

ЕВДОКИМОВА ЕКАТЕРИНА ВАДИМОВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук.

Артамонова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Горин Давид Семенович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №5 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «04» июня 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) — орфанная группа злокачественных заболеваний, включающая высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) G1/G2 и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) или мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3). НЭН составляют 0,5-1% от всех злокачественных опухолей, однако заболеваемость среди больных метастатическими высокодифференцированными НЭО значительно возросла с 2000 по 2020 гг. (с 0,24 на 100 тыс. человек в 2000 году до 0,38 на 100 тыс. человек в 2020 году, $p < 0,001$). Особый рост заболеваемости наблюдается среди НЭО легочной и гастроинтестинальной локализаций. 5-летняя выживаемость среди больных НЭО ЖКТ G1, G2 и НЭК составила 81%, 78% и 26%, соответственно, а при метастатической болезни — 47%, 38% и 5%. Для высокодифференцированных НЭО характерна высокая чувствительность к лечению, что обеспечивает продолжительную выживаемость, однако необходимы новые методы лечения.

В 2017 году выделена новая подгруппа высокодифференцированных НЭО G3 для опухолей поджелудочной железы, а в 2019 году — для гастроинтестинальных опухолей. НЭО G3 отличается от НЭО G1/G2 клиническим течением и чувствительностью к химиотерапии. Частота экспрессии рецепторов соматостатина (PCC) 2A-подтипа в НЭО G1/G2 достигает 100%, что позволяет эффективно использовать аналоги соматостатина. Однако эффективность их добавления к химиотерапевтическому лечению в подгруппе НЭО G3 требует дальнейшего исследования.

Ретроспективные исследования (H. Sorbye, M. Heetfeld, O. Basturk, L.-M. Dilz) впервые описали подгруппу НЭО G3, а в более поздних работах (M. Pavel, D. L. Chan, N. Raj, L. de Mestier) изучалась эффективность различных химиотерапевтических режимов. Однако все эти исследования ограничены малыми выборками пациентов, что усложняет интерпретацию результатов. В

отечественной литературе нет работ, посвященных НЭО G3, кроме наших собственных исследований, в которых показано преимущество монотерапии аранозой (отечественный препарат группы нитрозомочевины) перед другими химиотерапевтическими режимами. Стандартные схемы химиотерапии для НЭК включают этопозид и платиновые агенты. В ретроспективном исследовании NORDIC NEC частота объективных ответов в группе НЭО G3 составила 15%, в то время как в группе НЭК — 42%. Режим ТемСАР, включающий темозоломид и капецитабин, продемонстрировал низкую эффективность в НЭО G3 (мВБП 12 мес.), в отличие от НЭО G2 (мВБП 21,4 мес.), однако лечение с использованием стрептозотоцина показало лучший результат — мВБП 19,4 мес. при НЭО G3. Однако стрептозотоцин не зарегистрирован в России. Таким образом, НЭО G3 остается малоизученной подгруппой, требующей разработки эффективных схем химиотерапии и проведения проспективных исследований.

Цель исследования

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями G3.

Задачи исследования

1. Оценить частоту экспрессии рецепторов соматостатина 2А- и 5-го подтипов на опухолевых клетках при НЭО G3 в сравнении со смежными группами НЭО G2 и КНЭР (методом ИГХ и/или ПЭТ-КТ с Ga68 DOTA-TATE);
2. Оценить связь с наличием рецепторов соматостатина 2А-, 5-го типов в группе НЭО G3 при применении комбинированного лечения (ХТ + АС); Оценить эффективность различных стандартных для НЭО G2 и НЭК комбинированных режимов химиотерапии (араноза, XELOX, ТемСАР, EP/EC) в лечении распространенных НЭО G3 по показателю частоты случаев контроля заболевания (полный/частичный ответ и стабилизация болезни), медиане ВБП, медиане ОВ;
3. Оценить эффективность применения аналогов соматостатина при НЭО G3 с положительным статусом РСС;

4. Оценить эффективность различных стандартных для НЭО G2 и НЭК комбинированных режимов химиотерапии (араноза, XELOX, ТемСАР, ЕР/ЕС) в лечении распространенных НЭО G3 по показателю частоты случаев контроля заболевания (полный/частичный ответ и стабилизация болезни), медиане ВБП, медиане ОБ;

5. Оценить безопасность различных стандартных для НЭО G2 и НЭК комбинированных режимов химиотерапии (араноза, XELOX, ТемСАР, ЕР/ЕС) при НЭО G3.

