



Современные алгоритмы ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и лёгких

Ю.В. Михеева¹, П.О. Румянцев², К.К. Пузаков¹, К.Ю. Слащук³, Д.Д. Омельчук⁴, А.В. Потапенко², С.П. Медведев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия;

² Клиника высоких технологий «Белоостров» ММЦ-ВТ, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;

⁴ ООО «Доктор 03», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и лёгких представляют собой редкую, но клинически значимую группу новообразований, характеризующихся гетерогенным течением и разнообразием клинических проявлений. В статье систематизированы современные алгоритмы ведения пациентов с учётом последних рекомендаций и научных достижений. Значительное внимание уделено эпидемиологическим тенденциям: рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями за последние десятилетия (в 6,4 раза в США с 1973 по 2012 гг.), преобладание гастроэнтеропанкреатических (62–70%) и бронхолёгочных (25%) локализаций. Особый акцент сделан на ключевых клинических аспектах, включая гормонально-активные формы (карциноидный синдром, гастриномы, инсулиномы) и их осложнения (карциноидная болезнь сердца, кризы). В настоящей статье рассмотрены современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу таких пациентов с учётом последних рекомендаций и научных данных. Особое внимание уделено молекулярно-генетическим исследованиям, позволяющим улучшить стратификацию рисков и персонализацию терапии. В разделе лечения детально проанализированы хирургические методы (резекция, трансплантация печени), лекарственная терапия (аналоги соматостатина, телотристан, таргетные препараты — сунитиниб, эверолимус), химиотерапия и пептидная рецепторная радионуклидная терапия. Приведены результаты ключевых исследований. Отдельно освещены сложности ранней диагностики, необходимость мультидисциплинарного подхода и персонализации лечения. Подчёркнуты перспективы применения новых биомаркеров и методов визуализации, а также важность диспансерного наблюдения (интервалы обследования, стратегия «watch and wait» для малых опухолей). Обсуждаются сложности ранней диагностики, необходимость комплексной оценки опухолевого процесса и перспективы дальнейших исследований для оптимизации стратегий лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; эпидемиология; диагностика; лечение; тераностика; послеоперационное наблюдение.

Как цитировать:

Михеева Ю.В., Румянцев П.О., Пузаков К.К., Слащук К.Ю., Омельчук Д.Д., Потапенко А.В., Медведев С.П. Современные алгоритмы ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и лёгких // Российский онкологический журнал. 2025. Т. 30, № 1. С. 41–60. DOI: 10.17816/onco642734 EDN: JONKLF

Current Management Strategies for Patients With Gastrointestinal and Pulmonary Neuroendocrine Tumors

Yuliya V. Mikheeva¹, Pavel O. Rumyantsev², Konstantin K. Puzakov¹, Konstantin Yu. Slashuk³, Daniil D. Omelchuk⁴, Anastasiya V. Potapenko², Sergey P. Medvedev¹

¹ National Medical Research Centre "Treatment and Rehabilitation Centre", Moscow, Russia;

² BELOOSTROV Clinic of High Technologies, Saint Petersburg, Russia;

³ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

⁴ Doctor 03, Moscow, Russia

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) of the gastrointestinal tract and lungs are rare yet clinically significant neoplasms characterized by heterogeneous progression and diverse manifestations. This article systematizes current management strategies based on the latest recommendations and scientific advances. Epidemiological trends are a key focus, including an increase in NET incidence rates over the past few decades (6.4 times in the USA from 1973 to 2012) and the predominance of gastroenteropancreatic NETs (62–70%) and bronchopulmonary NETs (25%). The following key clinical aspects are highlighted, including hormonally active conditions (carcinoid syndrome, gastrinomas, insulinomas) and their complications (carcinoid heart disease and crises). Current approaches to diagnose, treatment, and monitoring of NETs are discussed using recent guidelines and scientific data. Molecular genetic testing is emphasized because of its ability to improve risk stratification and personalize treatment. The following treatment options are discussed: surgery (resection, liver transplantation); pharmacotherapy (somatostatin analogues, telotristat, and targeted therapies such as sunitinib and everolimus); chemotherapy; peptide receptor radionuclide therapy. The key study outcomes are presented. The article also addresses challenges in early diagnosis and the need for a multidisciplinary approach and personalized treatment. Promising areas of using novel biomarkers and imaging techniques are mentioned, and the importance of follow-up is emphasized, including follow-up intervals and watch and wait strategies for small tumors. The article discusses the challenges of early diagnosis and the importance of thorough tumor evaluations and explores prospects for further research to optimize treatment strategies.

