

*На правах рукописи*

**АББАСОВА ДАРЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА**

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Поликарпова Светлана Борисовна**

кандидат медицинских наук

**Козлов Николай Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Багмет Николай Николаевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

**Перфильев Илья Борисович**, кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» ноября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые могут развиваться в различных органах и тканях из клеток диффузной эндокринной системы. Независимо от органной принадлежности НЭН имеют сходные морфологические характеристики, переменную степень злокачественности, а клиническая картина может сопровождаться развитием специфических гиперфункциональных синдромов (J.G. Yao, M. Hassan, 2008).

НЭН отличаются большим клинико-морфологическим разнообразием и редкостью. Ввиду того, что в России нет отдельного национального регистра НЭН, они включаются в общую статистику злокачественных новообразований в зависимости от органной принадлежности, в связи с чем в настоящее время имеется очень мало данных о заболеваемости и смертности этой группой опухолей.

В настоящее время хорошо изучены наиболее распространенные НЭН гастроэнтеропанкреатической и бронхо-легочной систем, доля которых составляет 73% и 25% случаев соответственно. Оставшиеся 2% случаев приходятся на НЭН редких локализаций, статистический учет которых практически не ведется, а клинические случаи представлены эпизодическими описаниями единичных наблюдений. К таким опухолям относятся НЭН почки (фактически лишены статистических данных) (B.R. Lane, F. Chery, 2009), НЭН предстательной железы от 0,5-1,0% (D. Cao, B.W. Selli 2010), НЭН яичников - 0,5% (F.R. Romero, S. Rais-Bahrami 2006), НЭН молочной железы 0,3-0,5% (WHO, 2015), мочевого пузыря 0,48-1,0% (P.S. Teegavarapu, P. Rao, 2014). Прямым следствием столь высокой редкости НЭН вышеуказанных локализаций явилось отсутствие объективной возможности определить пороговые значения митотического и пролиферативного (Ki-67) индексов, ранее показавших независимую роль при оценке прогноза гастроэнтеропанкреатических и бронхолегочных НЭН. Немаловажной проблемой практической онкологии является отсутствие единой тактики ведения пациентов с множественными метастазами НЭН без выявленного первичного очага. Трудности выявления первичной локализации метастатических НЭН не в последнюю очередь обусловлены ограниченными возможностями лабораторных методов диагностики и отсутствием органоспецифических иммуногистохимических маркеров НЭН редких локализаций.

Ввиду редкости данной группы опухолей и отсутствия достаточного количества данных, на сегодняшний день не существует единого алгоритма диагностики и лечения пациентов с НЭН редких локализаций. Как правило, в подобных случаях за основу берется тактика лечения больных более частыми нейроэндокринными новообразованиями той же локализации в сочетании с ведением НЭН пищеварительной или дыхательной систем. Таким образом, актуаль-

ность данного исследования состоит в дальнейшем накоплении наших знаний об этой группе редких опухолей.

### **Цель исследования**

На основе оптимизации методов диагностики и лечения больных с нейроэндокринными опухолями редких локализаций улучшить показатели выживаемости.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинико-морфологические особенности НЭН редких локализаций.
2. Определить информативность лабораторно-инструментальных и лучевых методов диагностики НЭН редких локализаций для оптимизации алгоритма обследования.
3. Оценить взаимосвязь вариантов проведенного лечения с общей и безрецидивной выживаемостью больных НЭН редких локализаций.
4. Провести анализ взаимосвязи пролиферативной активности (индекс Ki-67) НЭН редких локализаций и метастазов НЭН без выявленного первичного очага с прогнозом заболевания.
5. Изучить общую и безрецидивную выживаемость больных с НЭН редких локализаций в зависимости от различных клинико-морфологических параметров.

### **Методы и методология исследования**

В основе работы лежит ретроспективный анализ 92 историй болезней больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 1995 по 2019 гг. Дизайн исследования основан на анализе клинических, иммуноморфологических параметров и функционального статуса пациентов с НЭН редких локализаций, а также выявлением взаимосвязи между иммуно-морфологическими признаками данного типа опухолей, тактикой лечения и прогнозом заболевания.

Во всех случаях был выполнен пересмотр архивных гистологических препаратов с реклассификацией НЭН в соответствие с критериями гистологических классификаций ВОЗ (WHO, 2010-2019). Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование. В дальнейший анализ были включены только те случаи НЭН, где отсутствовала иммуногистохимическая экспрессия маркеров желудочно-кишечной, панкреатической и легочной дифференцировки.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS (версия 11.0, SAS, США). Deskриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий  $\chi$ -квадрат; для малых выборок – точный критерий Фишера. Кривые выживаемости

анализировались методом Каплана-Мейера, их сравнение производилось методом log-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

### **Научная новизна**

Впервые на клиническом материале проанализированы случаи НЭН редких локализаций, проведена оценка информативности различных методов диагностики и лечения в зависимости от клинико-морфологических особенностей. В результате проведенного исследования выявлены общие закономерности клинического течения в зависимости от стадии и морфологических особенностей НЭН.

Проанализирована общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных метастазами НЭН без выявленного первичного очага (ВПО) в зависимости от пролиферативной активности и методов лечения; сходным образом проведена оценка ОВ и БРВ больных с диссеминированными формами НЭН с известной первичной локализацией.

В группе больных НЭО редких локализаций и IV стадией заболевания были получены достоверные данные об ухудшении ОВ больных по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Так же было выявлено, что использование хирургического метода лечения в различных объемах (радикальное, циторедуктивное) у больных с диссеминированными формами заболевания достоверно улучшает показатели ОВ и БРВ.

Впервые на основе проведенного анализа обосновано применение различных комбинированных методов лечения НЭН редких локализаций

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты дают возможность эффективно использовать различные методы диагностики и варианты терапии больных данной группы, позволяя добиться улучшения отдаленных результатов лечения. С учетом отсутствия клинических рекомендаций при НЭН редких локализаций, анализ собранного материала может послужить основой для выбора оптимального метода диагностики и лечения данной группы больных.

В работе продемонстрировано, что в ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на нейроэндокринную дифференцировку обязательно выполнение ИГХ исследования с включением в панель нейроэндокринных и органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

### **Личный вклад**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Аббасовой Д.В., получены ею самостоятельно на базе кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автор проанализировал научные публикации российских и зарубежных авторов, клинко-морфологические параметры и показатели пролиферативной активности НЭН, оценил значимость примененных методов лечения больных. Статистическая обработка и анализ ретроспективного материала, были проведены лично автором с использованием статистических программ; автором сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») и области исследований п.2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота встречаемости НЭН редких локализаций составляет 0,03-0,44% от всех злокачественных новообразований.
2. НЭН редких локализаций не имеют специфических клинических симптомов, принципиально отличающих их от других форм злокачественных новообразований аналогичной локализации. Иммуноморфологические особенности НЭН редких локализаций не имеют достоверных отличий от аналогов в пищеварительной и дыхательной системах.
3. Стандартные лабораторно-инструментальные и лучевые методы диагностики не позволяют достоверно дифференцировать НЭН от других злокачественных новообразований.
4. НЭН требуют единых подходов к лечению, основанных на гистологическом типе, степени злокачественности и функциональном статусе опухолей вне зависимости от первичной локализации.
5. Выполнение хирургического лечения у пациентов с первичной НЭО печени улучшает показатели 2-х (75,0%) и 5-летней (75,0%) БРВ, в сравнении с пациентами без хирургического лечения: 67,0% и 11,0% соответственно ( $p=0,068$ ).
6. Хирургический этап лечения больных НЭО редких локализаций IV стадии заболевания достоверно увеличивает показатели 2- и 5-летней бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных без хирургического лечения: 62,0% и 41,0% против 38,0% и 6,0%, соответственно ( $p=0,031$ ).