Методология и методы и исследования

В период с 2018 по 2023 гг. в проспективное исследование II фазы включены 100 пациентов с НЭО G3, а также 50 и 42 пациента с НЭО G2 и НЭК, соответственно. Лечение проводилось в онкологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с использованием четырех химиотерапевтических режимов: 1) араноза 500 мг/м² (n=27); 2) капецитабин + оксалиплатин (n=16); 3) темозоломид + капецитабин (n=16); 4) этопозид + цисплатин/карбоплатин (n=19). Радиологический эффект оценивался по шкале RECIST 1.1 [81], побочные эффекты — по NCI CTC AE версии 5.0 [82]. Иммуногистохимическое исследование РСС проводилось в отделе морфологической диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Изучались влияние клинико-морфологических факторов на эффективность лечения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОБ) оценивались методом Каплана-Мейера. Статистическая значимость связи с клинико-патоморфологическими факторами — лог-ранк-критерием Мантеля-Кокса, влияние факторов на частоту объективных ответов — логистической регрессией. Псевдорандомизация проводилась методом МАИС на основе взвешивания методом propensity score.

Научная новизна

Впервые в мире в проспективном исследовании изучены клинические и патоморфологические особенности подгруппы НЭО G3, оценена экспрессия рецепторов стоматостатина и проявления карциноидного синдрома. Впервые в Российской Федерации оценена эффективности российского препарата араноза в лечении высокодифференцированных НЭО G3, так же разработан алгоритм последовательной терапии данной группы. В рамках диссертационной работы определено новое показание к назначению аранозы в 2020 году (монотерапия нейроэндокринных опухолей различных локализаций), новый режим внесен в российские клинические рекомендации RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) 2022-2023 г.г. Режим монотерапии аранозой для подгруппы НЭО G3 внесен в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР), проект находится на утверждении в Минздрава России.

Теоретическая и практическая значимость

Выработан алгоритм последовательной терапии пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями G3, созданы клинические рекомендации ведения данной группы пациентов, внедрена новая линия системного лечения в практическую работу онкологической службы РФ. Новый режим химиотерапии 1 линии НЭО G3 (араноза 500 мг/м² в/в струйно с 1-3 дни, цикл 21 день) внесен в проект клинических рекомендаций МЗ РФ и клинические рекомендации RUSSCO 2021-2022 гг.

Личный вклад

Личный вклад автора заключается в организации и проведении сбора клинических данных, а также в лечении и анализе результатов лечения пациентов с НЭО G3. Все этапы исследования, включая контроль за процессом и обработку данных с использованием статистических программ, были выполнены автором. Кроме того, автор подготовил научные публикации, отражающие полученные результаты, и представил их на отечественных и международных научных

форумах. Весь научный материал был подготовлен и систематизирован для включения в диссертацию.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Частота экспрессии рецепторов соматостатина достоверно снижается в зависимости от снижения степени дифференцировки НЭН;
2. Эффективность применения комбинации аналогов соматостатина с химиотерапией выше в группах больных НЭО G3 с положительным статусом РСС и в группах с положительной экспрессией РСС-2А по сравнению с РСС-5 подтипа;
3. Возможно выделение группы НЭО G3 благоприятного прогноза с положительным рецепторным статусом или наличием карциноидного синдрома с $ki-67 < 55\%$ и применение монотерапии аналогами соматостатина;
4. Режим араноза наиболее эффективный режим 1 линии химиотерапии НЭО G3 любых локализаций по показателям частоты контроля болезни и выживаемости без прогрессирования;
5. Режим араноза наиболее безопасный режим химиотерапии НЭО G3 любых локализаций.

Внедрение результатов исследования

По результатам диссертационного исследования разработана и внедрена новая линия системного лечения в практическую работу онкологической службы Российской Федерации. Новый режим химиотерапии 1 линии нейроэндокринных опухолей Grade 3 (араноза 500 мг/м² в/в струйно с 1-3 дни, цикл 21 день) внесен в проект клинических рекомендаций Минздрава России и клинические

рекомендации RUSSCO 2021-2022 гг. Полученные в ходе работы результаты об эффективности различных режимов химиотерапии при нейроэндокринных опухолях Grade 3 внедрены в клиническую деятельность отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждается актом внедрения от «27» ноября 2024 года.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной конференции с участием отделений противоопухолевой лекарственной терапии отдела лекарственного лечения, отделения абдоминальной онкологии № 4 (эндокринной хирургии), отделение абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультационно-диагностического центра «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «26» ноября 2024 года.

Материалы диссертационной работы представлены на научных мероприятиях: XXV Российский онкологический конгресс, 9-11 ноября 2021, «Нейроэндокринные опухоли G3 – новая подгруппа, новые подходы»; ONCO-ACADEMY, ежегодная конференция «Современные возможности в диагностике и лечении больных нейроэндокринными опухолями», 3 декабря 2021, «Особенности диагностики и тактики лекарственной терапии 1 линии новой подгруппы НЭО grade 3».

