cuthbertson, R. Shankland, R. Srirajaskanthan // Clin. Med. – 2023. – Vol. 23. – P. 119-124.
44. Danieli, M. Surgical and Oncologic Outcomes of Primary Tumor Resection in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors: Results from a Single-Center Series Over a 15-Year Period / M. Danieli, U. Fumagalli Romario, D. Radice [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2025. – Vol. 32, № 3. – P. 2141-2149.
45. Dariushnia, S.R. Quality improvement guidelines for diagnostic arteriography / S.R. Dariushnia, A.E. Gill, L.G. Martin [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2014. – Vol. 25, № 12. – P. 1873-1881.
46. Dasari, A. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3. – P. 1335-1342.
47. Deleporte, A. State of the art: radiolabeled microspheres treatment for liver malignancies / A. Deleporte, P. Flamen, A. Hendlisz // Expert. Opin. Pharmacother. – 2010. – Vol. 11. – P. 579-586.
48. Delhomme, C. Carcinoid heart disease in patients with midgut neuroendocrine tumours / C. Delhomme, T. Walter, D. Arangalage [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2023. – Vol. 35, № 4. – P. e13262.

49. Deppen, S.A. Safety and efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors / S.A. Deppen, E. Liu, J.D. Blume [et al.] // J. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 57. – P. 708-714.
50. Desmaison, C. Transarterial chemoembolization (TACE) for neuroendocrine liver metastasis (NELM): Predictive value of volumetric arterial enhancement (VAE) on baseline MRI / C. Desmaison, P. Niccoli, S. Oziel Taieb [et al.] // Bull. Cancer. – 2023. – Vol. 110, № 3. – P. 308-319.
51. Dhir, M. Initial treatment of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases with transarterial chemoembolization using streptozotocin: a 20-year experience / M. Dhir, R. Shrestha, J.L. Steel [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 24. – P. 450-459.
52. Doello, K. Clinical Evaluation of Response to Octreotide and Chemotherapy in High-Grade Malignant Neuroendocrine Tumors and Promising In Vitro Preclinical Results with Pasireotide / K. Doello, M.A. Chico, F. Quiñonero [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2024. – Vol. 60, № 7. – P. 1039.
53. Dralle, H. Primary tumor diagnostics of metastatic neuroendocrine tumors / H. Dralle // Chirurg. – 2019. – Vol. 90, № 2. – P. 103.
54. Dromain, C. ENETS standardized (synoptic) reporting for radiological imaging in neuroendocrine tumours / C. Dromain, M.P. Vullierme, R.J. Hicks [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2022. – Vol. 34, № 3. – P. e13044.
55. Edge, S.B. AJCC Cancer Staging Manual / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton [et al.] eds. – 7th ed. – New York, NY: Springer. 2010. – 670 p.
56. Egger, M.E. Transarterial Chemoembolization vs Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Multi-Institutional Analysis / M.E. Egger, E. Armstrong, R.C. Martin 2nd [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2020. – Vol. 230, № 4. – P. 363-370.
57. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247.

58. Faias, S. Chromogranin A and NSE in cystic pancreatic neuroendocrine tumors / S. Faias, S. Prazeres, M. Cunha [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 45, № 4. – P. 101601.
59. Falconi, M. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors / M. Falconi, R. Bettini, L. Boninsegna [et al.] // JOP. – 2006. – Vol. 7. – P. 150-156.
60. Fanciulli, G. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: Clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications / G. Fanciulli, R.M. Ruggeri, E. Grossrubatscher [et al.] // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 599-612.
61. Fang, J.M. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / J.M. Fang, J. Li, J. Shi // World J. Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 1009-1023.
62. Farley, H.A. Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases / H.A. Farley, R.F. Pommier // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 217-225.
63. Fohlen, A. Conventional Transarterial Chemo embolization Using Streptozocin in Patients with Unresectable Neuroendocrine Liver Metastases / A. Fohlen, R. Beaudouin, A. Alves [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 16. – P. 4021.
64. Fonti, R. Heterogeneity of SSTR2 Expression Assessed by ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT Using Coefficient of Variation in Patients with Neuroendocrine Tumors / R. Fonti, M. Panico, S. Pellegrino [et al.] // J. Nucl. Med. – 2022. – Vol. 63, № 10. – P. 1509-1514.
65. Galgano, S.J. Multimodality Imaging of Neuroendocrine Tumors / S.J. Galgano, K. Sharbidre, D.E. Morgan // Radiol. Clin. North Am. – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. 1147-1159.
66. Gao, C. Diagnostic role and prognostic value of tumor markers in high-grade gastro-enteropancreatic neuroendocrine neoplasms / C. Gao, Z. Fan, J. Yang [et al.] // Pancreatology. – 2023. – Vol. 23, № 2. – P. 204-212.