7. У больных первичной печеночной НЭО G1 отмечается стойкая тенденция к улучшению показателей 2- и 5-летней БРВ по сравнению с НЭО G2: 80,0% и 62,0% против 60,0% и 12,0%, соответственно ( $p=0,11$ ).

8. Отмечено достоверное ухудшение 2- и 5-летней ОВ ( $p=0,00091$ ) больных НЭО при IV стадии заболевания по мере увеличения степени злокачественности опухоли (G1 против G2 против G3). Двухлетняя ОВ больных НЭО G1, НЭО G2 и НЭО G3 составила 80,0%, 56,0% и 22,0% соответственно; 5-летняя ОВ - 60,0%, 19,0% и 0% соответственно.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований используются в работе онкологического отделения хирургических методов лечения №2 и отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в учебном процессе на базе кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 25 марта 2020 года на совместной научной конференции кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделений НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем работы составляет 112 страниц машинописного текста, содержит 17 таблиц и 21 рисунок. Список литературы содержит 233 источника, все зарубежные.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Характеристика материалов и методов исследования

В ретроспективное исследование включено 92 больных НЭН редких локализаций, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1990 по 2019 гг. (Таблица 1).

**Таблица 1** - Частота встречаемости НЭН редких локализаций (по данным НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина)

Локализация НЭН	Период	Общее число ЗНО за период наблюдения	Частота НЭН, абс. значение (%)	Мировой показатель
Почка	1992-2015 (23 года)	12013	9 (0,07%)	Нет данных
Мочевой пузырь	1999-2015 (16 лет)	5720	3 (0,05%)	0.48%
Предстательная железа	2008-2014 (6 лет)	2545	6 (0,2%)	0.5-1.0%
Молочная железа	2003-2016 (13 лет)	28986	9 (0,03%)	0.3%
Яичники	1990-2018 (28 лет)	31786	13 (0,04%)	0.5%
Шейка матки	2000-2018 (18 лет)	3149	14 (0,44%)	1.0%
Эндометрий	1990-2010 (20 лет)	8358	5 (0,05%)	Нет данных
Печень	2001-2018 (17 лет)	4832	13 (0,26%)	Нет данных

Дизайн исследования включал в себя анализ клинического течения, методов диагностики, гистологического типа и степени злокачественности НЭН, тактики лечения больных с разделением на группы в зависимости от первичной органной локализации. Одними из ведущих критериев включения больных в исследование являлось как отсутствие за весь период наблюдения (2-12 лет) достоверных клинико-лабораторных признаков легочной или гастроэнтеропанкреатической локализации первичной опухоли, так и отсутствие иммуногистохимической экспрессии маркеров желудочно-кишечной (CDX-2, SATB2, Cadherin-17), панкреатической (PAX-8, ISL1, PDX-1) и легочной (TTF-1) дифференцировки.



### **Клиническая характеристика больных НЭН редких локализаций**

В ходе исследования собраны основные демографические (пол, возраст), клинические и морфологические данные, зарегистрированы сроки проведения и особенности диагностики и лечения, а также непосредственные и отдаленные результаты лечения больных.

В исследование вошли 27 (29,2%) мужчин и 65 (70,8%) женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 51,9 лет (от 22 до 76 лет, медиана - 53 года).

Клинические проявления заболевания отмечены у 56 (61,0%) больных: боль – 24 (26,2%) наблюдения, симптомы общей интоксикации – 33 (35,9%), наличие пальпируемой опухоли - 9 (9,8%) случаев. У 26 (28,3%) пациентов заболевание носило бессимптомный характер и было выявлено случайно. Карциноидный синдром (КС) отмечен у 21 (22,9%) больного.

На момент постановки диагноза отдаленные метастазы отмечены у 51,7% (n=47) больных. Метастазы НЭН преимущественно локализовались в печени (66,3%), забрюшинных и периферических лимфоузлах (12,8%), по брюшине, в т.ч. с поражением большого сальника (8,5%).

Противоопухолевое лечение проведено всем 92 пациентам (100%). Оперативное лечение выполнено в 47 (51,2%) случаях, комбинированное лечение (операция и системное лечение) – 33 (35,9%), только системное лечение получили 28 (30,5%) пациентов.

Прогрессирование заболевания отмечено в 25 случаях (27,3%), из них в 21 (84,0%) выявлены отдаленные метастазы и у 4 (16,0%) пациентов - локальный рецидив.

Отдаленные результаты оценивались на 01.06.2019 г. На момент оценки отдалённых результатов живы без признаков основного заболевания 25 (27,2%) пациентов, живы с рецидивом или метастазом 37 (40,2%), умерли от прогрессирования заболевания 18 (19,5%), выбыли из под наблюдения 12 (13,1%).

### **Морфологические и иммуногистохимические методы исследования препаратов**

Для гистологического исследования были использованы парафиновые блоки биопсийного и операционного материала архива отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Срезы с парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином для проведения рутинного гистологического исследования. Оценка проводилась по следующим морфологическим параметрам: а). гистологическое строение опухоли, б). сосудистая и периневральная инвазия, в). митотический индекс. Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование.

Индекс пролиферативной активности опухолей устанавливался на основании оценки ядерной экспрессии Ki-67 (моноклональные антитела к MIB-1, Dako). Индекс Ki-67 оценивался

по стандартной методике, ранее валидированной для НЭН легочной и гастроэнтеропанкреатической локализации.

Окончательное заключение о линии дифференцировки опухоли (нейроэндокринная, смешанная), ее биологическом потенциале (G1, G2, G3) и органной принадлежности (исключение метастатического поражения) было основано на сочетании гистологического и иммуногистохимического исследований с результатами клинико-радиологического обследования пациента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-морфологические особенности, лечение и факторы прогноза НЭН редких локализаций

Нейроэндокринные новообразования почки. Частота встречаемости НЭН почки составила 0,07% (9 первичных случаев из 12013 опухолей почки). Средний возраст пациентов (4 женщины и 5 мужчин) - 51 год (от 40 до 63 лет, медиана - 55 лет). НЭН были представлены, главным образом, высокодифференцированными опухолями (НЭО) -7 пациентов (77,8%), мелкоклеточный (МКР) и крупноклеточный нейроэндокринный рак (ККНЭР) составили 2 наблюдения (11,1%). На момент обращения все пациенты с НЭО и ККНЭР имели локализованную форму заболевания (I-III стадии). У пациента с мелкоклеточным раком диагностирован диссеминированный процесс: метастазы локализовались в костях и лимфоузлах средостения. У пациентов с I стадией заболевания (n=4) средний размер опухоли составил 5 см (от 4 до 6 см), индекс Ki-67 - 2-3%. При II и III (44,4%) стадиях заболевания средний размер опухоли составил 10 см (от 8 до 12 см), индекс Ki-67 - от 2 до 15% (медиана - 8%) (Таблица 2). У всех пациентов вне зависимости от стадии и морфологической формы НЭН отсутствовали клинические проявления заболевания, а опухоль выявлена случайно при плановом обследовании. КС, на момент обращения, отсутствовал во всех случаях. У одного пациента НЭН развилась в подковообразной почке.

