

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени  
Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Евдокимова Екатерина Вадимовна**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Доктор медицинских наук  
**Артамонова Елена Владимировна**

Москва - 2026 г

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Эпидемиология, клинико-морфологические характеристики нейроэндокринных неоплазий .....	13
1.2 Классификация нейроэндокринных неоплазий (ВОЗ) .....	14
1.3 Экспрессия рецепторов соматостатина в подгруппе НЭО G3.....	16
1.4 Лечение метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3 .....	18
1.4.1. Аналоги соматостатина в лечении НЭО G3 и НЭЖ.....	18
1.4.2 Таргетная терапия НЭО G3 .....	19
1.4.3 Применение комбинированной химиотерапии с препаратами платины в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3 .....	20
1.4.4 Применение комбинированной химиотерапии с алкилирующими агентами в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3 .....	22
1.5 Заключение .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1 Критерии включения и исключения больных .....	30
2.2 План обследования пациентов .....	31
2.3 Гистологическое исследование .....	32
2.4 Иммуногистохимическое исследование.....	33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
3.1 Общая характеристика больных.....	35
3.2 Оценка статуса рецепторов соматостатина в группе НЭО G3 .....	38
3.3 Оценка статуса рецепторов соматостатина в общей группе НЭН.....	45
3.4 Оценка эффективности терапии аналогами соматостатина в группах высококачественных НЭО G3 и НЭЖ.....	50

3.5 Характеристика больных в группах лечения аранозой, XELOX, ТемСАР, ЕР/ЕС .....	53
3.6 Араноза в лечении больных G3.....	57
3.6.1 Эффективность аранозы в лечении подгруппы НЭО G3 .....	57
3.6.2 Побочные эффекты аранозы .....	59
3.6.3 Заключение.....	60
3.7 Режим XELOX в лечении больных НЭО G3 .....	61
3.7.1 Эффективность режима капецитабин + оксалиплатин .....	61
3.7.2. Режим XELOX в лечении больных НЭО G3.....	62
3.7.3 Заключение.....	64
3.8 Режим ТемСАР в лечении больных НЭО G3 .....	64
3.8.1 Эффективность режима темозоломид + капецитабин.....	64
3.8.2 Побочные эффекты в группе темозоломид + капецитабин .....	66
3.8.3 Заключение.....	67
3.9 Режимы ЕР/ЕС в лечении больных НЭО G3 .....	68
3.9.1 Эффективность режима ЕР/ЕС .....	68
3.9.2 Побочные эффекты в группе этопозид + цисплатин/карбоплатин .....	70
3.9.3 Заключение.....	71
3.10 Сравнение режимов 1 линии химиотерапии НЭО G3.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ .....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

## ВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) – это орфанная группа злокачественных заболеваний, включающая высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) с разделением на первом этапе (согласно классификации ВОЗ желудочно-кишечного тракта 2010 года) подгруппы Grade 1 и Grade 2 (G1/G2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) или мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак (Grade 3, G3) [106].

НЭН составляют всего 0,5-1% от общего числа всех злокачественных опухолей но, тем не менее, заболеваемость стремительно увеличилась за последние десятилетия [75, 76]. Так, рост заболеваемости за период с 2000-2020 гг отмечается среди всех НЭН, наиболее четко рост заболеваемости зарегистрирован в группе больных метастатическими высокодифференцированными НЭО (0,24 на 100 тыс. человек в 2000 году по сравнению с 0,38 на 100 тыс. человек в 2020 ( $p < 0,001$ )). Наиболее значимый рост так же отмечается в группах НЭО легочной (1,38 на 100 тыс. человек), гастроинтестинальной локализаций (1,79 на 100 тыс. человек) и НЭО из невыявленного первичного очага (0,40 на 100 тыс. человек) [83]. 5-летняя общая выживаемость для больных местно-распространенными НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) G1, G2 и НЭК составила 81%, 78% и 26%, соответственно. ( $p < 0,001$ ), а в случае метастатической болезни – 47%, 38% и 5%, соответственно ( $p < 0,001$ ) [86]. В том числе, согласно статистическим данным, пятилетняя выживаемость больных НЭО любой локализации увеличилась с 22% до 51% [84]. Высокодифференцированные НЭО чувствительны к лекарственной терапии, что приводит к длительной ожидаемой продолжительности жизни, необходима разработка новых методов лекарственного лечения этой категории больных [77].

В 2017 году была выделена новая подгруппа высокодифференцированных НЭО G3 для опухолей поджелудочной железы, а в 2019 году и для всех гастроинтестинальных опухолей. Новая подгруппа НЭО G3 кардинально отличается по клиническому течению от НЭО G1 и G2, и по чувствительности к химиотерапии от низкодифференцированных НЭК [78]. НЭО G3 – это группа опухолей с  $ki-67 > 20\%$  и умеренным прогнозом, медиана общей выживаемости для таких больных составляет 41 мес. [87] по сравнению с 192 мес. в группе НЭО G1, 99 мес. в группе НЭО G2 и 10 мес. в группе НЭК [88].

Частота экспрессии рецепторов соматостатина (РСС) 2А-подтипа в группах НЭО G1/G2 составляет до 100%, что позволяет широко применять аналоги соматостатина, в том числе в качестве самостоятельной линии лечения НЭО с  $ki-67 < 10\%$  [89]. На сегодняшний день данных об эффективности добавления аналогов соматостатина к основному химиотерапевтическому лечению в новой подгруппе НЭО G3 отсутствуют, что является предметом изучения настоящего исследования.

Стандартными режимами химиотерапии 1 линии для группы низкодифференцированных НЭН (ранее включавшей высокодифференцированные НЭО G3 с индексом  $ki-67 > 20\%$  и крупно-/мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы) были режимы с включением этопозида и платиновых агентов. Однако впервые гетерогенность подгруппы G3 была показана в ретроспективном исследовании NORDIC NEC и частота объективных ответов в группе НЭО G3 составила лишь 15% по сравнению с 42% в группе НЭК [4].

Один из стандартно используемых режимов химиотерапии высокодифференцированных НЭО ТемСАР (комбинация темозоломида и капецитабина), продемонстрировал относительно низкую эффективность в группе НЭО G3, так медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) в группе НЭО G2 составляет 21.4 мес, по сравнению с 12 мес. в группе НЭО G3. В то же время более высокий результат был достигнут при лечении больных НЭО G3 режимами на основе стрептозотоцина с мВБП 19,4 мес в 1 линии лечения. Однако стрептозотоцин не зарегистрирован в Российской Федерации.

Таким образом, НЭО G3 представляет собой малоизученную подгруппу и требует разработки алгоритмов лечения с определением наиболее эффективных схем химиотерапии, в настоящее время мы имеем результаты только ретроспективных исследований, зачастую с малыми выборками пациентов. Необходимо проведение проспективного исследования, что и стало предметом изучения в данной работе.

### **Степень разработанности темы**

Первые данные о существовании особой группы высокодифференцированных НЭО G3 были описаны в работах Н. Sorbye (2012), М. Heetfeld (2015), О. Basturk (2015), L.-M. Dilz (2015). После выделения новой подгруппы, первые данные об эффективности различных режимов химиотерапии в лечении НЭО G3 представлены в работах таких исследователей как М. Pavel (2020), D. L. Chan (2021), N. Raj (2017), L. de Mestier (2021), L. Apostilidis (2021) и др. В этих работах изучалась эффективность разных подгрупп противоопухолевых препаратов при НЭО G3. Однако все эти исследования были ретроспективными, а группы пациентов весьма малочисленны, что накладывает серьезные ограничения на возможность интерпретации полученных результатов.

В отечественной литературе нет работ, посвященных исследованию новой подгруппы НЭО G3, кроме публикаций наших собственных результатов, основанных на данных, полученных в настоящей диссертации [79, 80]. В наших работах было показано преимущество монотерапии аранозой (оригинальный отечественный препарат группы нитрозомочевины) над остальными режимами химиотерапии.

### **Цель исследования**

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

## **Задачи исследования**

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

## **Научная новизна**

Впервые в мире в проспективном исследовании изучены клинические и патоморфологические особенности подгруппы НЭО G3, оценена экспрессия рецепторов соматостатина и проявления карциноидного синдрома. Впервые в Российской Федерации оценена эффективности российского препарата араноза в лечении высокодифференцированных НЭО G3, так же разработан алгоритм последовательной терапии данной группы. В рамках диссертационной работы

определено новое показание к назначению аранозы в 2020 году (монотерапия нейроэндокринных опухолей различных локализаций), новый режим внесен в российские клинические рекомендации RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) 2022-2023 г.г. Режим монотерапии аранозой для подгруппы НЭО G3 внесен в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР), проект находится на утверждении в Минздраве России.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выработан алгоритм последовательной терапии пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями G3, созданы клинические рекомендации ведения данной группы пациентов, внедрена новая линия системного лечения в практическую работу онкологической службы Российской Федерации. Новый режим химиотерапии 1 линии НЭО G3 (араноза 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1-3 дни, цикл 21 день) внесен в проект клинических рекомендаций Минздрава России и клинические рекомендации RUSSCO 2021-2022 гг.

### **Методология и методы исследования**

В 2018-2023 гг. в проспективное исследование II фазы было включено 100 пациентов с НЭО G3, а так же в группы сравнения НЭО G2 и НЭК включены 50 и 42 пациента, соответственно, различных стадий и локализаций. Лечение проводилось в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическом) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, использовано четыре режима химиотерапии: 1) араноза 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1-3 дни, цикл 21 день (n=27); 2) капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в д1, цикл 21 день (n=16); 3) темозоломид 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 10-14 дни + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1-14-1 дни, цикл 21 день (n=16), этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап в 1-3-й дни + цисплатин

75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап в 1-й день/карбоплатин АUC 5 в/в кап в 1-й день, цикл 21 день (n=19).

Радиологический эффект оценивался в соответствии с критериями шкалы Recist версии 1.1 [81]. Степень выраженности побочных эффектов определялись соответственно NCI CTC AE версии 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0) [82]. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов соматостатина (PSS) в опухолевой ткани проведено в отделе морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на срезах образцов тканей первичных опухолей или метастазов. В настоящем исследовании изучалось влияние клинико-морфологических факторов на эффективность лечения.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Microsoft Office Excel версии 16.16.27 (2016 г.) и IBM SPSS Statistics версии 26.0.0.0 (2019 г.). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) расценивалась как временной интервал от начала терапии до прогрессирования болезни в соответствии с данными радиологической оценки или даты смерти пациента при отсутствии данных за прогрессирование болезни. Общая выживаемость (ОВ) определялась как временной интервал от начала терапии до даты смерти или последнего контакта с пациентом. Медианы ВБП и ОВ оценивались методом Каплана-Мейера, статистическая значимость связи с клинико-патоморфологическими факторами оценивалась с помощью лог-ранк-критерия Мантеля-Кокса, изменения риска наступления события в зависимости от наличия различных факторов – методом регрессии Кокса. Факторы, достоверно, влияющие на показатели выживаемости оценивались в однофакторном, а затем в многофакторном анализе. Степень влияния клинико-патоморфологических факторов на частоту объективных ответов (ЧОО) оценивалась методом логистической регрессии. Псевдорандомизация проводилась методом matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) на основе взвешивания методом propensity score (сравнения шансов на рандомизацию).

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

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

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В исследование включена крупная когорта пациентов новой подгруппы НЭО G3 (n=100) и проведен анализ в сравнении с НЭО G2 (n=50) и КНЭР (n=42). Применены актуальные методы оценки и расчеты эффективности, проведен

анализ лечения и факторов, влияющих на показатели эффективности и выживаемости (ЧОО, ЧКЗ, мВБП, мОВ) при применении различных режимов химиотерапии 1 линии. Используются современные методы статистической обработки данных, обеспечивающие достоверность полученных результатов.

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

Материалы диссертационной работы представлены на научных мероприятиях:

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

### **Публикации по теме диссертации**

Соискатель – автор 9 публикаций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

## **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология, клинико-морфологические характеристики нейроэндокринных неоплазий

Термин «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН) объединяет гетерогенную группу эпителиальных злокачественных новообразований, характеризующуюся способностью опухолевых клеток к экспрессии нейроэндокринных маркеров (синаптофизин и хромогранин А) и выработке пептидных гормонов и/или биогенных аминов [1, 47, 52, 60]. Нейроэндокринная система включает в себя эндокринные железы (гипофиз, щитовидную, паращитовидные железы и надпочечники), поджелудочную железу, а так же рассеянные по всему организму эндокринные клетки, так же называемые диффузной эндокринной системой. Таким образом, НЭН могут локализоваться в центральной нервной системе (ЦНС), респираторном и ЖКТ, мочеполовой системе и в коже [68]. Однако наиболее распространенными локализациями первичных опухолей является ЖКТ и бронхо-пульмональная система [69].

НЭН представлены двумя большими группами: нейроэндокринные опухоли (НЭО), с более индолентным течением болезни, и нейроэндокринные карциномы (НЭК) мелкоклеточного или крупноклеточного подтипов, с более агрессивным клиническим течением. Так же выделяется группа смешанных нейроэндокринных не-нейроэндокринных неоплазий (MiNEN) [53, 54, 56, 57].

По данным американского регистра на 2017 год (SEER), Российская Федерация является наиболее крупной страной по численности населения и так же по числу зарегистрированных пациентов с НЭН в Европе [5, 58]. Несмотря на то, что НЭН считаются орфанными опухолями, за последние несколько лет отмечено значительное увеличение заболеваемости [26, 27, 48]. По итогам 2019 года в государственном раковом регистре РФ численность больных НЭН составила 25 782 случая, а распространенность НЭН составила 17,54 случая на 100 тыс. населения [6].

Патогенез НЭН связан с накоплением соматических мутаций, и в большинстве случаев возникновение НЭН носит спорадический характер [70] хотя, примерно, в 5-10% случаев НЭН ассоциированы с наследственными генетическими синдромами, такими как: синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1, MEN-1), МЭН-2, МЭН-4, болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) и нейрофиброматоз 1 типа (NF1). Как правило, у пациентов с наследственными синдромами НЭН развиваются в более раннем возрасте по сравнению с пациентами со спорадическими НЭН [25, 51].

## 1.2 Классификация нейроэндокринных неоплазий (ВОЗ)

Согласно современной патоморфологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 года, НЭО – это злокачественные новообразования, с высокой степенью дифференцировки, которые подразделяются на grade 1, grade 2 и grade 3 (G1, G2, G3) (Таблица 1).

**Таблица 1 - Современная классификация НЭН**

Категория	Степень дифференцировки	Митотический индекс/ki-67
<b>НЭО G1</b>	Высокодифференцированные	<2/10 , <3%
<b>НЭО G2</b>		2-20, 3-20%
<b>НЭО G3</b>		>20, >20%
<b>НЭК</b>	Низкодифференцированные	>20, >20%
	Крупноклеточный подтип Мелкоклеточный подтип	
<b>Смешанные нейроэндокринные не-нейроэндокринные неоплазии</b>		

Степень злокачественности выставляется на основе митотической активности опухолевых клеток: показателя индекса пролиферации ki-67 в областях наиболее высокого ядерного мечения (“hot spots”) и оценке пролиферативной активности в 2 мм кв. площади опухоли. НЭК же – это

низкодифференцированные новообразования с высоким индексом пролиферации [2, 3, 44, 45, 61]. Таким образом, НЭО G1 характеризуются митотическим индексом  $<2/10$  HPF и  $ki-67 < 3\%$ , НЭО G2 –  $2-20/10$  HPF и  $ki-67 3-20\%$ , НЭО G3 и НЭК с  $>20/10$  HPF и  $ki-67 > 20\%$ .

Появление новой отдельной подгруппы высокодифференцированных НЭО G3 с высокой митотической активностью – это особенность последней классификации НЭН. Ранее НЭО G3 определялись либо в подгруппу НЭО G2 в виду высокой дифференцировки опухолевой ткани, либо в группу крупноклеточного нейроэндокринного рака в связи с высокой митотической активностью. Однако с накоплением клинического опыта стало понятно, что подгруппа НЭО G3 отличается не только по морфологическим характеристикам, но и по клиническому течению [28, 41, 42, 56]. Впервые эта подгруппа была выделена в 2017 году в патоморфологической классификации ВОЗ для опухолей поджелудочной железы [9, 46], а через два года для остальных опухолей ЖКТ [10]. В классификации ВОЗ для опухолей бронхопульмональной системы до сих пор сохраняется стандартная терминология: типичный карциноид легкого (ТК,  $ki-67 < 5\%$ ,  $0-1/10$  HPF), атипичный карциноид легкого (АК,  $ki-67 5-20\%$ ,  $2-10/10$  HPF), крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого (КНЭР,  $ki-67 > 40\%$ ,  $>10/10$  HPF) и мелкоклеточный рака легкого (МРЛ,  $ki-67 > 50\%$ ,  $>10/10$  HPF) в виду особенностей патоморфологической оценки данной категории опухолей (Таблица 2).

**Таблица 2 - Классификация ВОЗ НЭН бронхо-пульмональной системы**

<b>Категория</b>	<b>Степень дифференцировки</b>	<b>Митотический индекс/ki-67</b>
<b>ТК</b>	Высокодифференцированные	$0-1/10$ , $<5\%$
<b>АК</b>	Умеренодифференцированные	$2-10/10$ , $<20\%$
<b>КНЭР</b>	Низкодифференцированные	$>10/10$ , $>40\%$
<b>МРЛ</b>		$>10/10$ , $>50\%$

\*В российской классификации выделяется АК/НЭО G2 и АК с повышенным митотическим счетом и индексом Ki67/НЭО G3 [104].

Показатель  $ki-67$  является второстепенным и оценка основывается на митотическом индексе [40, 43]. Однако российские эксперты учли данные особенности и в рекомендациях российского онкологического общества, присутствует группа НЭО G3 бронхопульмональной системы [90]. Выделение новой подгруппы НЭО G3 для опухолей бронхопульмональной системы в мире ожидается в обновленной патоморфологической классификации [18, 38, 63].

НЭО G3, как правило, характеризуются умеренным индексом пролиферации от 20-55% с медианой  $ki-67$  в 30-35% [8, 37] и являются более агрессивными по сравнению с НЭО G1-2, однако, более благоприятными по сравнению с НЭК [39]. Тем не менее, в обновленных рекомендациях NCCN группа НЭО G3 уже разделена на две подгруппы: группа благоприятного прогноза со значением  $ki-67 < 55\%$  и позитивным статусом рецепторов соматостатина и группа неблагоприятного прогноза с  $ki-67 \geq 55\%$  и отсутствием экспрессии рецепторов соматостатина [91].

### **1.3 Экспрессия рецепторов соматостатина в подгруппе НЭО G3**

Рецепторы соматостатина принадлежат к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком и могут быть активированы их лигандами для осуществления своей физиологической функции [13]. Было обнаружено пять подтипов РСС. Длина рецепторных последовательностей для РСС человека варьируется от 364 аминокислот для РСС5-подтипа и до 418 аминокислот для РСС3-подтипа. Экспрессию РСС обычно можно обнаружить как в опухолевой, так и в здоровых тканях. РСС расположены в клеточных мембранах, которые состоят из семи охватывающих мембрану доменов и связаны с трансмембранными калиевыми, кальциевыми ионными каналами и внутриклеточными ферментами, включая аденилатциклазу и фосфотирозинфосфатазы. После связывания с соматостатином или аналогами соматостатина внутриклеточные пути активируются, что приводит к

антипролиферативному и антисекреторному эффектам. Кроме того, активация PCC-2 и PCC-3 подтипов также оказывает проапоптотическое действие.

Таким образом, PCC являются терапевтической мишенью, а синтезированные аналоги соматостатина (АС): октреотид, ланреотид, вапреотид и сеглитид, преимущественно связываются с PCC-2 и PCC-5-го подтипов, обладают умеренным сродством к PCC3-го подтипа и низким сродством к PCC-1 и PCC-4го подтипов. Оценка рецепторного статуса производится с помощью иммуногистохимии (ИГХ) или посредством соматостатин-рецепторного ПЭТ-КТ ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, -TATE, -NOC). В связи с особенностями механизма действия АС, ИГХ-исследование ограничивается, как правило, изучением экспрессии PCC-2А и 5-го подтипов.

Существует тенденция к снижению экспрессии различных подтипов соматостатиновых рецепторов в зависимости от степени дифференцировки НЭН при любой локализации: 100% (G1,2) и 85,7% (G3) для PCC-1-го типа; 81,8% (НЭО G1,2) и 61,9% (НЭК) для PCC-2-го типа; 54,5% (НЭО G1,2) и 52,4% (НЭК) для PCC-3-го типа; 9% (НЭО G1, 2) и 4,8% (НЭК) для PCC-5-го типа [71, 72] (Таблица 3).

**Таблица 3** - экспрессия различных подтипов рецепторов соматостатина в зависимости от степени дифференцировки НЭН

<b>Дифференцировка опухоли</b>		
<b>Подтипы рецепторов соматостатина</b>	<b>НЭО G1-2</b>	<b>НЭО G3-НЭК</b>
<b>PCC-1</b>	100%	85,7%
<b>PCC-2</b>	81,8%	61,9%
<b>PCC-3</b>	54,5%	52,4%
<b>PCC-5</b>	9%	4,8%

Согласно результатам немногочисленных исследований частота экспрессии рецепторов соматостатина в новой подгруппе НЭО G3 достигает 67-92% по сравнению с 40-50% при НЭК [40, 7, 16, 55].

## 1.4 Лечение метастатических высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3

### 1.4.1 Аналоги соматостатина в лечении НЭО G3 и НЭК

Основой лечения метастатических НЭО G1-2 являются аналоги соматостатина благодаря доказанной антипролиферативной активности, благоприятному профилю безопасности и способности подавлять карциноидный синдром гормонально активных опухолей [24, 29, 30, 62]. Эффективность АС при НЭО изучена в целом ряде исследований. По данным первого клинического плацебо-контролируемого исследования III фазы PROMID, в группе пациентов, получавших октреотид, было показано статистически значимое увеличение времени до прогрессирования по сравнению с группой плацебо: 14,3 против 6 мес; 0,34; 95% ДИ, 0,20-0,59; P=.000072 [29]. В исследование включались НЭО кишечной локализации, которые характеризуются более индолентным течением. Так же в исследовании CLARINET оценивалась эффективность ланреотида при нефункционирующих НЭО желудочно-кишечного тракта с ki-67<10%. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе ланреотида не была достигнута, а в группе плацебо составила 18 мес [30]. В проспективном рандомизированном исследовании II фазы LUNA сравнивалась эффективность биотерапии пасиреотидом пролонгированного действия (n=41), таргетной терапии эверолимусом (n=42), а также их комбинации (n=41). В исследование включались пациенты с высокодифференцированными НЭО легких и тимуса. Таким образом, частота контроля болезни в группе биотерапии составила 39,0% (16/42), в группе таргетной терапии – 33,3% (14/42), а в группе комбинации – 58,5% (24/41). 11 пациентов погибли в течение 12 месяцев терапии во всех группах: 5% (2/41) в группе биотерапии, 14% (6/42) в группе таргетной терапии, 7% (3/41) в группе комбинации [92].