Keywords: neuroendocrine tumors; epidemiology; diagnosis; treatment; theragnostics; follow-up.

To cite this article:

Mikheeva YuV, Rumyantsev PO, Puzakov KK, Slashuk KYu, Omelchuk DD, Potapenko AV, Medvedev SP. Current Management Strategies for Patients With Gastrointestinal and Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *Russian Journal of Oncology*. 2025;30(1):41–60. DOI: 10.17816/onco642734 EDN: JONKLF

ОБОСНОВАНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, различающихся по степени дифференцировки, молекулярно-генетическому ландшафту, клиническому течению — от более индолентного заболевания при высокодифференцированных НЭО до высокоагрессивного при нейроэндокринных карциномах (НЭК) [1]. Источники развития НЭО — клетки диффузной нейроэндокринной системы, в соответствии с этим данные новообразования могут возникать в любом органе, однако наиболее часто встречаются НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и бронхолегочной систем [2]. Отличительная особенность НЭО — потенциальная способность к гиперпродукции биологически активных аминов и пептидных гормонов, что приводит к развитию специфической клинической картины в виде карциноидного синдрома, гормональных синдромов, обусловленных инсулиномой, гастриномой, глюкагономой и другими гормонально-активными НЭО [1, 3]. Несмотря на вялотекущее течение НЭО часто вызывают значительные осложнения, поскольку клинические симптомы могут имитировать другие заболевания, что приводит к поздней диагностике, несвоевременному и неправильному лечению [4].

Растущее количество диагностических исследований, в том числе молекулярно-генетических, а также опций лечения требует мультидисциплинарного подхода при ведении пациентов с НЭО. Поскольку прогноз данной когорты пациентов сильно различается в зависимости от локализации первичного образования, степени дифференцировки, стадии и молекулярно-генетических особенностей опухолей, лечение больных НЭО должно проводиться в специализированных центрах. В настоящем обзоре проанализированы существующие алгоритмы ведения пациентов с наиболее распространёнными НЭО ЖКТ и лёгких.

Цель обзора — актуализация современных методов диагностики и лечения НЭО ЖКТ и лёгких.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Материалы и методы

Материалом для работы послужили обзорные и исследовательские публикации, размещённые в электронных научных библиотеках PubMed и NCBI. Глубина поиска — 1992–2024 гг. Поиск информации производили по следующим ключевым запросам: «neuroendocrine tumors» (161 тыс. источников), «neuroendocrine cancer» (45 тыс. источников), «treatment of neuroendocrine tumors» (100 тыс. источников), «diagnosis of neuroendocrine tumors» (100 тыс. источников), «drug care of neuroendocrine tumors» (2 тыс. источников), «local care of neuroendocrine tumors» (1,6 тыс. источников). Нами был проведён анализ обзорных статей, посвящённых диагностике и лечению

высокодифференцированных НЭО G1, G2, G3 и НЭК, также в данную работу включили результаты клинических исследований II и III фазы, метаанализов и систематических обзоров, имеющих влияние на рутинную клиническую практику. Суммарно в настоящий обзор были включены данные по 87 литературным источникам.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпидемиология нейроэндокринных опухолей

На долю НЭО приходится около 0,5% всех впервые диагностированных злокачественных опухолей [5]. Несмотря на редкую встречаемость заболеваемости НЭО продолжает расти в отношении всех локализаций, стадий и степеней дифференцировки. Согласно результатам самого крупного популяционного исследования пациентов с НЭО на основе базы данных SEER, В США с 1973 по 2012 гг. отмечался рост заболеваемости НЭО в 6,4 раза, значения составили 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. и 6,98 на 100 тыс. населения в 2012 г. соответственно [5]. Среди различных возрастных групп наибольшая заболеваемость показана у пациентов старше 65 лет — 25,3 на 100 тыс. населения в 2012 г., а наименьший показатель для пациентов моложе 50 лет — 1,75 на 100 тыс. населения, однако во всех возрастных группах отмечен значительный рост заболеваемости с 1973 г. [5]. В целом, на общую популяцию НЭО с приблизительно одинаковой частотой выявляются у мужчин и женщин в некоторых работах показано, что несколько чаще НЭО гастроэнтеропанкреатической зоны и лёгких диагностируется у женщин — 52–58% случаев [6, 7].