Публикации

Соискатель – автор 9 публикаций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах,

которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 100 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 101 отечественный и зарубежный источник. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 22 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 192 пациента с НЭН различных стадий и локализаций, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2018 по 2023 год. Основная группа НЭО G3 состояла из 100 пациентов, группы сравнения НЭО G2 и КНЭР — из 50 и 42 пациентов, соответственно. Группы были сбалансированы по возрасту ($P = 0,9$), полу ($P = 0,6$), соматическому статусу по шкале ECOG ($P = 0,5$) и стадии заболевания ($P = 0,9$). Биологические различия групп НЭН проявлялись в показателях индекса пролиферации ($P < 0,001$) и функциональной активности (наличие/отсутствие карциноидного синдрома) ($P < 0,05$). Экспрессия рецепторов соматостатина в группе НЭО G3 ($n=88$) оценивалась методом ИГХ ($n=62$) и ПЭТ-КТ с Ga68 DOTATATE ($n=26$). В группах НЭО G2 ($n=46$) и КНЭР ($n=36$) рецепторный статус оценивался методом ИГХ. Эффективность химиотерапевтических режимов оценена в группе НЭО G3 ($n=48$) и сравнение с режимами групп НЭО G2 ($n=46$) и КНЭР ($n=36$) проводилось с использованием псевдорандомизации методом matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) и взвешивания на основе propensity score.

Результаты исследования

Экспрессия рецепторов соматостатина (РСС) была определена у 88% пациентов с НЭО G3, из которых 70,4% исследовались методом ИГХ и 29,6% с помощью ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE. По данным ИГХ, наиболее часто встречалась положительная экспрессия РСС-2А (61,2%) по сравнению с РСС-5 (40,3%). Положительная экспрессия РСС-2А чаще наблюдалась при локализации опухоли в тонкой и прямой кишке, желудке и яичниках. Положительная экспрессия РСС-5 была более выражена при локализации в прямой кишке (100%), желудке (75%) и НПО (71,4%). Частота положительной экспрессии РСС была наибольшей при первичной локализации в вилочковой железе (100%), невыявленном первичном очаге (88,9%) и тонкой кишке (87,5%). Подробные характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов

Параметры	НЭО G2	НЭО G3	КНЭР
Общее количество больных			
n (%)	50	100	42
Индекс пролиферации			
Медиана (минимум -максимум)	15,2% (5-20%)	34,7% (30-60%)	71% (45-90%)
Возраст			
Медиана, лет (минимум-максимум)	57 (29-76)	52 (21-80)	57 (20-76)
55 лет и меньше	19 (38%)	51 (51%)	13 (31%)
старше 55 лет	31 (62%)	49 (49%)	29 (69%)
Пол			
Мужчины	37 (74%)	67 (67%)	23 (54,8%)
Женщины	13 (26%)	33 (33%)	19 (45,2%)

Продолжение таблицы 1

Соматический статус по шкале ECOG			
ECOG 0-1	42 (84%)	82 (82%)	34 (81%)
ECOG 2	8 (16%)	18 (18%)	8 (19%)
Стадии			
1 стадия	3 (6%)	5 (5%)	1 (2,4%)
2 стадия	5 (10%)	13 (13%)	4 (9,5%)
3 стадия	6 (12%)	13 (13%)	4 (9,5%)
4 стадия	36 (72%)	69 (69%)	33 (78,6%)
Локализация первичного очага			
Панкреатические НЭН	18 (36%)	41 (41%)	10 (23,8%)
НЭН бронхопульмональной системы	5 (10%)	20 (20%)	8 (19%)
Гастроэнтерологические НЭН	13 (26%)	17 (17%)	12 (28,6%)
• Желудок	2 (4%)	7 (7%)	9 (21,4%)
• Пищевод	1 (2%)	0	1 (2,4%)
• Тонкий кишечник	8 (16%)	8 (8%)	0
• Толстый кишечник	1 (2%)	0	2 (4,8%)
• Прямая кишка	1 (2%)	2 (2%)	0
Другие	7 (14%)	10 (10%)	10 (23,9%)
• Вилочковая железа	2 (4%)	4 (4%)	3 (7,1%)
• Молочные железы	2 (4%)	0	0
• Слюнная железа	1 (2%)	0	1 (2,4%)
• Почка	2 (4%)	0	0
• Яичники	0	4 (4%)	0
• Пресакральная область	0	2 (2%)	0
• Тело матки	0	0	1 (2,4%)
• Шейка матки	0	0	2 (4,8%)