К сожалению, существующие исследования по применению АС в лечение высокозлокачественных НЭН крайне ограничены в виду малого количества

пациентов, а также несистематического применения АС. Тем не менее, по некоторым данным наблюдалась благоприятная тенденция при добавлении октреотида к основному химиотерапевтическому лечению (медиана ОВ 16 мес (95% ДИ, 12.8-19.2) для пациентов с НЭК ЖКТ, получающих системную ХТ и 40.2 мес для пациентов получающих комбинацию с октреотидом,  $p=0.091$ ) [73]. Так же АС показали некоторую эффективность в качестве аддитивной терапии у пациентов с НЭК с положительными РСС [74]. Дальнейшие исследования экспрессии РСС в НЭК могут послужить основой для разработки и улучшения фармакотерапии АС у пациентов с опухолями с агрессивным течением.

#### 1.4.2 Таргетная терапия НЭО G3

Следующие опции лечения включают таргетные препараты эверолимус (mTOR-ингибитор) и сунитиниб (мультикиназный ингибитор с антиангиогенной активностью) [31, 32, 33, 59], тем не менее, более высокий индекс пролиферации НЭО G3 по сравнению с НЭО G1/2, вероятно, требует более агрессивного подхода. Эффективность эверолимуса была оценена только лишь в ретроспективном анализе с включением 15 больных НЭН G3 со значением индекса пролиферации  $>55\%$ , медиана ВВП составила 6 мес., а мОВ составила 20 мес. Авторы предположили, что большего эффекта можно добиться при назначении эверолимуса в первой линии лечения с условием, что у 3 из 4 больных в первой линии медиана ВВП составила 12, 17 и 22 месяца, соответственно [101]. Сунитиниб в дозировке 37.5 мг ежедневно получали 31 пациент с НЭН G3 (у 26/31 было затруднительно точно установить степень дифференцировки в связи со скудностью морфологического материала). В итоге, большинство образцов ( $n=20$ ) были расценены как низкодифференцированные НЭК и только 6 как высокодифференцированные НЭО G3, 4 из которых ответили на лечение. Медиана ВВП составила 42 дня, а мОВ – 181 день для всей популяции. К моменту проведения анализа 2 пациентов из когорты НЭО G3 погибли [102]. Так же в ретроспективном анализе эффективность сунитиниба была оценена у 60 больных

с НЭО поджелудочной железы, включая 10 больных НЭО G3. Авторами была репортирована 1-летняя выживаемость без прогрессирования в группах НЭО G1/G2, НЭО G3 и НЭК, и составила 44%, 40% и 0%, соответственно. Однако у 4/10 больных НЭО G3 был зарегистрирован частичный ответ и эффективность сунитиниба была сравнима с таковой при НЭО G1/G2 [103]. Тем не менее, химиотерапевтическое лечение в настоящее время это стандарт лечения высокодифференцированных НЭО G3 [28, 34].

### **1.4.3 Применение комбинированной химиотерапии с препаратами платины в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3**

Исторически, впервые гетерогенность группы НЭН G3 была отмечена в ретроспективном исследовании The NODRIC NEC от 2013 года [4]. Изучались прогностические и предиктивные факторы, влияющие на эффективность химиотерапии и на общую выживаемость пациентов с диссеминированными гастроинтестинальными нейроэндокринными карциномами, которые ранее обозначались как G3. С января 2000 года по апрель 2009 года в исследование было включено 305 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НЭК ЖКТ с  $ki-67 > 20\%$ . В качестве первой линии химиотерапевтического лечения пациенты получали режимы на основе платиновых агентов: цисплатин/этопозид ( $n=129$ ), карбоплатин/этопозид ( $n=67$ ), карбоплатин/этопозид/винкристин ( $n=28$ ) или другие режимы ( $n=28$ ). Остальным 53 пациентам была предложена оптимальная поддерживающая терапия (best supportive care) в виду неудовлетворительного соматического статуса. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 31%, стабилизация болезни (СБ) была зарегистрирована в 33% случаев, а прогрессирование болезни (ПБ) в 36%, оценить эффективность лечения было невозможно у 23% ( $n=9$ ). Наилучшее пороговое значение в отношении частоты ответов для  $ki-67$  по результатам проведенного ROC-анализа составило 55%. У половины пациентов значение  $ki-67$  было ниже 55%, а также наблюдалась

достоверно более низкая частота объективных ответов на химиотерапию с платиновыми агентами (15% против 42%) по сравнению с больными с  $ki-67 < 55\%$  ( $P < 0.001$ ). Медиана общей выживаемости (мОВ) в группе пациентов не получавших химиотерапию составила 1 месяц (95% доверительный интервал (ДИ) 0,3-1,8 мес.), в группе получавших химиотерапию – 11 мес. (95% ДИ 9,4-12,6 мес.). В то же время, в группе пациентов с  $ki-67 < 55\%$  была зарегистрирована достоверно более длительная мОВ (14 против 10 мес.,  $P < 0,05$ ) по сравнению с группой пациентов с более высоким  $ki-67$ . Через 30 месяцев после начала химиотерапии 23% пациентов с  $ki-67 < 55\%$  были живы по сравнению с 7% в группе  $ki-67 \geq 55\%$  ( $P < 0,001$ ). Данных о нежелательных явлениях (НЯ) в данном исследовании представлено не было.

В европейское ретроспективное исследование Heetfeld и соавторов [7] (2015 г.) с января 2000 по декабрь 2013 года было включено 204 пациента с подтвержденным диагнозом НЭН G3 с  $ki-67 > 20\%$ , либо с низкой степенью дифференцировки. Таким образом, после пересмотра гистологических блоков и стекол, в группу НЭО G3 были определены 37 пациентов, а в группу НЭК 167. В группе НЭО G3 чаще наблюдались функционирующие опухоли по сравнению с НЭК, в обеих группах наблюдалось одинаковое накопление клетками глюкозы по данным FDG позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) ( $p=0,15$ ), однако в группе НЭО значительно чаще наблюдалась экспрессия рецепторов соматостатина по данным радионуклидной визуализации ( $p=0,23$ ). Медиана  $ki-67$  в общей когорте составила 70% (21-100%), в группе НЭК – 80% (25-100%), а в группе НЭО G3 – 30% (21-70%). Медиана  $ki-67$  была статистически значимо ниже в группе НЭО G3 ( $P < 0,001$ ). Медиана ОВ в общей когорте составила 22,8 мес. (95% ДИ 17,8-27,9 мес.) и была статистически значимо выше в группе НЭО G3 (98,7 мес., 95% ДИ 53,9-143,5 мес.) по сравнению с НЭК (17 мес., 95% ДИ 13,5-20,5 мес.) ( $P < 0,001$ ). 32% ( $n=12$ ) больных в группе НЭО G3 и 68% ( $n=113$ ) в группе НЭК получили первую линию химиотерапии с препаратами платины и этопозидом: частота контроля заболевания (ЧКЗ) составила 33% против 68% ( $P = 0,03$ ), а медиана выживаемости без прогрессирования – 2,4

против 5,0 мес. ( $P = 0.049$ ), соответственно. Таким образом, эффективность химиотерапии с препаратами платины и этопозидом была достоверно ниже в группе НЭО G3 по сравнению с НЭК, однако, мОВ достоверно выше в группе НЭО G3. Данных о НЯ в данном исследовании так же не было представлено.

#### **1.4.4 Применение комбинированной химиотерапии с алкилирующими агентами в лечении высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей G3**

С учетом вышеописанных результатов стало понятно, что ранее описываемая общая группа НЭН G3, включает в себя две группы морфологически разных новообразований, с разной чувствительностью к режимам химиотерапии с включением платиновых агентов и этопозидом, и разным биологическим течением. Лечение НЭО G3, скорее, должно проводиться по аналогии с НЭО G1/G2, нежели по аналогии с низкодифференцированными НЭК, что было продемонстрировано в ретроспективном анализе Raj и соавторов (1999-2014 гг.) [16]. В исследование было включено 45 больных НЭН поджелудочной железы (ПЖ), в том числе 16 с НЭО G3 и 29 с НЭК. Пациенты в группе НЭО G3 получали режимы на основе препаратов платины или алкилирующие агенты в 1 или последующие линии химиотерапии. В группе препаратов платины ( $n=10$ , 63%) ЧОО составила 10%, СБ была достигнута в 40%, в 40% случаев зарегистрировано ПБ. В группе алкилирующих агентов ( $n=12$ , 75%) ЧОО составила 50%, СБ - 25%, ПБ - 25%. Так же по данным исследования Mestier и соавторов [17] режимы на основе алкилирующих агентов показывают самую высокую ЧОО (37,9%) по сравнению с другими режимами лечения ( $P = 0,008$ ). Режимы с этопозидом и платиной продемонстрировали наиболее низкие показатели ВБП по сравнению с режимами, применяющимися для лечения аденокарцином ( $P = 0,002$ ) и с алкилирующими агентами ( $P = 0,049$ ).

Согласно результатам немецкого исследования при применении режимов с включением стрептозотоцина (мОВ не достигнута, NR) или комбинации

темозоломида с капецитабином (ТемСАР, мОВ 50 мес.), наблюдается тенденция к увеличению выживаемости по сравнению с комбинациями, содержащими платину (мОВ 21-46 мес.), и режимом FOLFOX (мОВ 21 мес.) ( $P=0,06$ ) [13]. В европейских клинических рекомендациях ESMO и ENETS [11, 49, 50] одним из приоритетных режимов химиотерапии для диссеминированных высокодифференцированных НЭО является режим стрептозотоцин/5-фторурацил. Более того, в настоящее время режимы на основе стрептозотоцина рекомендованы для агрессивных НЭО поджелудочной железы (ПЖ) с  $ki-67 > 10\%$ , с высокой опухолевой нагрузкой или с симптоматической болезнью [15]. Стрептозотоцин был одобрен агентством управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в мае 1982 года для лечения НЭО ПЖ.

Режимы на основе стрептозотоцина показали свою эффективность в лечении группы высокодифференцированных НЭО, и в том числе, G3. Так по данным ретроспективного исследования Dilz и соавторов [12] с включением 96 пациентов с НЭО (G1  $n = 11$ , G2  $n = 76$ , G3  $n = 6$  ( $ki-67 > 20\%$ ) и неизвестной степенью дифференцировки  $n = 3$ ), полный радиологический ответ был зарегистрирован у 1 пациента (1%), частичный ответ у 40 (41,7%), стабилизация болезни у 39 (40,6%), таким образом, частота контроля заболевания составила 83,3%. Прогрессирование болезни было зарегистрировано в 16,7% случаев. Контроль заболевания через 1 и 2 года наблюдения был зарегистрирован в 66% (95% ДИ 56-76%) и в 36,9% (95% ДИ 25,5-48,3%), соответственно. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 19,4 мес. (96% ДИ 13,6-25,2 мес.), мОВ – 54,8 мес. (95% ДИ 34,7-74,9 мес.).  $Ki-67 > 15\%$  и G3 являлись неблагоприятными факторами, влияющими на показатель времени до прогрессирования, однако, только индекс пролиферации был подтвержден как неблагоприятный фактор при проведении многофакторного анализа ( $P = 0,001$ ). НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы в 63% случаев ( $n=35$ ). Наиболее частыми НЯ были тошнота ( $n=35$ ), слабость ( $n=22$ ) и повышение уровня креатинина, либо протеинурия ( $n=24$ ). Гематологическая токсичность



сравнению с ее структурными аналогами – стрептозотоцином и нитрозометилмочевинной [23]. Клиническая эффективность аранозы в лечении больных с диссеминированными высокодифференцированными НЭО (G1, G2, G3) была представлена в диссертационной работе доктора Полозковой С.А. В исследование было включено 122 пациента с метастатическими НЭН, которые получали один из четырех режимов химиотерапии: 1) араноза 1000 мг внутривенно струйно в 1 и 2 дни и 500-1000 мг в 3 день (500-690 мг/м<sup>2</sup>/сут), цикл 21 день (n=36); 2) араноза 1000 мг в/в струйно (500-666 мг/м<sup>2</sup>/сут) в 1 и 2 дни и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в два приема с 1-14 дни, цикл 21 день (n=30); 3) араноза 1000 мг в/в струйно (500-625 мг/м<sup>2</sup>/сут) в 1 и 2 дни и доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 3 день, цикл 21 день (n=25); 4) араноза 1000 мг в 1 день и 500-800 мг во 2 день внутривенно струйно + темозоломид 100 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с 3 по 6 дни на 1 цикле и с 3 по 7 дни в последующих циклах, цикл 21 день (n=31). Статистически значимых различий в группах по показателям ЧОО (24,6%) и ЧКЗ (71,3%) выявлено не было. Симптоматический эффект был получен у 87,2% пациентов. Медиана ВБП при использовании аранозы в монорежиме статистически значимо не отличалась от мВБП в группах комбинированных режимов – 15,3 мес. против 15,8, 15,3 и 17,9, соответственно (P=0,791). Однако, комбинированные режимы химиотерапии отличались большей токсичностью по сравнению с монорежимом аранозы. Лейкопения и нейтропения 1-2 степени достоверно чаще встречалась в группе комбинированных режимов: 40-87,1% по сравнению с 41,7%, разницы в лейкопении и нейтропении 3-4 ст. не было. Тромбоцитопения 1-2 чаще встречалась в группе монорежима: 83,3% по сравнению с 43,3-44%. В том числе тромбоцитопения 3-4 ст.: 57% против 10%. Анемия 1-2 ст. чаще регистрировалась в группах комбинированного лечения: 16,7-58,1% против 22,2%. Тошнота 1-2 степени в группе аранозы наблюдалась в 8,3% случаев по сравнению с 3,3-48,4% в группах комбинации. Смертельных исходов зарегистрировано не было, а монорежим аранозы был отмечен как умеренно токсичный режим с высокой клинической эффективностью [64, 65, 66].

Наиболее изученным режимом химиотерапии при НЭО G3 является режим ТемСАР. Данная комбинация так же показала свою эффективность в лечении НЭО G1/2 в рандомизированном исследовании II фазы ECOG-ACRIN 2211 [20]. Сравнивалась эффективность монотерапии темозоломидом по сравнению с комбинацией темозоломида с капецитабином, в исследование включено 144 пациента. ЧОО в группе монотерапии составила 28% по сравнению с 33% в группе комбинации. МВБП в группе монотерапии составила 14,4 мес. против 22,7 в группе комбинации ( $P = 0,023$ ), мОВ была не достигнута в группе комбинации против 28 мес. в группе монотерапии ( $P = 0,012$ ). В мультицентровом ретроспективном исследовании (2008-2018) Chan и соавторов оценивалась эффективность режимов на основе темозоломида в группе пациентов с НЭО G3 [21]. Медиана ki-67 составила 40% (20-95%): ki-67 < 55% в 67% (n=87), ki-67  $\geq$  55% в 22% (n=29), ki-67 неизвестен в 11% (n=14). Время до прогрессирования было статистически значимо выше в группе первой линии химиотерапии по сравнению с последующими (7,8 мес. против 2,9 мес.,  $P = 0,015$ ), но значимо не различалось в зависимости от значения индекса пролиферации (6,1 мес. против 2,3 мес.,  $P = 0,28$ ) и степени дифференцировки (5,7 мес. в группе высокодифференцированных НЭН против 2,2 в группе низкодифференцированных НЭН,  $P = 0,33$ ). Однако, мОВ была достоверно выше в группе высокодифференцированных НЭН по сравнению с низкодифференцированными (31,7 мес. против 13,1 мес.,  $P = 0,001$ ).

Дополнительными режимами лечения НЭО G3 являются режимы с включением фторпиримидинов и оксалиплатина. По данным ретроспективного анализа Merola и соавторов [35], ЧОО в группе НЭО G3 и НЭК, получающих химиотерапию по схеме FOLFOX (5-фторурацил + оксалиплатин) в первой или последующих линиях, составила 17,9%, ЧКЗ – 71,4%. Наблюдалась более длительная мВБП в группе НЭО G3 по сравнению с НЭК (12 мес. против 8.0 мес.,  $P = 0,02$ ).

## 1.5 Заключение

Таким образом, в настоящее время оптимальная стратегия лечения больных с метастатическими НЭО G3 до конца не определена в виду новизны данной подгруппы, отсутствия проспективных и маленькой выборки пациентов в имеющихся ретроспективных исследованиях (Таблица 4).

**Таблица 4** - Исследования различных режимов химиотерапии подгруппы больных НЭН G3

Автор, год	Тип исследования	Режимы химиотерапии	Популяция больных	Конечные точки исследования	Результат
Sorbye, 2012	Ретроспективное	Платиновые агенты/этопозид	НЭН G3 (ki-67<55%)	ЧОО	15%
				ЧОО	42%
			НЭН G3	ЧОО	31%
				ЧКЗ	64%
				мВБП	5 мес.
				МОВ	11 мес.
Heetfeld, 2015	Ретроспективное	Платиновые агенты/этопозид	НЭО G3	ЧКЗ	33%
				мВБП	2,4 мес.
				МОВ	98,7 мес.
			НЭК	ЧКЗ	68%
				мВБП	5 мес.
				МОВ	17 мес.
НЭН G3	МОВ	22,8 мес.			
Raj, 2017	Ретроспективное	Платиновые агенты	НЭН G3	ЧОО	10%
				ЧКЗ	60%
		Алкилирующие агенты	НЭН G3	ЧОО	50%
				ЧКЗ	75%

		Таргетная терапия	НЭН G3	ЧКЗ	17%
		Аналоги соматостатина	НЭН G3	ЧКЗ	19%
Chan, 2021	Ретроспективное	Темозоломид/ капецитабин	НЭО G3	ЧОО	41%
				вВДПЛ	5,7 мес.
				МОВ	31,7 мес.
			НЭК	ЧОО	26%
				вВДПЛ	2,0 мес.
				МОВ	13,1 мес.
			НЭН G3	ЧОО	36%
				вВДПЛ	3,6 мес.
				МОВ	19,2 мес.
Dilz, 2015	Ретроспективное	Стрептозотоцин/5-фторурацил	НЭО G1/G2 НЭН G3	ЧОО	42,7%
				МВДП	19,4 мес.
				МОВ	54,8 мес.
Apostolidis, 2021	Ретроспективное	Платиновые агенты/этопозид	НЭО G3	ЧОО	35,1%
				ЧКЗ	64,9%
				МВБП	6,9 мес.
		FOLFOX		ЧОО	56,4%
				ЧКЗ	82,1%
				МВБП	6,9 мес.
		Темозоломид/ капецитабин		ЧОО	27,3%
				ЧКЗ	68,2%
				МВБП	12,0 мес.
		Стрептозотоцин/5-фторурацил		ЧОО	45%
				ЧКЗ	70%
				МВБП	4,8 мес.
		Другие		ЧОО	16,7%
				ЧКЗ	61,1%
				МВБП	14,0 мес.

Тем не менее, согласно российским рекомендациям и европейским консенсусам [58, 11, 67, 28] стратегия лечения НЭО G3 может включать в себя как опции лечения высокодифференцированных НЭО G1 и G2, так и

низкодифференцированных НЭЖ, в виду достаточно агрессивного клинического течения, высокой степени пролиферации и низкой чувствительности к препаратам платины [46, 4, 7]. Все это делает актуальным поиск наиболее эффективных методов лечения данного контингента больных, чему и будет посвящена настоящая работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективное исследование выполнено на базе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии №1) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включено 192 пациента с метастатическими НЭН (НЭО G2, G3 и КНЭР) различных локализаций. Набор больных осуществлен в период с 2018 г. по 2023 г. Араноза рекомендована для проведения клинического изучения у больных с НЭО G3 Объединенным ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 25.01.2021 г. (протокол № 1).

### 2.1 Критерии включения и исключения больных

Критерии включения:

- 1) Пациенты как высоко-, так и низкодифференцированными НЭН, включая НЭО G2-3 и КНЭР с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом различных локализаций;
- 2) Пациенты хотя бы с одним таргетным очагом, поддающимся измерению согласно RECIST v1.1;
- 3) Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >3 месяцев;
- 4) Мужчины или женщины с ECOG  $\geq$  2;
- 5) Возраст  $\geq$  18 лет;
- 6) Адекватные гематологические показатели: абсолютное число нейтрофилов  $>1500/\text{мм}^3$ , тромбоцитов  $>120.000/\text{мм}^3$ , гемоглобин  $\geq 10\text{г/дл}$  (для достижения данного уровня показателей допускается переливание крови);
- 7) Адекватная функция печени: общий билирубин не более 1,5 верхней границы нормы (ВГН); уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $< 2,5 \times$  ВГН при отсутствии метастазов в печени и  $< 5 \times$  ВГН при метастазах в печени) и почек (клиренс креатинина по формуле Cockcroft и Gault не менее 50 мл/мин);

8) Допускается предварительное системное лечение.

Критерии исключения:

- 1) Гиперчувствительность;
- 2) Данные о наличии в анамнезе признаков наследственного геморрагического диатеза или коагулопатии с риском кровотечения (с учетом данных коагулограммы: международное нормализованное отношение МНО  $\leq 1,5$  и активированное частичное протромбиновое время  $\leq 1,5$  x ВГН);
- 3) Клинически значимые заболевания сердечно - сосудистой системы;
- 4) Постоянный прием снотворных, психотропных препаратов, модификаторов иммунного ответа, антикоагулянтов, антиагрегантов и нефротоксичных препаратов;
- 5) Психические заболевания, наркотическая или алкогольная зависимость;
- 6) Сахарный диабет в отсутствие адекватного контроля;
- 7) Выполнение в предшествующие 4 недели крупного оперативного вмешательства, открытой биопсии или существенной травмы;
- 8) Любое клиническое состояние, которое, по мнению исследователя, не позволит безопасно выполнить протокол исследования и принимать исследуемый препарат без риска для здоровья;
- 9) Наличие инфекционных заболеваний.

## **2.2 План обследования пациентов**

Всем пациентам до начала лечения проводилось комплексное обследование в зависимости от показаний: УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и регионарных лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением в случае вторичных очагов в печени или головном мозге) или компьютерная томография зоны локализации первичной опухоли и метастазов, сцинтиграфия и

рентгенография костей в случае вторичного поражения костной системы. Так же, части пациентов выполнялось радиоизотопное исследование с целью оценки распространенности болезни или оценки экспрессии рецепторов соматостатина и динамики на фоне лечения: ПЭТ-КТ всего тела с Ga68 DOTA-TATE, либо 99mTc-тектротид ОФЭКТ/КТ.

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 2-3 курса химиотерапии в объеме идентичном обследованию до начала лечения. При появлении жалоб или усилении имеющихся симптомов, а так же иных состояний, указывающих на прогрессирование болезни, обследование проводилось внепланово. После завершения лечения при отсутствии прогрессирования заболевания обследования проводились 1 раз в 3 месяца.

Перед каждым курсом химиотерапии проводился контроль общего, биохимического анализов крови, коагулограммы и общего анализа мочи. Так же, с целью оценки гематологической токсичности, общий анализ крови выполнялся еженедельно, биохимический – по показаниям.

### **2.3 Гистологическое исследование**

Для определения гистологического типа опухоли и степени ее дифференцировки изучали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Операционный и биопсийный материал первичных и/или метастатических опухолей фиксировали в нейтральном забуференном 10% растворе формалина и заключали в парафин по обычной методике. Оценка проводилась по следующим морфологическим параметрам: 1) гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли, 2) глубина инвазии, 3) сосудистая и периневральная инвазия, 4) митотический индекс. Для определения митотического индекса гистологические препараты оценивали при 400-кратном увеличении (РПЗ) в 50 полях зрения с последующим пересчетом среднего показателя на десять РПЗ.

## 2.4 Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили в патологоанатомическом отделении отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на парафиновых срезах ткани первичных и/или метастатических опухолей с использованием антител к хромогранину А (LK2H10, DBS, 1:35), синаптофизину (Syn88, Biogenex, 1:210), CD56 (BC56C04, Biocare, 1:35) и цитокератинам [панцитокератин (AE1/AE3, Dako, 1:35) и CK18 (DC10, Dako, 1:35)] и Ki-67 (MIB-1, Dako, 1:35).

