

*На правах рукописи*

**ДИН СЯОДУН**

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ПЕЧЕНИ**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

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

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Косырев Владислав Юрьевич**

Кандидат медицинских наук

**Подлужный Данил Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Носов Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Алиханов Руслан Богданович**, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургии печени и поджелудочной железы государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

**Ведущая организация:** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» января 2020 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 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 «.....» ..... 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) часто метастазируют в печень, составляя 10% от всех метастазов в данный орган (Beneven-To A, 2000). Несмотря на медленное прогрессирование, метастазы в печень являются основной причиной карциноидного синдрома и летальности.

Метастазы в печень встречаются примерно у 25 - 90% больных нейроэндокринными опухолями (Frilling A, 2010; Veenendaal LM, 2006). Рядом клинико-эпидемиологических исследований установлено, что наиболее частыми источниками метастазирования в данный орган являются НЭО поджелудочной железы - 85,7%, толстой кишки - 80%, желудка - 78,9%, тонкой кишки - 61,5% (Поликарпова С.Б., 2010). При постановке первичного диагноза НЭО у большинства пациентов обнаруживаются метастазы в печень, значительно ухудшающие прогноз заболевания. Так, по данным ранее опубликованных исследований, 5-летняя выживаемость больных НЭО при наличии метастазов в печень не превышает 40 %, в то время как без метастазов она достигает 75–100 % (McDermott EW, 1994).

Лечение больных метастатическим поражением печени остается пока еще не в полной мере решенной задачей. Оно включает хирургическое, радиохирургическое и системное лечение (химио-, био-, таргетная терапия, пептид-рецепторная радионуклидная терапия). Выбор тактики лечения определяют различные факторы: анатомическая локализация и соотношение с соседними органами, размер и число метастатических очагов; выраженность клинических проявлений, обусловленных секреторной активностью опухоли; степень злокачественности (критерий Grade). К менее значимым факторам можно отнести возраст, сопутствующую патологию, локализацию первичной опухоли, состояние паренхимы печени в целом, наличие цирроза, вирусного гепатита В, С и др.

Не смотря на большое количество научных исследований и публикаций по данной проблеме, оптимальные сроки лечения остаются неясными (Chamberlain RS, 2000). Наиболее эффективным методом лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень является хирургический. Резекция печени обеспечивает наилучшие отдаленные результаты по сравнению с любым иным способом воздействия, что подтверждено многочисленными ретроспективными исследованиями. Sarmiento и его коллеги сравнили свои результаты с историческими данными у неоперированных пациентов и показали, что медиана продолжительности жизни увеличилась с 24 до 48 месяцев. Они пришли к выводу, что хирургическое вмешательство значительно улучшает выживаемость больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, с приемлемой частотой осложнений и летальности, и поэтому является приоритетным методом лечения.

В последние годы значительное развитие получили рентгенхирургические методики. Они включают селективную эмболизацию печеночных артерий, химиоэмболизацию, при которой используются химиотерапевтические средства и радиоэмболизацию, предполагающая использование микросфер с радиоизотопами. Лечение позволяет купировать гормональные синдромы и улучшить выживаемость пациентов. Как правило, внутриартериальная терапия должна быть зарезервирована для пациентов, которым не показано хирургическое лечение.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблеме диагностики и лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени посвящены работы таких зарубежных авторов: Frilling A, Harring T.R., Saxena A, Fendrich V, Pavel M, La Rosa S, Vanoli A, Panzuto F, Sugimoto S, Mayo S.C., Glazer E.S., Strosberg J, Eriksson J, Kleine M, Yang T.X., Fiore F, Pericleous M, Pitt S.C., Maire F, Dong X.D., Memon K, Rinke A, Caplin M.E., Yao J.C., Gaba R.C., Mio K, Gupta S, Liu D.M., Kamat P.P., Guiu B, Bhagat N.

В отечественной литературе наибольший интерес представляют работы Делекторской, В.В., Кушлинского Н.Е., Майстренка Н.А., Таразова П.Г., Поликарпова А.А., Егорова А.В., Поликарповой С.Б.. В указанных источниках освещены особенности течения, морфологические аспекты, а также современная стратегия в выборе тактики хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с НЭО пищеварительной системы и метастазами в печени. Несмотря на существующие диагностические и лечебные возможности, среди клиницистов в настоящее время отсутствуют единые подходы в диагностике, лечении и последующей реабилитации больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, что негативно сказывается на результатах лечения и качестве жизни пациентов. В связи с этим проблема выбора рациональной тактики лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень представляется крайне актуальной.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комбинированного лечения (хирургическое и рентгенэндоваскулярное) больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень.

### **Задачи исследования**

1. Изучить непосредственные результаты хирургического лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
2. Изучить непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.
3. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

4. Изучить отдаленные результаты рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

5. Оценить отдаленные результаты сочетания хирургического лечения с ТАХЭ у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

6. Установить клинико-морфологические факторы прогноза больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

7. Изучить факторы, влияющие на эффективность ТАХЭ при лечении больных с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

8. Определить значение ТАХЭ в структуре комбинированного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включено 165 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы в печени, которые находились на обследовании и лечении в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1994 по 2017гг. Всем больные на различных этапах выполнялось хирургическое и/или рентгеноэндоваскулярное и/или лекарственное лечение в связи с данной патологией. Ретроспективно был пересмотрен операционный материал ранее выполненных резекций и дополнительно изучен с применением гистологических и иммуногистохимических методов исследования. Математический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических программ SPSS 10.0 for Windows и Microsoft® Office Access 2010.

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения больных с метастазами в печени нейроэндокринных опухолей пищеварительной системы.

Выделены прогностически значимые факторы при нейроэндокринных опухолях пищеварительной системы с метастазами в печени. Основными факторами явились: локализация, местная распространенность и уровень пролиферативной активности первичного очага; наличие/отсутствие периневральной и сосудистой инвазии; наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах; удаление первичного очага.

Доказана эффективность и приоритетность хирургического лечения у пациентов G1 и G2 с метастазами НЭО в печени.

Оценена роль рентгеноэндоваскулярного лечения у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени НЭО пищеварительной системы. Выделены прогностически значимые

факторы, оказывающие влияние на выживаемость у больных с метастазами НЭО в печени после ТАХЭ печени.

Оценена эффективность комбинации хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения (ТАХЭ).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результатом исследования явилась разработка рекомендаций по наиболее рациональному комбинированному лечению больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени с применением хирургической резекции печени и ТАХЭ.

Составлен алгоритм лечения больных НЭО пищеварительной системы G1 и G2 при наличии метастазов в печени.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой в представленной работе проблеме, определены цель и задачи исследования. Автор непосредственно принимал участие в лечебном процессе проспективной группы пациентов, собирал и фиксировал информацию по пациентам, создал базу данных, включающую ранее пролеченных больных (ретроспективный материал) и провел анализ результатов исследования. На их основании были сделаны выводы и практические рекомендации. Статистическая обработка полученных данных также выполнена с личным участием автора. Результаты исследования опубликованы в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 онкология («медицинские науки»), областям исследования п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохимирургии».

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

1. Частота осложнений после резекция печени составила 39% (37 из 96 больных). Случаев послеоперационной летальности не было.

2. У 60 из 65 перенесших ТАХЭ больных (93%) отмечен постэмболизационный синдром, купированный в короткие сроки, во всех случаях консервативно. Тяжелые осложнения отмечены в 7 случаях (11%). Летальность 1,5%.

3. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после хирургического лечения составила 87% (медиана 165 мес.) и 18% (медиана 23 мес.). Общая 5-

летняя выживаемость с радикальной резекцией печени R0 составила  $90\pm 4\%$  против  $76\pm 6\%$  при хирургическом лечении печени не выполнялось ( $p=0,0036$ ). Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2, перенесших резекцию печени в объеме R0 после удаления первичного очага и не оперированных, составила:  $98\pm 2\%$ ,  $89\pm 6\%$  соответственно ( $p=0,008$ ), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила:  $25\pm 7\%$ ,  $4\pm 4\%$  соответственно ( $p=0,004$ ).

4. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после ТАХЭ составила 63% и 11% соответственно. Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без нее составила  $97\pm 3\%$  и  $83\pm 12\%$  соответственно ( $p=0,022$ ).

5. У больных, перенесших комбинированное лечение в виде резекции печени и ТАХЭ, общая 5-летняя выживаемость от момента впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составила 93%.

6. Статистически значимыми прогностическими факторами при НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени явились: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,0036$ ); локализация первичного очага (статистически значимая разница в 5-летней ОВ между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0,038$ )); удаление первичного очага ( $p=0,0001$ ); наличие/отсутствие перинеуральной и/или сосудистой инвазии ( $p=0,00001$ ); наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах ( $p=0,049$ ); распространенность первичной опухоли ( $p=0,00058$ ).

7. На эффективность ТАХЭ оказывают влияние следующие факторы: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,001$ ); удаление первичного опухолевого очага ( $p=0,05$ ); размеры метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,042$  и ВБП  $p=0,047$ ); количество метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,026$  и ВБП  $p=0,008$ ).

8. Оптимальными показаниями к ТАХЭ печени у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени являются: предшествовавшая резекция печени в объеме R1–R2, быстрое прогрессирование метастазов в печени и наличие карциноидного синдрома. Применение ТАХЭ образований в печени у больных с индексом пролиферативной активности первичной опухоли  $>20\%$  не привело к улучшению результатов лечения. Однако результаты статистически недостоверны ввиду малого количества наблюдений. Необходимы дополнительные исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований используются в работе онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) НИИ клинической онкологии им академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории интервенционной радиологии отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и

экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в учебном процессе на базе кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 31 мая 2019 года на совместной научной конференции кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Материалы и результаты диссертации представлены на XXI Российском онкологическом конгрессе.

### **Публикации**

Материалы диссертационных исследований изложены в 4 научных работах, из них 4 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, список сокращений и список литературы. Текст изложен на 161 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 81 таблицами и 56 рисунками. Перечень используемой литературы включает 114 источников, из которых 5 – отечественных и 109 – зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материал и методы исследования**

Работа основана на ретро- и проспективном анализе историй болезни 165 больных, которые находились на обследовании и лечении в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1994 по 2017 гг. по поводу нейроэндокринных опухолей (НЭО) пищеварительной системы с метастазами в печени. Ретроспективно был пересмотрен операционный материал ранее выполненных резекций и дополнительно изучен с применением гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

### **Клинико-морфологическая характеристика больных с метастазами НЭО в печени**

По локализации первичного очага с большим преимуществом преобладала поджелудочная железа – 86 (52,1%) (головка– 35 (21,2%), тело и хвост – 51 (30,9%)); зона илиоцекального перехода – 43 (26,1%): подвздошная кишка – 31 (18,8%), слепая кишка – 9 (5,5%), аппендикс – 3 (1,8%); тощая кишка – 18 (10,9%), желудок – 7 (4,2%), прямая кишка – 5



(3,0%), 12-перстная кишка – 3 (1,8%), ободочная кишка – 3 (1,8%). Морфологическое подтверждение диагноза в первичном очаге было получено у всех 165 (100%) больных. В подавляющем большинстве случаев – у 138 пациентов (83,6%) диагноз был установлен на основании патоморфологического исследования операционного материала. У 27 больных (16,4%), которым первичный очаг не удалялся, для верификации потребовалась чрескожная биопсия первичной опухоли. На основании проведенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования материала первичного очага, распределение больных в зависимости от степени злокачественности оказалось следующим: G1-36(21,8%), G2-93(56,4%), G3-36(21,8%). Клинико-морфологическая характеристика всех пациентов в исследовании представлена в таблице 1, характеристика 138 пациентов, перенесших хирургическое лечение в таблице 2 и характеристика 65 пациентов, перенесших ТАХЭ в таблице 3.

**Таблица 1** – Клинико-морфологическая характеристика 165 пациентов.

Показатели	G1(n=36)	G2(n=93)	G3(n=36)
Возраст (средний)	51	53	49
Пол (муж/жен)	16/20	36/57	17/19
Стадия(I/II/III/IV)	0/5/2/29	0/17/5/71	0/5/6/25
Время выявления МТС в печени (Синхронные / метастазы)	27/9	69/24	25/11
Внепеченочные метастазы(да/нет)	5/31	8/85	5/31
Объем поражения печени (монолобарная/билобарная)	10/26	37/56	19/17
Количество метастазов в печени (солитарные/единичные/множественные)	6/11/19	22/23/48	10/9/17
Размер максимального очага в печени (<2см/2-5 см/>5 см)	11/15/10	31/44/18	7/14/15
Удаление первичный очаг (да/нет)	29/7	83/10	26/10

**Таблица 2** – Клинико-морфологическая характеристика 138 пациентов перенесших хирургическое лечение в исследовании.

Показатели	G1(n=29)	G2(n=83)	G3(n=26)
Метастазы в лимфоузлах(да/нет)	15/14	44/39	17/9
Перинеуральная и сосудистая инвазия (да/нет)	5/24	33/50	15/11
Распространенность заболевания (локализованные /местнораспространенные)	23/6	68/15	17/9

**Таблица 3** – Клинико-морфологическая характеристика 65 пациентов перенесших ТАХЭ в исследовании.

Показатели	G1(n=13)	G2(n=37)	G3(n=15)
Объем поражения печени (монолобарная/билобарная)	6/7	16/21	10/5
Количество метастазов в печени (солитарные,единичные/множественные)	5/8	14/23	7/8
Размер максимального очага в печени (<2см/2-5 см/>5 см)	6/6/1	16/15/6	7/7/1
Удаление первичный очаг (да/нет)	7/6	32/5	12/3

### **Характеристика больных, в зависимости от проведенного лечения НЭО с метастазами в печени**

Все пациенты (165), в зависимости от проведенного лечения были разделены на 4 группы: 1-я группа - 65 пациентов (39,4%), которым выполнено хирургическое лечение (в разном объеме) по поводу метастазов в печени с последующим лекарственным противоопухолевым лечением либо без него. Во всех случаях первичный очаг был удален. 2-я группа – 31 пациент (18,8%), которым применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгеноэндovasкулярного (ТАХЭ) лечения в сочетании или без лекарственной терапии. Во всех случаях первичный очаг был удален. 3-я группа – 34 пациента (20,6%), которым выполнялось рентгеноэндovasкулярное воздействие (ТАХЭ) на метастазы в печени в сочетании с лекарственным лечением или без него. 4-я группа – 35 пациентов (21,2%), которым проведено только лекарственное лечение.

### **Хирургическое лечение пациентов с метастазами в печени НЭО по поводу первичного очага**

Из всех 165 пациентов, у 96(58.2%) выполнены оперативные вмешательства на первичном опухолевом очаге. Распределение пациентов в зависимости от вариантов оперативного лечения первичного опухолевого очага представлены в таблице 4.