Продолжение таблицы 1

• Предстательная железа	0	0	2 (4,8%)
• Верхнечелюстная пазуха	0	0	1 (2,4%)
Метастазы НЭН из не выявленного первичного очага	7 (14%)	12 (12%)	2 (4,8%)
Локализация метастазов			
Головной мозг	0	3 (3%)	4 (9,5%)
Печень	33 (66%)	57 (57%)	19 (45,2%)
Легкие	5 (10%)	10 (10%)	9 (21,4%)
Брюшина	2 (4%)	7 (7%)	3 (7,1%)
Яичники	1 (2%)	5 (5%)	1 (2,4%)
Мягкие ткани	1 (2%)	4 (4%)	0
Кости	7 (14%)	17 (17%)	9 (21,4%)
Надпочечники	2 (4%)	2 (2%)	1 (2,4%)
Селезенка	1 (2%)	1 (1%)	0
Малый сальник	0	2 (2%)	1 (2,4%)
Большой сальник	0	3 (3%)	2 (4,8%)
Плевра	0	2 (2%)	2 (4,8%)
Поджелудочная железа	0	1 (1%)	0
Желудок	0	1 (1%)	2 (4,8%)
Регионарные лимфатические узлы	19 (38%)	29 (29%)	31 (73,8%)
Количество зон метастазирования			
Одна	18 (36%)	30 (30%)	8 (19%)
Две	16 (32%)	21 (21%)	17 (40,5%)
Три	7 (14%)	11 (11%)	9 (21,4%)
Четыре и более	0	5 (5%)	4 (7,2%)

Функциональная активность			
Наличие карциноидного синдрома	40 (60%)	52 (52%)	9 (21,4%)
Отсутствие карциноидного синдрома	20 (40%)	48 (48%)	33 (78,6%)

В исследование включены пациенты с НЭН, в том числе 100 с НЭО G3, 50 с НЭО G2 и 42 с НЭК, для которых проводился сравнительный анализ экспрессии рецепторов соматостатина (РСС) 2А и 5-го подтипов методом ИГХ и ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE. Использована псевдорандомизация для сбалансирования групп по параметрам возраста, пола, соматического статуса, стадии заболевания и количеству зон метастазирования. Результаты показали, что экспрессия РСС-2А была чаще положительной (61,2%) по сравнению с РСС-5 (40,3%) в группе НЭО G3. Частота положительной экспрессии РСС зависела от локализации первичной опухоли, наибольшая частота наблюдалась при локализации в поджелудочной железе и при метастазах из невыявленного очага. Экспрессия РСС статистически значимо снижалась с ухудшением степени дифференцировки опухоли: для НЭО G2 — 78,3%, для НЭО G3 — 66,7%, а для НЭК — 35,7% ($P < 0,001$). Влияние стадии заболевания на экспрессию РСС статистически незначимо ($P = 0,4$).

В исследование было включено 18 пациентов с НЭО G3, получавших монотерапию аналогами соматостатина до начала химиотерапевтического лечения. Все пациенты имели индекс пролиферации $< 55\%$. В 81,8% случаев наблюдалась положительная экспрессия РСС-2А и -5 подтипов, что позволило назначить аналоги соматостатина 100% пациентов. Эффективность терапии: частичный ответ в 13,6%, стабилизация болезни в 59,1%, прогрессирование в 18,2%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 12 месяцев. В группе НЭК рецепторный статус был положительным в 35,7% случаев. 14 больных получили аналоги соматостатина в комбинации с химиотерапией, а 25 — монокимиотерапию. Медиана ВБП в группе с комбинацией была значительно

выше (6 мес.) по сравнению с монокимиотерапией (2 мес.) ($P=0,009$). Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе с комбинацией не была достигнута, тогда как в группе химиотерапии составила 9 месяцев ($P=0,03$).

В исследование включено 78 пациентов с НЭО G3, получающих один из четырех режимов химиотерапии 1 линии. В подгруппу, получающую аранозу ($n=27$), средний возраст составил 58 лет (23-73), из которых 66,7% — женщины. 92,6% пациентов имели удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1). Медиана индекса пролиферации ki-67 составила 35%, положительный статус рецепторов соматостатина был в 51,9% случаев, карциноидный синдром — в 55,6%. Дополнительную терапию аналогами соматостатина получили 81,5%. В подгруппу XELOX ($n=16$) медиана возраста составила 53 года (21-69), 68,8% были женщины. У 100% пациентов был удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1). Медиана ki-67 составила 35%, положительный рецепторный статус — 75%, карциноидный синдром — 56,3%. Аналоги соматостатина получили все пациенты. В подгруппе ТемСАР ($n=16$) медиана возраста составила 54,5 года (28-80), 56,3% женщин. Удовлетворительный статус (ECOG 0-1) был у 68,7%. Медиана ki-67 составила 33%, положительный рецепторный статус — 62,5%, карциноидный синдром — 56,3%. Все пациенты получили терапию аналогами соматостатина. В группе EP/EC ($n=19$) медиана возраста — 57 лет (29-76), 78,9% женщин. 78,9% имели удовлетворительный статус (ECOG 0-1). Медиана ki-67 составила 30%, положительный рецепторный статус был у 73,7%, карциноидный синдром — у 42,1%. 84,2% пациентов получали аналоги соматостатина.