Наиболее часто диагностируемые первичные локализации НЭО — гастроэнтеропанкреатическая зона (от 62 до 70%) и бронхолегочная система (приблизительно 25% случаев) [1, 2]. Для указанных локализаций отмечают также наиболее значительный рост заболеваемости — в 15 раз для НЭО желудка, в 9 раз для образований прямой кишки и в 4 раза для НЭО лёгких [5]. По мнению авторов, увеличение заболеваемости НЭО в основном обусловлено более широким применением эндоскопических методов исследования и улучшения качества визуализации. Совершенствование диагностики привело к резкому росту заболеваемости НЭО G1, доля которых среди всех диагностированных НЭО составила на 2012 г. 51%, в то время как для НЭО G2 и G3 приходилось 16,4% и 32,6% соответственно [5]. В последние десятилетия отмечается увеличение диагностики НЭО на локально-регионарных стадиях (около 72% всех выявленных случаев), в то же время доля пациентов с метастатическим заболеванием долго остаётся неизменной, что может быть обусловлено более ранней диагностикой бессимптомных НЭО и влиянием на общую выживаемость (ОВ) современных алгоритмов лечения [5]. В крупном когортном исследовании на основе базы данных SEER, в котором изучали

гастроэнтеропанкреатические НЭО (ГЭП-НЭО) как самые часто встречающиеся, также был показан значительный рост заболеваемости с 1975 по 2015 гг. в отношении всех стадий, локализаций и степеней дифференцировки [9]. Наибольший тренд роста был отмечен для локализованных стадий, ГЭП-НЭО G1, а по первичной локализации самое высокое увеличение показателя заболеваемости было характерно для НЭО желудка и прямой кишки [9]. Полученные данные согласуются с результатами более ранних популяционных исследований США и других государств [5, 7]. Относительно ГЭП-НЭО самыми частыми первичными очагами были опухоли прямой (28,6%) и тонкой кишки (28,1%), а самыми редкими — образования желудка (9,2%), ободочной кишки (9,2%) и аппендикса (8,5%) [6].

На общую популяцию пациентов с НЭО в среднем медиана ОВ составляет 112 месяцев (9,3 года) [5]. При детализации данных ОВ по степени дифференцировки самый высокий показатель отмечен для НЭО G1 — 16,2 года, в то время как для НЭО G2 и G3 — 8,3 года и 10 месяцев соответственно. При локализованных НЭО медиана ОВ была значительно выше, чем при местнораспространённых стадиях и метастатическом заболевании — более 30 лет, 10,2 года и 12 месяцев соответственно. С учётом сайтов первичной локализации самая высокая медиана ОВ характерна для НЭО прямой кишки (24,6 года), аппендикса (более 30 лет), в то время как при НЭО поджелудочной железы (3,6 года) и лёгких (5,5 года) отмечены худшие показатели выживаемости [5]. Существуют и более оптимистичные данные о выживаемости пациентов с НЭО поджелудочной железы, где медиана ОВ составила 63 месяца, однако эти результаты были хуже, чем при других ГЭП-НЭО [6]. Для НЭО желудка выживаемость варьируется от 9 до 100 месяцев в зависимости от стадии заболевания [6, 7]. Прогноз пациентов с НЭО лёгких также различается. Так, для типичного карциноида (НЭО G1, G2) 5-летняя ОВ варьирует от 75 до 100% при локализованных стадиях и от 30 до 60% при местнораспространённых опухолях и наличии отдалённых метастазов [10]. Крупноклеточный и мелкоклеточный рак лёгкого являются крайне агрессивными заболеваниями. Для мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ) 5-летняя ОВ не превышает 5%, а для крупноклеточного диапазон данного показателя составляет от 15 до 57%, в то время как другие литературные сведения указывают на сопоставимые значения с МРЛ [5, 7].