Для "демаскировки" антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99<sup>0</sup>С цитратном буфере (pH=6,0) в течение 40 минут. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер (pH=7,4) на 5 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 минут в темноте с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере (pH=7,4). Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 минут с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение одного часа при комнатной температуре. После первичных антител стекла промывали два раза по пять минут в фосфатном буфере (pH=7,4). В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали систему детекции Super Sensitive™ Polymer-HRP ("BioGenex"). Инкубацию со вторыми антителами проводили при комнатной температуре в течение 30 минут и затем срезы промывали два раза по 5 минут. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB + систему [«Dako», Дания]. Реакцию проводили в темноте в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в полимерную синтетическую среду. Контрольный срез оставляли без первой инкубации (проводили инкубацию с буфером вместо первичных антител).

Определялась экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа (разведение, 1:100, Epitomics, моноклональные кроличьи, клон EP 149), рецепторов соматостатина 5-го подтипа (разведение, 1:100, abcam, моноклональные кроличьи, клон UMB-5), с демаскирующей обработкой буфером с высоким pH. Результаты оценивали полуколичественным методом с учетом интенсивности окраски и числа антигенпозитивных клеток. ИГХ реакция оценивалась как негативная (0 — нет реакции), слабopозитивная (1+ — больше или равно 5% слабо окрашенных клеток), умереннопозитивная (2+ — больше или равно 5% умеренно окрашенных клеток), сильнопозитивная (3+ — больше или равно 5% клеток с высокой интенсивностью окраски). Индекс Ki-67 выражали как процент положительно окрашенных ядер опухолевых клеток в зонах наибольшей пролиферативной активности при учете 500-2000 клеток [9]. Степень экспрессии рецепторов соматостатина (отрицательная при экспрессии 0/1+ и положительная 2+/3+) оценивалась на парафиновых блоках.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общая характеристика больных

В исследование было включено 192 пациента с НЭН различных стадий и локализаций, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2018-2023 гг. В основную группу НЭО G3 включено 100 пациентов, в группы сравнения НЭО G2 и КНЭР включены 50 и 42 пациента, соответственно (как максимально приближенные группы). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Группы были сбалансированы по параметрам возраста ( $P = 0,9$ ), пола ( $P=0,6$ ), соматического статуса по шкале ECOG ( $P=0,5$ ) и по стадии заболевания ( $P=0,9$ ), количеству зон метастазирования ( $P=0,2$ ) и стадии заболевания ( $P=0,1$ ). В виду биологических характеристики разных подгрупп НЭН группы статистически значимо отличались по показателю индекса пролиферации ( $P<0,001$ ), функциональной активности (наличие или отсутствие карциноидного синдрома) ( $P<0,05$ ).

**Таблица 5 - Общая характеристика пациентов**

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

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

<b>Локализация метастазов</b>			
Головной мозг	0	3 (3%)	4 (9,5%)
Печень	33 (66%)	57 (57%)	19 (45,2%)
Легкие	5 (10%)	10 (10%)	9 (21,4%)
Брюшина	2 (4%)	7 (7%)	3 (7,1%)
Яичники	1 (2%)	5 (5%)	1 (2,4%)
Мягкие ткани	1 (2%)	4 (4%)	0
Кости	7 (14%)	17 (17%)	9 (21,4%)
Надпочечники	2 (4%)	2 (2%)	1 (2,4%)
Селезенка	1 (2%)	1 (1%)	0
Малый сальник	0	2 (2%)	1 (2,4%)
Большой сальник	0	3 (3%)	2 (4,8%)
Плевра	0	2 (2%)	2 (4,8%)
Поджелудочная железа	0	1 (1%)	0
Желудок	0	1 (1%)	2 (4,8%)
Регионарные лимфатические узлы	19 (38%)	29 (29%)	31 (73,8%)
<b>Количество зон метастазирования</b>			
Одна	18 (36%)	30 (30%)	8 (19%)
Две	16 (32%)	21 (21%)	17 (40,5%)
Три	7 (14%)	11 (11%)	9 (21,4%)
Четыре и более	0	5 (5%)	4 (7,2%)
<b>Функциональная активность</b>			
Наличие карциноидного синдрома	40 (60%)	52 (52%)	9 (21,4%)
Отсутствие карциноидного синдрома	20 (40%)	48 (48%)	33 (78,6%)

Экспрессия рецепторов соматостатина в группе НЭО G3 (n=88) оценивалась методом ИГХ (n=62) /ПЭТ-КТ с Ga68 DOTATATE (n=26). В группах НЭО G2 (n=46) и КНЭР (n=36) рецепторный статус оценивался методом ИГХ. Эффективность различных режимов химиотерапии оценена в группе НЭО G3

(n=48) в сравнении с режимами смежных групп НЭО G2 (n=46) и КНЭР (n=36), подобранных методом псевдорандомизации (псевдорандомизация проводилась методом matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) на основе взвешивания методом propensity score (сравнения шансов на рандомизацию).

### 3.2 Оценка статуса рецепторов соматостатина в группе НЭО G3

Экспрессия РСС методами ИГХ и ПЭТ-КТ с Ga68 DOTATATE определена в основной группе НЭО G3 у 88 из 100 пациентов (88%). В 70,4% случаев (n=62/88) рецепторный статус был определен методом ИГХ, в 29,6% (n=26/88) посредством ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE. Выраженность экспрессии РСС-2А и 5-го подтипов (как наиболее клинически значимые) оценивалась в когорте больных, у которых оценка рецепторного статуса проводилась методом ИГХ (Таблица 6). Наличие экспрессии рецепторов соматостатина в зависимости от локализации первичной опухоли оценивалась в группе больных с определенным рецепторным статусом, как методом ИГХ, так и ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE (n=88). Выраженность экспрессии рецепторов соматостатина оценивалась в группе больных с проведенным ИГХ исследованием (n=62).

**Таблица 6 -** Выраженность экспрессии РСС 2А- и 5-го подтипов подгруппе НЭО G3, согласно данным ИГХ-исследования

Экспрессия	SSTR-2A		SSTR-5	
	%	Абс.	%	Абс.
<b>0</b>	33.8%	21/62	51.6%	32/62
<b>1+</b>	4.8%	3/62	11.3%	7/62
<b>2+</b>	22.5%	14/62	30.6%	19/62
<b>3+</b>	38.7%	24/62	9.7%	6/62
<b>Итого положительная экспрессия</b>	61.2%	38/62	40.3%	25/62

Таким образом, наиболее часто обнаруживалась положительная экспрессия РСС-2А-подтипа методом ИГХ по сравнению с РСС-5-подтипом (61.2% против 40.3%) (Таблица 7).

**Таблица 7** - Наличие экспрессии РСС в зависимости от локализации первичной опухоли у пациентов с определенным статусом РСС методом ИГХ и ПЭТ-КТ с GA68-DOTATE при НЭО G3

	<b>ПЖ</b>		<b>Легкие</b>		<b>Желудок</b>		<b>НПО</b>			
	n=37	%	n=15	%	n=7	%	n=9	%		
<b>Позитивная экспрессия</b>	29	78,4	8	53,3	6	85,7	8	88,9		
<b>Отсутствие экспрессии</b>	8	21,6	7	46,7	1	14,3	1	11,1		
	<b>Тимус</b>		<b>Яичники</b>		<b>Пресакральная область</b>		<b>Тонкая кишка</b>		<b>Прямая кишка</b>	
	n=4	%	n=4	%	n=2	%	n=8	%	n=2	%
<b>Позитивная экспрессия</b>	4	100	2	50	1	50	7	87,5	2	100
<b>Отсутствие экспрессии</b>	0	0	2	50	1	50	1	12,5	0	0

Количественно наибольшая частота положительной экспрессии РСС наблюдалась при локализации первичной опухоли в вилочковой железе (100%), при невыявленном первичном очаге (88,9%) и при локализации в тонкой кишке (87,5%) (Таблица 8).

**Таблица 8** - Наличие экспрессии PCC-2A-подтипа в зависимости от первичной локализации опухоли у пациентов с определенным рецепторным статусом методом ИГХ

	<b>ПЖ</b>		<b>Легкие</b>		<b>Желудок</b>		<b>НПО</b>		<b>Тимус</b>	
	n=25	%	n=14	%	n=4	%	n=7	%	n=2	%
<b>Позитивная экспрессия SSTR-2A</b>	15	60	7	50	4	100	3	42.8	1	50
<b>Отсутствие экспрессии SSTR-2A</b>	10	40	7	50	0	0	5	57.2	1	50
	<b>Яичники</b>		<b>Пресакральная область</b>		<b>Тонкая кишка</b>		<b>Прямая кишка</b>			
	n=3	%	n=2	%	n=5	%	n=1	%		
<b>Позитивная экспрессия SSTR-2A</b>	2	66,6	1	50	5	100	1	100		
<b>Отсутствие экспрессии SSTR-2A</b>	1	33,4	1	50	0	0	0	0		

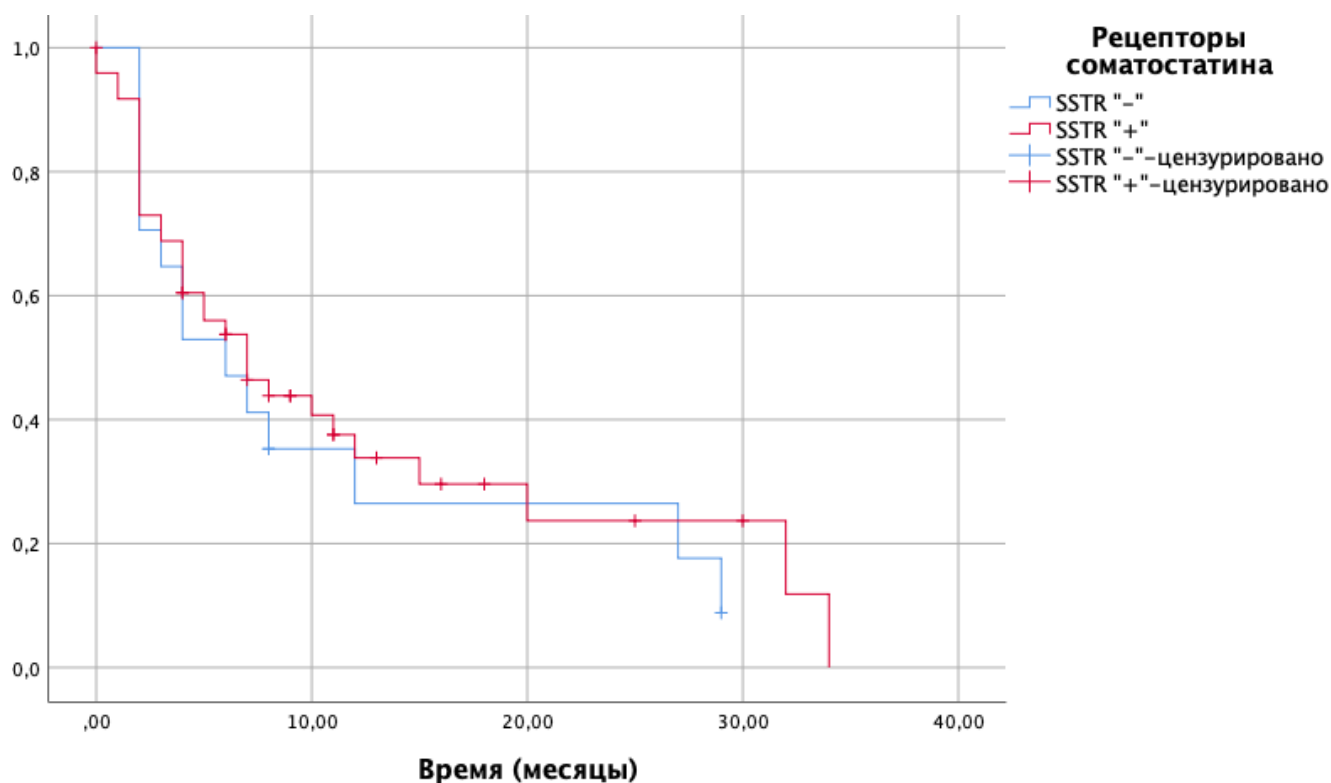
Наиболее часто положительная экспрессия PCC-2A подтипа, оцененная методом ИГХ, определялась при локализации первичной опухоли в тонкой кишке и прямой кишке (100%), желудке (100%) и яичниках (66.6%) (Таблица 9).

**Таблица 9** - Наличие экспрессии PCC-5-подтипа в зависимости от первичной локализации опухоли у пациентов с определенным рецепторным статусом методом ИГХ

	<b>ПЖ</b>		<b>Легкие</b>		<b>Желудок</b>		<b>НПО</b>		<b>Тимус</b>	
	n=25	%	n=14	%	n=4	%	n=7	%	n=2	%
<b>Позитивная экспрессия SSTR-5</b>	8	32	4	28,6	3	75	5	71,4	0	0
<b>Отсутствие экспрессии SSTR-5</b>	17	68	10	71,4	1	25	2	28,6	2	100
	<b>Яичники</b>		<b>Пресакральная область</b>		<b>Тонкая кишка</b>		<b>Прямая кишка</b>			
	n=3	%	n=2	%	n=5	%	n=1	%		
<b>Позитивная экспрессия SSTR-5</b>	1	33,3	0	0	3	60	1	100		
<b>Отсутствие экспрессии SSTR-5</b>	2	66,4	2	100	2	40	0	0		

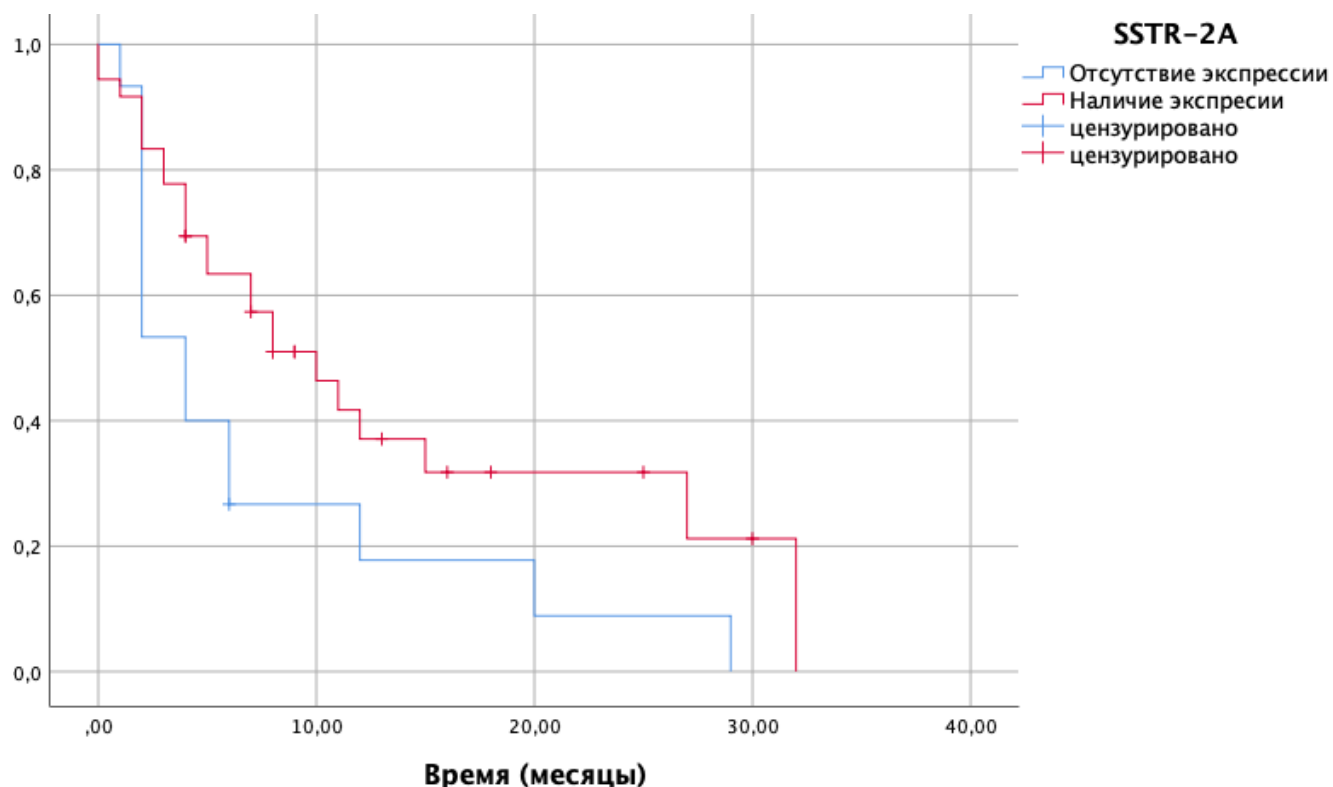
Наиболее часто положительная экспрессия PCC-5 подтипа определялась при локализации первичной опухоли в прямой кишке (100%), желудке (75%) и НПО (71.4%).

Выживаемость без прогрессирования на 1 линии химиотерапии в зависимости от наличия (n=67) или отсутствия экспрессии рецепторов соматостатина (n=21) статистически значимо не различалась (p=0,7). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе с положительной экспрессией РСС составила 8 мес. ± 2,7 мес (2,7-13,3) против 7 мес. ± 2,6 мес (1,0-12,1) (Рисунок 2).



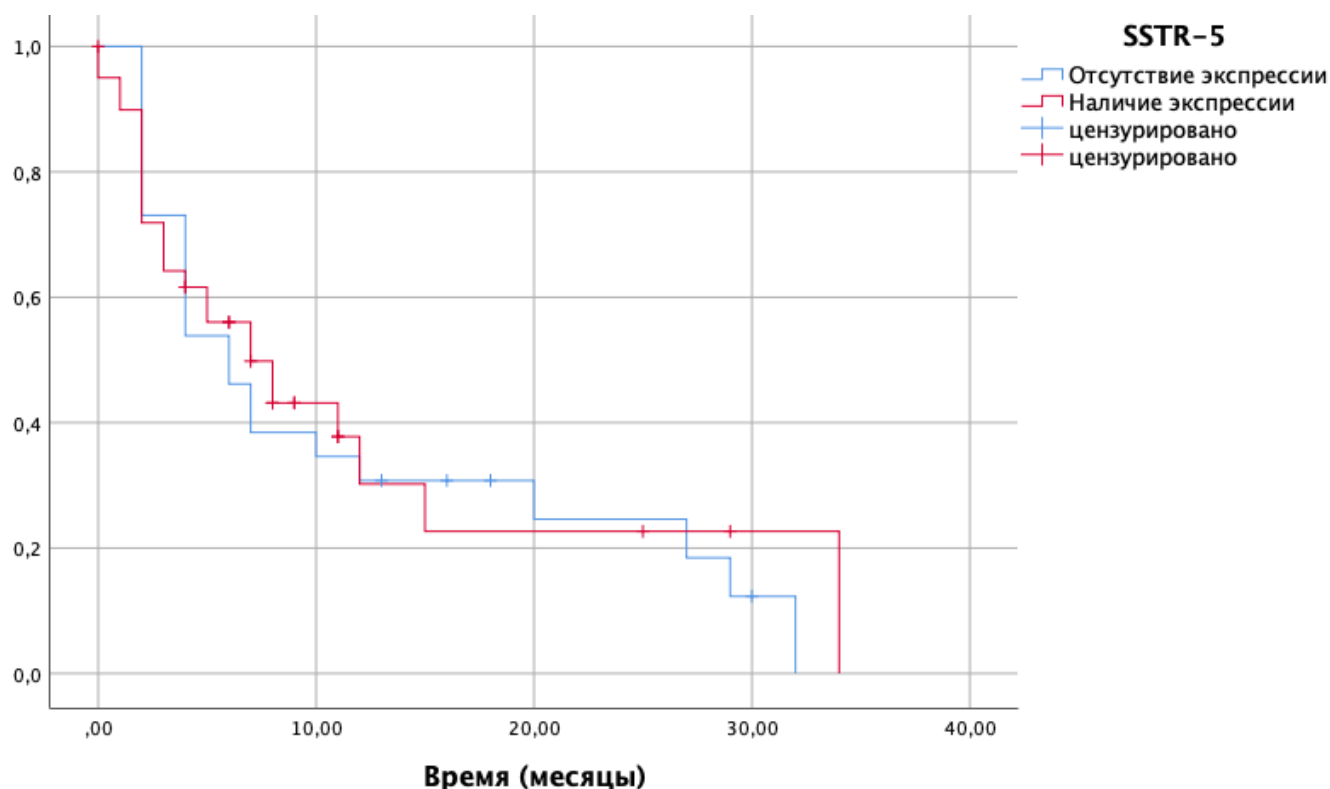
**Рисунок 2** - Выживаемость без прогрессирования на 1 линии химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии РСС у больных с определенным рецепторным статусом методом ИГХ и ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE

В то же время наблюдалась статистически значимая разница в выживаемости без прогрессирования при наличии (39 пациентов против 23) положительной экспрессии РСС-2А подтипа. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе наличия экспрессии РСС-2А подтипа составила 10 мес. ± 2,3 мес. (5,6-14,5) против 4 мес. ± 1,7 мес (2,6-5,4), p=0,03 (Рисунок 3).



**Рисунок 3** - Выживаемость без прогрессирования на 1 линии химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии PCC-2A-подтипа у пациентов с определенным рецепторным статусом методом ИГХ

При наличии экспрессии PCC-5-го типа статистически значимой разницы в мВБП на 1 линии химиотерапии отмечено не было ( $p=0,7$ ) (25 пациентов против 37). Медиана ВБП для группы пациентов с негативной экспрессией PCC-5 составила 6 мес.  $\pm$  1,4 мес. (3,2-8,8) против 7 мес.  $\pm$  1,9 мес. (3,3-10,7). Нами была оценена дискордантность рецепторного статуса при определении методом ИГХ и Ga68-DOTATE. В анализ были включены 22 пациента НЭО G3 с IV стадией болезни, у которых в наличии были данные о рецепторном статусе посредством обоих методов. В их число вошли больные с НЭО G3 поджелудочной железы ( $n=10$ ), легких ( $n=5$ ), тонкой кишки ( $n=5$ ) и желудка ( $n=2$ ) (Рисунок 4).



**Рисунок 4** - Выживаемость без прогрессирования на 1 линии химиотерапии в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии PCC-5-подтипа у пациентов с определенным рецепторным статусом методом ИГХ

Так, по данным ИГХ позитивный статус рецепторов соматостатина выявился в 68% (15/22), а методом Ga68-DOTATE - в 45,5% (10/22) (Таблица 10). Согласно данным исследования Rufini и соавторов с включением 14 больных НЭО бронхопульмональной системы, прошедших как ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE и ПЭТ-КТ с 18FDG, а так же с наличием определенного рецепторного статуса методом ИГХ, положительный SSTR-2 статус (методом ИГХ) был обнаружен в 62,5% образцов, в то время как положительный SSTR-5 статус составил 19,4%. Корреляция между SSTR-2 и SSTR методом Ga68 DOTATE ПЭТ/КТ была обнаружена в 14/22 случаях (75,0%,  $p = 0,003$ ): 10 были конкордантно положительными, 4 - конкордантно отрицательными. При положительном ИГХ-статусе наблюдалось 100% совпадение с результатами SSTR-ПЭТ/КТ (оба положительные), в то время как при отрицательном ИГХ-статусе соответствие (оба отрицательные) составило 33,3%. В 8 случаях ИГХ-статус был

отрицательным, в то время как SSTR-ПЭТ/КТ статус был положительным во всех случаях кроме одного, экспрессия была низкой (0, 1+) [105].