**Таблица 2** – Клинико-морфологические особенности больных с НЭН почки

Стадия	Размер опухоли	Индекс Ki-67	Симптомы	Метастазы
Высокодифференцированные НЭО				
I	4-6 см	2-3%	нет	-
II	10 см	2-8%	нет	Регионарные л/у (1)
III	12 см	15%	нет	Регионарные л/у (7)

Низкодифференцированные НЭН				
IV	21 см	50%	нет	Кости, л/у средостения
III	8 см	60%	нет	Регионарные л/у

Вне зависимости от стадии заболевания, на первом этапе 8 пациентам (88,9%) было выполнено радикальное хирургическое лечение, в одном случае выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% объема опухолевой массы. Комбинированное лечение проведено одному пациенту (11,1%).

Период наблюдения пациентов с НЭО (I-III стадиями) составил 1-13 лет (Таблица 3). Прогрессирование заболевания отмечено в 4 (49,8%) случаях. Локальный рецидив диагностирован у 3 (33,2%) пациентов, метастазы (преимущественно в печени) - у 4 пациентов (49,8%). Кроме того, отмечалось метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов и средостения, и мягких тканей.

**Таблица 3** –Выживаемость больных высокодифференцированными опухолями (I-III стадия).

Стадия	Индекс Ki-67	Период БРВ	Период наблюдения	Лечение	Статус
I	2%	158 мес	159 мес (>13 лет)	ОП	Жив
I	3%	-	90,1 мес (7,5 лет)	ОП	Жив
I	2%	-	17,8 мес (1,5 года)	ОП	Жив
II	8%	11,8 мес	114 мес (9,5 лет)	ОП	Умер
II	2%	35 мес	168,8 мес (14 лет)	ОП	Жив
III	15%	22,4 мес	121,2 мес (10 лет)	ОП+ХТ	Жив

У пациента с мелкоклеточным раком и IV стадией заболевания после циторедуктивной операции и химиотерапии препаратами платины с этопозидом при сроке наблюдения 56,2 месяцев не отмечено признаков прогрессирования заболевания.

Среди больных высокодифференцированными опухолями с индексом Ki-67 2-3% ОВ превысила 13-летний порог, в группе с индексом Ki-67 8-15% ОВ была не менее 9 лет. У больных нейроэндокринными карциномами высокой степени злокачественности (индекс Ki-67 в диапазоне 37-60%) продолжительность жизни составляла 24 и 56 мес.

Нейроэндокринные новообразования мочевого пузыря составили 0,05% (3 наблюдения из 5720 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря): двое мужчин 60 лет и 55 лет и одна женщина 33 лет. Во всех случаях опухоль была представлена мелкоклеточным раком. В клинической картине отмечались симптомы общей интоксикации, боли в животе и примесь

крови в моче. КС отсутствовал. В одном из случаев первичная опухоль достигала 15 см в диаметре, занимала всю полость мочевого пузыря с формированием конгломерата увеличенных парааортальных лимфатических узлов до 8 см. По своему гистологическому строению и пролиферативной активности (индекс Ki-67 - 70-85%) МКР мочевого пузыря не отличался от легочного аналога. Все 3 пациента выбыли из-под наблюдения, отдаленные результаты не получены.

Нейроэндокринные новообразования предстательной железы выявлены в 0,2% (6 первичных опухолей из 2545 случаев злокачественных новообразований предстательной железы). Большую часть случаев составлял МКР (n=5) – 83,0%, у одного пациента был выявлен ККНЭР (17,0%). Средний возраст пациентов 65 лет (от 58 до 76 лет, медиана - 64 года). В настоящее исследование вошло 3 пациента, один из которых получил специальное лечение. На момент обращения двое из трех пациентов имели диссеминированную форму заболевания, один - местно-распространенную форму (III стадию). У диссеминированных больных отмечалось метастатическое поражение костного мозга, печени, тазовых и забрюшинных лимфоузлов. У всех пациентов выявлены признаки общей интоксикации (слабость, потеря в весе), у двоих присутствовал болевой синдром с затруднением мочеиспускания. КС отсутствовал. В ходе иммуногистохимического исследования установлено, что экспрессия простат-специфического антигена в НЭН предстательной железы отсутствовала во всех случаях, а экспрессия рецепторов андрогенов отмечалась лишь в 20,0% наблюдений.

МКР предстательной железы демонстрировал крайне агрессивное течение. Период наблюдения пациентов с IV стадией заболевания не превышал 3,5 месяцев до смерти. У пациента с III стадией заболевания, после проведенного комплексного лечения с полным терапевтическим ответом, прогрессирование наступило через 7 месяцев (метастазы в костях и стенке желудка). Общая продолжительность жизни не превысила 12 месяцев, пациент умер от прогрессирования заболевания.

Частота встречаемости нейроэндокринных новообразований молочной железы составила 0,03% (9 первичных опухолей из 28986 случаев злокачественных новообразований молочной железы). Средний возраст пациентов 52,4 года (от 34 до 67 лет, медиана - 53 года). НЭО были выявлены у 8 (88,9%) пациенток; у одной пациентки (11,1%) выявлен смешанный рак, включающий инвазивный протоковый рак и НЭО. Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия заболевания - у 2 (22,2%) больных, III стадия - у 4 (44,4%), IV стадия - у 3 (33,3%) больных. Наибольшее количество пациенток находилось в менопаузе - 7 (77,7%) случаев. Самое распространенное клиническое проявление на момент обращения - самостоятельно пальпируемая опухоль (88,9%, 8 пациенток). На момент обращения клинически размер опухолевого узла у всех пациентов варьировал от 0,8 до 6,0 см (в среднем 3,2 см). КС

присутствовал у одной пациентки (11,1%) с III стадией заболевания, в виде кризового повышения артериального давления.

С учетом отсутствия пороговых значение индекса пролиферации для данной группы опухолей, было отмечено, что среди НЭО молочной железы индекс Ki-67 варьировал от 1 до 50%. Гиперэкспрессия Her-2/neu отсутствовала в 100% случаев, при этом была отмечена экспрессия ER (75,0% случаев) и PR (50,0% случаев). Нам не удалось выявить завзаимосвязь между размерами первичной опухоли, стадией заболевания и индексом пролиферации опухоли.

Все пациентки (9 случаев) получали комбинированное или комплексное лечение, согласно клиническим и морфологическим параметрам опухолей. Вне зависимости от стадии и морфологической формы 8 пациенткам (88,9%) проведено радикальное хирургическое лечение. Среди них 6 пациенток с I и III стадиями (66,7%), одна пациентка (11,1%) с IV стадией заболевания. Радикальная мастэктомия или резекции молочной железы с регионарной лимфодиссекцией выполнены 7 пациенткам (77,7%), и одной пациентке (11,1%) выполнена циторедуктивная операция с резекцией более 70% объема опухолевой массы. Только в одном случае (11,1%) с диссеминированной формой заболевания (множественные метастазы в костях и регионарных лимфатических узлах) хирургическое лечение не проводилось (Таблица 4).