**Таблица 4** – Распределение пациентов (n=138), перенесших хирургическое вмешательство в зависимости от вариантов оперативного лечения первичного опухолевого очага.

<b>Вариант оперативного вмешательства</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы	44	31,9%
Правосторонняя гемиколэктомия	26	18,8%
Гастропанкратодуоденальная резекция	22	15,9%
Резекция тощей кишки	16	11,6%
Резекция подвздошной кишки	13	9,4%
Дистальная резекция желудка	4	2,9%
Панкреатэктомия	3	2,2%
Резекция головки поджелудочной железы	2	1,4%
Гастрэктомия	2	1,4%
Иссечение опухоли прямой кишки	2	1,4%
Резекция толстой кишки	1	0,7%
Резекция желудка	1	0,7%
Передняя резекция прямой кишки	1	0,7%
брюшно-анальная резекция прямой кишки	1	0,7%
Итого	138	100%

Из 138 больных, в 130 случаях (94,2%) удаление первичного очага было выполнено в объеме R0. У всех этих больных за время наблюдения данным за рецидив в области удаленной первичной опухоли не получено. 8 больным, оперированным в объеме R1 (в 2-х случаях) и R2

(6 больных) в ходе операции резекции печени произведено удаление остаточной опухоли первичного очага.

### **Хирургическое лечение пациентов с метастазами НЭО в печени по поводу метастазов в печени**

В исследовании в 96 случаях проведено хирургическое лечение различного объема по поводу метастазов в печени. Распределение больных по объему операций при метастатическом поражении печени, в зависимости от степени злокачественности первичного очага представлено в таблице 5.

**Таблица 5** – Распределение больных (n=96) по объему операций при метастатическом поражении печени в зависимости от степени злокачественности первичного очага.

<b>Объем операции</b>	<b>G1 % N (%)</b>	<b>G2 % N (%)</b>	<b>G3 % N (%)</b>	<b>Итого</b>
Атипичная резекция печени	9(9,4%)	25(26,0%)	6(6,3%)	40(41,7%)
Сегмент-бисегментэктомия	2(2,1%)	15(15,6%)	2(2,1%)	19(19,8%)
гемигепатэктомия	1(1,0%)	7(7,3%)	5(5,2%)	13(13,5%)
Гемигепатэктомия+ билатеральные резекция печени±РЧА	6(6,3%)	13(13,5%)	5 (5,2%)	24(25,0%)
Всего	18(18,8%)	60(62,5%)	18(18,8%)	96(100%)

Хирургические вмешательства по поводу метастазов НЭО пищеварительной системы в печени в объеме R0 выполнены в абсолютном большинстве случаев - 81 пациент (84,4%). В 15 наблюдениях (15,6%) выполнены R2 резекции (удалены 80-90% опухолевой ткани), в связи с билобарным множественным поражением печени при выполнении радикальной операции в виду высокого риска развития пострезекционной печеночной недостаточности.

### **Рентгеноваскулярное лечение больных с метастазами НЭО в печени**

Из 165 больных трансартериальная химиоэмболизация была выполнена 65 пациентам (39,4%) (исследуемые группы 2 и 3): мужчин 28(43,1%) и женщин 37(56,9%). Средний возраст составил  $49,0 \pm 11,0$  (диапазон от 18 до 78 лет). Всего выполнено 145 ТАХЭ. Среднее число курсов составило  $2,23 \pm 1,62$ , (от 1 до 10). В качестве химиоэмболизирующих агентов использовались смеси липиодола с цитостатиками (доксорубин, гемцитабин, оксалиплатин), либо микросферы (диаметром от 250 до 600 микрон), элиминирующие доксорубин. Методика химиоэмболизации печени включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печеночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующей смеси. Эффективность от проводимой химиоэмболизации оценивалась по клинической картине, данным лабораторных методов исследования (уровень хромогранина А, серотонина) и с помощью методов визуализации (КТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением). Решение о проведении повторной химиоэмболизации

печени проводись при наличии признаков внутрпеченочной опухолевой прогрессии и/или усилении выраженности карциноидного синдрома.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Непосредственные результаты хирургического и рентгеноэндоваскулярного лечения пациентов с метастазами НЭО в печени

Из 96 пациентов с резекцией печени послеоперационные осложнения возникли у 37(38,5%) больных. Послеоперационная летальность не отмечена. Данные о характере и частоте отдельных осложнений у 96 пациентов представлены в таблице 6.

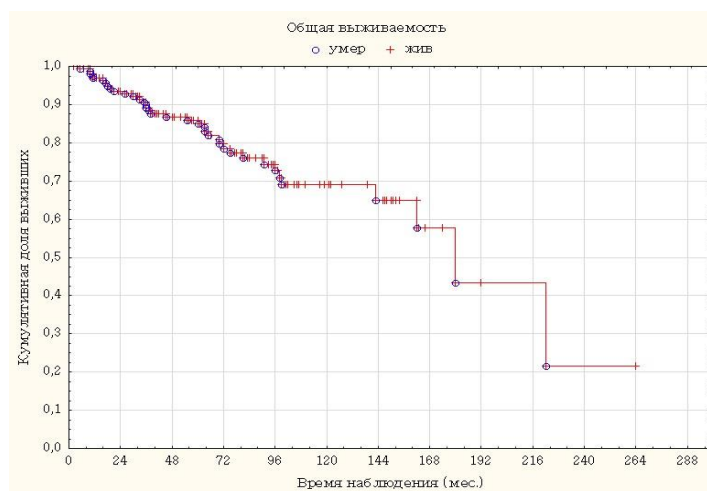
**Таблица 6** – Характер и частота послеоперационных осложнений у 96 пациентов после резекции печени.

Характер осложнений	Чистота осложнений после хирургического лечения		Общая частота п (%)
	При синхронных метастазах в печени(76)	При метасхронных метастазах в печени(20)	
<b>Желчеистечение</b>	20%	5%	16 (16.7%)
<b>Формирование наружных желчных свищей</b>	9%	5%	8 (8.3%)
<b>Билома поддиафрагмального пространства</b>	5%	10%	6 (6.3%)
<b>Гематома подпеченочного пространства</b>	5%	5%	5 (5.2%)
<b>Нагноение п/о раны</b>	1%	5%	2 (2.1%)
	<b>Итого</b>		<b>37 (38,5%)</b>

Проанализированные в работе 65(39,4%) клинических наблюдений больных после рентгеноваскулярного лечения, показали, что основным осложнением ТАХЭ у пациентов с метастазами НЭО пищеварительной системы в печени, явилась постэмболизационная холангиопатия, развившаяся в 7 (10,8%) случаях. Летальность после артериальной химиоэмболизации составила 1,5%. В раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент от септических осложнений, возникших непосредственно после выполнения эндоваскулярного вмешательства. Причиной холангиогенного сепсиса стали абсцессы печени. Постэмболизационный синдром разной степени выраженности (тошнота, рвота, гипертермия, болевой синдром) отмечался практически у всех пациентов в первые сутки после вмешательства и требовал симптоматической терапии. Эти проявления являются реакцией организма на ТАХЭ и их корректнее рассматривать как естественное постэмболизационное течение и не относить к разряду осложнений.