**Таблица 10** - Выраженность дискордантности при определении статуса рецепторов соматостатина при НЭО G3 методом ИГХ и Ga68-DOTATE

ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE	ИГХ	
	Позитивный (n=15)	Негативный (n=7)
Позитивный (n=10)	10/10 (100%)	0/10 (0%)
	10/15 (66,7%)	2/7 (28,6%)
Негативный (n=12)	5/12 (41,7%)	7/12 (58,3%)
	5/15 (33,3%)	5/7 (71,4%)

### 3.3 Оценка статуса рецепторов соматостатина в общей группе НЭН

В этом разделе мы провели сравнительный анализ экспрессии PCC 2A и 5-го подтипов методом ИГХ при НЭО G3, G2 и КНЭР, для чего методом псевдорандомизации (псевдорандомизация проводилась методом matching-adjusted indirect comparisons (maics) на основе взвешивания методом propensity score (сравнения шансов на рандомизацию). были подобраны смежные группы пациентов. Группы были сбалансированы по параметрам возраста (P=0,9), пола (P=0,6), соматического статуса по шкале ECOG (P=0,5), по стадии заболевания (P=0,9) и по количеству зон метастазирования (P=0,2). В виду биологических характеристик разных подгрупп, подгруппы статистически значимо отличались по показателю индекса пролиферации (P<0,001), функциональной активности (P<0,05).

Экспрессия PCC 2-го и 5-го подтипов определена в основной группе НЭО G3 (n=46) и в группах сравнения НЭО G2 (n=48) и НЭК (n=36). В подгруппах пациентов в зависимости от степени дифференцировки так же оценивалась экспрессия рецепторов соматостатина. Результаты представлены в таблице 11.

**Таблица 11** - Характеристика смежных групп больных после псевдорандомизации

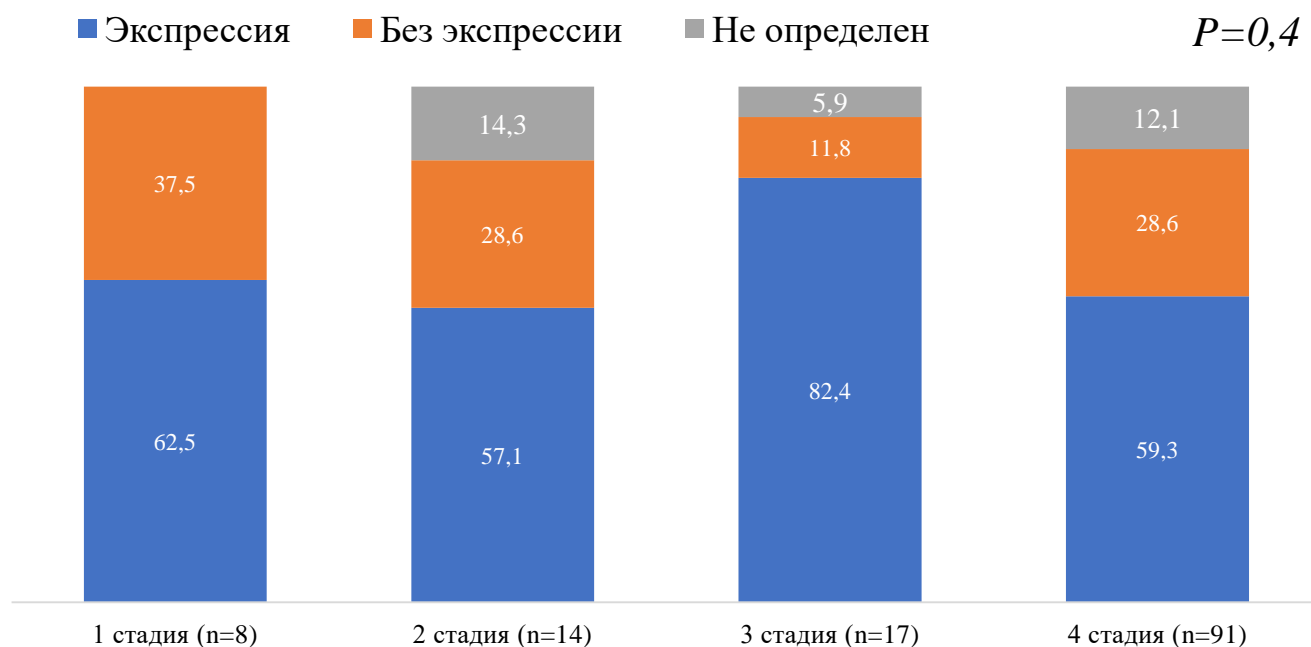
Параметры	НЭО G2	НЭО G3	НЭК
<b>Общее количество больных</b>			
n (%)	45 (35,4%)	49 (36,9%)	36 (27,7%)
<b>Возраст</b>			
Медиана, лет (минимум максимум)	56 (27-73)	50 (20-73)	51 (22-64)
<b>Пол</b>			
Мужчины	12 (36,7%)	17 (34,7%)	17 (47,2%)
Женщины	33 (73,3%)	32 (65,3%)	19 (52,8%)
<b>Соматический статус по шкале ECOG</b>			
ECOG 0-1	39 (86,6%)	35 (71,5%)	30 (83,3%)
ECOG 2	6 (13,3%)	14 (28,6%)	6 (16,7%)
<b>Индекс пролиферации</b>			
Медиана (минимум-максимум)	15% (5-20%)	33% (30-60%)	72% (45-90%)
<b>Рецепторный статус</b>			
Наличие экспрессии РСС	35 (77,8%)	33 (67,3%)	13 (36,1%)
Отсутствие экспрессии РСС	6 (13,3%)	11 (22,4%)	18 (50%)
Не определено	4 (8,9%)	5 (10,2%)	5 (13,9%)
<b>Локализации первичной опухоли</b>			
Поджелудочная железа	16 (35,6%)	20 (40,8%)	9 (25%)

Легкие	3 (6,7%)	8 (16,3%)	6 (16,7%)
Желудок и пищевод	3 (6,7%)	3 (6,1%)	9 (25%)
Кишечник	9 (20%)	6 (12,3%)	1 (2,8%)
Метастазы из не выявленного первичного очага	7 (15,6%)	9 (18,4%)	1 (2,8%)
Другие	7 (15,6%)	3 (6,1%)	11 (27,8%)
<b>Количество зоны метастазирования</b>			
Одна	17 (37,8%)	16 (32,7%)	6 (16,7%)
Две	14 (31,1%)	12 (24,5%)	15 (41,7%)
Три и более	5 (11,1%)	7 (14,3%)	10 (27,8%)
<b>Стадии</b>			
1-2 стадии	8 (17,8%)	9 (18,4%)	5 (13,9%)
3-4 стадии	37 (82,2%)	40 (81,6%)	31 (86,1%)
<b>Карциноидный синдром</b>			
Наличие	26 (57,8%)	25 (51%)	9 (25%)
Отсутствие	19 (42,2%)	24 (49%)	27 (75%)

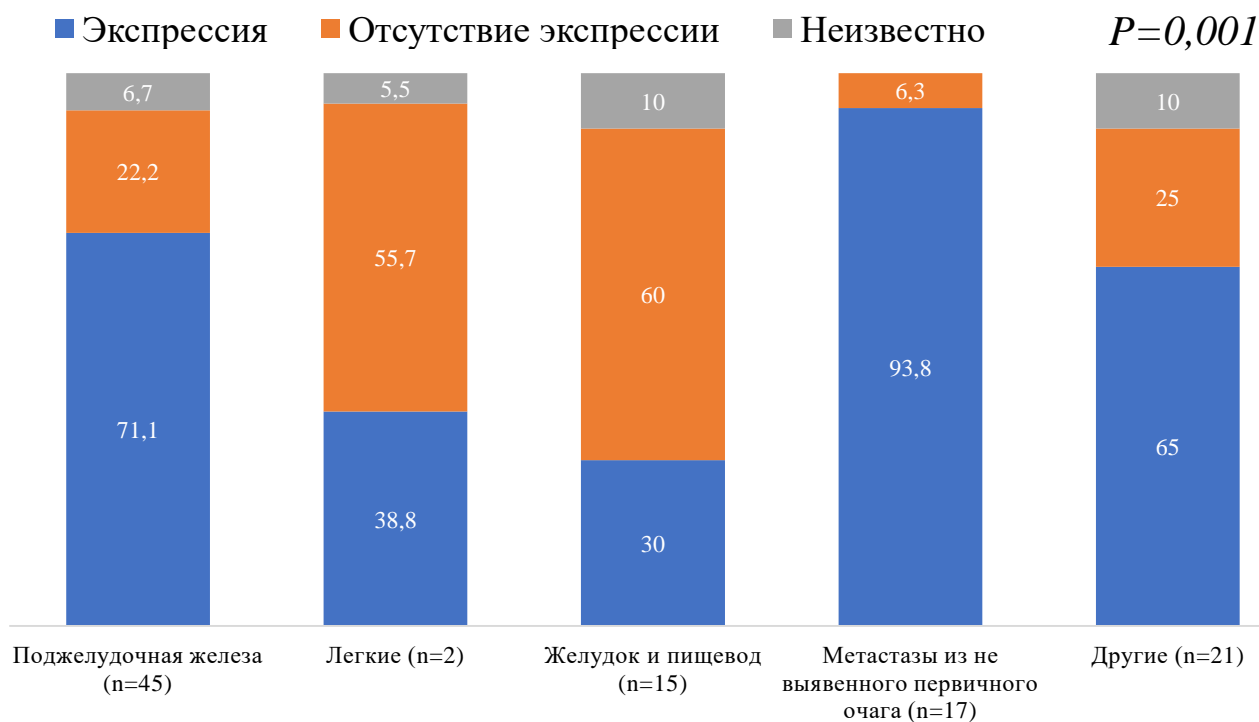
В большинстве случаев (n=75, 58%) рецепторный статус определялся иммуногистохимическим методом, в остальных случаях методом ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-TATE (n=55, 42%).

Согласно полученным данным, экспрессия рецепторов соматостатина при НЭН статистически значимо не различается в зависимости от стадии заболевания (P=0,4): частота выявления положительного статуса рецепторов соматостатина для I стадии болезни составила 62,5%, для II стадии 57,1%, для III – 82,4% и

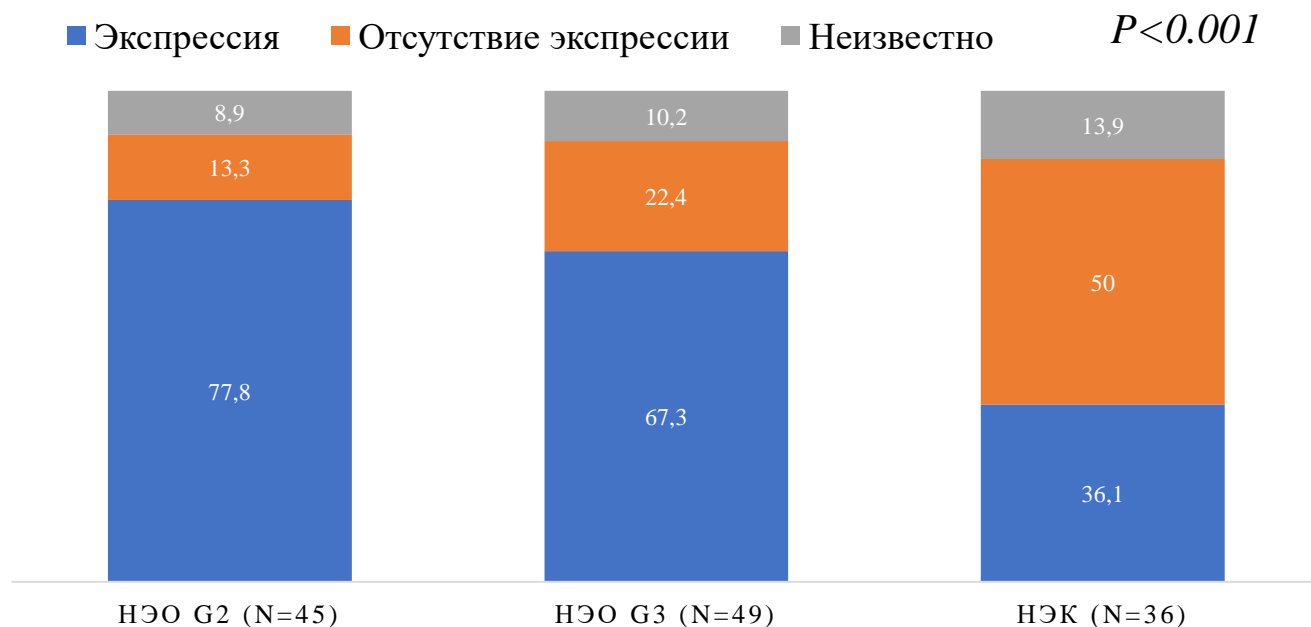
59,3% для IV стадии заболевания, соответственно. Однако при анализе зависимости экспрессии РСС от локализации первичной опухоли, было показано, что наиболее часто положительная экспрессия определяется при локализации первичной опухоли в поджелудочной железе и при метастазах из первичного не выявленного очага ( $P=0,001$ ). Также нами было установлено наличие статистически значимого снижения экспрессии РСС в зависимости от понижения степени дифференцировки НЭН ( $P<0,001$ ): для НЭО G2 частота положительной экспрессии составила 78,3%, для НЭО G3 – 66,7%, однако для НЭЖ всего 35,7%. Результаты представлены на рисунках 5, 6 и 7.



**Рисунок 5** - Экспрессия рецепторов соматостатина в зависимости от стадии заболевания НЭН по результатам ИГХ и ПЭТ-КТ с GA68 DOTATATE



**Рисунок 6** - Экспрессия рецепторов соматостатина в зависимости от первичной локализации НЭН по результатам ИГХ и ПЭТ-КТ с GA58 DOTATATE



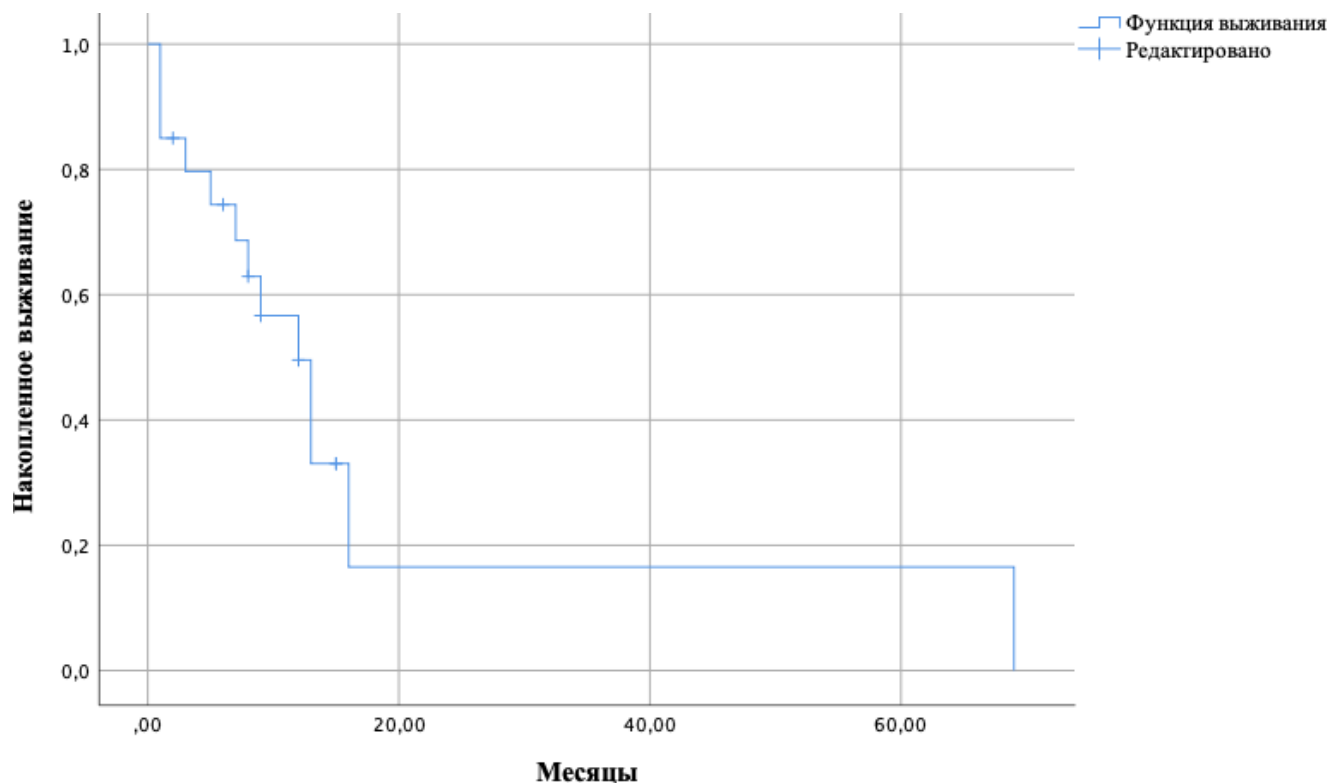
**Рисунок 7-** Экспрессия рецепторов соматостатина в зависимости от степени злокачественности НЭН по результатам ИГХ и ПЭТ-КТ с GA68 DOTATATE

### 3.4 Оценка эффективности терапии аналогами соматостатина в группах высокозлокачественных НЭО G3 и НЭЖ

Нами было выявлено 18 больных НЭО G3, получавших монотерапию аналогами соматостатина до начала химиотерапевтического лечения. Индекс пролиферации в данной группе был <55% в 100% случаев. В 81,8% случаев наблюдалась положительная экспрессия РСС-2А и -5 подтипов в 50% карциноидный синдром, что позволило назначить аналоги соматостатина 100% пациентов. Нами была оценена эффективность лечения: частичный ответ был зарегистрирован в 13,6% случаев, стабилизация болезни в 59,1%, а прогрессирование заболевания в 18,2% (эффект не был оценен у 9,1% больных). Медиана ВВП составила 12 мес. ± 2 мес. (7,9-16 мес.). Результаты представлены в таблице 12 и на рисунке 8.

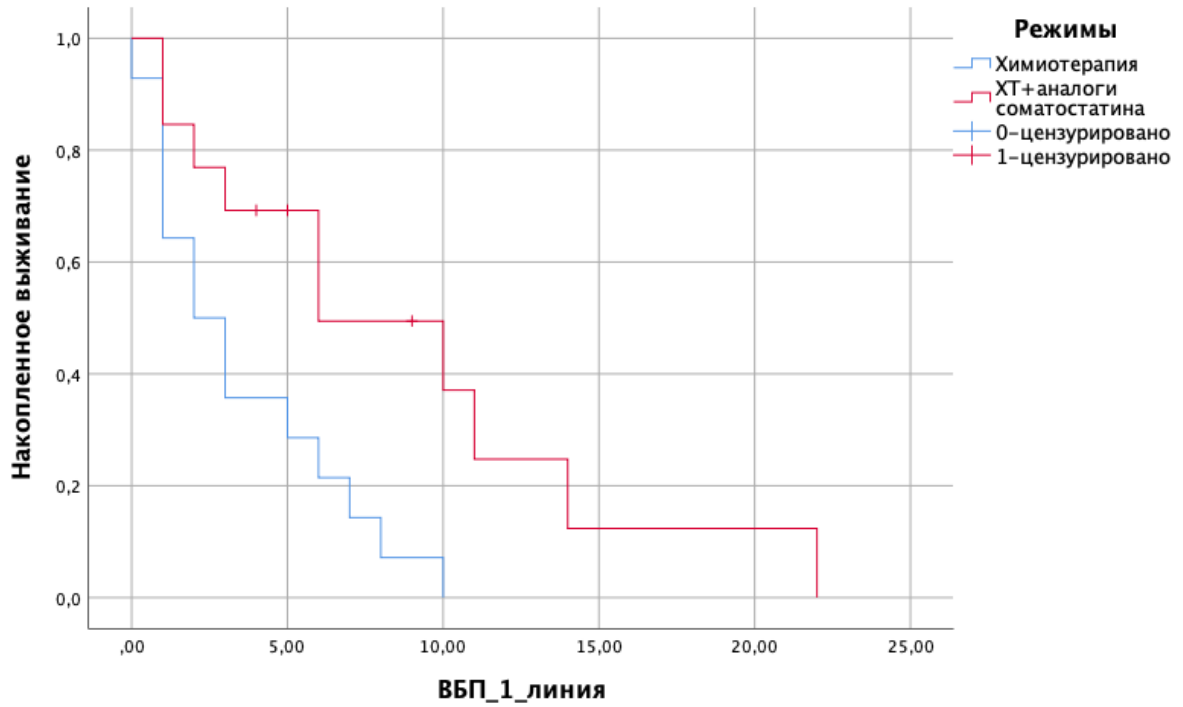
**Таблица 12** - Эффективность монотерапии аналогами соматостатина в группе НЭО G3

<b>Полный ответ</b>	0
<b>Частичный ответ</b>	3 (13,6%)
<b>Стабилизация болезни</b>	13 (59,1%)
<b>Прогрессирование болезни</b>	4 (18,2%)
<b>Невозможно оценить</b>	2 (9,1%)
<b>Медиана ВВП</b>	12 мес.

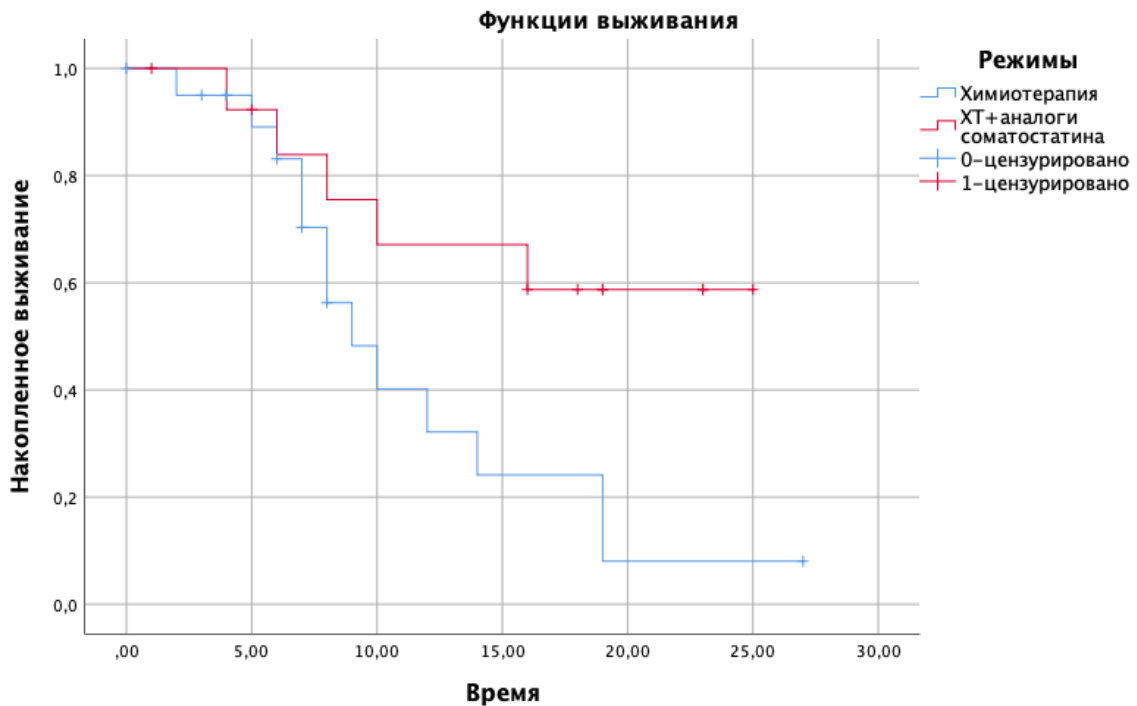


**Рисунок 8** - Выживаемость без прогрессирования больных НЭО G3, получающих монотерапию аналогами соматостатина

Был оценен статус РСС в группе НЭК. Положительный рецепторный статус был зарегистрирован в 35,7% случаев, так же 14 больных получили аналоги соматостатина в комбинации с химиотерапией, 25 монокимиотерапию EP/EC (у 7 пациентов положительный рецепторный статус, у 6 карциноидный синдром в группе комбинации, у 7 положительный рецепторный статус и у 3 карциноидный синдром в группе монокимиотерапии). Медиана ВВП в группе комбинации была достоверно больше и составила 6 мес.  $\pm$  3,2 мес. (1,4-12,4) по сравнению с 2 мес.  $\pm$  0,9 мес. (0,6-3,8 мес.) при применении только ХТ ( $P=0,009$ ). Медиана ОВ в группе комбинации не была достигнута по сравнению с 9 мес.  $\pm$  1,6 мес. (5,8-12,3 мес.) в группе химиотерапии ( $P=0,03$ ). Результаты представлены на рисунках 9 и 10.