67. Gonzalez, R.S. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms / R.S. Gonzalez // Surg. Pathol. Clin. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 377-397.
68. Gut, P. Evaluation of 5-hydroxyindoloacetic acid excretion in urine in patients with small intestine neuroendocrine neoplasm and carcinoid syndrome treated with somatostatin analogues / P. Gut, M. Ruchala // Neuro Endocrinol. Lett. – 2019. – Vol. 40, № 7-8. – P. 315-318.
69. Harring, T.R. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review / T.R. Harring, N.T. Nguyen, J.A. Goss, C.A. O'Mahony // Int. J. Hepatol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 154541.
70. Hayoz, R. The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor / R. Hayoz, N. Vietti-Violi, R. Duran [et al.] // Eur. Radiol. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 6593-6602.
71. Hu, Y. Role of Somatostatin Receptor in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Development, Diagnosis, and Therapy / Y. Hu, Z. Ye, F. Wang [et al.] // Front. Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 679000.
72. Hubbard, J.A. Management of Carcinoid Syndrome and Carcinoid Crisis in the Perioperative Environment / J.A. Hubbard, R.C. Wolfe // J. Perianesth Nurs. – 2022. – Vol. 37, № 6. – P. 975-978.
73. Islam, O. Management of high-grade neuroendocrine neoplasms: impact of functional imaging / O. Islam, K. Sarti, L. Verbruggen [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2025. – Vol. 32, № 4. – P. e240231.
74. Ito, T. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances / T. Ito, H. Igarashi, R.T. Jensen // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 26. – P. 737-753.
75. Ito, T. Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes / T. Ito, R.T. Jensen // Expert Opin Pharmacother. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 685-693.

76. Janson, E.T. Nordic guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours / E.T. Janson, H. Sorbye, S. Welin [et al.] // Acta Oncol. – 2010. – Vol. 49. – P. 740-756.
77. Jensen, R.T. Neuroendocrine tumors / R.T. Jensen, J.A. Norton, K. Oberg // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases / M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt, editors. – 10th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016. – Vol. 1. – P. 501-541.
78. Jeune, F. Update on the Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / F. Jeune, A. Taibi, S. Gaujoux // Scand. J. Surg. – 2020. – Vol. 109, № 1. – P. 42-52.
79. Jin, C. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management / C. Jin, A.N. Sharma, B. Thevakumar [et al.] // Cardiology. – 2021. – Vol. 146, № 1. – P. 65-73.
80. Karabulut, K. Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases / K. Karabulut, H.Y. Akyildiz, C. Lance [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol. 150. – P. 316-325.
81. Kennedy, A. Integrating radioembolization into the treatment paradigm for metastatic neuroendocrine tumors in the liver / A. Kennedy, D. Coldwell, B. Sangro [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 35. – P. 293301.
82. Kessler, J. A comparison of liver-directed therapy and systemic therapy for the treatment of liver metastases in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: Analysis of the California Cancer Registry / J. Kessler, G. Singh, P.H.G. Ituarte [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 393-402.
83. Klimstra, D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set / D.S. Klimstra, I.R. Modlin, N.V. Adsay [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34. – P. 300-313.
84. Kloppel, G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / G. Kloppel // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 1-16.

85. Kobayashi, N. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotate in combination with amino acid solution infusion in Japanese patients with somatostatin receptor-positive, progressive neuroendocrine tumors / N. Kobayashi, S. Takano, K. Ito [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 1332-1341.
86. Koffas, A. Managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors / A. Koffas, C. Toumpanakis // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2021. – Vol. 82, № 3-4. – P. 187-192.
87. Kulke, M.H. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas / M.H. Kulke, L.B. Anthony, D.L. Bushnell [et al.] // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 735-752.
88. Kulke, M.H. Neuroendocrine Tumors / M.H. Kulke, A.B. Benson, E. Bergsland [et al.] // J. Nat. Comprehensive Cancer Network. – 2012. – Vol. 10, № 6. – P. 724-764.
89. Kumari, D. Imaging for Interventional Radiology Liver-Directed Therapies for Neuroendocrine Liver Metastases / D. Kumari, E. Bruyn, F. Al-Qawasmi // Semin Intervent Radiol. – 2024. – Vol. 41, № 3. – P. 270-277.
90. Lamarca, A. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours / A. Lamarca, D.K. Bartsch, M. Caplin [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2024. – Vol. 36, № 9. – P. e13423.
91. Lamberti, G. The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? / G. Lamberti, N. Brighi, I. Maggio [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 747.
92. Lawrence, B. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / B. Lawrence, B.I. Gustafsson, M. Kidd [et al.] // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 111-134.