### Отдаленные результаты лечения пациентов с метастазами НЭО в печени

В представленной работе была проанализирована выживаемость больных (n=165), которым выполнено лечение по поводу нейроэндокринных опухолей с метастазами в печени за период с 1994 по 2017 годы. Средний срок наблюдения составил  $59,2 \pm 43,6$  мес (диапазон от 2 до 264 мес). Общая 5-летняя выживаемость всех пациентов после впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составил  $85,0 \pm 3,1\%$  (медиана 172 мес) (рисунок 1)



**Рисунок 1** – Общая выживаемость всех пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени после первичного диагноза.

### Отдаленные результаты лечения больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от клиничко-морфологических факторов

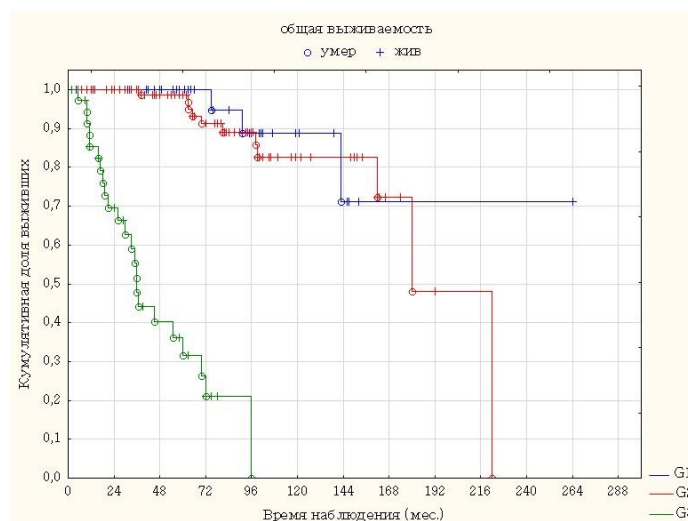
По результатам проведенного в исследовании анализа были выявлены основные прогностические факторы для больных нейроэндокринными опухолями пищеварительной системы и представлены в таблице 7.

**Таблица 7** – Показатели общей выживаемости в зависимости от клиничко-морфологических факторов прогноза НЭО пищеварительной системы.

Показатель	Переменная	5-летняя ОВ (%)	p
Пол	Мужчины	87,3%	0,880
	Женщины	86,8%	
Степень злокачественности первичного очага	G1	94,7%	0,0001
	G2	96,7%	
	G3	31,6%	
Локализация первичного очага	Желудок	50,0%	0,047
	Поджелудочная железа	86,5%	
	Тонкая кишка	89,6%	
	Толстая кишка	73,3%	
Стадия заболевания	II	90,3%	0,179
	III	83,3%	
	IV	86,7%	

Времени выявления МТС в печени	Синхронные МТС	86,5%	0,344
	Метахронные МТС	87,7%	
Объем МТС в печени	Монолобарный	82,1%	0,189
	Билобарный	85,4%	
Количество МТС в печени	Солидарный	82,3%	0,939
	Единичный	89,8%	
	Множественный	89,9%	
Размер максимального очага МТС в печени	<2	84,3%	0,454
	2-5	90,1%	
	>5	80,7%	
Внепеченочный метастаз	Да	88,3%	0,513
	Нет	84,8%	
Удаление первичный очаг	Да	92,1%	0,0001
	Нет	59,1%	
Перинеуральная и сосудистая инвазия	Да	73,4%	0,0001
	Нет	96,6%	
Лимфатический метастаз	Да	83,8%	0,049
	Нет	93,5%	
Распространенность первичной опухоли	Локализованная форма	95,7%	0,0001
	Местно-распространенная форма	68,3%	

Как видно из таблицы, важным прогностическим фактором является степень злокачественности опухоли. При Ki-67 первичного очага больше 20% уровень 5-летней общей выживаемости оказался значительно хуже и был равен 31,6%, по сравнению с группами пациентов G1 и G2, где этот показатель превысил 90% и составил 95,0% и 97,0%, соответственно (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Общая выживаемость всех пациентов в зависимости от степени злокачественности.

Сравнительный анализ образцов первичной опухоли и вторичных опухолевых очагов в печени выполнен всем 165 пациентам. Изменение индекса Ki-67 в сторону его повышения (из G1

в G2) отмечено у 8 (4,8%) пациентов. Повышение пролиферативной активности клеток из G2 в G3 отмечено у 10 (6,1%) пациентов. У остальных 147(89,1%) больных индекс пролиферации первичной опухоли и метастазов в печени не отличался.

В ходе анализа общей выживаемости больных в зависимости от локализации первичного очага, выявлена статистически значимая разница в общей 5-летней выживаемости между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0.049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0.038$ ). Этот показатель составил:  $86,5\pm 4,0\%$ ,  $89,6\pm 4,9\%$  и  $73,3\pm 10,2\%$ , для больных с первичным поражением НЭО поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки. Минимальный уровень общей 5-летней выживаемости выявлен в небольшой группе больных с первичным поражением НЭО желудка ( $50,0\pm 20,4\%$ ), что может быть связано с преобладанием в этой группе больных с G3 первичной опухоли (4 пациентов-57.1%).

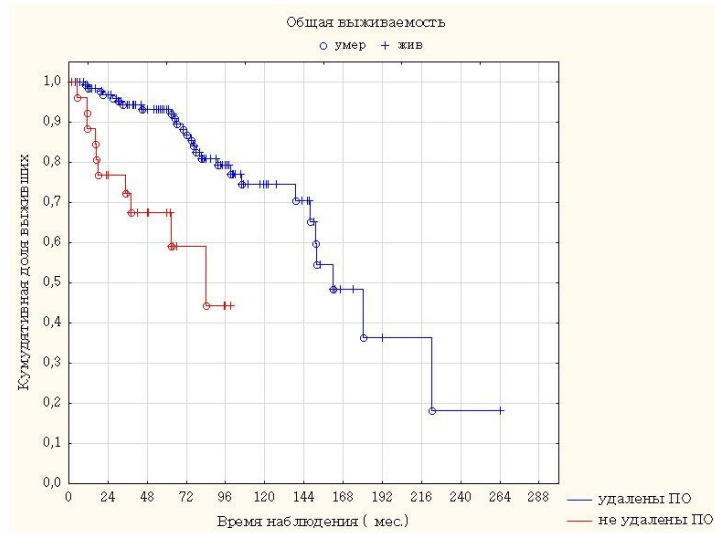
При оценке общей 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания и времени выявления МТС в печени, статистически достоверные результаты получены не были. 5-летняя выживаемость пациентов стадии II, III, IV составила  $90,3\pm 6,5\%$ ,  $83,3\pm 10,6\%$  и  $86,7\pm 3,3\%$ . 5-летняя выживаемость пациентов с синхронным поражением печени и метасинхронным поражением печени составила  $86,5\pm 3,4\%$  и  $87,7\pm 5,9\%$ . Почти у половины больных (46,2%) стадии III первичная опухоль имела высокий индекс пролиферации (G3).

Статистически достоверного различия не было получено при исследовании общей выживаемости больных НЭО пищеварительной системы в зависимости от таких характеристик метастазов в печени как объем, количество и размеры максимального очага. 5-летняя общая выживаемость пациентов с монолобарным поражением печени и биллобарным поражением печени составила  $82,1\pm 5,5\%$  и  $85,4\pm 3,8\%$ . 5-летняя общая выживаемость пациентов с солитарным, единичным и множественным поражением печени составила  $82,3\pm 7,3\%$ ,  $89,8\pm 6,8\%$  и  $89,9\pm 5,2\%$  соответственно. 5-летняя общая выживаемость пациентов с размером максимального очага меньше 2, от 2 до 5 и больше 5 составила  $84,3\pm 6,1\%$ ,  $90,1\pm 3,9\%$  и  $80,7\pm 6,6\%$ .