Клинические аспекты гормонально-активных нейроэндокринных опухолей

При выборе тактики лечения пациентов с НЭО важную роль играет не только достижение контроля опухолевого роста, но и уменьшение выраженности симптомов. НЭО происходят из нейроэндокринных клеток, диффузно распределённых во всех органах и выделяющих биологически активные вещества, поэтому для опухолей из этих клеток характерна выработка биологических аминов,

пептидных гормонов, нейропептидов, что обуславливает развитие характерных эктопических гормональных синдромов [8]. Среди наиболее распространённых первичных локализаций НЭО гормонально-активные или функциональные опухоли (Ф-НЭО) чаще возникают в поджелудочной железе — 30%; при других локализациях в рамках ЖКТ — в 3–13% случаев, а в бронхолёгочной системе Ф-НЭО выявляют менее чем у 5% больных [8].

Карциноидный синдром (КС) выявляют наиболее часто среди гормональных синдромов при НЭО, частота его выявления составляет от 1,7% до 18,7%, при этом отмечается рост этого показателя на 72% с 2000 по 2011 гг. [5]. Значительно чаще КС встречается при НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки — 40%, особенно при наличии метастазов в печени, реже — при опухолях бронхолёгочной системы, ободочной и прямой кишки — 13% и 10% соответственно [9]. При НЭО лёгких КС почти всегда наблюдается при наличии метастазов в печени [10]. В основе патогенеза КС лежит гиперпродукция НЭО биологически активных веществ, в большинстве случаев серотонина, однако существуют сведения, показывающие важную роль других вазоактивных веществ в развитии симптомов КС — простагландинов, субстанции Р, нейрокинина А, брадикинина и гистамина [5]. К характерным симптомам КС относят диарею (78%), приливы, гиперемиию кожи (78%), астма-подобные симптомы (12%), поражения кожи по типу гиперкератоза и пигментации (1%) [10]. В последние годы стали появляться сведения о когнитивных нарушениях, характеризующихся снижением скорости мышления, агрессивным поведением, нарушением речи [11]. Карциноидная болезнь сердца (КБС) встречается приблизительно в 20–40% случаев и более, она характерна для пациентов с длительно текущим КС, не получающих адекватную терапию для контроля симптомов [5]. КБС — основная причина смерти среди данной когорты пациентов [12]. Гиперпродукция серотонина при КС приводит к активации фибробластов и, как следствие, происходит фиброз сердечных клапанов, в первую очередь трёхстворчатого и лёгочного [12]. Вследствие этого возникает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по правожелудочковому типу. При прогрессировании КБС может формироваться рестриктивная кардиомиопатия и появляться аритмия, в том числе фибрилляция предсердий. Развитие КБС на фоне плохо контролируемого КС — неблагоприятный прогностический признак. В обсервационном когортном исследовании было показано, что медиана ОВ для пациентов с КБС без лечения составила 11 месяцев [12]. Другим потенциально опасным осложнением КС является карциноидный криз. Причина его развития — манипуляции с опухолью во время биопсии, удаления, эмболизации и анестезии, что приводит к внезапному высвобождению большого количества вазоактивных веществ и обуславливает клиническую картину в виде выраженной гиперемии кожи, гемодинамической нестабильности, бронхоспазма, аритмий [13].

Риск развития интраоперационного карциноидного криза значительно выше у пациентов с НЭО ЖКТ, особенно опухолей тонкой кишки и наличием метастазов в печени [13]. Несмотря на то, что предоперационное введение аналогов соматостатина используют рутинно для профилактики карциноидного криза, объединённый анализ 3-х крупных исследований не показал эффективности данного подхода, что, по мнению авторов, требует изучения других профилактических стратегий [13].

Ряд гормональных синдромов, обусловленных Ф-НЭО, больше характерны для опухолей поджелудочной железы и гораздо реже встречаются при экстрапанкреатической локализации. Существует 8 наиболее изученных гормональных синдромов, связанных с Ф-НЭО (помимо панкреатических НЭО с карциноидным синдромом) [14]. Из них наиболее распространены: гастриномы, инсулиномы, глюкагономы, ВИПомы (синдром Вернера–Моррисона), АКТГ-продуцирующие опухоли (АКТГ-эктопический синдром), соматостатиномы [14]. Указанные гормональные синдромы характеризуются специфической клинической картиной, имеют отличия в диагностике и выборе тактики лечения и аналогично НЭО с карциноидным синдромом требуют постоянного контроля симптомов (приложение 1).