93. Lee, E. Hepatic arterial embolization for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors / E. Lee, H. Leon Pachter, U. Sarpel // Int. J Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 471203.
94. Marasco, M. Gastrointestinal side effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors: a focused review / M. Marasco, E. Dell'Unto, A. Laviano [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2024. – Vol. 39, № 9. – P. 1737-1744.
95. Melhorn, P. From biology to clinical practice: antiproliferative effects of somatostatin analogs in neuroendocrine neoplasms / P. Melhorn, P. Mazal, L. Wolff [et al.] // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2024. – Vol. 16. – P. 17588359241240316.
96. Mestier, L. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors / L. Mestier, M. Zappa, O. Hentic [et al.] // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 459-471.
97. Migut, A.E. Neuroendocrine Tumors: Imaging of Treatment and Follow-up / A.E. Migut, H. Kaur, R. Avritscher // Radiol. Clin. North Am. – 2020. – Vol. 58, № 6. – P. 1161-1171.
98. Murthy, R. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization / R. Murthy, P. Kamat, R. Nunez [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2008. – Vol. 19. – P. 145-151.
99. Muttillo, E.M. Treatment strategies for neuroendocrine liver metastases: a systematic review / E.M. Muttillo, G. Mazzarella, B. Picardi [et al.] // HPB (Oxford). – 2022. – Vol. 24, № 11. – P. 1832-1843.
100. Nanno, Y. Transarterial chemoembolization for liver metastases of a pancreatic neuroendocrine neoplasm: a single-center experience / Y. Nanno, H. Toyama, E. Ueshima [et al.] // Surg. Today. – 2023. – Vol. 53, № 12. – P. 1396-1400.
101. Nguyen, N.C. 68Ga-DOTATATE PET/MRI for Neuroendocrine Tumors: A Pictorial Review / N.C. Nguyen, C.H. Moon, A. Muthukrishnan, A. Furlan // Clin. Nucl. Med. – 2020. – Vol. 45, № 9. – P. e406-e410.
102. Ninatti, G. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) with confirmed liver metastases negative on ^{18}F-FDG and ^{68}Ga-DOTATATE PET /

G. Ninatti, H. Duan, V. Ferri [et al.] // Radiol. Case Rep. – 2020. – Vol. 15, № 12. – P. 2698-2700.

103. Norton, J.A. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection / J.A. Norton, E.J Harris, Y. Chen [et al.] // Arch. Surg. – 2011. – Vol. 146. – P. 724-732.
104. Panzuto, F. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3 / F. Panzuto, J. Ramage, D.M. Pritchard [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2023. – Vol. 35, № 8. – P. e13306.
105. Pavel, M. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary / M. Pavel, E. Baudin, A. Couvelard [et al.] // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95. – P. 157-176.
106. Pickens, R.C. Operative Microwave Ablation for the Multimodal Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases / R.C. Pickens, J.K. Sulzer, M.J. Passeri [et al.] // J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech A. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 917-925.
107. Pollard, J. Nuclear Imaging of Neuroendocrine Tumors / J. Pollard, P. McNeely, Y. Menda // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. 209-221.
108. Prisciandaro, M. Biomarker landscape in neuroendocrine tumors with high-grade features: current knowledge and future perspective / M. Prisciandaro, M. Antista, A. Raimondi [et al.] // Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 780716.
109. Ram, P. Carcinoid Heart Disease: Review of Current Knowledge / P. Ram, J.L. Penalver, K.B.U. Lo [et al.] // Tex. Heart Inst. J. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 21-27.
110. Ramage, J. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors / J. Ramage, B.G. Naraev, T.R. Halfdanarson // Semin Oncol. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 236-248.
111. Ramdhani, K. The Evolving Role of Radioembolization in the Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases / K. Ramdhani, A.J.A.T. Braat // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 14. – P. 3415.