**Рисунок 9** - Выживаемость без прогрессирования в группе НЭЖ при добавлении аналогов соматостатина в группе комбинации



**Рисунок 10** - Общая выживаемость в группах химиотерапии и комбинации химиотерапии + аналогов соматостатина

Таким образом, рецепторный статус оценивался в сбалансированных смежных группах НЭО G3, НЭО G2 и НЭК (n=46, 48 и 36, соответственно). В 58% случаев методом ИГХ, в 42% методом ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATE. Экспрессия рецепторов соматостатина статистически значимо не различается в зависимости от стадии болезни (p=0,4): I стадия – 62,5%, II – 57,1%, III – 82,4% и IV – 59,3%, соответственно. Однако наиболее часто положительная экспрессия определяется при локализации первичной опухоли в поджелудочной железе и при метастазах НЭН из невыявленного первичного очага (p=0,001), а так же наблюдается снижение экспрессии рецепторов соматостатина при понижении степени дифференцировки НЭН (p<0,001): НЭО G2 – 75,9%, НЭО G3 – 67% и НЭК – 35,7%.

### **3.5 Характеристика больных в группах лечения аранозой, XELOX, ТемСАР, ЕР/ЕС**

В таблице 13 представлена общая характеристика больных (n=78), получающих 1 из 4 различных режимов химиотерапии 1 линии по поводу НЭО G3. В подгруппу пациентов, получающих аранозу в монорежиме включено 27 пациентов с медианой возраста с 58 лет (23-73). В 66,7% были женщины. Так же в абсолютном большинстве (92,6%) пациенты характеризовались удовлетворительным общим состоянием по шкале ECOG (0-1). Медиана индекса пролиферации ki-67 составила 35%, положительный статус рецепторов соматостатина определялся в 51,9% случаев, а карциноидный синдром зарегистрирован в 55,6%. Дополнительную терапию аналогами соматостатина (октреотид пролонгированный 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, либо ланреотид 120 мг п/к 1 раз в 28 дней) получили 81,5%.

В подгруппу XELOX включено 16 пациентов с медианой возраста в 53 года (21-69), женская популяция составила 68,8%. У 100% больных наблюдался удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1). Медиана ki-67 составила 35%, положительный рецепторный статус зарегистрирован в 75% случаев,

наличие карциноидного синдрома в 56,3%. Аналоги соматостатина получили 100% больных.

**Таблица 13** - Характеристика подгрупп больных НЭО G3 в зависимости от получаемого режима химиотерапии

<b>Параметры</b>	<b>Араноза</b>	<b>XELOX</b>	<b>ТемСАР</b>	<b>EP/EC</b>
<b>Общее количество больных</b>				
n	27	16	16	19
<b>Возраст</b>				
Медиана, лет (минимум максимум)	58 (23-73)	53 (21-69)	54,5 (28-80)	57 (29-76)
<b>Пол</b>				
Мужчины	9 (33,3%)	5 (31,3%)	7 (43,8%)	4 (21,1%)
Женщины	18 (66,7%)	11 (68,8%)	9 (56,3%)	15 (78,9%)
<b>Соматический статус по шкале ECOG</b>				
ECOG 0-1	25 (92,6%)	16 (100%)	11 (68,7%)	15 (78,9%)
ECOG 2	2 (7,4%)	0	5 (31,3%)	4 (21,1%)
<b>Индекс пролиферации</b>				
Медиана (минимум- максимум)	35% (20-55)	35% (22-60)	33% (25-50)	30% (20-60)

<b>Рецепторный статус</b>				
Наличие экспрессии РСС	14 (51,9%)	12 (75%)	10 (62,5%)	14 (73,7%)
Отсутствие экспрессии РСС	9 (33,3%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	3 (15,8%)
Не определено	4 (14,8%)	2 (12,5%)	4 (25%)	2 (10,5%)
<b>Локализации первичной опухоли</b>				
Поджелудочная железа	11 (40,7%)	6 (37,5%)	5 (31,3%)	8 (42,1%)
Легкие	9 (33,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	6 (31,6%)
Желудок и пищевод	1 (3,7%)	4 (25%)	1 (6,3%)	0
Кишечник	2 (7,4%)	0	3 (18,8%)	2 (10,5%)
Метастазы из не выявленного первичного очага	2 (7,4%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	2 (10,5%)
Другие	2 (7,4%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	1 (5,3%)
Метастазы из не выявленного первичного очага	2 (7,4%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	2 (10,5%)

Другие	2 (7,4%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	1 (5,3%)
<b>Количество зоны метастазирования</b>				
Одна	7 (25,9%)	7 (43,8%)	12 (75,1%)	11 (57,9%)
Две	10 (37%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	5 (26,3%)
Три и более	10 (37%)	3 (18,9%)	2 (12,5%)	3 (15,8%)
<b>Стадии</b>				
1-2 стадии	4 (14,8%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2 (10,5%)
3-4 стадии	23 (85,2%)	14 (87,6%)	14 (81,3%)	17 (89,5%)
<b>Карциноидный синдром</b>				
Наличие	15 (55,6%)	9 (56,3%)	9 (56,3%)	8 (42,1%)
Отсутствие	12 (44,4%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)	11 (57,9%)
<b>Аналоги соматостатина</b>				
Получали	22 (81,5%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (84,2%)
Не получали	5 (18,5%)	0	0	3 (15,8%)

В подгруппу, получавшую режим ТемСАР, так же включено 16 больных с медианой возраста 54,5 лет (28-80) и преобладанием женской популяции (56,3%). Удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1) зарегистрирован у 68,7%. Медиана индекса пролиферации составила 33%, позитивный рецепторный статус определен в 62,5% случаев, карциноидный синдром зарегистрирован у 56,3%. Дополнительную терапию аналогами соматостатина получили 100% пациентов.

В группу больных, получающих платиновые агенты (цисплатин или

карбоплатин) в комбинации с этопозидом включено 19 пациентов. Медиана возраста – 57 лет (29-76), женщин – 78,9%. В большинстве случаев (78,9%) удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1). Медиана ki-67 составила 30%, положительный рецепторный статус зарегистрирован у 73,7% больных, наличие карциноидного синдрома у 42,1%. Дополнительную терапию аналогами соматостатина в данной подгруппе получали 84,2% больных.

### **3.6 Араноза в лечении больных НЭО G3**

#### **3.6.1 Эффективность аранозы в лечении подгруппы НЭО G3**

Аранозу в 1 линии ХТ НЭО G3 получили 27 пациентов. Частота объективных ответов в группе аранозы составила 37% (10/27), все ответы были частичными. Стабилизация болезни была достигнута в 40,7% (11/27), таким образом, частота контроля заболевания составила 77,7% (21/27). Контроль болезни сохранялся через 6 месяцев и более у 63% пациентов. Прогрессирование болезни зарегистрировано в 14,8% (4/27). У двоих (7,4%) пациентов не удалось оценить эффект лечения согласно критериям Recist v1.1 (отсутствие таргетных очагов). Медиана ВВП в группе аранозы составила 12 мес.  $\pm$  9,6 мес. (2,8-30,8 мес.). Медиана ОВ в группе аранозы составила 40 мес.  $\pm$  7,2 мес. (8,4-54,1 мес.). Результаты представлены на рисунках 11 и 12.

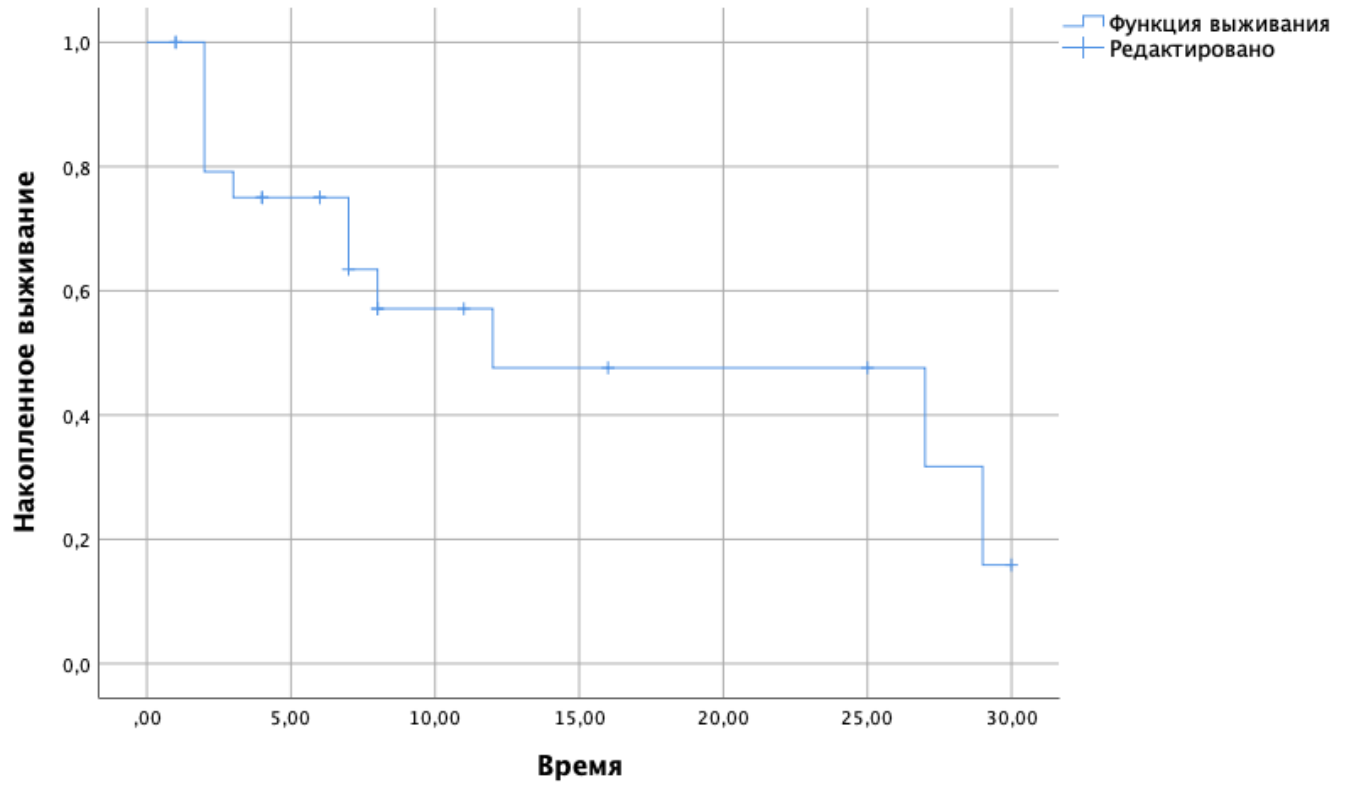


Рисунок 11 - Выживаемость без прогрессирования в группе аранозы

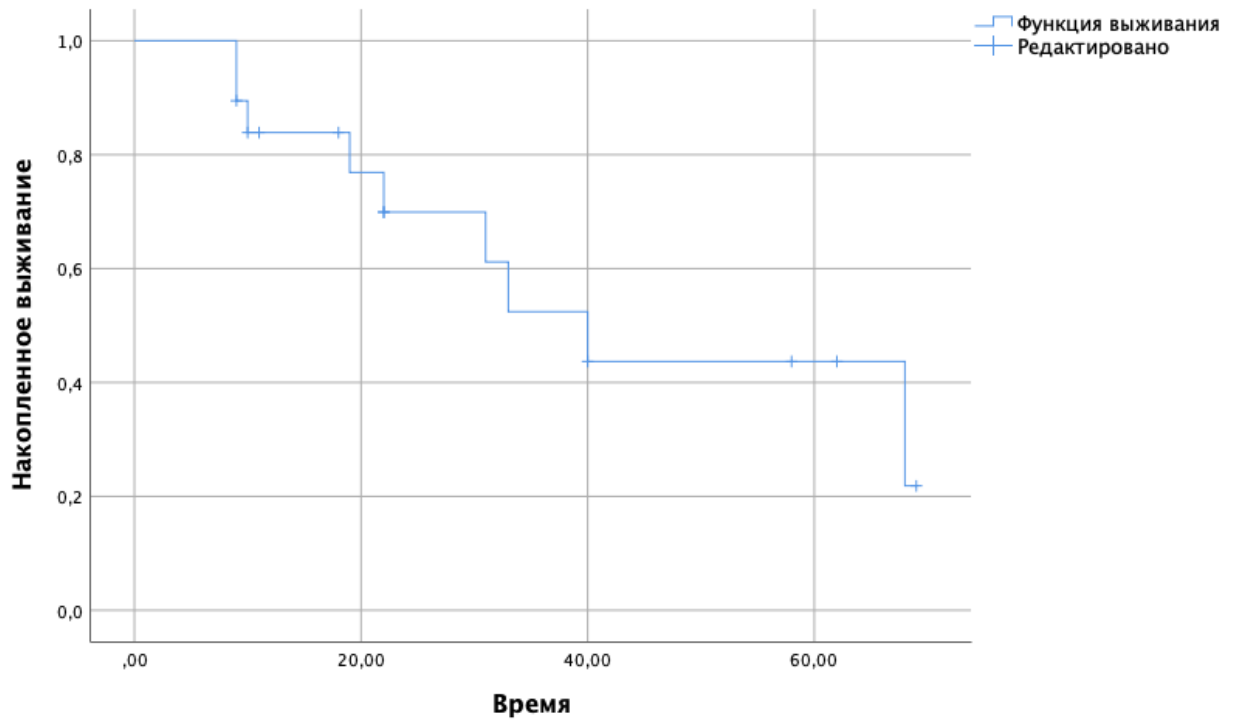


Рисунок 12 - Общая выживаемость в группе аранозы

### 3.6.2 Побочные эффекты аранозы

В группе аранозы наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность. Лейкопения 1-2 ст. встречалась в 77,8% случаев (21/27), 3-4 ст. в 3,7% (1/27). Нейтропения 1-2 ст. встречалась в 44,4% случаев (12/27), 3-4 ст. в 18,5% (5/27). Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Наиболее часто регистрировалась тромбоцитопения 1-2 ст – 85,2% (23/27), 3-4 ст. в 14,8% (4/27). Анемия 1-2 встречалась в 22,2% (6/10), 3-4 ст. зарегистрировано не было (Таблица 14).

Случаев негематологической токсичности 3-4 ст. не зарегистрировано. Тошнота 1-2 ст. была отмечена в 11,1% (3/27). Повышение уровня креатинина 1 ст. диагностировано у 7,5% (2/27). Гепатотоксичность в виде повышения уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы)/АСТ (аспартатаминотрансферазы) или гипербилирубинемия 1-2 ст. диагностирована у 33,3% (9/27). Астения 1 ст. зарегистрирована у 25,9% (7/10).

Редукция дозы при лечении аранозой потребовалась в 7,4% (2/27) случаев в связи с продолжающейся тромбоцитопенией 3 ст.

**Таблица 14 - Токсичность в группе аранозы**

Вид токсичности	Степени токсичности			
	1	2	3	4
<b>Лейкопения</b>	17 (62,9%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	0
<b>Нейтропения</b>	7 (25,9%)	5 (18,6%)	2 (7,5%)	3 (11,1%)
<b>Тромбоцитопения</b>	19 (70,4%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)

<b>Анемия</b>	5 (18,6%)	1 (3,7%)	0	0
<b>Повышение АСТ/АЛТ</b>	8 (29,6%)	1 (3,7%)	0	0
<b>Гипербилирубинемия</b>	2 (7,5%)	0	0	0
<b>Повышение уровня креатинина</b>	2 (7,5%)	0	0	0
<b>Тошнота</b>	3 (11,1%)	0	0	0
<b>Астения</b>	7 (25,9%)	0	0	0

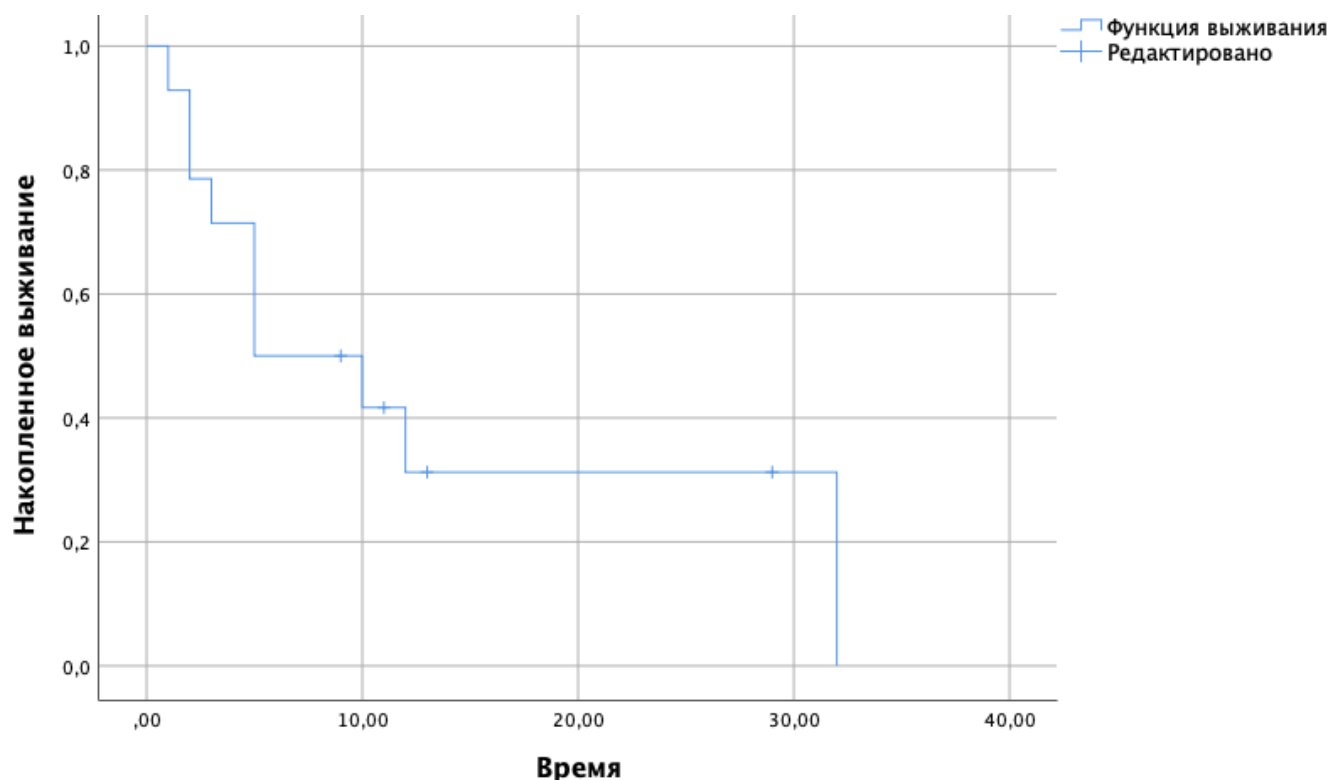
### 3.6.3 Заключение

Монохимиотерапия аранозой показала себя как высокоэффективный режим для лечения новой подгруппы НЭО G3: ЧОО составила 37% (10/27), все ответы были частичными, ЧКЗ 77,7% (21/27). Контроль болезни  $\geq 6$  месяцев достиг 63%. Медиана ВВП составила 12 мес.  $\pm$  9,6 мес. (2,8-30,8 мес.). Медиана ОВ в группе аранозы составила 31 мес.  $\pm$  11,5 мес. (8,4-53,7 мес.). Режим с применением аранозы продемонстрировал удовлетворительную переносимость в виде лейкопении 1-2 ст до 77,8%, нейтропении 1-2 ст до 44,4%, тромбоцитопении 1-2 ст до 85,2%. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Редукция дозы аранозы на 1 уровень потребовалась в 7,4% случаев (2/27).

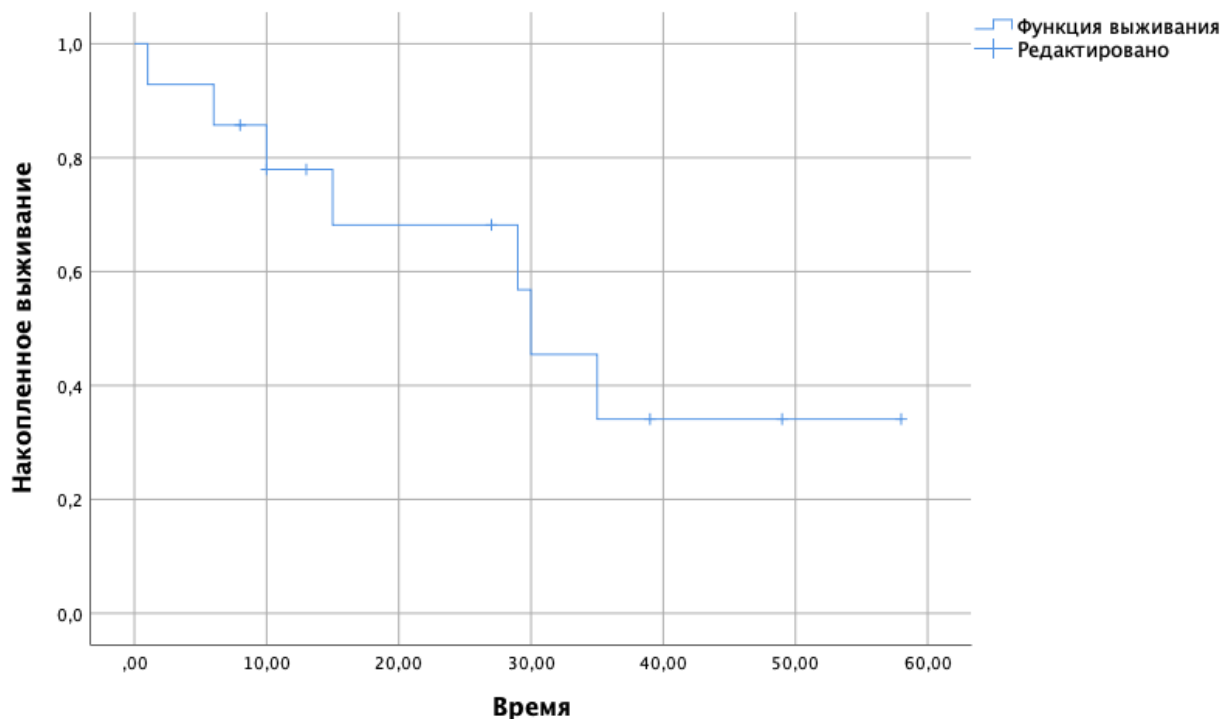
### 3.7 Режим XELOX в лечении больных НЭО G3

#### 3.7.1 Эффективность режима капецитабин + оксалиплатин

Режим XELOX (капецитабин + оксалиплатин) получили 16 пациентов . Полных ответов зарегистрировано не было. Частичный ответ зарегистрирован в 18,8% случаев (3/16), стабилизация болезни в 56,2% (9/16). Таким образом, частота контроля болезни составила 75% (12/16). Эффект сохранялся в течение 6 месяцев и более у 56,3% (9/16). Прогрессирование болезни зарегистрировано в 25% (4/16). Медиана ВБП в группе капецитабин + оксалиплатин составила 5 мес.  $\pm$  3,1 мес. (1,4-11,2 мес) (Рисунок 13). Медиана ОВ в группе капецитабин + оксалиплатин составила 30 мес.  $\pm$  4,2 мес. (6,6-38,2 мес.) (Рисунок 14).