В исследовании не получена достоверная разница в общей выживаемости между пациентами с наличием внепеченочных метастазов и без них ( $p=0,513$ ). 5-летняя выживаемость пациентов с внепеченочным поражением и без него составила  $88,3\pm 11,2\%$  и  $84,8\pm 3,2\%$ . В многочисленную группу больных с внепеченочными метастазами вошли 14 пациентов, у большинства из которых (12 больных) индекс пролиферативной активности первичной опухоли был G1 либо G2 (G1-5, G2-7, G3-2 случая). 2 пациента умерли: у одного Ki-67 первичной опухоли соответствовал G2 (прожил 37 мес с момента выявления первичной опухоли), у другого - G3 (прожил 33 мес с момента выявления первичной опухоли). Остальные 12

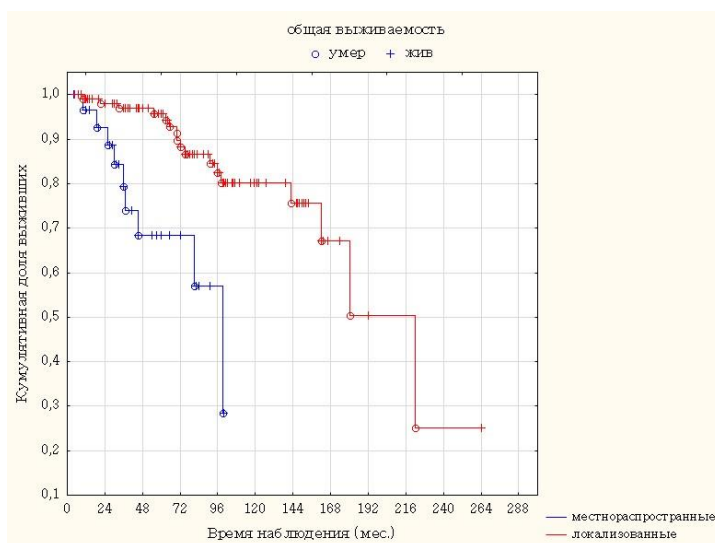
пациентов живы до настоящего времени (максимальная продолжительность жизни с момента выявления первичной опухоли составила 105 мес).

В группе больных, перенесших хирургическое удаление первичного очага, общая 5-летняя выживаемость оказалась равной  $92,1 \pm 2,6\%$  против  $59,1 \pm 11,5\%$ , при не удаленной первичной опухоли. Медиана общей выживаемости составила 160 и 75 мес, соответственно ( $p=0.0001$ ). (рисунок 3)



**Рисунок 3** – Общая выживаемость больных в зависимости от удаления первичного очага.

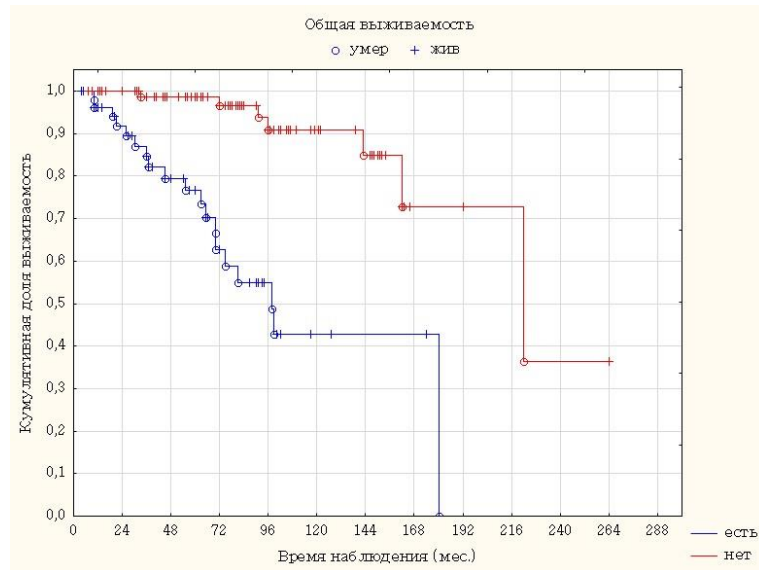
В работе выявлено достоверное различие 5-летней выживаемости между пациентами с первичной опухолью, ограниченной пределами пораженного органа (локализованная форма) и пациентами, у которых первичная опухоль выходила за пределы органа, инфильтрируя окружающую клетчатку и/или прилежащие органы (местнораспространенная форма). Общая 5-летняя выживаемость больных этих групп составила  $95,7 \pm 2,1\%$  и  $68,3 \pm 10,2\%$ , соответственно (статистическое различие достоверно  $p=0.00058$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Общая выживаемость больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от распространенности первичного очага.

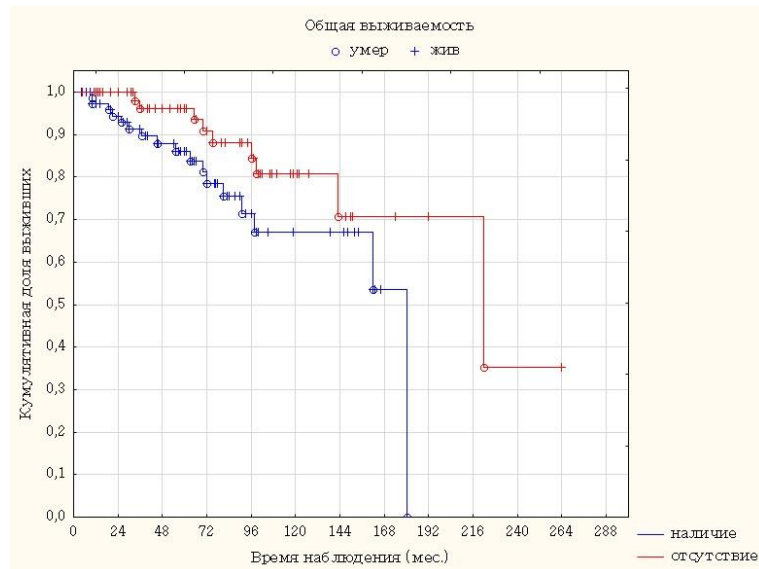


Общая 5-летняя выживаемость с выявленными признаками периневральной и сосудистой инвазии и без таковой составила  $73,4 \pm 7,1\%$  и  $96,6 \pm 2,4\%$  (статистическое различие достоверно  $p=0,00001$ ).



**Рисунок 5** – Общая выживаемость больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия периневральной и сосудистой инвазии.