112. Remba-Shapiro, I. Treatment of acromegaly with oral octreotide / I. Remba-Shapiro, L.B. Nachtigall // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2024. – Vol. 38, № 4. – P. 101888.
113. Riihimaki, M. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors / M. Riihimaki, A. Hemminki, K. Sundquist [et al.] // Int. J. Cancer. – 2016. – Vol. 139, № 12. – P. 2679-2686.
114. Rindi, G. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal / G. Rindi, D.S. Klimstra, B. Abedi-Ardekani [et al.] // Mod. Pathol. – 2018. – Vol. 31, № 12. – P. 1770-1786.
115. Rinke, A. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group / A. Rinke, H.H. Muller, C. Schade-Brittinger [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 4656-4663.
116. Rinke, A. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival / A. Rinke, M. Wittenberg, C. Schade-Brittinger [et al.] // Neuroendocrinology. – 2017. – Vol. 104. – P. 26-32.
117. Ruff, S.M. Trans-arterial embolization versus chemoembolization for neuroendocrine liver metastases: a propensity matched analysis / S.M. Ruff, J.Y. Chang, M. Xu [et al.] // HPB (Oxford). – 2024. – Vol. 26, № 12. – P. 1505-1514.
118. Schettini, G. Brain Somatostatin: receptor-coupled transducing mechanisms and role in cognitive functions / G. Schettini // Pharmacol. Res. – 1991. – Vol. 23. – P. 203-215.
119. Scoville, S.D. Treatment of neuroendocrine liver metastases: a patent landscape review / S.D. Scoville, J.M. Cloyd, T.M. Pawlik // Pharm. Pat. Anal. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 29-32.

120. Shah, M.H. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M.H. Shah, W.S. Goldner, A.B. Benson [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 839-868.
121. Sharma, A. Current Management of Neuroendocrine Tumour Liver Metastases / A. Sharma, M. Muralitharan, J. Ramage [et al.] // Curr. Oncol. Rep. – 2024. – Vol. 26, № 9. – P. 1070-1084.
122. Sharp, A.J. High-dose Somatostatin Analogues for Progressive Neuroendocrine Tumours / A.J. Sharp, A.R. Hayes, A. Grossman // Eur. Endocrinol. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 93-95.
123. Sobeh, T. Diffusion-weighted MRI for predicting and assessing treatment response of liver metastases from CRC – A systematic review and meta-analysis / T. Sobeh, Y. Inbar, S. Apter [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2023. – Vol. 163. – P. 110810.
124. Spolverato, G. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors / G. Spolverato, F. Bagante, D.I. Tsilimigras, T.M. Pawlik // Minerva Chir. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 399-406.
125. Squires, M.H. Neoadjuvant Capecitabine/Temozolomide for Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors / M.H. Squires, P.J. Worth, B. Konda [et al.] // Pancreas. – 2020. – Vol. 49, № 3. – P. 355-360.
126. Subash, N. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Carcinoid Syndrome / N. Subash, M.M. Papali, K.P. Bahadur [et al.] // Dis. Mon. – 2022. – Vol. 68, № 7. – P. 101304.
127. Suzuki, K. Epidemiology, Genetics and Pathogenesis of Pituitary Neuroendocrine Tumors / K. Suzuki, S. Tahara // No Shinkei Geka. – 2023. – Vol. 51, № 4. – P. 593-606.
128. Taboada, R.G. Tyrosine kinase inhibitors in patients with neuroendocrine neoplasms: a systematic literature review / R.G. Taboada, F.P. Cavalher, J.F. Rego, R.P. Riechelmann // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2024. – Vol. 16. – P. 17588359241286751.
129. Thorson, A. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid

regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome / A. Thorson, G. Biorck, G. Bjorkman [et al.] // Am. Heart J. – 1954. – Vol. 47. – P. 795-817.

130. Torbenson, M. Primary neuroendocrine tumors and primary neuroendocrine carcinomas of the liver: a proposal for a multidiscipline definition / M. Torbenson, S.K. Venkatesh, T.R. Halfdanarson [et al.] // Hum. Pathol. – 2023. – Vol. 132. – P. 77-88.
131. Vinik, A. Clinical presentation and diagnosis of neuroendocrine tumors / A. Vinik, C. Chaya // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 21-48.
132. Vogl, T.J. Liver metastases of neuroendocrine tumors: Conventional transarterial chemoembolization and thermal ablation / T.J. Vogl, T. Gruber-Rouh, N.N. Naguib [et al.] // Rofo. – 2024. – Vol. 196, № 4. – P. 381-389.
133. Walczyk, J. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound / J. Walczyk, A. Sowa-Staszczak // J. Ultrason. – 2019. – Vol. 19, № 78. – P. 228-235.
134. Xu, Z. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States / Z. Xu, L. Wang, S. Dai [et al.] // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4. – P. e2124750.
135. Yao, J.C. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors / J.C. Yao, M.H. Shah, T. Ito [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 514-523.
136. Yu, F. Use of Chromogranin A for Monitoring Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms / F. Yu, J. Fu, C. Zhang [et al.] // Pancreas. – 2021. – Vol. 50, № 6. – P. 882-889.