При синдроме Золлингера–Эллисона (гастриноме) у пациентов наблюдаются симптомы, обусловленные гиперпродукцией соляной кислоты из-за эктопической секреции гастрина НЭО (пептические язвы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающиеся с обильной диареей, и лишь при поздних стадиях наблюдаются симптомы, связанные с опухолевым ростом, такие как кровотечения, боль, желтуха) [14]. Клиническая картина инсулиномы характеризуется в первую очередь развитием нейрогликопенических синдромов (90% случаев всех инсулином) — спутанностью сознания, комой, нарушениями зрения, а также признаками симпатической гиперстимуляции — тремором, потливостью, тахикардией, слабостью, полифагией. Тяжесть указанных симптомов нарастает во время голода или при физической нагрузке [14]. Это требует дифференциальной диагностики, поскольку всё чаще причиной гипогликемических состояний становится предшествующее хирургическое лечение ожирения, характеризующееся постпрандиальной гипогликемией, а не натошак, как при инсулиноме [14]. Для ВИПом характерна водянистая диарея, приводящая к обезвоживанию, гипокалиемии, избыточная секреция вазоинтестинального пептида (ВИП) сопряжена с развитием гипергликемии, гиперкальциемии, гипохлоргидрии и приливов, встречаемость этих осложнений составляет от 20 до 50% [14]. Специфическими проявлениями для глюкагоном являются дерматит по типу некротической мигрирующей эритемы (55–90%), потеря веса (60–90%), сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе (30–90%) [14]. Глюкагономы часто обнаруживают как крупные опухоли

более 5 см и у 50–80% пациентов выявляют метастатическое поражение печени [14]. Одна из наименее изученных НЭО — соматостатинома, характерными симптомами которой считаются наличие сахарного диабета, заболевания желчного пузыря, стеаторея, потеря веса. Большинство описанных в литературе случаев этих опухолей не проявляют характерной клинической картины. Функциональная активность соматостатином проявляется почти всегда при панкреатической первичной локализации, в то время как при возникновении в других органах, например, в тонкой кишке, указанная ранее клиническая симптоматика не характерна [14]. НЭО с гиперпродукцией АКТГ вызывают эктопический синдром Иценко–Кушинга, наиболее распространённым местом первичной локализации этих опухолей является тимус и лёгкие (40–60%), причём развитие данного синдрома отмечается как при типичном, так и при атипичном карциноиде [15]. Клинически АКТГ-эктопический синдром проявляется характерными для кушингоида симптомами — лунообразное лицо, абдоминальное ожирение, стрии на коже, атрофия мышц, астения, гипокалиемия, гипергликемия [15].

Существует ряд наследственных синдромов, ассоциированных с НЭО, главным образом с опухолями поджелудочной железы: синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН1), болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL), болезнь Реклингхаузена (VRH), нейрофиброматоз 1-го типа и туберозный склероз [14]. Особенностью биологических характеристик наследственных НЭО является более агрессивное течение и частое выявление метастатического поражения печени по сравнению с другими высокодифференцированными НЭО [14]. Развитие Ф-НЭО поджелудочной железы с характерными гормональными синдромами встречается достаточно часто при синдроме МЭН1, на их долю приходится 54% случаев всех панкреатических гормонально-активных (функционирующих) НЭО (Ф-НЭО) [14]. Так, синдром Золлингера–Эллисона в 20–25% случаев связан с наследственным синдромом МЭН1, что требует внимания при ведении этих пациентов и обязательной консультации врача-генетика [14]. В данном случае симптомы гастриномы дебютируют в среднем на 10 лет раньше и могут быть относительно слабовыраженными, что часто остается незамеченным [14]. В последние годы в литературе появляются сведения о развитии НЭО при МЭН1 экстрапанкреатической локализации — лёгочных, тимических, желудочных [14, 16]. В некоторых работах было показано, что до 31% лёгочных НЭО связаны с наследственным синдромом МЭН1, однако ранее считалось, что их доля не превышает 5%, кроме того, прогноз данной когорты пациентов был более неблагоприятным [14]. Полагали, что при болезни фон Гиппеля–Линдау 98% всех панкреатических НЭО не проявляют функциональной активности. Позднее было показано, что число пациентов с такими проявлениями может составлять до 36% [14].

Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования нейроэндокринных опухолей

Иммуногистохимические маркеры НЭО

Иммуногистохимические (ИГХ) методы окрашивания используют в рутинной клинической практике в качестве обязательного подтверждения нейроэндокринной дифференциации и для определения принадлежности к высокодифференцированным или низкодифференцированным НЭО. К традиционным нейроэндокринным маркерам относят белки нейросекреторных гранул — хромогранин А (ХгА) и синаптофизин (Сф) [17]. Хромогранин А считается высокоспецифичным маркером, в то время как синаптофизин более чувствительным [17]. При проведении дифференциальной диагностики между НЭО и НЭК высокодифференцированные опухоли характеризуются большей иммуноэкспрессией, интенсивным окрашиванием на ХгА и Сф, в то время как при НЭК наблюдается диффузная экспрессия Сф и очаговая для ХгА [10]. Для НЭО с первичной локализацией в грудной клетке в качестве третьего основного ИГХ маркера, помимо ХгА и Сф, используется молекула адгезии нервных клеток (NCAM, CD56), однако данный маркер считается недостаточно специфичным при НЭО-ЖКТ [10, 17]. Экспрессия CD56 значительно более выражена при опухолях лёгких, особенно при атипичном карциноиде, опухоли тимуса, однако появляются сведения о выявлении повышенной экспрессии при НЭК других локализаций, как крупноклеточных, так и мелкоклеточных [17]. CD56 может являться ценным диагностическим маркером для выявления первичного очага при метастазах неясного генеза в случае морфологического подтверждения диагноза НЭО [17].

Белок 1, ассоциированный с инсулиномой (INSM1), достаточно изучен в качестве фактора транскрипции нейроэндокринной дифференцировки, однако только в последние годы был оценён для диагностического применения. Первые сведения о диагностической ценности INSM1 появились в 2015 г., когда было показано, что он может быть обнаружен с помощью ИГХ окрашивания в 88,3% образцов ткани нейроэндокринных опухолей [18]. В последующих исследованиях показано, что экспрессия INSM1 обнаруживается значительно чаще при атипичном карциноиде лёгкого и при мелкоклеточном раке лёгкого по сравнению со стандартной панелью маркеров — ХгА, Сф, CD56 [18]. При НЭО поджелудочной железы INSM1 может быть более чувствительным и специфичным по сравнению с ХгА и Сф [18]. Анализ накопленных исследовательских данных привёл к тому, что INSM1 стали более часто применять в качестве одного из общих иммуногистохимических маркеров при верификации НЭО [18]. Соматостатиновые рецепторы (ССР) могут экспрессироваться практически во всех НЭО, особенно в гастроэнтеропанкреатических опухолях. Существует 5 типов ССР, но наибольшее значение имеют рецепторы 2А

и 5 типов [19]. Иммуногистохимическое окрашивание — стандартный метод для выявления экспрессии ССР. Аналоги соматостатина — основа лечения НЭО, вследствие чего определение рецепторов соматостатина является обязательным. Экспрессия ССР в НЭО неоднородна и различается в зависимости от степени дифференцировки. Так, при НЭО G1 и G2 данный показатель варьируется от 54 до 100%, а в НЭО G3 — от 4,8 до 63% в зависимости от типа ССР [19]. Использование дополнительных ИГХ-маркеров целесообразно в случае наличия метастазов НЭО при установленном первичном очаге. Позитивное окрашивание на CDX2 указывает на первичный очаг в средней кишке, TTF1 — в лёгком, ISL-1 (островковый антиген-1) — в поджелудочной железе [20].

Индекс пролиферации (Ki-67) — эффективный инструмент для оценки доли пролиферирующих клеток в опухоли. Принцип его определения основан на иммуногистохимическом окрашивании с помощью антитела MIB-1. Подсчёт Ki-67 может быть выполнен как вручную, так и автоматизированным методом [21]. Ki-67 — прогностический фактор, определяющий степень злокачественности при различных опухолях. При НЭО вместе с митотическим индексом он является основным параметром в классификации рассматриваемых опухолей. До трети НЭО имеют расхождение между митотическим индексом и Ki-67, чаще в биопсийном материале по сравнению с операционным — 62 и 38% соответственно [21]. Несоответствие показателей чаще всего идёт в сторону больших значений (86%) в пользу Ki-67% (87%), что коррелирует с более низкой выживаемостью [21]. В ряде работ было отмечено, что при наличии расхождения таких показателей ориентироваться при выставлении степени злокачественности НЭО стоит на больший показатель, которым чаще всего становится Ki-67 [21]. Впервые Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделила в классификации НЭО подгруппу высокодифференцированных НЭО G3 в 2017 г. для опухолей поджелудочной железы, а в 2022 г. — для всех НЭО ввиду накопившихся сведений о различии в прогнозе образований [22]. Ki-67 был одним из первых диагностических инструментов, используемых для отличия высокодифференцированных НЭО G3 и НЭК. Было показано, что верхнюю границу Ki-67 в 55% можно считать оптимальной для определения принадлежности к НЭО G3 (<55%) и НЭК (>55%) [22].