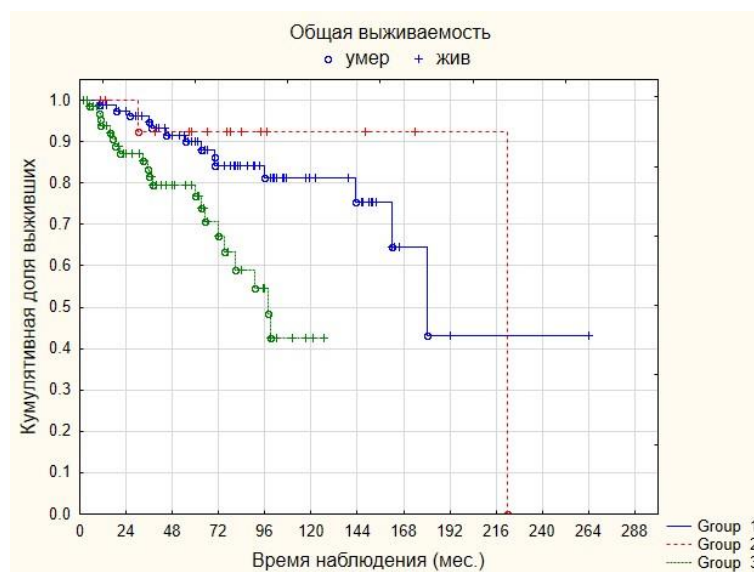
Так же достоверным оказалось различие в уровне общей 5-летней выживаемости в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах и без него:  $83,8 \pm 4,8\%$  и  $93,5 \pm 3,7\%$ , соответственно (различие статистически достоверное  $p=0,049$ ).



**Рисунок 6** – Общая выживаемость больных, перенесших хирургическое удаление первичной опухоли в зависимости от наличия/отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

### Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных с метастазами НЭО в печени в зависимости от хирургического лечения

В работе проанализированы показатели выживаемости всех 165 больных с метастазами НЭО в печени, в зависимости от радикальности резекции печени или без резекции. У 81 больного (49,1%), которым выполнено радикальное (R0) удаление метастазов в печени, общая 5-летняя выживаемость составила  $90,0 \pm 3,6\%$ . У 15 пациентов (9,1%) которым выполнены циторедуктивные операции (R1-R2) на печени, общая 5-летняя выживаемость составила  $91,0 \pm 9,5\%$ . Остальным 69 пациентам (41,8%) которым хирургическое лечение на печени не выполнялось, общая 5-летняя выживаемость составила  $76,8 \pm 5,8\%$  (рисунок 7).



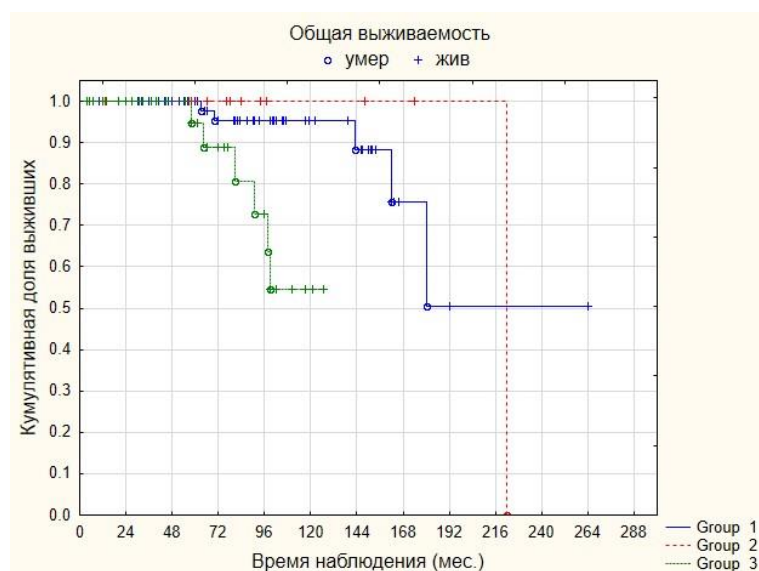
**Рисунок 7** – Общая выживаемость всех больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени в зависимости от метода хирургического лечения на печени или без него (Group 1 - Радикальная резекция печени. Group 2 - Циторедуктивная резекция печени. Group 3 - Резекция печени не выполнялась).

Достоверное статистическое различие получено при сравнении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группах с радикальным удалением метастазов в печени и без резекции печени ( $p=0.00367$  и  $p=0.01186$ , соответственно). Статистическое различие в уровнях 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами с радикальным удалением метастазов в печени и без резекции печени оказалась не достоверное ( $p=0.56962$  и  $p=0.90234$ , соответственно). Также статистически не достоверной оказалось различие в общей 5-летней выживаемости выживаемости без прогрессирования между пациентами, которым выполнялось циторедуктивное удаление метастазов в печени и пациентами без хирургического лечения метастазов в печени ( $p=0.07773$  и  $p=0,10541$ , соответственно).

Из 15 пациентов, перенесших циторедуктивные резекции печени, у большинства

больных индекс пролиферативной активности первичной опухоли был менее 20% (G1– 4 пациента, G2- 8 пацментов). У 3 больных этот показатель соответствовал G3. Двое больных из 15 умерли через 30 мес и 222 мес с момента установления первичного диагноза (G3 и G2, соответственно). До настоящего времени живы 13 пациентов (период наблюдения от 11-174 мес).

В группе пациентов после удаления первичного очага, проведена оценка общей 5-летней выживаемости пациентов с низкой и умеренной пролиферативной активностью (G1и G2) в зависимости от объема резекции печени либо без резекции печени. Значения этого показателя в ряду: радикальная резекция печени, циторедуктивная резекция печени и без резекции печени составили  $97,7\pm 2,2\%$ ,  $96,4\pm 5,8\%$  и  $89,1\pm 6,1\%$ , соответственно. Выявлена статистически значимая разница между значениями общей 5-летней выживаемости в группах больных, перенесших резекцию и не оперированных:  $p=0.00880$  и  $p=0.0470$  для оперированных на печени в объеме R0 и R1/R2, соответственно. (Рисунок 8)



**Рисунок 8** – Общая выживаемость больных с G1 и G2 (первичного очага), перенесших хирургическое удаление первичной опухоли, в зависимости от радикализма операции на печени (Group 1 - Радикальная резекция печени. Group 2 - Циторедуктивная резекция печени. Group 3 - Резекция печени не выполнялась).

Как видно, не смотря на статистическую достоверность, различие в общей 5-летней выживаемости не высоко, что объясняется относительной благоприятностью прогноза больных с G1-G2. Вместе с тем, более существенное различие было отмечено в уровнях 5-летней выживаемости без прогрессирования пациентов G1 и G2 после радикальной резекции печени, циторедуктивной резекции печени и без резекции печени:  $24,9\pm 6,5\%$ ,  $12,2\pm 11,4\%$ ,  $3,6\pm 3,6\%$ . Статистически значимая разница достигнута в 5-летней выживаемости без прогрессирования между пациентами после радикальной резекции печени и без резекции печени ( $p=0.00420$ ).

Различие между пациентами, перенесшими радикальную резекцию печени и циторедуктивную резекцию, равно как и между пациентами после циторедуктивной резекции печени и без резекции печени оказались статистически не значимым ( $p=0.12327$  и  $p=0,76137$ , соответственно).

Достоверной разницы в 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами с первичной опухолью G3 не было выявлено ( $p= 0.845$  и  $p=0.674$ ).

Результаты проведенной работы продемонстрировали, что хирургическое удаление метастазов в печени является основным методом, который обеспечивает наиболее удовлетворительные отдаленные результаты. Резекция печени при G1 и G2 первичного очага после его удаления достоверно оказывает положительное влияние показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

В работе была проанализированы показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ 65 пациентов. Показатель общей 5-летней выживаемости всех 65 пациентов составила 63%, показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования после ТАХЭ составила 11%.