**Таблица 4** – Клинико-морфологические параметры и показатели выживаемости больных НЭО молочной железы

<b>Ki-67</b>	<b>ER/PR</b>	<b>Размер опухоли</b>	<b>Стадия</b>	<b>Лечение</b>	<b>БРВ</b>	<b>Период наблюдения</b>	<b>Статус</b>
1%	-/-	0,8 см	<b>I</b>	ОП+БТ	-	36,5 мес	Без прогресс.
50%	+/+	1,8 см	<b>I</b>	ОП+ГТ	-	49,2 мес	Без прогресс.
<hr/>							
10%	+/+	4,0 см	<b>III</b>	ХТ+ОП+ХТ/ИТ+ГТ	21,7 мес	38,8 мес	Без проявл. заболев
16%	+/+	2,5 см	<b>III</b>	ОП+ХТ+ <u>ЛТ</u> +ГТ	-	23 мес	Без прогресс.
40%	+/+	5,5 см	<b>III</b>	ОП+ХТ+ <u>ЛТ</u> +ГТ	-	96 мес	Без прогресс.
<hr/>							
10%	-/-	1,5 см	<b>IV</b>	ОП+ХТ	13,3 мес	61,9 мес	Жив с метастазом
17%	+/-	2,2 см	<b>IV</b>	ГТ+ОП+ЛТ+ХТ+ГТ	28,1 мес	43,6 мес	Умер от прогресс.
25%	+/+	2,2 см	<b>IV</b>	ХТ+ГТ	-	24 мес	Жив с метастазом

Двух-, трех- и пятилетняя ОВ больных НЭО молочной железы составила 100%, 75,0% и 25,0% соответственно. Двухлетняя БРВ 62,5%.

Нейроэндокринные новообразования яичников выявлены в 0,04% наблюдений (13 первичных опухолей из 31786 случаев злокачественных новообразований яичников). Наибольшая группа была представлена карциноидами (9 пациентов - 64,2%). У 4 (30,8%) больных выявлен МКР. Во всех случаях клиническая картина заболевания была ассоциирована с биологическим потенциалом опухоли.

Карциноиды. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 34 лет до 62 лет, медиана - 51 год). На момент обращения 3 пациентки (33,3%) имели сохраненную фертильность, 4 (44,4%) пациентки находились в менопаузе более 5 лет. Клинические симптомы проявлялись в виде жалоб на боли в животе (44,4%, 4 пациента), наличия пальпируемой опухоли (11,1%, 1 пациент) и симптомов общей интоксикации (11,1%, 1 пациент). Частота встречаемости КС (приливы крови к лицу) составила 22,2% (n=2). Распределение по стадиям представлено следующим образом: I стадия - 4 (44,4%) пациента, II стадия - 1 (11,1%), IV стадия - 3 (44,4%). У всех больных с IV стадией заболевания диагностированы множественные метастазы в печени, в т.ч. у двоих - канцероматоз брюшины. В двух случаях отмечалось повышение серотонина (1511-2169 нг/мл) и хромогранина А (2897-6195 нг/мл) в сыворотке крови. При иммуногистохимическом исследовании ни в одном из случаев НЭН яичников не была выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Все пациенты с карциноидами яичников I-II стадий заболевания после радикального хирургического или комбинированного лечения живы без признаков прогрессирования за период наблюдения от 1 года до 18 лет. За период наблюдения от 7,7 до 19,6 месяцев среди пациентов с IV стадией заболевания после комбинированного лечения двое больных умерли от прогрессирования заболевания через 7,7 и 8,5 мес, два пациента после окончания лечения живы без прогрессирования при периоде наблюдения 12,5-19,5 мес.

Мелкоклеточный рак. Возраст пациентов варьировал от 30 до 70 лет (средний возраст 51 год, медиана - 42 года). На момент обращения две пациентки имели сохраненную фертильность, а двое других находились в менопаузе более 5 лет. У трех пациентов отмечена IV стадия, у одного - III стадия заболевания. Метастазы локализовались в печени, подвздошных и паховых лимфатических узлах. Клинические проявления болезни - симптомы общей интоксикации и жалобы на боли в животе. Размер первичной опухоли варьировал от 6 до 8 см (в среднем - 6,7 см). Проявления КС не были отмечены ни в одном случае, однако у одной пациентки отмечалось повышение уровня серотонина в сыворотке крови до 3965,8 нг/мл и хромогранина А до 5370,2 нг/мл.

Все пациентки с IV стадией заболевания умерли от прогрессирования заболевания: средняя продолжительность жизни составила 9,5 месяцев (медиана - 8,3 мес). Единственная больная с III стадией заболевания после комбинированного лечения жива без признаков прогрессирования (период наблюдения - 4 года).

*Доля нейроэндокринных новообразований шейки матки* составила 0,44% (14 первичных опухолей из 3149 случаев злокачественных новообразований шейки матки). Наибольшая группа была представлена МКР (6 случаев - 42,8%), у 3 пациенток был выявлен ККНЭР (21,4%), у 2-х - НЭО (14,3%); в 2 (14,3%) наблюдениях - смешанная форма рака (сочетание плоскоклеточного и нейроэндокринного рака). Средний возраст больных составил 45,7 лет (от 22 до 71 лет, медиана - 51 год). Следует отметить, что МКР шейки матки в 83% случаев развивался у женщин репродуктивного возраста (медиана возраста - 33 года), тогда как ККНЭР отмечен у женщин в постменопаузе (медиана возраста - 57 лет).

Вне зависимости от гистологического типа и стадии заболевания, на момент обращения 6 (42,9%) пациентов не имели клинических проявлений болезни, у 4-х (28,5%) отмечались кровянистые выделения из половых путей вне менструального цикла, у 4 (28,5%) больных присутствовали симптомы общей интоксикации (общая слабость и снижение веса). КС, на момент обращения, отсутствовал во всех наблюдениях. При диссеминированных формах заболевания метастазы в 2 случаях локализовались в головном мозге, печени, забрюшинных и регионарных лимфатических узлах, в одном случае был выявлен метастаз в молочной железе. Среди низкодифференцированных форм НЭН индекс Ki-67 варьировал от 50 до 90%, при НЭО был равен 10-12%, в нейроэндокринном компоненте смешанного рака индекс пролиферации достигал 97%.

Все пациенты получали комбинированные методы лечения в зависимости от морфологического строения, степени распространенности опухолевого процесса и функциональной активной.

Период наблюдения пациентов с ККНЭР и МКР шейки матки составил 1-6 лет, пациентов с НЭО - 2,5 и 7 лет. Нам не удалось оценить показатели выживаемости среди наиболее многочисленной группы пациентов (мелкоклеточный рак) в связи с тем, что имеющиеся результаты носили довольно неоднозначный характер. С учетом малого количества клинических наблюдений, также не представилось возможным прийти к общему выводу о тактике лечения данной группы больных (Таблица 5).