**Рисунок 13** - Выживаемость без прогрессирования в группе Капецитабин + Оксалиплатин



**Рисунок 14** - Общая выживаемость в группе Капецитабин + Оксалиплатин

### 3.7.2 Побочные эффекты в группе капецитабин + оксалиплатин

У части пациентов наблюдалась гематологическая токсичность. Так, лейкопения 1-2 ст. была зарегистрирована в 50% случаев (8/16), 3-4 ст. в 18,7% (3/16). Нейтропения 1-2 ст. была зарегистрирована в 25% (4/16), 3-4 ст. в 12,5% (2). В том числе был зарегистрирован 1 случай фебрильной нейтропении. Тромбоцитопения 1-2 ст. диагностирована у 37,5% (6/16), 3-4 ст. у 6,2% (1/16). Анемия 1-2 ст. регистрировалась в 37,5% (6/16), 3-4 ст. не была зарегистрирована (Таблица 15).

Чаще регистрировалась умеренная негематологическая токсичность. Тошнота и рвота 1-2 ст. встречалась в 75% случаев (12/16). Полинейропатия 1-2 ст. регистрировалась в 68,7% (11/16). Ладонно-подошвенный синдром 1-2 ст. был зарегистрирован у 31,2% (5/16), 3 ст. у 6,2% (1/16). Диарея 1 ст. зарегистрирована

в 43,7% (7/16). Астения 1-2 ст. наблюдалась в 62,5% (10/16). Повышение печеночных ферментов 1-2 ст. (АСТ/АЛТ) наблюдалось у 25% (4/16).

**Таблица 15 - Токсичность в группе XELOX**

Вид токсичности	Степени токсичности			
	1	2	3	4
<b>Лейкопения</b>	4 (25%)	4 (25%)	3 (18,7%)	0
<b>Нейтропения</b>	1 (6,2%)	3 (18,7%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)
<b>Тромбоцитопения</b>	5 (31,2%)	1 (6,2%)	1 (6,2%)	0
<b>Анемия</b>	2 (12,5%)	4 (25%)	0	0
<b>Повышение АСТ/АЛТ</b>	4 (25%)	0	0	0
<b>Полинейропатия</b>	9 (56,2%)	2 (12,5%)	0	0
<b>Ладонно-подошвенный синдром</b>	4 (25%)	1 (6,2%)	0	0
<b>Тошнота</b>	10 (62,5%)	2 (12,5%)	0	0
<b>Астения</b>	8 (50%)	2 (12,5%)	0	0
<b>Диарея</b>	7 (43,7%)	0	0	0

Редукция дозы при лечении режимом XELOX потребовалась в 18,7% случаев (3/16), в 2 случаях в связи с развитием полинейропатии и в связи с сохраняющейся диареей.

### **3.7.3 Заключение**

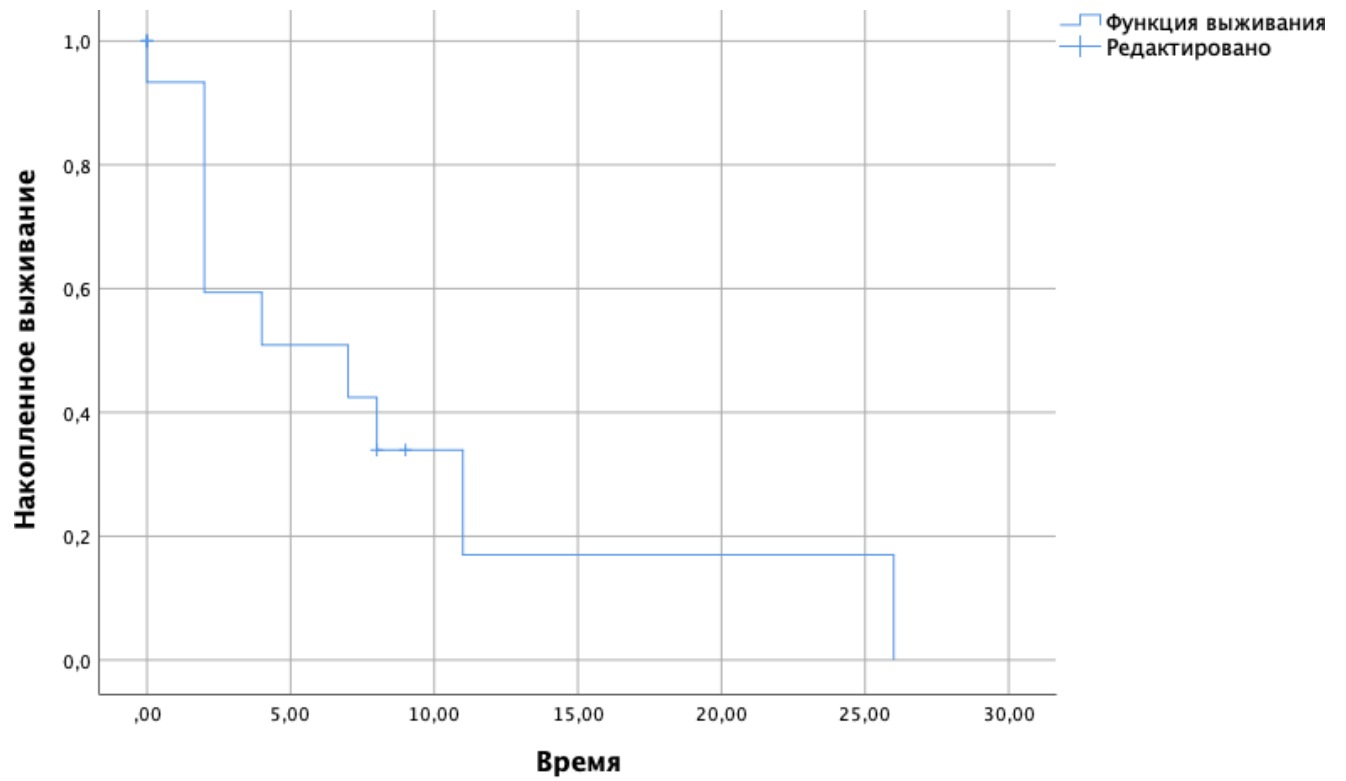
Режим капецитабин + оксалиплатин в лечении новой подгруппы НЭО G3 в 1 линии обеспечил 18,8% (3/16) ЧОО, с ЧКЗ – 75% (12/16), эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 56,3% пациентов. Медиана ВВП в группе капецитабин + оксалиплатин составила 5 мес.  $\pm$  3,1 мес. (1,4-11,2 мес). Медиана ОВ в группе капецитабин + оксалиплатин составила 35 мес.  $\pm$  4,5 мес. (26,2-43,8 мес.). Режим признан удовлетворительно переносимым, однако, с более высокой частотой негематологической токсичности: тошнота и рвота 1-2 ст 75%, полинейропатия 1-2 ст зарегистрирована в 68,7%, диарея 1 ст в 43,7%, астения 1-2 ст в 62,5%. Редукция дозы при лечении режимом XELOX потребовалась в 18,7% случаев (3/16).

## **3.8 Режим ТемСАР в лечении больных НЭО G3**

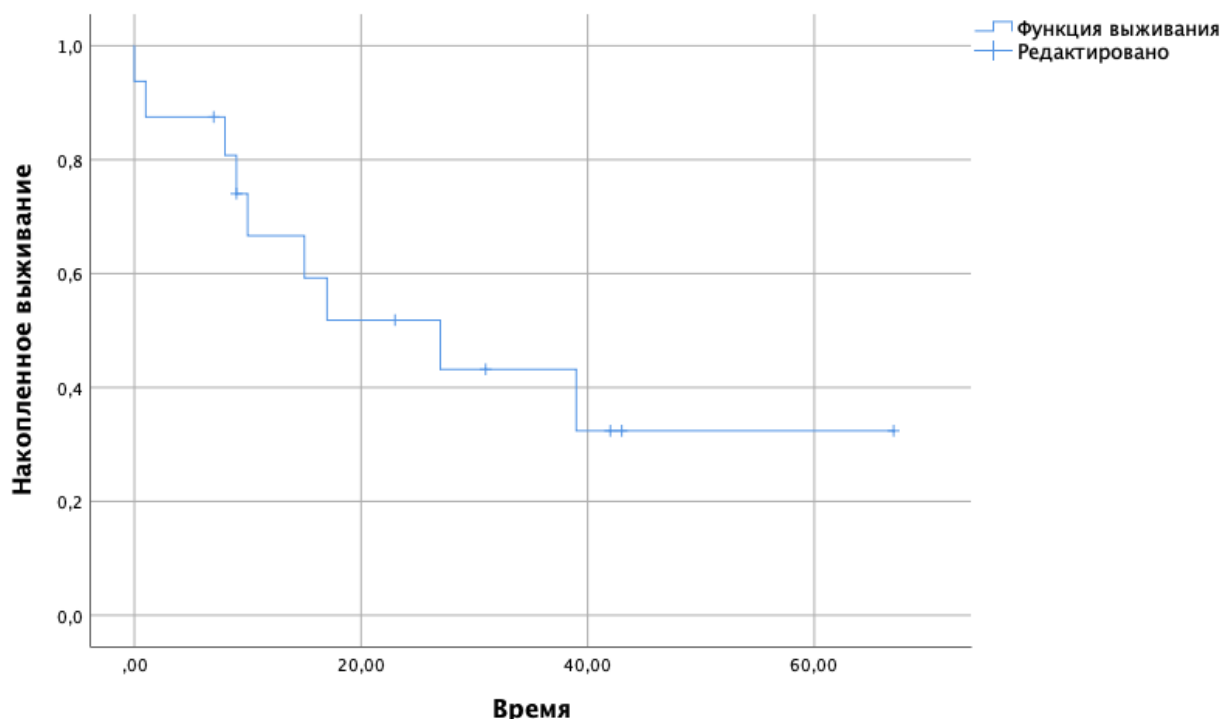
### **3.8.1 Эффективность режима темозоломид + капецитабин**

Режим ТемСАР (темозоломид + капецитабин) получили 16 больных. Частичный ответ был зарегистрирован в 6,3% случаев (1/16), полных ответов зарегистрировано не было. Стабилизация болезни наблюдалась в 50% (8/16), а частота контроля заболевания составила 56,3% (9/16). Эффект сохранялся через 6 месяцев и более у 43,8% пациентов (7/16). Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 31,3% больных (5/16). В 12,5% (2/16) случаев не удалось оценить эффект согласно критериям Recist v1.1 (отсутствие таргетных очагов). Медиана ВВП в группе темозоломид + капецитабин составила 7 мес.  $\pm$  4,3 мес. (2,5-15,3 мес.). Медиана ОВ в группе темозоломид + капецитабин составила 27

мес.  $\pm$  10,2 мес. (7,1 – 46,9 мес.) (Рисунки 15-16).



**Рисунок 15** - Выживаемость без прогрессирования в группе темозоломид + капецитабин



**Рисунок 16** - Общая выживаемость в группе темозоломид + капецитабин

### 3.8.2 Побочные эффекты в группе темозоломид + капецитабин

Гематологическая токсичность была удовлетворительной в группе темозоломид + капецитабин (Таблица 16). Лейкопения 1-2 ст. регистрировалась в 43,7% (7/16), 3 ст. в 18,7% (3/16). Нейтропения 1-2 ст регистрировалась в 31,2% (5/16), 3 ст. в 6,2% (1/16). Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Тромбоцитопения 1-2 ст. регистрировалась в 12,5% (2/16), 3-4 ст. зарегистрировано не было. Анемия 1-2 ст. наблюдалась в 25% (4/16), 3-4 ст. зарегистрировано не было.

Негематологическая токсичность 3-4 ст. не была зарегистрирована. Повышение уровня печеночных ферментов 1 ст. наблюдалось в 31,2% (5/16). Тошнотой и рвота 1-2 ст. в 43,7% (7/16). Ладонно-подошвенный синдром 1-2 ст. регистрировался в 18,7% (3/16). Диарея 1-2 ст. зарегистрирована у 12,5% (2/16). Астения 1-2 ст наблюдалась у 25% (4/16).

Редукция дозы потребовалась у 12,5% больных (2/16). В первом случае в

связи с ладонно-подошвенным синдромом, во втором случае в связи с диареей 2 ст, сохраняющейся на фоне сопутствующей терапии.

**Таблица 16 - Токсичность в группе ТемСАР**

Вид токсичности	Степени токсичности			
	1	2	3	4
<b>Лейкопения</b>	2 (12,5%)	5 (31,2%)	3 (18,7%)	0
<b>Нейтропения</b>	3 (18,7%)	2 (12,5%)	1 (6,2%)	0
<b>Тромбоцитопения</b>	1 (6,2%)	1 (6,2%)	0	0
<b>Анемия</b>	1 (6,2%)	3 (18,7%)	0	0
<b>Повышение АСТ/АЛТ</b>	5 (31,2%)	0	0	0
<b>Ладонно-подошвенный синдром</b>	2 (12,5%)	1 (6,2%)	0	0
<b>Тошнота</b>	5 (31,2%)	2 (12,5%)	0	0
<b>Астения</b>	3 (18,7%)	1 (6,2%)	0	0
<b>Диарея</b>	1 (6,2%)	1 (6,2%)	0	0

### 3.8.3 Заключение

Режим темозоломид + капецитабин показал себя как эффективный в

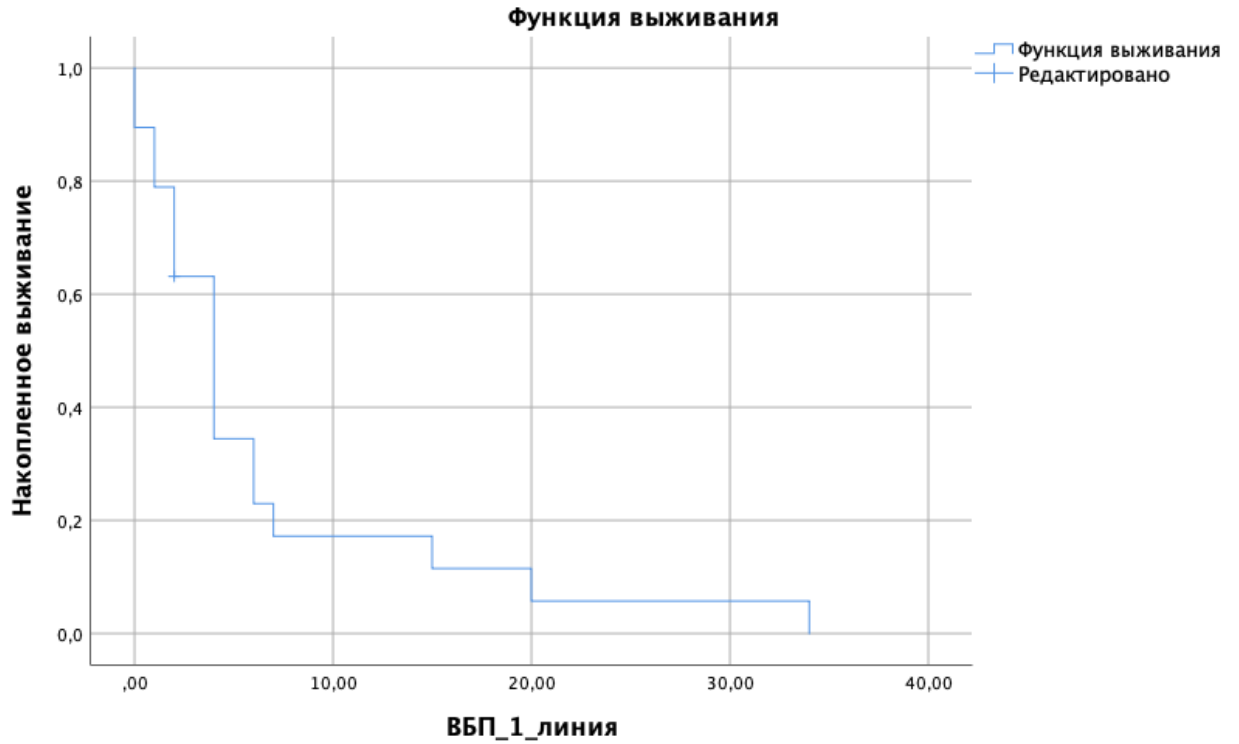
лечения НЭО G3 в 1 линии: ЧОО составила 6,3% (1/16), ЧКЗ – 56,3% (9/16), эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 43,8% пациентов. Медиана ВБП в группе темозоломид + капецитабин составила 7 мес.  $\pm$  4,3 мес. (2,5-15,3 мес.). Медиана ОВ в группе темозоломид + капецитабин составила 102 мес.  $\pm$  77,8 мес. (10 – 256,4 мес.). Режим признан удовлетворительно переносимым: лейкопения 1-2 ст в 43,7%, нейтропения 1-2 ст в 31,2%, тошнота и рвота 1-2 ст в 43,7%, ладонно-подошвенный синдром 1-2 ст в 18,7%, астения 1-2 ст в 25%. Редукция дозы потребовалась у 12,5% больных (2/16).

### **3.9 Режимы EP/EC в лечении больных НЭО G3**

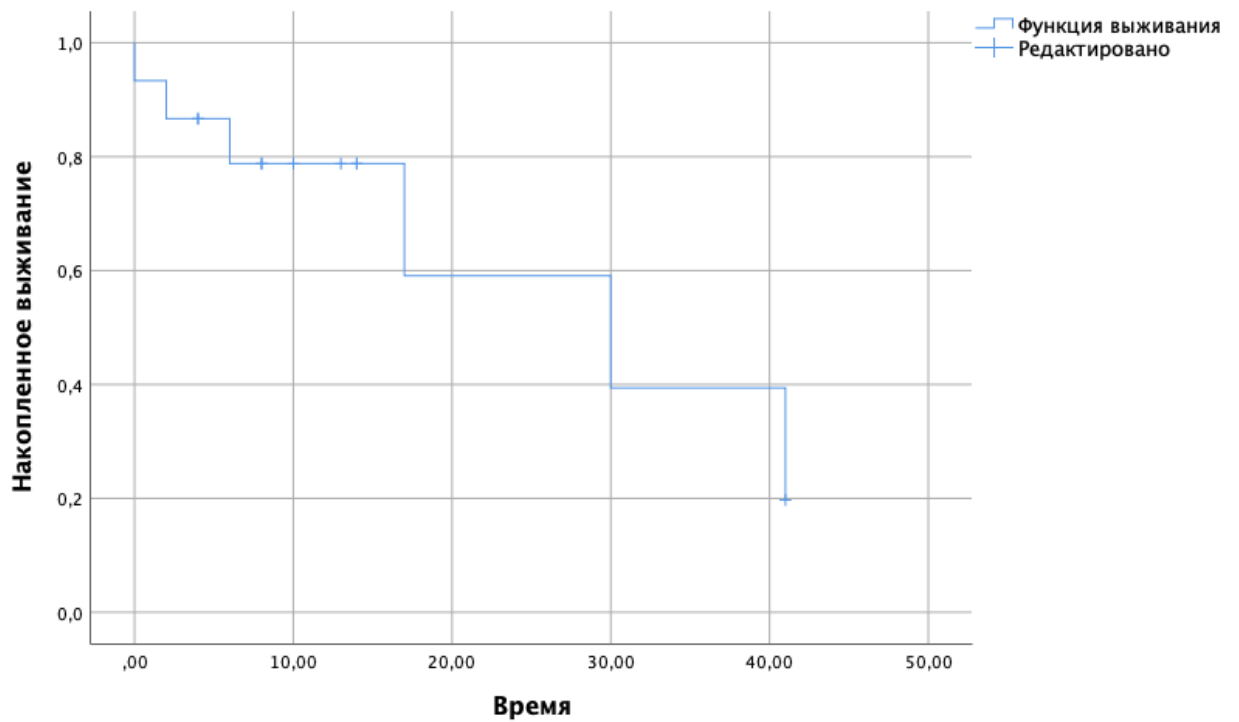
#### **3.9.1 Эффективность режима EP/EC**

Режимы EP/EC (этопозид + цисплатин/карбоплатин) получили 19 больных. Полных ответов зарегистрировано не было. Частичный ответ отмечен у 5,3% (1/19). Стабилизация болезни наблюдалась в 42,1% (8/19). Контроль болезни был достигнут в 47,4% (9/19). Достигнутый эффект сохранялся в течение 6 месяцев и более в 31,6% (6/19).

Прогрессирование болезни зарегистрировано в 36,8% (7/19). В 15,8% случаев эффективность невозможно было оценить согласно критериям Recist v1.1 (отсутствие таргетных очагов). Медиана ВБП составила 4 мес.  $\pm$  0,8 мес. (2,5-5,5 мес.). Общая выживаемость в группе EP/EC составила 30 мес.  $\pm$  13,5 мес. (3,5-46,4 мес.) (Рисунки 17-18).



**Рисунок 17** - Выживаемость без прогрессирования в группе EP/EC



**Рисунок 18** - Общая выживаемость в группе EP/EC

### 3.9.2 Побочные эффекты в группе этопозид + цисплатин/карбоплатин

Гематологическая токсичность в группе этопозид + цисплатин/ карбоплатин была высокой (Таблица 17). Лейкопения 1-2 ст. регистрировалась в 63,2% (12/19), лейкопения 3-4 ст в 26,3% (5/19). Нейтропения 1-2 ст. регистрировалась в 42,2% (8/19), 3-4 ст. в 26,3% (5/19). Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Тромбоцитопения 1-2 ст. регистрировалась 26,3% (5/19), 3 ст. в 15,8% (3/19). Анемия 1-2 ст. регистрировалась в 31,6% (6/19), 3 ст. в 10,5% (2/19).

Негематологическая токсичность была представлена повышением печеночных ферментов 1-2 ст. в 21,1% (4/19). Так же, регистрировалась диарея 1 ст. в 15,8% (3/19), 3 ст. у 5,2% (1/19). Тошнота 1-2 ст. зарегистрирована в 78,9% (15/19), 3 ст. у 10,5% (2/19). Астения 1-2 ст. наблюдалась в 89,5% (17/19).