В работе проведено сравнение выживаемости больных с нерезектабельными метастазами НЭО в печени в зависимости от степени злокачественности. Общая выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без него составила  $96,8\pm 3,1\%$  и  $82,6\pm 12,0\%$  (различие статистически достоверно  $p=0.022$ ). Так же статистически значимое различие было выявлено при сравнении 5-летней выживаемости без прогрессирования больных G1 и G2 после ТАХЭ и без него:  $16,3\pm 4,9\%$  и  $0\%$  (различие статистически достоверно  $p=0.020$ ). Достоверного различия между показателями 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между пациентами G3 выявлено не было ( $p= 0.107$  и  $p=0.540$ ).

Таким образом, ТАХЭ печени достоверно увеличивает выживаемость в группе больных G1 и G2 с изолированными метастазами в печени, в группах больных, перенесших ранее резекцию печени и/или получавших системное лечение. Больные в группе G3 не продемонстрировали достоверной разницы показателей 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, что может быть связано с малым количеством наблюдений.

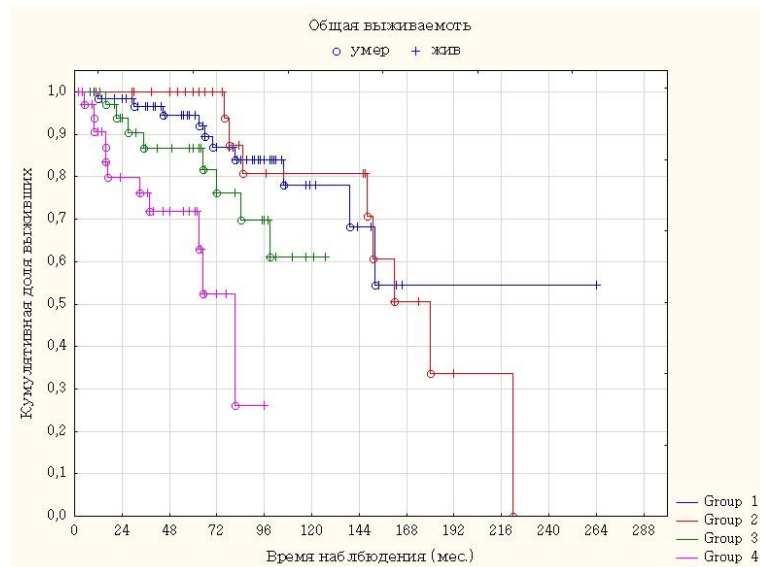
Проведен анализ результатов после ТАХЭ в лечении пациентов с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печени. Общая 5-летняя выживаемость 65 пациентов после ТАХЭ в группах больных, которым первичный очаг был удален и без его удаления составила  $89.3\pm 4,9\%$  и  $65.6\pm 10.6\%$  (различие статистически значимое  $p=0.05$ ).

Общая выживаемость пациентов после ТАХЭ в зависимости от объема опухолевого

поражения печени (монолобарное либо билобарное) составила  $74,8 \pm 10,6\%$  и  $60,2 \pm 6,8\%$ , однако данное различие не было достоверным ( $p=0.45753$ ). 5-летняя выживаемость без прогрессирования этих больных составила  $16,8 \pm 5,6\%$  и  $0\%$ . Различие так же оказалось статистически не достоверным ( $p=0.24049$ ). Общая выживаемость после ТАХЭ с максимальными размерами метастатических опухолевых узлов в печени меньше 2 см и больше 2 см составила  $79,3 \pm 6,4\%$  и  $62,6 \pm 9,8\%$ , соответственно (различие статистически достоверное  $p=0.04266$ ), аналогичным образом, уровень выживаемости без прогрессирования этих больных отличался достоверно:  $13,5 \pm 5,4\%$  и  $7,8 \pm 4,8\%$  (различие статистически достоверное  $p=0.04720$ ). Общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных после ТАХЭ с единичным и множественным метастатическим поражением печени составила  $82,2 \pm 6,4\%$  против  $60,8 \pm 5,2\%$  и  $20,2 \pm 5,4\%$  и  $0\%$ , соответственно. Различие статистически достоверное в обоих случаях ( $p=0.02668$  и  $p=0.00814$ , соответственно).

Таким образом, прогностически значимыми факторами, влияющими на общую 5-летнюю выживаемость больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени по результатам проведенного анализа, оказались: степень злокачественности (Ki-67), удаление первичный очаг, количество и размер метастазов в печени

Одной из важных задач данного исследования была оценка эффективности комбинации хирургического и рентгенэндоваскулярного лечения. Общая 5-летняя выживаемость пациентов группы 1, 2, 3 и 4 составила  $92,0 \pm 3,9$ ,  $93,8 \pm 6,1$ ,  $81,6 \pm 7,6$ ,  $62,8 \pm 11,3$ . По результатам проанализированных данных получено достоверное различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами группы 2 и 3 ( $p=0.04503$ ), группы 3 и 4 ( $p=0.04654$ ), статистически значимого различия между группами 1 и 2 ( $p=0.40936$ ) не выявлено. Статистически значимого различия в общей 5-летней выживаемости между пациентами, которым выполнено только хирургическое лечение по поводу метастазов в печени (группа 1) и пациентами, которым применялось комбинированное лечение в виде хирургического и рентгенэндоваскулярного (ТАХЭ) лечения (группа 2) получено не было. Получено достоверное различие в общей 5-летней выживаемости между пациентами 2-й группы и пациентами, которым выполнилось ТАХЭ печени (группа 3) и между пациентами 3-й группы и пациентами, которым проведено только лекарственное лечение (группа 4) (рисунок 9).



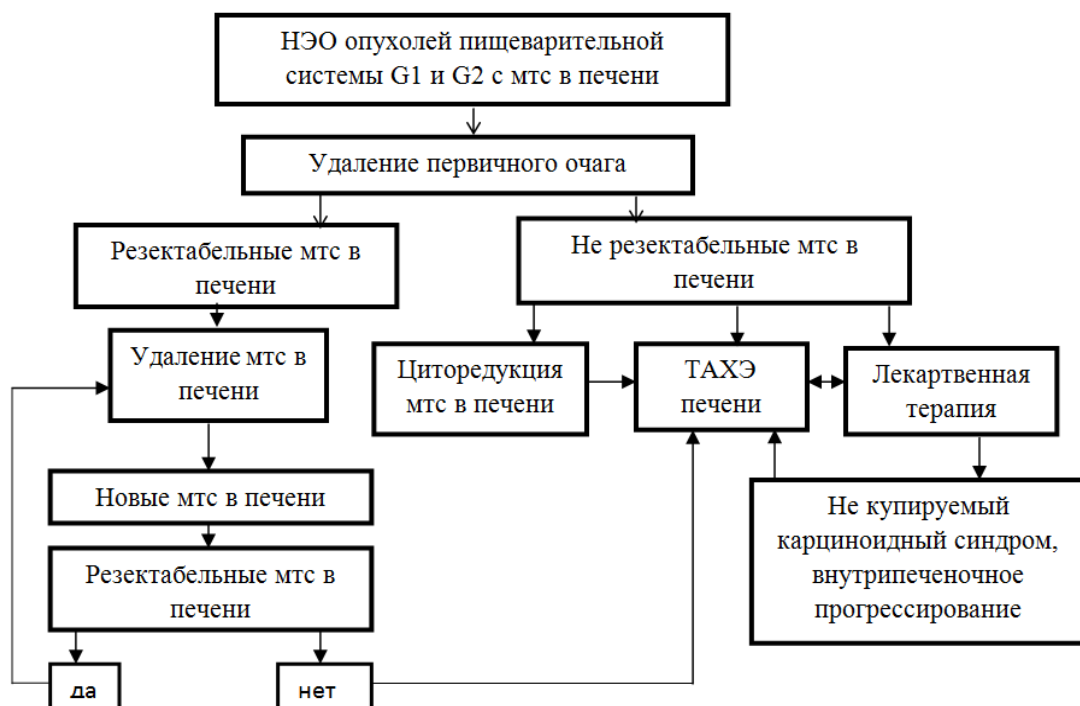
**Рисунок 9** – Общая выживаемость всех 165 пациентов в зависимости от варианта лечения.