Аранозу в 1 линии химиотерапии НЭО G3 получили 27 пациентов. Частота объективных ответов составила 37% (все частичные). Стабилизация болезни была достигнута в 40,7%, что обеспечило общий контроль заболевания в 77,7%. Прогрессирование болезни наблюдалось у 14,8% пациентов, а у 7,4% оценка эффекта была невозможна. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 12 мес. (Рисунок 1), медиана общей выживаемости (ОВ) — 40 мес. В группе аранозы чаще всего регистрировалась гематологическая токсичность. Лейкопения 1-2 степени наблюдалась в 77,8% случаев, нейтропения 1-2 степени —

в 44,4%. Тромбоцитопения 1-2 степени встречалась у 85,2% пациентов. Негематологическая токсичность была незначительной, с тошнотой 1-2 степени в 11,1% случаев и повышением уровня креатинина в 7,5%. Гепатотоксичность зарегистрирована в 33,3%. Редукция дозы потребовалась в 7,4% случаев из-за тромбоцитопении 3 степени.

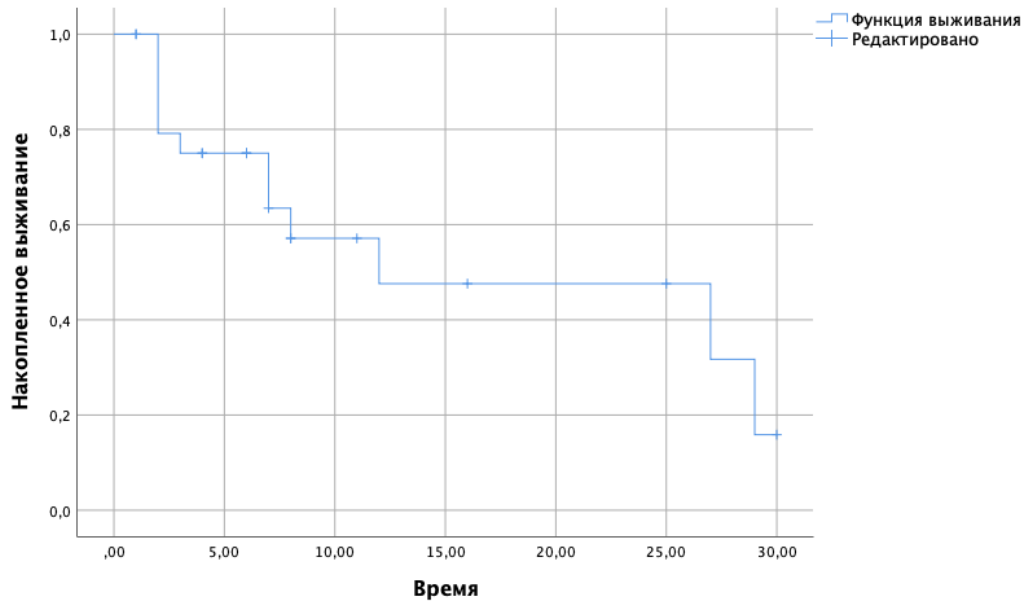


Рисунок 1 – Выживаемость без прогрессирования в группе аранозы

Режим XELOX получили 16 пациентов. Полных ответов не было. Частичный ответ составил 18,8% (3/16), стабилизация болезни — 56,2% (9/16). Частота контроля болезни составила 75% (12/16) (Рисунок 2). Эффект сохранялся у 56,3% (9/16) пациентов в течение 6 месяцев и более. Прогрессирование болезни было зарегистрировано в 25% (4/16). Медиана ВБП составила 5 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) — 30 мес.

Гематологическая токсичность: лейкопения 1-2 степени — 50%, нейтропения 1-2 степени — 25%. Тромбоцитопения 1-2 степени — 37,5%. Анемия 1-2 степени — 37,5%. Негематологическая токсичность: тошнота и рвота 1-2 степени — 75%, полинейропатия 1-2 степени — 68,7%, ладонно-подошвенный синдром — 31,2%. Диарея 1 степени — 43,7%, астения 1-2 степени — 62,5%. Повышение АСТ/АЛТ

— 25%. Редукция дозы потребовалась в 18,7% случаев, в том числе из-за полинейропатии и диареи.