**Таблица 5** – Показатели выживаемости пациентов со II и III стадиями заболевания

Стадия	Индекс Ki-67	Лечение	Прогрессирование	Период наблюдения	Статус
II	65%	ХТ+ЛТ+ХТ	12 мес	14 мес	Жив с мтс

II	80%	ОП+ХТ	-	81 мес (>6 лет)	жив
II	80%	ХТ+ОП+ХТ	13,8 мес	25 мес (2 года)	умер
III	56%	ХТ+ЛТ+ОП	-	46,6 мес	жив
III	80%	ОП+ХТ+ЛТ	14,4 мес	16,4 мес	жив
III	50%	ОП+ХТ	-	14 мес	жив
III	50%	ХТ+ЛТ	8,5 мес	15,5 мес	жив

Доля нейроэндокринных новообразований эндометрия составила 0,05% (5 первичных опухолей из 8358 случаев злокачественных новообразований эндометрия): НЭО и МКР - по 2 (40%) наблюдения и один случай (20%) смешанного НЭН тела матки (НЭО в сочетании с эндометриоидной аденокарциномой). Средний возраст пациентов составил 54,8 лет (от 44 до 63 лет, медиана - 55 лет), 3 находились в менопаузе более 5 лет. Локализованная форма заболевания (I-III стадии) наблюдалась у 4-х (80%), диссеминированная - у одной (20%) больной. Вне зависимости от стадии заболевания и морфологического типа опухоли, во всех случаях на момент обращения предъявляли жалобы на кровянистые выделения из половых путей, у двоих (40%) были отмечены симптомы общей интоксикации (III и IV стадия заболевания) и у одной больной - боли в животе. При диссеминированной форме заболевания (мелкоклеточный рак) метастазы локализовались в паховых и регионарных лимфатических узлах, а размер первичной опухоли достигал 18 см. КС и повышение специфических биохимических маркеров в сыворотке крови не было выявлено ни в одном случае. Индекс пролиферации НЭО составлял 7-9%, МКР - 55-70%, при смешанной форме опухоли - 12% (нейроэндокринный компонент). Экспрессия рецепторов эстрогена отмечалась только в 20% наблюдений.

Пациентам с I-II стадиями НЭО было проведено только радикальное хирургическое лечение. Пациентка со смешанной опухолью (НЭО и аденокарцинома) и III стадией заболевания, получала комбинированное лечение (радикальное хирургическое лечение и адъювантная химиотерапия фторофуром).

Период наблюдения пациентов с НЭО и I, II и III стадиями составил 14, 22 и 7 лет соответственно. На момент последнего контроля все пациенты живы, у двоих (II и III стадии) прогрессирование наступило через 16 лет и 12 мес соответственно. Пациентка с мелкоклеточным раком, IV стадия, умер в течение 2 мес, лечение не проводилось.

Нейроэндокринные новообразования печени выявлены в 0,27% наблюдений (13 первичных опухолей из 4832 случаев первичных злокачественных новообразований печени). Все новообразования были представлены исключительно НЭО. Данная группа включала 6



(46,2%) женщин и 7 (53,9%) мужчин. Средний возраст составил 48,4 года (от 25 до 67 лет, медиана - 47 лет). Все пациенты на момент обращения имели изолированное поражение печени, у одного (7,7%) больного было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов ворот печени. Во всех случаях отмечались множественные узловые образования в обеих долях печени. Вопрос о стадии заболевания остается открытым, данный факт можно расценить как IV стадию или же мультицентричный рост опухоли. Клинические проявления заболевания: боли в правом подреберье- 7 пациентов (53,9%), симптомы общей интоксикации - 12 (92,4%) случаев, желтуха- у одного (7,7%) больного, в 2 (15,4%) наблюдениях симптоматика отсутствовала, а опухолевое поражение печени было случайной находкой. У 4 (30,8%) пациентов отмечалось наличие одного наибольшего опухолевого узла в правой доле печени на фоне множественных мелких очагов. Размер опухоли варьировал от 6 до 13 см (в среднем 9 см), индекс Ki-67 - от 2 до 15%.

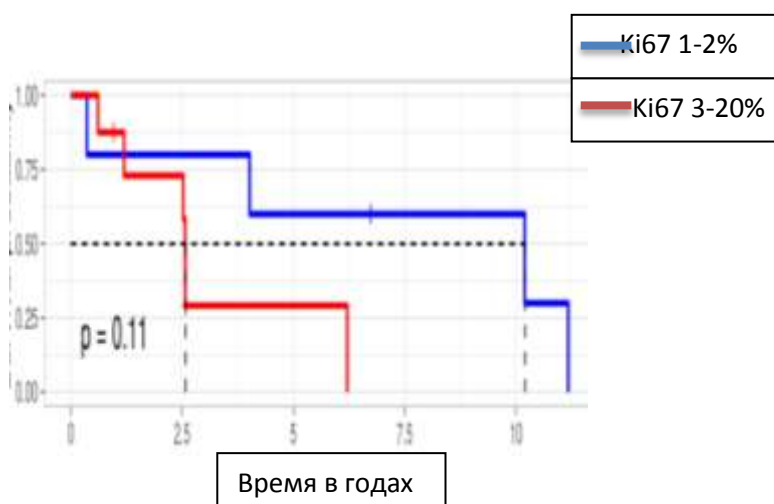
Повышение серотонина и хромогранина А в сыворотке крови отмечено в 61,1% (n=8) наблюдений и сопровождалось проявлениями КС (приливы, диарея и тахикардия). Уровень серотонина варьировал от 220 до 948 нг/мл, хромогранина А - от 101 до 2119 нг/мл, в одном случае отмечалось повышение 5-ГИУК в суточной моче до 540 мкмоль/сут. В соответствии с критериями Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2019) у 5 (38,4%) больных новообразование соответствовало НЭО G1, у 8 (61,6%) - НЭО G2.

Четырем (30,8 %) пациентам было проведено хирургическое лечение, при этом в половине случаев радикальное, а в остальных - циторедуктивное хирургическое лечение с резекцией более 70% от общей опухолевой массы. В адьювантном режиме пациенты получали иммунотерапию (Интерферон-альфа), аналоги Соматостатина (при наличии повышения специфических биохимических маркеров сыворотки крови). В одном случае пациент с индексом пролиферации 15% и циторедуктивной операцией получал химиотерапию по схеме XELOX. Остальные 8 пациентов (69,2%) получали только системное лечение в различных вариантах.

Пациенты с НЭО G1 (5 случаев, 38,5%) находились под наблюдением от 4,4 мес до 11 лет - на дату последнего контроля все пациенты живы. В группе пациентов с НЭО G2 период наблюдения варьировал от 7,5 месяцев до 6 лет; прогрессирование в данной группе отмечено в двух случаях через 11 месяцев (смерть наступила через 14,7 месяцев) и через 5 лет. Все остальные пациенты живы на момент последнего контроля.