Одной из задач, которую может решать ТАХЭ, как показало данное исследование, является уменьшение размеров метастазов в печени с возможностью последующего хирургического лечения. Во 2-ой группе были единичные случаи, когда изначально не резектабельные пациенты (в виду объема опухолевого поражения печени), после проведения ТАХЭ оказывались резектабельными, как следствие эффективного воздействия.

Из 15 пациентов перенесших циторедуктивные резекции печени, у 9 больных выполнены ТАХЭ после циторедукции. Один больной умер через 222 мес с момента установления первичного диагноза. До настоящего времени живы 8 пациентов (период наблюдения от 11 до 174 мес). У остальных 6 пациентов ТАХЭ после циторедукции не выполнялось. Один больной умер через 30 мес после выявления первичного диагноза. До настоящего времени живы 5 пациентов (период наблюдения 57 – 94 мес).

У 24 пациентов при наблюдении в период до 6 месяцев после радикальной резекции печени были выявлены метастазы в печени. Общая выживаемость 14 пациентов из 2-й группы с проведением ТАХЭ после выявления метастазов в печени, значительно лучше, чем 10 пациентов из 1-й группы без ТАХЭ. Показатели общей 5-летней выживаемости 10 пациентов из 1-й группы составила  $35,6 \pm 18,6\%$ , медиана 63 мес. Общая 5-летняя выживаемость 14 пациентов из 2-й группы составила  $88,9 \pm 10,5\%$ , медиана 180 мес. По результатам проанализированных данных получена достоверная разница в общей 5-летней выживаемости больных при выявлении метастазов в первые 6 месяцев после резекции печени ( $p=0.00499$ ).

Полученные данные делают целесообразным рассмотрение ТАХЭ в качестве первой линии лечения в группе больных G1-G2 с не резектабельными метастазами в печени, что может в некоторых случаях повлиять на резектабельность (рисунок 10).



**Рисунок 10** – Алгоритм лечения больных НЭО пищеварительной системы G1 и G2 при наличии метастазов в печени.

## ВЫВОДЫ

1. Частота осложнений после резекции печени составила 39% (37 из 96 больных). Случаев послеоперационной летальности не было.
2. У 60 из 65 больных (93%), перенесших ТАХЭ, отмечен постэмболизационный синдром, купированный в короткие сроки, во всех случаях консервативно. Тяжелые осложнения отмечены в 7 случаях (11%). Летальность 1,5%.
3. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после хирургического лечения составила 87% (медиана 165 мес.) и 18% (медиана 23 мес.) соответственно. Общая 5-летняя выживаемость с радикальной резекцией печени R0 составила  $90\pm 4\%$  против  $76\pm 6\%$  при хирургическом лечении печени ( $p=0,0036$ ). Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2, перенесших резекцию печени в объеме R0 после удаления первичного очага и не оперированных, составила:  $98\pm 2\%$ ,  $89\pm 6\%$  соответственно ( $p=0,008$ ), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила:  $25\pm 7\%$ ,  $4\pm 4\%$  соответственно ( $p=0,004$ ).
4. 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования после ТАХЭ составила 63% и 11% соответственно. Общая 5-летняя выживаемость больных G1 и G2 с проведением ТАХЭ и без нее составила  $97\pm 3\%$  и  $83\pm 12\%$  соответственно ( $p=0,022$ ).
5. У больных, перенесших комбинированное лечение в виде резекции печени и ТАХЭ,

общая 5-летняя выживаемость от момента впервые диагностированной первичной нейроэндокринной опухоли составила 93%.

6. Статистически значимыми прогностическими факторами при НЭО пищеварительной системы с метастазами в печени явились: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,0036$ ); локализация первичного очага; (статистически значимая разница в 5-летней общей выживаемости между пациентами с НЭО поджелудочной железы и пациентами с НЭО тонкой кишки ( $p=0,049$ ) и между пациентами с НЭО тонкой кишки и пациентами с НЭО толстой кишки ( $p=0,038$ )); удаление первичного очага ( $p=0,0001$ ); наличие/отсутствие перинеуральной и/или сосудистой инвазии ( $p=0,00001$ ); наличие/отсутствие метастазов в лимфатических узлах ( $p=0,049$ ); распространенность первичной опухоли ( $p=0,00058$ ).

7. На эффективность ТАХЭ оказывают влияние следующие факторы: степень злокачественности первичного очага ( $p=0,001$ ); удаление первичного опухолевого очага ( $p=0,05$ ); размеры метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,042$  и ВБП  $p=0,047$ ); количество метастатических узлов в печени (ОВ  $p=0,026$  и ВБП  $p=0,008$ ).

8. Оптимальными показаниями к ТАХЭ печени у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени являются: предшествовавшая резекция печени в объеме R1–R2, быстрое прогрессирование метастазов в печени и наличие карциноидного синдрома. Применение ТАХЭ образований в печени у больных с индексом пролиферативной активности первичной опухоли  $>20\%$  не привело к улучшению результатов лечения. Однако результаты статистически недостоверны ввиду малого количества наблюдений. Необходимы дополнительные исследования.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Хирургический метод лечения, оставаясь приоритетным для больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, должен применяться во всех операбельных случаях. Удаление первичного очага и резекция печени при низком индексе пролиферации ( $Ki-67 < 20\%$ ) обеспечивают наилучшие отделенные результаты.

2. При внутрипеченочном прогрессировании заболевания, независимо от наличия или отсутствия карциноидного синдрома, возможно выполнение циторедуктивной резекции печени с последующим ТАХЭ либо проведение ТАХЭ печени.

3. В случае нерезектабельных метастазов в печени в группах больных G1–G2 целесообразно рассмотреть возможность выполнения ТАХЭ печени в качестве первой линии лечения.

4. Рентгенэндоваскулярное лечение (ТАХЭ печени) показано больным, перенесшим любые виды лечения (резекция, системное лечение) при наличии выраженного карциноидного синдрома.



**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Подлужный, Д.В. Нейроэндокринный рак поджелудочной железы: результаты хирургического лечения / Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко, О.Н. Соловьева, Дин Сяодун и др. // *Анналы хирургии* — 2017. — Т.22, №3 — С.155-162.
2. Подлужный, Д.В. Высококачественные нейроэндокринные неоплазии поджелудочной железы, возможности хирургического метода / Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко, О.Н. Соловьева, Дин Сяодун и др. // *Анналы хирургии* — 2018. — № 23 — С.92-98
3. Патютко, Ю.И. Клинический случай: нейроэндокринная опухоль тонкой кишки: метастазы в печени, поджелудочной железе и почке – редкость наблюдения / Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, О.Н. Соловьева, Дин Сяодун и др. // *Российский онкологический журнал* — 2018.— Т. 23, №1 — С. 20-23.
4. Патютко, Ю.И. Современные методы лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печени / Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, О.Н. Соловьева, Дин Сяодун и др. // *Сеченовский вестник*. — 2018. – Т.31, №1 — С.54-59