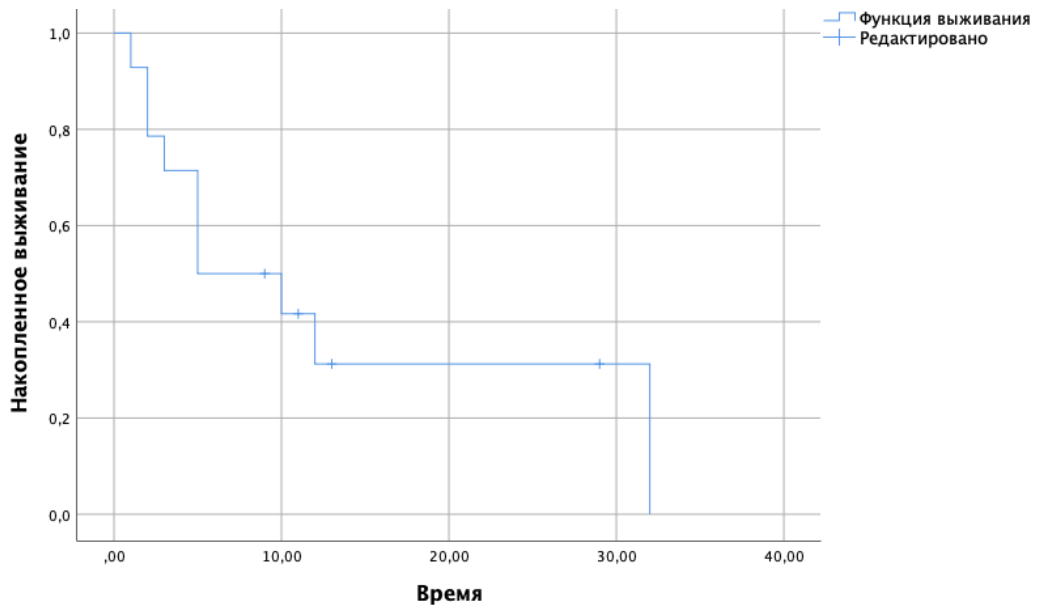


Рисунок 2 - Выживаемость без прогрессирования в группе XELOX

Режим ТемСАР получили 16 пациентов. Частичный ответ был зарегистрирован в 6,3% случаев, стабилизация болезни — в 50%, частота контроля заболевания составила 56,3%. Эффект сохранялся более 6 месяцев у 43,8% пациентов. Прогрессирование болезни наблюдалось у 31,3%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) — 27 мес (Рисунок 3).

Гематологическая токсичность: лейкопения 1-2 степени — 43,7%, нейтропения 1-2 степени — 31,2%, тромбоцитопения 1-2 степени — 12,5%, анемия 1-2 степени — 25%. Негематологическая токсичность: тошнота и рвота 1-2 степени — 43,7%, ладонно-подошвенный синдром 1-2 степени — 18,7%, диарея 1-2 степени — 12,5%, астения 1-2 степени — 25%. Повышение печеночных ферментов — 31,2%. Редукция дозы потребовалась в 12,5% случаев из-за ладонно-подошвенного синдрома и диареи.