Нами был проведен анализ выживаемости пациентов первичных НЭО печени в зависимости от индекса пролиферации (G1 и G2). С учетом малой выборки больных (13 случаев), показатели 2-х и 5-летней БРВ (с учетом всех неблагоприятных факторов - метастазирование, рецидив или смерть) не достигли статистически значимых различий, однако

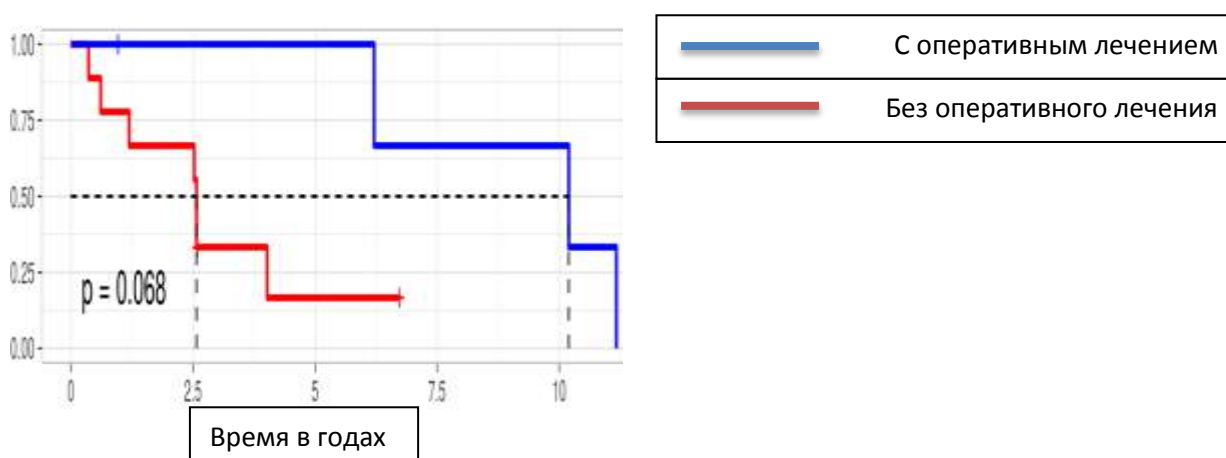
была отмечена тенденция к улучшению показателей выживаемости у больных НЭО G1 (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Безрецидивная выживаемость больных первичной НЭО G1 и G2 печени.

Таким образом, 2-летняя БРВ больных НЭО G1 и НЭО G2 составила 80,0% и 62,0%; 5-ти летняя - 60,0% и 12,0% соответственно ( $p=0,11$ ),.

При анализе выживаемости данной группы пациентов отмечена стойкая тенденция к улучшению показателей БРВ пациентов, получивших хирургическое лечение (Рисунок 2). Пациенты, получавшие оперативное лечение (циторедуктивное или радикальное) демонстрировали показатели 2-х и 5-летней БРВ выше по сравнению с группой больных без хирургического лечения. 2-х летняя БРВ: 75,0% против 67,0% и 5-летняя: 75,0% против 11,0% ( $p=0,068$ ).



**Рисунок 2** – Безрецидивная выживаемость больных НЭО печени в зависимости от полученного лечения.

За период 2000-2018 гг. было выявлено 17 больных с метастазами нейроэндокринного новообразования без ВПО. В исследование были включены пациенты с мультифокальным

поражение костей и/или внутренних органов новообразованиями с «нулевым» иммунофенотипом (отсутствие экспрессии органоспецифичных маркеров), за весь период наблюдения, у которых не была выявлена первичная опухоль.

Наибольшая группа представлена метастазами НЭО - 15 случаев (88,5%), 2 (11,8%) случая соответствовали метастазам ККНЭР. Средний возраст пациентов составил 56,2 года (от 38 до 75 лет, медиана - 54 года), среди них 11 (64,9%) женщин и 6 (35,4%) мужчин.

Для всех гистологических форм наиболее частой локализацией метастазов была печень в 58,5% случаев; в забрюшинных лимфатических узлах - в 29,4%; в костях, периферических лимфатических узлах, лимфоузлах средостения, большом сальнике и легких - в 11,8%; канцероматоз брюшины - в 11,8% случаев. Поражение минимум двух органов имели 15 (88,55%) пациентов, в двух (11,8%) случаях отмечено изолированное поражение печени, однако эти пациенты отнесены в группу с метастазами НЭН без ВПО в связи с отсутствием длительного периода наблюдения (менее 2-х лет).

Среди клинических симптомов наиболее частым проявлением был болевой синдром, - 7 пациентов (41,2%), симптомы общей интоксикации присутствовали у 4 пациентов (23,5%) и в одном случае пациент самостоятельно обнаружил опухолевое образование в животе (5,9%). КС, на момент обращения, наблюдался у 9 пациентов (52,9%). Повышение уровня хромогранина А отмечено в 7 случаях (41,2%), от 140 до 6470 нг/мл (медиана 2267 нг/мл); повышение серотонина в 8 случаях (47%), от 501 до 5354,7 нг/мл (медиана 1532 нг/мл). Повышение одновременно двух маркеров отмечено у 7 (41,2%) пациентов. Повышение 5-ГИУК в суточной моче выявлено у 6 пациентов (35,3%). В 7 (40,6%) случаях диагностировано метастатическое поражение одного органа, в 9 (52,2%) случаях - поражение двух органов, и в одном (7,2%) случае - поражение трех и более органов.

Тактика лечения в данной группе зависела от степени выраженности клинических симптомов, распространенности опухолевого процесса, морфологического типа и индекса пролиферативной активности.

13 пациентов (92,8%) получали паллиативную системную терапию в различных режимах (химиотерапия, иммунотерапия и биотерапия), 4 пациентам (26,8%) проведено хирургическое лечение (циторедуктивное более 70% от общей опухолевой массы, в одном случае радикальное хирургическое лечение). Пациенту, получившему радикальное хирургическое лечение, в адьювантном режиме назначена таргетная терапия Эверолимусом.

Все случаи, включенные в исследование, клинически интерпретировались как пациенты с отдаленными метастазами НЭН, IV стадией заболевания, и метастазами НЭН неустановленной редкой локализации.

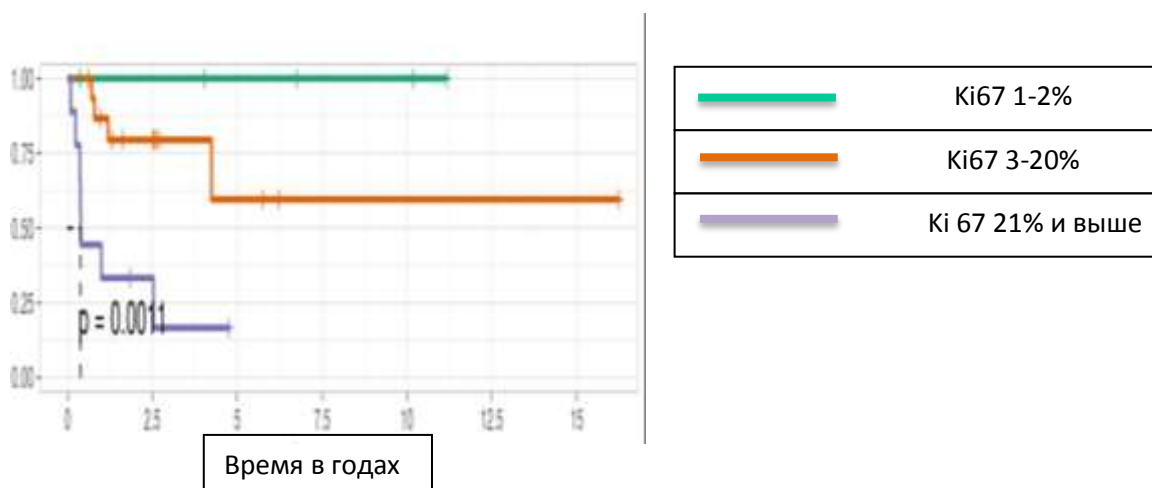
Период наблюдения больных с метастазами НЭО без ВПО варьировал от 7,9 мес до 10,5 лет, больных с метастазами ККНЭР - от 1 до 16,5 мес. На момент последней даты контроля в группе метастатических НЭО 4 (26,8%) пациентов умерло, остальные были живы.