Редукция дозы потребовалась в 26,3% (5/19) случаев: у 3 пациентов с выраженной астенизацией, в 1 случае в связи с продолжающейся постоянной тошнотой, в 1 случае в связи с гематологической токсичностью.

**Таблица 17 - Токсичность в группе EP/EC**

Вид токсичности	Степени токсичности			
	1	2	3	4
<b>Лейкопения</b>	3 (15,8%)	9 (47,4%)	5 (26,3%)	1 (5,3%)
<b>Нейтропения</b>	2 (10,5%)	6 (31,6%)	4 (21,1%)	1 (5,3%)
<b>Тромбоцитопения</b>	2 (10,5%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)	0
<b>Анемия</b>	4 (21,1%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0
<b>Повышение АСТ/АЛТ</b>	3 (15,8%)	1 (5,3%)	0	0

Продолжение таблицы 17

<b>Тошнота</b>	6 (31,6%)	9 (47,4%)	2 (10,5%)	0
<b>Астения</b>	7 (36,8%)	10 (52,6%)	0	0
<b>Диарея</b>	3 (15,8%)	0	1 (5,3%)	0

### 3.9.3 Заключение

Режим этопозид + цисплатин/карбоплатин характеризовался низкой эффективностью в 1 линии лечения НЭО G3: ЧОО составила 5,3%, ЧКЗ – 47,4%, эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 31,6% пациентов. Медиана ВВП составила 4 мес.  $\pm$  0,8 мес. (2,5-5,5 мес.). Режим также признан плохо переносимым в связи с выраженной токсичностью: лейкопения 1-2 ст в 63,2%, нейтропения 1-2 ст в 42,2%, тромбоцитопения 1-2 ст – 26,3%, анемия 1-2 ст – 31,6%, тошнота и рвота 1 ст – 78,9%, астения 1-2 ст – 89,5%. Редукция дозы потребовалась в 26,3% (5/10) случаев.

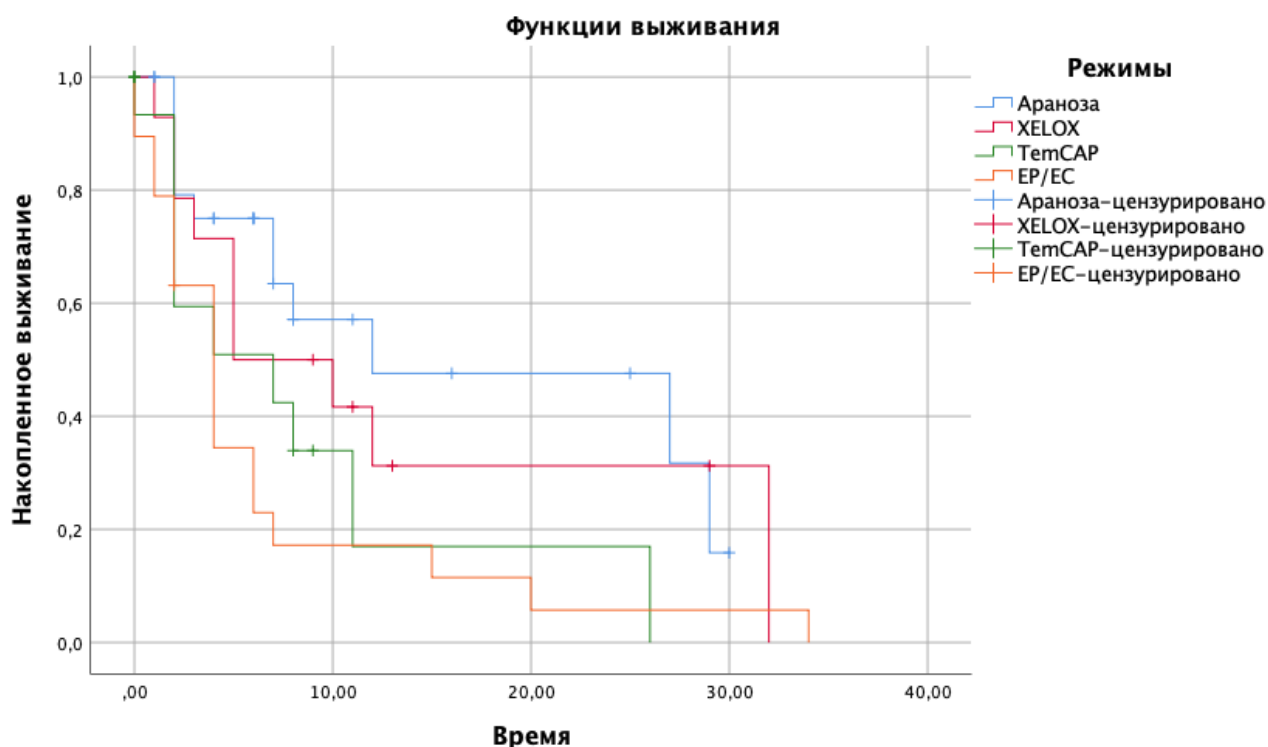
### 3.10 Сравнение режимов 1 линии химиотерапии НЭО G3

При оценке частоты объективных ответов при применении различных режимов ХТ в 1 линии лечения НЭО G3 была достигнута статистически значимая разница по данному показателю ( $p=0.05$ ): наибольшую непосредственную эффективность продемонстрировала араноза (37% ЧОО), умеренную – режим ХЕЛОХ (18,8% ЧОО). Контроль болезни с наибольшей частотой достигался так же в группе аранозы, однако различия были статистически не значимыми ( $p=0,09$ ) (Таблица 18).

**Таблица 18** - Сравнение различных режимов химиотерапии по показателям ЧОО и ЧКЗ

Показатель	Араноза	XELOX	TemCAP	EP/EC	p
ЧОО	37%	18,8%	6,3%	5,3%	0,05
ЧКЗ	77,7%	68,8%	56,3%	47,4%	0,09

При оценке показателя выживаемости без прогрессирования при различных режимах ХТ в 1 линии лечения НЭО G3 была достигнута статистически значимая разница ( $p=0.03$ ): мВБП при лечении аранозой составила 12 мес.  $\pm$  9,6 (2,8-30,8), при режиме XELOX – 5 мес  $\pm$  3,1 (1,4-11,2), при режиме TemCAP – 7 мес.  $\pm$  4,3 (2,5-15,3), а при лечении режимами EP/EC всего 4 мес  $\pm$  0,8 (2,5-5,5) (Рисунок 19).



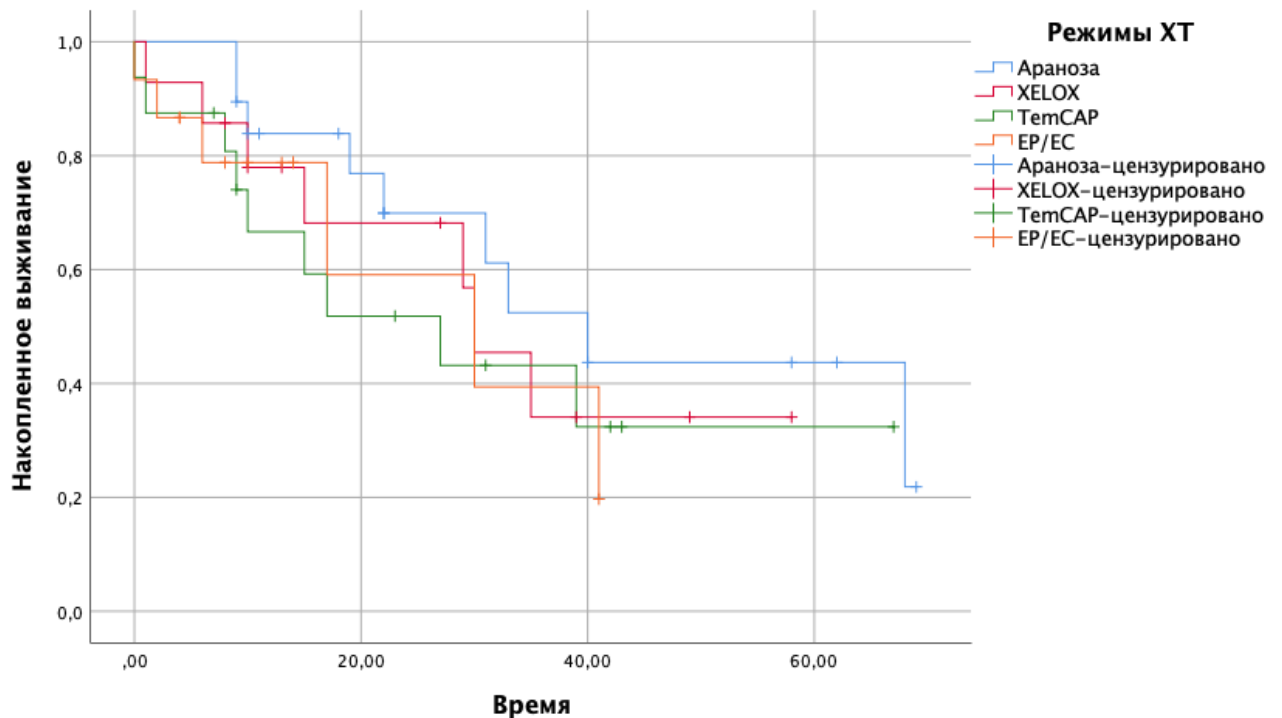
**Рисунок 19** - Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима химиотерапии

При проведении регрессионного анализа, араноза превосходила остальные режимы по показателю выживаемости без прогрессирования (Таблица 19).

**Таблица 19** - Регрессионный анализ эффективности различных режимов химиотерапии по показателю мВБП

<b>Режимы ХТ</b>	<b>ОР (95% ДИ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Араноза</b>	1	
<b>XELOX</b>	1.386 (0.596-3.221)	0.449
<b>ТемСАР</b>	2.171 (0.932-5.054)	0.072
<b>ЕР/ЕС</b>	2.624 (1.244-5.537)	0.011

Статистически значимой разницы по показателю ОВ в зависимости от режима химиотерапии 1 линии выявлено не было ( $p=0,669$ ): мОВ 40 мес.  $\pm$  7,2 мес. (8,4-54,1 мес.) в группе аранозы, 30 мес.  $\pm$  4,2 мес. (6,6-38,2 мес.) в группе XELOX, 27 мес.  $\pm$  10,2 мес. (7,1 – 46,9 мес.) в группе ТемСАР и 30 мес.  $\pm$  13,5 мес. (3,5-46,4 мес.) в группе ЕР/ЕС (Рисунок 20).



**Рисунок 20** - Общая выживаемость в зависимости от режима химиотерапии

### 3.10.1 Оценка влияния клиничко-патоморфологических параметров на эффективность терапии

Нами были проанализированы клиничко-патоморфологические параметры и их влияние на эффективность проводимой химиотерапии, включая объективный ответ и выживаемость без прогрессирования. Результаты представлены в таблицах 20-21.

Согласно полученным данным статистически значимое влияние на показатель частоты объективных ответов оказывают режимы химиотерапии [0,009] (наиболее эффективными отмечены режимы араноза и ТемСАР) и применение режимов химиотерапии с содержанием платиновых агентов [0,02].

**Таблица 20** - Влияние клинико-патоморфологических параметров на частоту объективных ответов

<b>Факторы</b>	<b>n</b>	<b>ЧОО</b>	<b>ОШ, 95% ДИ</b>	<b>p</b>
Пол				
М	33	15,2%	1	0,55
Ж	67	17,7%	0,905 (0,721-1,137)	
Возраст				
<55	51	17,4%	1	1,00
>55	49	5,4%	1,112 (0,450-2,748)	
ECOG				
0-1	82	20,5%	1	0,438
2	18	16,3%	2,754 (0,399-19,013)	
Ki-67				
<55%	92	17,4%	1	0,332
≥55%	8	10,5%	0,773 (0,678-0,881)	
Локализация первичного очага				
ПЖ	41	22%	1	0,359
Легкие	20	10%	0,232 (0,672-1,928)	
Желудок и пищевода	7 12	33,3% 28,6%	0,872 (0,181-7,557)	
НПО	10	8,3%	0,513 (0,483-4,584)	
Другие	10	10,6%	0,412 (0,041-3,713)	
Кишечник			0,333 (0,015-4,345)	
Количество зон метастазирования				
1-2	81	22,6%	1	0,739
>3	19	17,6%	0,835 (0,305-2,286)	

Аналоги соматостатина	83	18,1%	1	1,000
Получали	17	5,9%	0,673 (0,103-4,384)	
Не получали				
Режим ХТ				
Араноза	27	37%	1	<b>0,009</b>
XELOX	16	18,8%	0,414 (0,213-0,802)	
ТемСАР	16	6,3%	0,883 (0,388-1,829)	
ЕР/ЕС	19	5,3%	0,464 (0,440-0,645)	
Рецепторный статус	67	17,9%	1	0,485
Положительный	21	9,5%	0,503 (0,124-2,040)	
Отрицательный				
Режим ХТ				<b>0,023</b>
Платиновые	19	7,1%	1	
Бесплатиновые	59	28,9%	0,645 (0,590-0,967)	

Согласно полученным данным отмечено статистически значимое влияние режимов химиотерапии на показатель выживаемости без прогрессирования [0,056] и статистически значимым отмечено применение режимов химиотерапии с содержанием платиновых агентов [0,03] (Таблица 21).

**Таблица 21** - Влияние клиничко-патоморфологических параметров на выживаемость без прогрессирования

Факторы	n	ОШ, 95% ДИ	p
Пол			
М	33	1	0,331
Ж	67	0,746 (0,413-1,347)	

Возраст			
<55	51	1	0,743
>55	49	0,912 (0,527-1,580)	
COG			
0-1	82	1	0,301
2	18	1,499 (0,695-3,225)	
Ki-67			
<55%	92	1	0,180
≥55%	8	1,742 (0,773-3,921)	
Локализация первичного очага			
ПЖ	41	1	0,751
Легкие	20	0,487 (0,140-1,694)	
Желудок и пищевода	7	1,367 (0,594-3,151)	
НПО	12	0,458 (0,061-3,442)	
Другие	10	0,979 (0,227-4,221)	
Кишечник	10	0,875 (0,280-2,729)	
Количество зон метастазирования			
1-2	81	1	0,957
>3	19	1,019 (0,508-2,044)	
Аналоги соматостатина	83	1 2,217	0,660
Получали	17	0,794 (0,284-2,217)	
Не получали			
Режим ХТ			
Араноза	27	1	<b>0,056</b>

XELOX	16	1,386 (0,596-3,221)	
ТемСАР	16	2,171 (0,932-5,054)	
EP/EC	19	2,624 (1,244-5,537)	
Рецепторный статус	67	1	0,609
Положительный	21	1,182 (0,626-2,227)	
Отрицательный			
Режим ХТ			
Платиновые	19	1	<b>0,034</b>
Бесплатиновые	59	0,512 (0,282-0,929)	

При попарном сравнении режимов химиотерапии режим Араноза превосходил остальные режимы по показателю выживаемости без прогрессирования, результаты представлены в таблице 22.

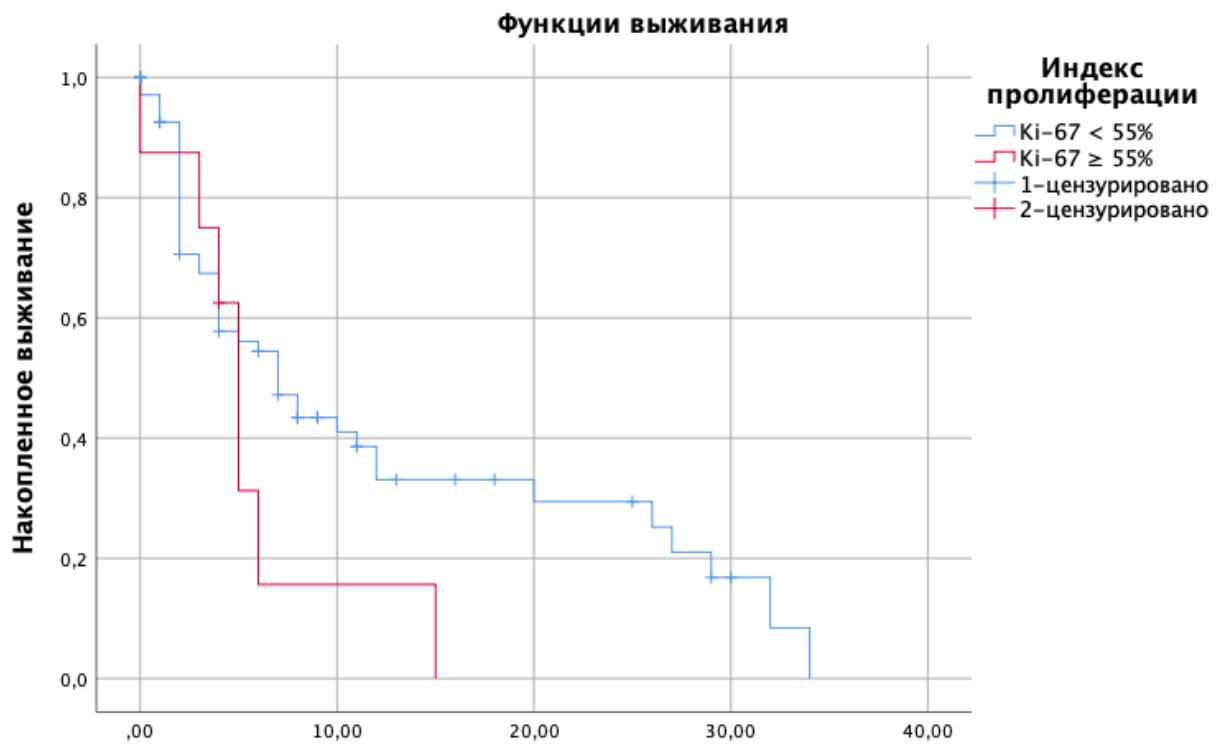
**Таблица 22** - Сравнение режимов химиотерапии 1 линии попарно

Режимы 1 линии ХТ	n	мВБП	ОР	95% ДИ	P
Араноза	27	12 ± 9,6 (2,8-30,8)	1	0,266-	0,009
XELOX	16	5 ± 3,1 (1,4-11,2)	0,47	0,830	
Араноза	27	12 ± 9,6 (2,8-30,8)	1	0,379-	0,169
ТемСАР	16	7 ± 4,3 (2,5-15,3)	0,671	1,185	
Араноза	27	12 ± 9,6 (2,8-30,8)	1	0,524-	0,795
EP/EC	19	4 ± 0,8 (2,5-5,5)	0,927	1,642	
XELOX	16	5 ± 3,1 (1,4-11,2)	1	0,609-	0,795
ТемСАР	16	7 ± 4,3 (2,5-15,3)	1,079	1,910	
XELOX	16	5 ± 3,1 (1,4-11,2)	1	0,844-	0,169
EP/EC	19	4 ± 0,8 (2,5-5,5)	1,491	2,636	

Продолжение таблицы 22

TemCAP	16	$7 \pm 4,3$ (2,5-15,3)	1	1,205-	0,009
EP/EC	19	$4 \pm 0,8$ (2,5-15,3)	2,129	3,760	

Также при анализе показателя индекса пролиферации медиана выживаемости без прогрессирования оказалась значимо выше в группе с  $ki-67 < 55\%$  (Рисунок 21).



**Рисунок 21** - Выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровня индекса пролиферации

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно полученным нами данным позитивный статус рецепторов соматостатина при НЭО G3 зарегистрирован в 67% случаев (PCC-2A-подтипа в 61,2% случаев, PCC-5-подтипа в 40,3%). Согласно данным мировой литературы: экспрессия PCC-2A-подтипа в группе НЭО G3 составляет от 22,7-71%, а PCC-5-подтипа до 13,6%-54% [4, 7, 16, 40, 42, 93-95]. 18 больных НЭО G3, получили монотерапию АС до начала химиотерапевтического лечения. Индекс пролиферации в данной группе был выше 55% в 18,2% случаев. В 81,8% случаев наблюдалась положительная экспрессия PCC и в 50% карциноидный синдром, что позволило назначить аналоги соматостатина 100% пациентов: ЧОО был зарегистрирован в 13,6% случаев, СБ в 59,1%. Медиана ВВП составила 12 мес.  $\pm$  2 мес. (7,9-16 мес.).

Так же, по нашим данным положительная экспрессия PCC при низкодифференцированных крупноклеточных нейроэндокринных карциномах составила в 35,7% случаев, 13 больных получили аналоги соматостатина в комбинации с основным химиотерапевтическим лечением. Медиана ВВП в группе комбинации составила 6 мес.  $\pm$  3,2 мес. (1,4-12,4) по сравнению с 2 мес.  $\pm$  0,9 мес. (0,6-3,8 мес.) ( $P=0,009$ ). Медиана ОВ в группе комбинации не была достигнута по сравнению с 9 мес.  $\pm$  1,6 мес. (5,8-12,3 мес.) в группе химиотерапии ( $P=0,03$ ). Однако невозможно провести сравнение с международными данными поскольку наша работа по изучению АС является первой при высококачественных НЭО G3 и КНЭР.

В нашей работе была показана высокая эффективность оригинального отечественного цитостатика, препарата ряда нитрозомочевины, аранозы: ЧОО составила 37% (10/27), ЧКЗ 77,7% (21/27). Контроль болезни  $\geq$  6 месяцев составил 63%. Медиана ВВП составила 12 мес.  $\pm$  9,6 мес. (2,8-30,8 мес.). Согласно результатам международных данных, эффективность комбинированных режимов со стрептозотоцином при НЭО G3 по показателям ЧОО составляет 45-63%, ЧКЗ до 70%, однако мВВП колеблется в пределах 4,8-6,9 мес [19, 96-97].

Эффективность режима XELOX при НЭО G3 по данным нашего исследования была также достаточно высокой: ЧОО – 18,8% (3/16), ЧКЗ – 68,8% (11/16), эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 56,3% больных. Медиана ВБП в группе капецитабин + оксалиплатин составила 5 мес.  $\pm$  3,1 мес. (1,4-11,2 мес). По данным международных исследований ЧОО составляет до 27,3-38,2%, мВБП до 6,9-7,9 мес, соответственно [19, 98].

Режим ТемСАР продемонстрировал относительно высокую эффективность при лечении НЭО G3: ЧОО составила 6,3% (1/16), ЧКЗ – 56,3% (9/16), эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 43,8% пациентов. Медиана ВБП в группе темозоломид + капецитабин составила 7 мес.  $\pm$  4,3 мес. (2,5-15,3 мес.). По международным данным ЧОО режима ТемСАР составляет до 27,3-35,0%, а мВБП до 9,4-12,0 мес [19, 99].