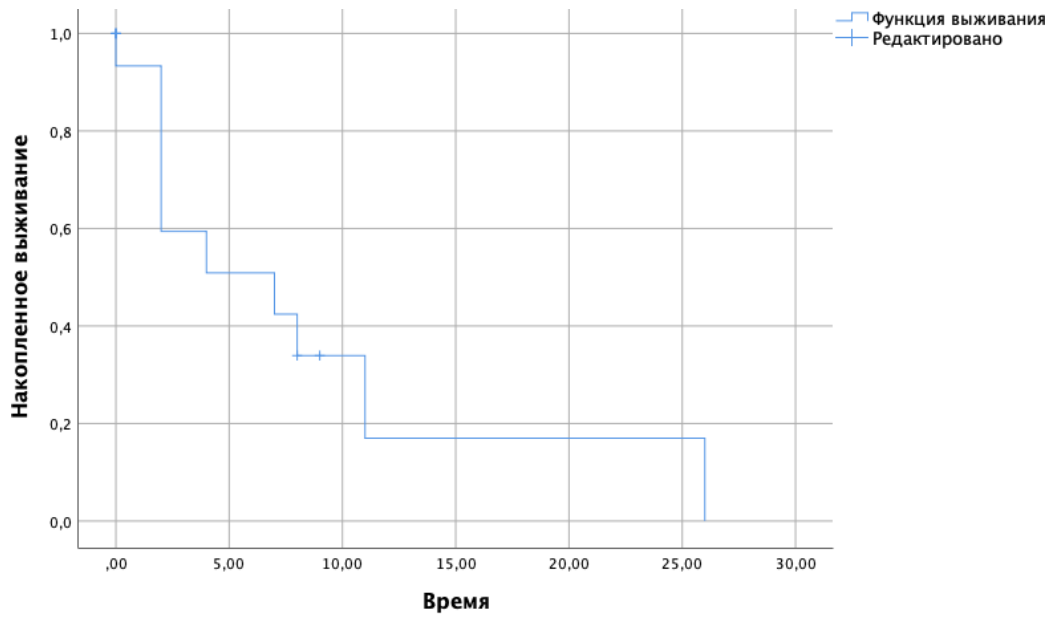


Рисунок 3 - Выживаемость без прогрессирования в группе ТемСАР

Режим EP/EC получили 19 пациентов. Частичный ответ зарегистрирован в 5,3%, стабилизация болезни — в 42,1%, контроль заболевания составил 47,4%. Эффект сохранялся более 6 месяцев у 31,6%. Прогрессирование наблюдалось у 36,8%. Медиана ВВП составила 4 мес., общая выживаемость — 30 мес. (Рисунок 4).

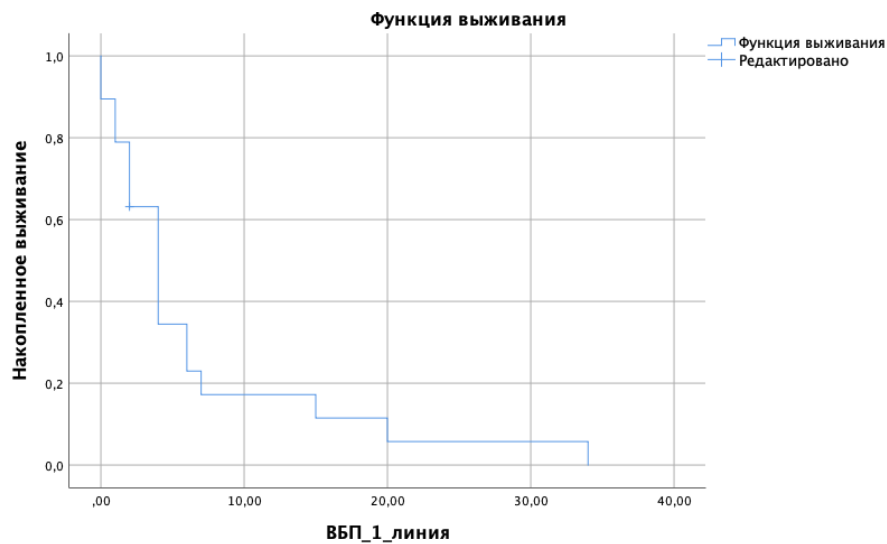


Рисунок 4 - Выживаемость без прогрессирования в группе EP/EC

Гематологическая токсичность: лейкопения 1-2 степени — 63,2%, нейтропения 1-2 степени — 42,2%, тромбоцитопения 1-2 степени — 26,3%, анемия 1-2 степени — 31,6%. Негематологическая токсичность: повышение печеночных ферментов — 21,1%, диарея 1 степени — 15,8%, тошнота 1-2 степени — 78,9%, астения 1-2 степени — 89,5%. Редукция дозы потребовалась в 26,3% случаев.

Араноза показала наибольшую эффективность в лечении НЭО G3 с частотой объективных ответов 37%, в то время как режим XELOX продемонстрировал 18,8%. Контроль болезни был наиболее частым в группе аранозы, но различия с другими режимами были статистически незначимыми ($p=0,09$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 12 мес. в группе аранозы, что значительно выше, чем в группах XELOX, ТемСАР и ЕР/ЕС ($p=0,03$). Статистически значимой разницы по общей выживаемости (ОВ) между режимами не было ($p=0,669$). Режимы химиотерапии ($p=0,009$), особенно араноза и ТемСАР, оказывают статистически значимое влияние на частоту объективных ответов, а также на выживаемость без прогрессирования ($p=0,056$). Применение химиотерапии с платиновыми агентами также имеет значимый эффект на выживаемость без прогрессирования ($p=0,03$).