При анализе показателей ОВ и БРВ в зависимости от индекса пролиферации статистически достоверные не получены ( $p=0,22$  и  $p=0,89$  соответственно), ввиду малой выборки больных. Однако нужно отметить, что показатели 2-летней ОВ и БРВ составили 71,0% и 50,0% для групп больных с индексом Ki-67 1-8% и 12-20% соответственно, 5-летней ОВ и БРВ для аналогичных групп - 43,0% и 12,0% соответственно.

С учетом имеющихся данных был проведен анализ показателей выживаемости у пациентов с НЭО редких локализаций при IV стадии заболевания в зависимости от индекса пролиферации и используемых методов лечения. Проанализирован 21 случай НЭО редких локализаций (объединены все локализации, вошедшие в исследование) с выявленным первичным очагом и IV стадией заболевания. С учетом отсутствия пороговых значений индекса пролиферации для НЭН редких локализаций, нами была применена схема стратификации групп риска, используемая для НЭО гастроэнтеропанкреатической системы: G1 (до 2,9%), G2 (3-20%) и G3 (20,1% и более).

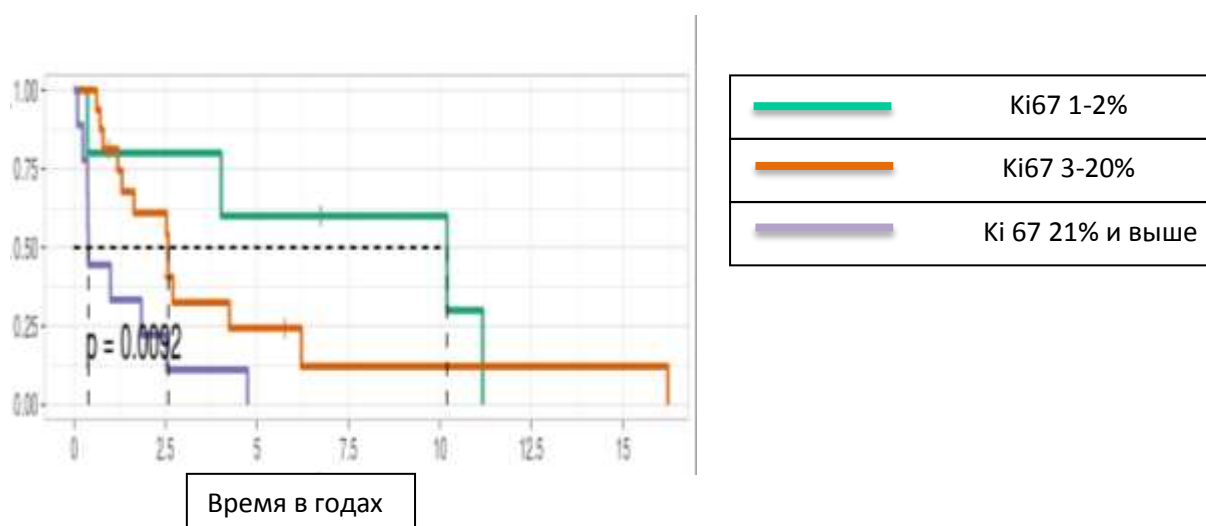
При анализе данной группы больных нами были получены достоверные различия показателей. В частности, отмечено ухудшение показателей общей и бессобытийной выживаемости по мере увеличения индекса пролиферации (Рисунки 3,4).

Показатели 2-х и 5-летней ОВ больных НЭО G1, G2 и G3 в трех группах составили: 80%, 56%, 22% и 60%, 19%, 0% соответственно. Различия статистически достоверны ( $p=0,0011$ ).



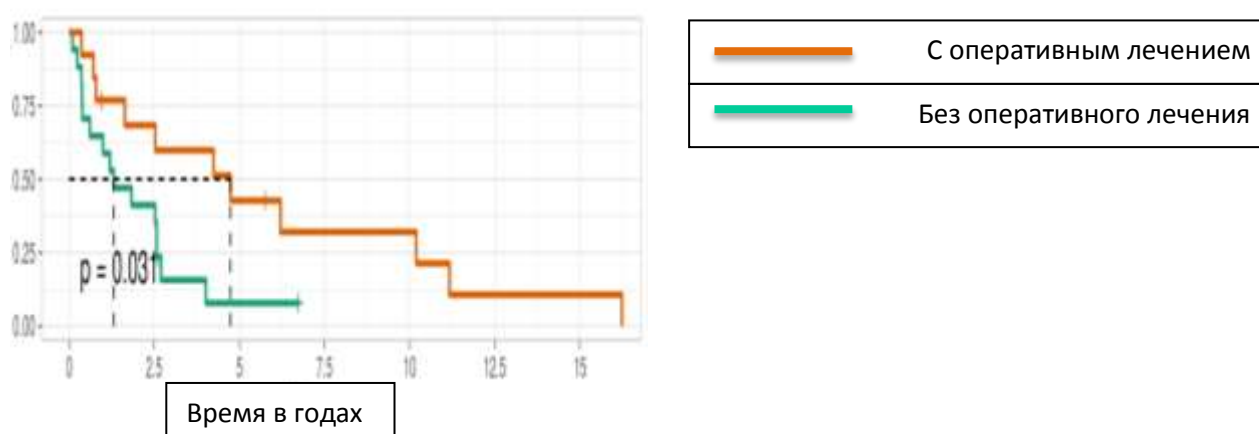
**Рисунок 3** - Кривые общей выживаемости при НЭН редких локализаций IV стадии заболевания в зависимости от индекса пролиферации

Показатели 2-х и 5-летней бессобытийной выживаемости больных НЭО G1, G2 и G3 в трех группах составили: 80%, 56%, 22% и 60%, 19%, 0% соответственно. Различия статистически достоверны ( $p=0,0092$ ).



**Рисунок 4** – Кривые бессобытийной выживаемости больных НЭО редких локализаций IV стадии заболевания в зависимости от индекса пролиферации.

В группе, включавшей 21 пациента, хирургическое вмешательство в объеме циторедуктивной или радикальной операции выполнено в 9 случаях (42,8%). При анализе данных достигнуты достоверные различия показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с НЭО редких локализаций при IV стадии заболевания в зависимости от проведенного хирургического лечения. (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Показатели бессобытийной выживаемости больных НЭО редких локализаций при IV стадии заболевания в зависимости от полученного лечения.