Наше исследование подтвердило международные данные о низкой эффективности латинасодержащих режимов (EP/EC) в 1 линии терапии НЭО G3. Согласно полученным данным, эффективность режимов EP/EC составляет: ЧОО всего 5,3-25,0%, ЧКЗ – 47,4-70%, эффект сохранялся через  $\geq 6$  месяцев у 31,6% пациентов. Медиана ВБП составила 4 мес.  $\pm$  0,8 мес. (2,5-5,5 мес.). Так, согласно исследованию NORDIC NEC, ЧОО в группе НЭО G3 составила лишь 15-24% по сравнению с 42% в группе НЭК [4, 100]. По данным исследования Apostolidis и соавторов, ЧОО при применении режимов EP/EC составляет до 16,7%, мВБП до 2,94-7,63 мес [19,99]. В рекомендациях NCCN эти схемы рассматриваются для назначения только при НЭО G3 с ki-67>55%, но из-за небольшого числа пациентов этой подгруппы в нашем исследовании такой анализ мы не проводили. Однако при накоплении клинического материала, оценке эффективности режима EP/EC в подгруппе НЭО G3>55% представляется целесообразной.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Режим араноза выделен как наиболее эффективный в подгруппе НЭО G3 по показателю ЧКЗ (77,7%) по сравнению с режимами XELOX, ТемСАР и ЕР/ЕС (68,8%, 56,3% и 47,4%, соответственно) ( $p=0,09$ ). Так же, наиболее высокая медиана ВБП наблюдалась в группе режима аранозы (12 мес.  $\pm$  9,6 мес.) и ТемСАР (7 мес.  $\pm$  4,3 мес.) по сравнению с 5 мес.  $\pm$  3,1 мес. в группе XELOX и всего 4 мес.  $\pm$  0,8 мес. в группе ЕР/ЕС ( $p=0,03$ ). Показатели МОВ в зависимости от режима ХТ в подгруппе НЭО G3 статистически значимо не различались и составили 40 мес.  $\pm$  7,2 мес. в группе аранозы, 30 мес.  $\pm$  4,2 мес. в группе XELOX, 27 мес.  $\pm$  10,2 мес. в группе ТемСАР и 30 мес.  $\pm$  13,5 мес. в группе ЕР/ЕС ( $p=0,669$ );

5. Гематологическая токсичность 3-4 ст. в подгруппах араноза, XELOX, ТемСАР была удовлетворительной (37%, 37,2% и 24,9%, соответственно) однако значимо выше в группе ЕР/ЕС (84,3%). Астенический синдром был наиболее низким в группе аранозы и ТемСАР – 25,9% и 24,9% по сравнению с режимами XELOX и ЕР/ЕС – 62,5% и 89,5%. Частота явлений тошноты была ниже в группе

аранозы (11.1%) по сравнению с группами EP/EC, XELOX и ТемСАР (89.5%, 75%, 43.7%). Частота диареи составила 43.7%, 12.4% и 21,1% в группах XELOX, ТемСАР и EP/EC, соответственно. Так же, в группах XELOX и ТемСАР регистрировался ладонно-подошвенный синдром в 31.2% и 18.7%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Монотерапия аранозой может быть рекомендована пациентам с НЭО G3 любой локализации в качестве первой линии химиотерапии;
2. Альтернативной опцией химиотерапии первой линии является режим ТемСАР;
3. Не рекомендовано использование режимов ЕР/ЕС у пациентов НЭО G3 ввиду низких показателей выживаемости без прогрессирования и частоты контроля болезни, а так же ввиду высокой токсичности данных режимов;
4. Целесообразно определение экспрессии РСС до начала лечения методом ИГХ, либо соматостатин-рецепторного ПЭТ-КТ ( $^{68}\text{Ga}$ -ДОТА-ТОС, -ТАТЕ, -НОС), так как добавление АСС к основному химиотерапевтическому лечению статистически значимо увеличивает показатели ОВ и ВБП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЕС – комбинация этопозиды с карбоплатином

ECOG – шкала оценки общего состояния больного Eastern Cooperative Oncology Group

ENETS – (European Neuroendocrine Tumor Society) — Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей

EP – комбинация этопозиды с цисплатином

ESMO – (European Society for Medical Oncology) – Европейское общество медицинской онкологии

FDA – Food and Drug Administration, «Управление еды и лекарств»

FDG/ФДГ – fluorodeoxyglucose/фтордезоксиглюкоза

FOLFOX – комбинация 5-фторурацила с оксалиплатином

G – grade

«Hot spots» – «горячие точки»

HPF – (high power fields) – поле зрения при большом (×400) увеличении микроскопа

Ki-67 – индекс пролиферативной активности

MiNEN – mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm

mTOR – mammalian target of rapamycin/мишень рапамицина у млекопитающих

n – количество

NCCN – (The National Comprehensive Cancer Network) – Национальная всеобщая онкологическая сеть

NCI CTC AE v5.0 – (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0) — критерии стандартной терминологии нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0

NF1 – нейрофиброматоз 1-го типа

NR – not reached

pH – водородный показатель

Recist v.1.1 – (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v.1.0) — критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

S-1 – противоопухолевый препарат, представляющий собой комбинацию 3 действующих веществ: tegafur, gimeracil и oteracil

SEER – (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) - программы по Надзору, Эпидемиологии и Окончательным Результатам

HPF – (high-power field) — поле зрения

SSTR – somatostatin receptor

ТемСАР – комбинация темозоломида с капецитабином

XELOX – комбинация капецитабина с оксалиплатином

АК – атипичный карциноид

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АС – аналоги соматостатина

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВГН – верхняя граница нормы

ВДП – время до прогрессирования

ВДП – время до прогрессирования

ВДПЛ – время до прекращения лечения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак

м – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

МНЭР – мелкоклеточный нейроэндокринный рак

МРЛ – мелкоклеточный рак легкого

МЭН-1/MEN-1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

МЭН-2/MEN-2 – синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа

МЭН-4/MEN-4 – синдром множественной эндокринной неоплазии 4-го типа

НПО – невыявленный первичный очаг

НЭК – нейроэндокринная карцинома

НЭН – нейроэндокринная неоплазия

НЭО – нейроэндокринная опухоль

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография,  
совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией

ПБ – прогрессирование болезни

ПЖ – поджелудочная железа

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография компьютерная томография

РПЗ – репрезентативное поле зрения при большом увеличении (x 40)

РСС – рецепторы соматостатина

РФ – Российская Федерация

СБ – стабилизация болезни

Синдром VHL – синдром фон Гиппеля-Линдау

СТЗ – стрептозотоцин

ТК – типичный карциноид

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧКЗ – частота контроля заболевания

ЧОО – частота объективных ответов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Возможности применения сунитиниба при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / А.А. Маркович, А.А. Кузнецова, В.А. Горбунова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 115–119. – doi:10.21518/2079-701X-2019-10-115-119.
2. Горбунова, В.А. Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
3. Горбунова, В.А. Применение аранозы при нейроэндокринных опухолях / В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел, А.Е. Кузьминов // Современная онкология. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 58–62.
4. Делекторская, В.В. Морфологическая классификация нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / В.В. Делекторская // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 56–66. – doi:10.17650/2313-805X-2016-3-3-56-66.
5. Делекторская, В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики / В.В. Делекторская // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 46–58. – doi:10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58.
6. Емельянова, Г.С. Ланреотид в лечении больных с диссеминированными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями: опыт применения при неудовлетворительной переносимости октреотида / Г.С. Емельянова, А.Е. Кузьминов, Н.Ф. Орел // Современная онкология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 80–83.
7. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 202–205.

8. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения : Общие принципы диагностики и лечения : практическое руководство / Под редакцией профессора В.А. Горбуновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 599 с.
9. Новый противоопухолевый препарат Араноза / В.И. Муханов, Г.Н. Платонова, Н.М. Перетолчина [и др.] // Химиотерапия опухолей в СССР. – 1980. – Вып. 32. – С. 133–139.
10. НЭО G3 — новая подгруппа, новые подходы / Е.В. Евдокимова, Е.В. Артамонова, В.В. Делекторская, Г.Ю. Чемерис // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3s1. – С. 16–18. – doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-16-18.
11. Орел, Н.Ф. Новые производные нитрозомочевины / Н.Ф. Орел // Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. В.А. Горбуновой. – М.: Медицина, 1998. – С. 25–37.
12. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3s2-1. – С. 519–532. – doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-30.
13. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий лёгких и тимуса / Ф.В. Моисеенко, Е.В. Артамонова, В.В. Делекторская [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12, № 3s2. – С. 81–93.
14. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии / Е.В. Евдокимова, Е.В. Артамонова, В.В. Делекторская [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 37. – С. 20–24. – doi:10.33667/2078-5631-2021-37-20-24.
15. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей / Н.В. Любимова, Ю.С. Тимофеев, Т.К. Чурикова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 8. – С. 685–690. – doi:10.18786/2072-0505-2019-47-054.

16. Эффективность и безопасность режимов на основе аранозы при нейроэндокринных неоплазиях. Прогностическая роль экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в опухолевой ткани / С.А. Полозкова, В.А. Горбунова, В.В. Делекторская [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 293–299.
17. 5-year relative survival rate // NCCI. – URL: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/outcomes/relative-survival-rate/5-year-relative-survival>. – Текст : электронный.
18. A consensus-developed morphological re-evaluation of 196 high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its clinical correlations / H. Elvebakken, A. Perren, J.-Y. Scoazec [et al.] // Neuroendocrinology. – 2021. – Vol. 111, № 9. – P. 883–894. – doi:10.1159/000511905.
19. A Nationwide Population-Based Study on the Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in The Netherlands / C.G. Genc, H.J. Klümpen, M.G.H. van Oijen [et al.] // World J. Surg. – 2017. – Vol. 42, № 2. – P. 490–497. – doi:10.1007/s00268-017-4278-y.
20. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas / L.H. Tang, O. Basturk, J.J. Sue, D.S. Klimstra // Am. J. Surg. Pathol. – 2016. – Vol. 40, № 9. – P. 1192–1202. – doi:10.1097/pas.0000000000000662.
21. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211) / P.L. Kunz, P.J. Catalano, H. Nimeiri [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 15\_suppl. – P. 4004. – doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4004.
22. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? / F.-L. Velayoudom-Cephise, P. Duvillard, L. Foucan [et al.] // Endocrine Related Cancer. – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 649–657. – doi:10.1530/erc-13-0027.

23. Arnold, R. Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options / R. Arnold // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 491–505. – doi:10.1016/j.bpg.2005.03.006.
24. Beasley, M. Pulmonary atypical carcinoid: Predictors of survival in 106 cases / M. Beasley // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31, № 10. – P. 1255–1265. – doi:10.1053/hupa.2000.19294.
25. Bellizzi, A.M. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? / A.M. Bellizzi // *Hum. Pathol.* – 2020. – Vol. 96. – P. 8–33. – doi:10.1016/j.humpath.2019.12.002.
26. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER Trial) – a phase II non-randomised trial / M. Ducreux, L. Dahan, D. Smith [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50. – P. 3098–3106.
27. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / M. Heetfeld, C.N. Chougnet, I.H. Olsen [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 657–664. – doi:10.1530/erc-15-0119.
28. Chemotherapy for Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours with a Ki-67 Index  $\geq 10\%$ : Is There a More Effective Antitumour Regimen? A Retrospective Multicentre Study of the French Group of Endocrine Tumours (GTE) / G. Roquin, E. Baudin, C. Lombard-Bohas [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 106, № 1. – P. 38–46. – doi:10.1159/000457955.
29. Chemotherapy in NEN: still has a role? / P. Espinosa-Olarte, A. La Salvia, M.C. Riesco-Martinez [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 595–614. – doi:10.1007/s11154-021-09638-0.
30. Classification and prognostic stratification of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms / N. Oka, A. Kasajima, B. Konukiewicz [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 110, № 5. – P. 393–403. – doi:10.1159/000502776.

31. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms / A. Pellat, C. Dreyer, C. Couffignal [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2018. – Vol. 107. – P. 237–245.

32. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy / S. Welin, H. Sorbye, S. Sebjornsen [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, № 20. – P. 4617–4622. – doi: 10.1002/cncr.26124.

33. Combination of weekly streptozocin and oral S-1 treatment for patients of unresectable or metastatic pancreatic neuroendocrine neoplasms / H. Ono, A. Kudo, K. Akahoshi [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2019. – doi:10.1007/s00432-019-03109-5.

34. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases / A. Dasari, K. Mehta, L. A. Byers [et al.] // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 4. – P. 807–815.

35. Correlation of somatostatin receptor PET/CT imaging features and immunohistochemistry in neuroendocrine tumors of the lung: a retrospective observational study / V. Rufini, M. Lorusso, F. Inzani [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2022. – Vol. 49, № 12. – P. 4182–4193. – doi:10.1007/s00259-022-05848-z.

36. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas / A. Freitas-Martinez, N. Santana, S. Arias-Santiago, A. Viera // *Actas Dermo-Sifiliográficas*. – 2020. – doi: 10.1016/j.ad.2019.05.00.

37. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial / P. Ferolla, M.P. Brizzi, T. Meyer [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1652–1664. – doi: 10.1016/s1470-2045(17)30681-2.

38. Efficacy and Toxicity of 5-Fluorouracil–Oxaliplatin in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms / E. Merola, A. Dal Buono, T.

Denecke [et al.] // *Pancreas*. – 2020. – Vol. 49, № 7. – P. 912–917. – doi:10.1097/mpa.0000000000001593.

39. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas / R. Garcia-Carbonero, H. Sorbye, E. Baudin [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 103, № 2. – P. 186–194. – doi:10.1159/000443172.

40. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site / M. Pavel, D. O’Toole, F. Costa [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 103, № 2. – P. 172–185. – doi:10.1159/000443167.

41. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors (NETs) and Socio-Clinical Profile of Patients According to Data from the National Cancer Registry and the Federal Patient Registry of the MOLNEO Medical Society for Treatment of Neuroendocrine Tumors / V.A. Gorbunova, M.Y. Prostov, L.E. Komarova [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 000168.

42. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors / J.C. Yao, M.H. Shah, T. Ito [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 6. – P. 514–523. – doi:10.1056/nejmoa1009290.

43. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study / J.C. Yao, N. Fazio, S. Singh [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 968–977. – doi:10.1016/s0140-6736(15)00817-x.

44. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3 / F. Panzuto, M. Rinzivillo, F. Spada [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46. – P. 302–305.

45. Expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in neuroendocrine tumors using real-time RT-PCR method and immunohistochemistry / G. Mizutani, Y. Nakanishi, N. Watanabe [et al.] // *Acta Histochemica et Cytochemica*. – 2012. – Vol. 45, № 3. – P. 167–176. – doi:10.1267/ahc.12006.

46. Expression of somatostatin receptors 1–5 and dopamine receptor 2 in lung carcinoids: implications for a therapeutic role / G. Kanakis, L. Grimelius, A. Spathis [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 101, № 3. – P. 211–222. – doi: 10.1159/000381061.

47. First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma / A. Bongiovanni, N. Riva, M. Ricci [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2015. – P. 3613. – doi: 10.2147/ott.s91971.

48. Gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors: a single entity or a heterogeneous group? A retrospective analysis / A. Laffi, F. Spada, V. Bagnardi [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 317–325. – doi:10.1007/s40618-021-01642-0.

49. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms: histology and molecular analysis, two sides of the same coin / A. Busico, P. Maisonneuve, N. Prinzi [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2020. – Vol. 110, № 7–8. – P. 616–629. – doi: 10.1159/000503722.

50. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Pavel, K. Öberg, M. Falconi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 7. – P. 844–860. – doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304.

51. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours / I.M. Modlin, K. Oberg, D.C. Chung [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 61–72. – doi: 10.1016/s1470-2045(07)70410-2.

52. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement / R. Coriat, T. Walter, B. Terris [et al.] // *The Oncologist*. – 2016. – Vol. 21, № 10. – P. 1191–1199.

53. Grade 3 neuroendocrine tumor (G3NET): an unusual tumor with a histochemical surprise / S. Singhal, G. Patel, R.B. Singh, R. Potdar // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. e19103. – doi: 10.7759/cureus.19103.

54. Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior / E. Morin, S. Cheng, O. Mete [et al.] // *Cancer Med.* – 2013. – Vol. 2, № 5. – P. 701–711. – doi:10.1002/cam4.96.
55. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study / B.E. White, B. Rous, K. Chandrakumaran [et al.] // *Lancet Reg Health Eur.* – 2022. – Vol. 23. – P. 100510. – doi:10.1016/j.lanepe.2022.100510.
56. Kouroumalis, E. Is there a place for somatostatin analogues for the systemic treatment of hepatocellular carcinoma in the immunotherapy era? / E. Kouroumalis, I. Tsomidis, A. Voumvouraki // *Livers.* – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 315–335. – doi: 10.3390/livers2040024.
57. Lamberti, G. Targeted Genomic Profiling and Chemotherapy Outcomes in Grade 3 Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors (G3 GEP-NET) / G. Lamberti, N. Prinzi // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13, № 9. – P. 1595. – doi:10.3390/diagnostics13091595.
58. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors / M.E. Caplin, M. Pavel, J.B. Ćwikła [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 3. – P. 224–233. – doi:10.1056/nejmoa1316158.
59. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung presenting as pseudoachalasia: a case report / A. Anaizi, A. Rizvi-Toner, J. Valestin [et al.] // *Journal of Medical Case Reports.* – 2015. – Vol. 9. – P. 56. – doi: 10.1186/s13256-015-0514-y.
60. Lewis, M.A. Hereditary Syndromes in Neuroendocrine Tumors / M.A. Lewis // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 6. – doi:10.1007/s11864-020-00749-5.
61. Li, Z.S. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system / Z.S. Li, Q. Li // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 40, № 5. – P. 351–354.
62. Long-term survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A population-based study / N. Poleé, B.C.M. Hermans, J.M. van der Zwan [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2022. – Vol. 172. – P. 252–263. – doi:10.1016/j.ejca.2022.06.003.

63. Moertel, C.G. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma / C.G. Moertel, J.A. Hanley, L.A. Johnson // *New England Journal of Medicine*. – 1980. – Vol. 303. – P. 1189–1194. – doi: 10.1056/NEJM198011203032101.

64. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3) / L. Apostolidis, A. Dal Buono, E. Merola [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 1936. – doi:10.3390/cancers13081936.

65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2.2022 / E. Bergsland, W. S. Goldner, A. B. Benson [et al.] // NCCN. – 2022.

66. Neuroendocrine tumors: an analysis of prevalence, incidence, and survival in a hospital-based study in Ecuador / K.M. Escobar, J.L. Vicente-Villardón, R.E. Villacís Gonzalez [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, № 8. – P. 1569. – doi: 10.3390/healthcare10081569.

67. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours / E. Baudin, A. Gigliotti, M. Ducreux [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 78, № 8. – P. 1102–1107. – doi:10.1038/bjc.1998.635.

68. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas / B. Oronsky, P.C. Ma, D. Morgensztern [et al.] // *Neoplasia*. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 991–1002. – doi:10.1016/j.neo.2017.09.002.

69. O’Toole, D. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update / D. O’Toole, R. Kianmanesh, M. Caplin // *Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 103, № 2. – P. 117–118. – doi:10.1159/000443169.

70. Öberg, K. Endocrine tumours of the pancreas / K. Öberg, B. Eriksson // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 753–781. – doi:10.1016/j.bpg.2005.06.002.

71. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States / J.C. Yao, M.

Hassan, A. Phan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 18. – P. 3063–3072. – doi:10.1200/jco.2007.15.4377.

72. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms / G. Rindi, O. Mete, S. Uccella [et al.] // *Endocrine Pathology.* – 2022. – Vol. 33. – P. 115–154. – doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.

73. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group / A. Rinke, H.-H. Müller, C. Schade-Brittinger [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 28. – P. 4656–4663. – doi:10.1200/jco.2009.22.8510.

74. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort / T. Walter, D. Tougeron, E. Baudin [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2017. – Vol. 79. – P. 158–165.

75. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study / H. Sorbye, S. Welin, S.W. Langer [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 152–160. – doi:10.1093/annonc/mds276.

76. Predictors of Recurrence and Survival in Patients with Surgically Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors / R.E. Rosenblum, C.K. Harris, K.J. Baeg [et al.] // *Pancreas.* – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 249–254. – doi: 10.1097/mpa.0000000000001477.

77. RECIST 1.1—Update and clarification: from the RECIST committee / L.H. Schwartz, S. Litière, E. de Vries [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 132–137. – doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.

78. Rekhtman, N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges / N. Rekhtman // *Mod. Pathol.* – 2022. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 36–50. – doi:10.1038/s41379-021-00943-2.

79. Rinke, A. Neuroendocrine cancer, therapeutic strategies in G3 cancers / A. Rinke, T.M. Gress // *Digestion*. – 2017. – Vol. 95, № 2. – P. 109–114. – doi: 10.1159/000454761.

80. Somatostatin receptor 2 and 5 expressions in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Turkey / O. Yerci, I. Sehitoglu, N. Ugras [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 4377–4381. – doi: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4377.

81. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours / L.-M. Dilz, T. Denecke, I.G. Steffen [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 51, № 10. – P. 1253–1262. – doi:10.1016/j.ejca.2015.04.005.

82. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma / C.G. Moertel, M. Lefkopoulo, S. Lipsitz [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 326. – P. 519–523. – doi: 10.1056/NEJM199202203260804.

83. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / E. Raymond, L. Dahan, J.-L. Raoul [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 6. – P. 501–513. – doi:10.1056/nejmoa1003825.

84. Sunitinib shrinks NET G3 neuroendocrine pancreatic neoplasms / Y. Mizuno, A. Kudo, T. Akashi [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 144, № 6. – P. 1155–1163.

85. Temozolomide in Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multicenter Retrospective Review / D.L. Chan, E.K. Bergsland, J.A. Chan [et al.] // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, № 11. – P. 950–955. – doi:10.1002/onco.13923.

86. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I.D. Nagtegaal, R.D. Odze, D. Klimstra [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 182–188. – doi:10.1111/his.13975.

87. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Morphological differentiation and proliferation identify

different prognostic categories / M. Milione, P. Maisonneuve, F. Spada [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104, № 1. – P. 85–933.

88. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms / O. Basturk, Z. Yang, L.H. Tang [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2015. – Vol. 39. – P. 683–690.

89. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5 / O. Popa, S.M. Taban, S. Pantea [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1179. – doi: 10.3892/etm.2021.10613.

90. The role of chemotherapy and/or octreotide in patients with metastatic gastroenteropancreatic and hepatobiliary neuroendocrine carcinoma / S.Y. Lee, Y.J. Choi, W.J. Chang [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 457–462. – doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.075.

91. Treatment outcomes of advanced digestive well-differentiated grade 3 NETs / L. de Mestier, A. Lamarca, J. Hernando [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2021. – Vol. 28, № 8. – P. 549–561. – doi:10.1530/ERC-21-0109.

92. Treatment Outcomes of Well-Differentiated High-Grade Neuroendocrine Tumors / A.J. Liu, B.E. Ueberroth, P.W. McGarrah [et al.] // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, № 5. – P. 383–388. – doi:10.1002/onco.13686.

93. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology / N. Raj, E. Valentino, M. Capanu [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 296–301. – doi:10.1097/mpa.0000000000000735.

94. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 10. – P. 1335. – doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.

95. Trends of incidence and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a study based on SEER and our multicenter research / P. Hu, J. Bai, M. Liu [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2020. – Vol. 23. – P. 591–599. – doi: 10.1007/s10120-020-01046-8.

96. Update on epidemiology, diagnosis, and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / D. Takayanagi, H. Cho, E. Machida [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1119. – doi: 10.3390/cancers14051119.
97. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: Myth or reality? The PRONET study group / J.-Y. Scoazec, A. Couvelard, G. Monges [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, № 15\_suppl. – P. 4129–4139.
98. WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. – Lyon: IARC, 2022.
99. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. / L.R. Or, G. Kloppel, J. Rosai [et al.]. – Lyons, France: IARC Press, 2017.
100. WHO classification of tumours. Digestive system tumours. 5th edn. / N.I. Or, D. Klimstra, V. Paradis [et al.]. – France: IARC Press, 2019.
101. Zappi, A. Chemotherapy in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors (NET) G1, G2, and G3: A Narrative Review / A. Zappi, I. Persona // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12. – P. 717. – doi:10.3390/jcm12020717.