ВЫВОДЫ

1. Установлено наличие статистически значимого снижения экспрессии РСС при понижении степени дифференцировки: для НЭО G2 частота положительной экспрессии составила 78,3%, для НЭО G3 — 66,7% и для НЭЖ — 35,7% ($P<0,001$);

2. Медиана ВБП была количественно выше в группе пациентов с положительной экспрессией РССА, получающих комбинированную терапию ХТ + АС (7 мес. \pm 2,6 мес. против 2,7 мес.), ($p=0,7$). Достоверно более высокая мВБП наблюдалась в группе положительной экспрессии РСС-2А подтипа (10 мес. \pm 2,3 мес. против 4 мес. \pm 1,7 мес.), ($p=0,03$). Выявление положительной экспрессии РССА-5 подтипа не оказывало значимого влияния на показатели выживаемости (6 мес. \pm 1,4 мес. против 7 мес. \pm 1,9 мес.), ($p=0,7$);

3. Медиана ВВП в группе НЭО G3 при монотерапии аналогами соматостатина составила 12 мес. \pm 2 мес. (7,9-16 мес.);

4. Режим араноза выделен как наиболее эффективный в подгруппе НЭО G3 по показателю ЧКЗ (77.7%) по сравнению с режимами XELOX, ТемСАР и ЕР/ЕС (68.8%, 56.3% и 47.4%, соответственно) ($p=0.09$). Так же, наиболее высокая медиана ВВП наблюдалась в группе режима аранозы (12 мес. \pm 9,6 мес.) и ТемСАР (7 мес. \pm 4,3 мес.) по сравнению с 5 мес. \pm 3,1 мес. в группе XELOX и всего 4 мес. \pm 0,8 мес. в группе ЕР/ЕС ($p=0.03$). Показатели мОВ в зависимости от режима ХТ в подгруппе НЭО G3 статистически значимо не различались и составили 40 мес. \pm 7,2 мес. в группе аранозы, 30 мес. \pm 4,2 мес. в группе XELOX, 27 мес. \pm 10,2 мес. в группе ТемСАР и 30 мес. \pm 13,5 мес. в группе ЕР/ЕС ($p=0,669$);

5. Гематологическая токсичность 3-4 ст. в подгруппах араноза, XELOX, ТемСАР была удовлетворительной (37%, 37.2% и 24.9%, соответственно) однако значимо выше в группе ЕР/ЕС (84,3%). Астенический синдром был наиболее низким в группе аранозы и ТемСАР – 25.9% и 24.9% по сравнению с режимами XELOX и ЕР/ЕС – 62.5% и 89.5%. Частота явлений тошноты была ниже в группе аранозы (11.1%) по сравнению с группами ЕР/ЕС, XELOX и ТемСАР (89.5%, 75%, 43.7%). Частота диареи составила 43.7%, 12.4% и 21,1% в группах XELOX, ТемСАР и ЕР/ЕС, соответственно. Так же, в группах XELOX и ТемСАР регистрировался ладонно-подошвенный синдром в 31.2% и 18.7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Монотерапия аранозой может быть рекомендована пациентам с НЭО G3 любой локализации в качестве первой линии химиотерапии;
2. Альтернативной опцией химиотерапии первой линии является режим ТемСАР;
3. Не рекомендовано использование режимов ЕР/ЕС у пациентов НЭО G3 ввиду низких показателей выживаемости без прогрессирования и частоты контроля болезни, а так же ввиду высокой токсичности данных режимов;
4. Целесообразно определение экспрессии РСС до начала лечения

методом ИГХ, либо соматостатин-рецепторного ПЭТ-КТ (68Ga-DOТА-ТОС, -ТАТЕ, -НОС), так как добавление АСС к основному химиотерапевтическому лечению статистически значимо увеличивает показатели ОВ и ВБП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей работы включают углубленное исследование группы НЭО G3 с разделением на подгруппы в зависимости от статуса рецепторов соматостатина (SSTR+ и SSTR-) и уровня индекса пролиферации ki-67. Важно выделить подгруппы с ki-67 в пределах 20-30%, 30-55% и выше 55%, что позволит более точно оценить прогностическое значение этих факторов и эффективность терапии в зависимости от пролиферативной активности опухоли. Также необходимо продолжить изучение эффективности различных режимов химиотерапии в зависимости от локализации опухоли, что даст возможность разработать более персонализированные подходы к лечению НЭО G3 с учетом специфики каждого клинического случая. В дальнейшем будет полезно провести оценку эффективности пептидной радиотерапии (PRRT) и таргетной терапии для пациентов с НЭО G3, что позволит уточнить роль этих методов в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей и определить их место в комбинированных режимах лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии / **Е. В. Евдокимова**, Е. В. Артамонова, В. В. Делекторская, Г. Ю. Чемерис, Г. С. Емельянова, С. Г. Багрова, А. А. Маркович / Медицинский алфавит. – 2021. – №37. – С. 20-25.

2. Араноза – отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций. / Е.В. Артамонова, Г.С. Емельянова, **Е.В. Евдокимова**, А.А. Маркович, В.А. Горбунова. / Медицинский алфавит. – 2023. – №17. – С. 7-16.