По результатам сравнительного анализа было установлено, что пациенты, получившие хирургическое лечение, имели более благоприятный прогноз, их 2- и 5-летняя БРВ составляла 62,0% и 38,0% соответственно. У пациентов, не получивших хирургического лечения, 2- и 5-летняя БРВ была заметно ниже, составив 41,0% и 6,0% соответственно ( $p=0,031$ ).

### Пролиферативная активность различных гистологических типов НЭН

Принимая во внимание значительную редкость данных новообразований, пороговые значения индекса пролиферации (Ki-67), за исключением первичных НЭН печени (Классификация ВОЗ, 2019) в настоящее время отсутствуют. Ввиду малой выборки больных нам также не удалось установить пороговые значения индекса Ki-67, достоверно ассоциированные с прогнозом. В целом, в группе НЭО индекс пролиферации варьировал от 1% до 50%, в группе МКТ – от 40% до 90%, в группе ККНЭР - от 50% до 95%, при смешанных формах от 16% до 99%. В группе НЭН почки нами была отмечена тенденция между увеличением размеров опухоли, повышением стадии заболевания и индекса пролиферации. Ввиду малой выборки достоверных статистических данных не получено, однако наибольшие размеры опухоли и поздняя стадия заболевания были ассоциированы с более высоким индексом пролиферации. Обобщенные данные, отражающие пролиферативную активность НЭН редких локализаций приведены в таблице 6.

**Таблица 6** – Величина индекса пролиферации (индекс Ki-67) НЭН различных анатомических локализаций в зависимости от гистологического типа.

<b>Первичная локализация НЭН</b>	<b>НЭО</b>	<b>МКР</b>	<b>ККНЭР</b>	<b>Смешанные формы (нейроэндокринный компонент)</b>
Почка	2-15%	60%	50%	-
Мочевой пузырь	-	70-85%	-	-
Предстательная железа	-	70-90%	95%	-
Молочная железа	1-50%	-	-	16%
Яичник	1-10%	40-85%	-	-
Шейка матки	10-12%	50-80%	50-90%	80-99%
Эндометрий	7-9%	55-70%	-	12%
Печень	2-15%	-	-	-

### Диагностика НЭН редких локализаций

В данном исследовании всем пациентам проводились рутинные методы диагностики согласно локализации первичного очага, клинической картине и биологическим свойствам опухоли. С целью оценки распространённости опухолевого процесса использовались лучевые методы диагностики: УЗИ, КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, однако рентгенологическая картина, принципиально отличающая НЭН от других злокачественных

новообразований отсутствовала. Также применялись специфические методы диагностики, такие как радиоизотопное исследование с использованием аналогов соматостатина изотопа индия ( $^{111}\text{In}$ -октреотид) и ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ DOTA-октреотид при распространенных стадиях заболевания НЭО. Чувствительность данных методов составила 90,8%, причем только у пациентов с функционирующими НЭО.

Среди лабораторных методов обследования при функционирующих опухолях были информативны специфические биохимические маркеры (серотонин и хромогранин А в сыворотке крови и 5-ГИУК в моче), при этом опухолевые маркеры, характерные для других злокачественных новообразований тех же локализаций (СА125, АФП, СА 19.9, СА 15.3 и другие), не имели диагностически значимых отклонений.

Необходимо отметить, что ни у одного больного с НЭН почки, шейки матки и эндометрия на момент первичного обращения не было отмечено повышения уровня хромогранина А, серотонина и 5-ГИУК в моче.

Всем пациентам было выполнено комплексное обследование для исключения метастазов из органов ЖКТ и бронхолегочной системы. В группе первичных НЭН печени все пациенты обследованы в полном объеме, включая рентгенологическое исследование легких и эндоскопическое исследование ЖКТ; кроме того, за весь период наблюдения иной первичный очаг у данной группы не был выявлен.

## ВЫВОДЫ

1. Частота НЭН редких локализаций составляет от 0,03 до 0,44% злокачественных новообразований.
2. НЭН редких локализаций не имеют специфических клинических симптомов, принципиально отличающих их от других форм злокачественных новообразований аналогичной локализации. Иммуно-морфологические особенности НЭН редких локализаций не имеют достоверных отличий от аналогов в пищеварительной и дыхательной системах.
3. Стандартные лабораторно-инструментальные и лучевые методы диагностики не позволяют достоверно дифференцировать НЭН от других злокачественных новообразований.
4. НЭН требуют единых подходов к лечению, основанных на гистологическом типе, степени злокачественности и функциональном статусе опухолей вне зависимости от первичного очага.
5. У пациентов с первичной НЭО печени, получивших хирургическое лечение, в сравнении с группой больных, не получивших хирургическое лечение, отмечается устойчивая тенденция к улучшению показателей 2-х (75,0%) и 5-летней (75,0%) безрецидивной выживаемости, в сравнении с пациентами без хирургического лечения: 67,0% и 11,0% соответственно ( $p=0,068$ ).

6. Хирургический этап лечения пациентов НЭО редких локализаций IV стадии заболевания достоверно увеличивает показатели 2-х и 5-летней бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных без хирургического лечения :62,0% и 41,0% ; 38,0% и 6,0%, соответственно ( $p=0,031$ )

7. У пациентов с первичной НЭО печени G1 отмечается стойкая тенденция к улучшению показателей 2-х и 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с НЭО G2: 80,0% и 62,0%; 60,0 и 12,0%, соответственно ( $p=0,11$ ).

8. Отмечено достоверное ухудшение 2-х и 5-летней общей выживаемости ( $p=0,00091$ ) у пациентов с НЭО редких локализаций IV стадией заболевания по мере увеличения степени злокачественности опухоли (G1, G2 и G3). 2-летняя общая выживаемость составила при G1- 80,0%, G2- 56,0% и G3- 22,0% и 5-летняя 60,0%, 19,0% , 0%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

НЭН редких локализаций имеют высокие показатели ОБ и БРВ, требуют длительного периода наблюдения в связи с возможным поздним метастазированием.

В ходе морфологического исследования биопсийного или операционного материала при выявлении опухоли нетипичного строения или подозрительной на нейроэндокринную дифференцировку обязательно выполнение ИГХ исследования с включением в панель нейроэндокринных и органоспецифичных маркеров для исключения метастатического поражения.

НЭН редких локализаций требуют единого мультидисциплинарного подхода к лечению в зависимости от морфологического строения, степени дифференцировки и биологических особенностей опухоли независимо от локализации первичного очага. У больных НЭН редких локализаций IV стадии заболевания оправдано применение циторедуктивных операций, что напрямую ассоциировано с улучшением показателей выживаемости.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Аббасова, Д.В. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы / Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, Н.А. Козлов и др. // Онкоурология – 2019. – Т.15. - №2. – С. 116-123

2. Аббасова, Д.В. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы) / Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, Н.А. Козлов и др. // Современная онкология - 2019 - Т.21. - №3. – С. 52-55

3. Аббасова, Д.В. Нейроэндокринные новообразования почки / Д.В. Аббасова, С.Б. Поликарпова, А.А. Маркович, и др. // Медицинский алфавит. – 2020. – №8 – С. 47–51