Молекулярно-генетические характеристики НЭО

В настоящее время выделяется обособленная подгруппа высокодифференцированных НЭО — G3. Несмотря на высокую пролиферативную активность, в сравнении с НЭО G1 и G2, данная группа значительно отличается по клиническому течению от НЭК и имеет более благоприятный прогноз. Так, для НЭО G3 медиана ОВ составляет 55 месяцев, в то время как для НЭК — 16 [23]. Согласно критериям классификации НЭО ВОЗ, для НЭО G3 и НЭК принято значение Ki-67 >20% [22].

Несмотря на то, что пороговым значением для отличия НЭО G3 от НЭК можно считать Ki-67 55%, это не позволяет провести точную оценку дифференцировки опухоли [23]. Для улучшения дифференциальной диагностики между НЭО G3 и НЭК активно применяют дополнительные молекулярные маркеры. Ранее в крупномасштабном метаанализе панкреатических НЭО сообщалось о том, что мутации в генах *MEN1 (DAXX/ATRX)* встречаются достаточно часто [23]. Инактивация гена *MEN1* может происходить в 71% случаев панкреатических НЭО G3, *DAXX/ATRX* — в 60% [23]. Локальная потеря гетерозиготности *MEN1* значительно распространена при типичном карциноиде лёгких (до 35% случаев) и может являться ценным маркером при дифференциальной диагностике с атипичным карциноидом [24]. В настоящее время обнаружение данных генетических нарушений специалисты проводят с использованием иммуногистохимического окрашивания и используют в рутинной клинической практике для диагностики НЭО G3. Сведения о влиянии этих мутаций на выживаемость пациентов были противоречивыми, однако в крупном метаанализе 2021 г., включившем в себя 78 исследовательских работ, было показано, что наличие мутаций *DAXX/ATRX* связано с худшей выживаемостью без прогрессирования (ВБП). В то же время разница в общей выживаемости (ОВ) не достигла статистической значимости [25]. Для молекулярного ландшафта НЭК любой первичной локализации характерен нокдаун генов *Rb1* и *p53* [25, 26]. Определение *Rb1* и *p53* также целесообразно при выявлении мелкоклочечной трансформации EGFR-мутированного немелкоклеточного рака лёгкого после терапии ингибиторами тирозинкиназ [27]. Трансформация в мелкоклочечный рак лёгкого происходит в 4–15% случаев при развитии резистентности к EGFR-ингибиторам 1 и 2 поколений [28]. Появляется больше данных о гистологической трансформации на фоне терапии осимертинибом, определение мутаций *Rb1* и *p53* при немелкоклеточном раке лёгкого может быть потенциальным предиктором выявления механизма развития резистентности к ингибиторам тирозинкиназ [29].

Биомаркеры в крови и моче

В связи с частой недостаточной информативностью гистологического материала и трудностью в морфологической дифференциальной диагностике НЭО существует потребность в воспроизводимых лабораторных биомаркерах — важном инструменте при постановке диагноза, который предоставит данные о долгосрочном прогнозе, предскажет ответ на терапию и рецидив заболевания.

Измерение уровня ХгА в сыворотке крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче (конечного продукта метаболизма серотонина) — традиционный метод лабораторной диагностики при НЭО [30]. При этом ХгА — более универсальный маркер по сравнению с 5-ГИУК, поскольку его уровни не зависят от секреции серотонина

[30]. Чувствительность и специфичность ХгА составляет 73 и 95% соответственно [30]. Выявлена корреляция между уровнем ХгА и объективным ответом на лечение при НЭО ЖКТ и лёгких. Была показана взаимосвязь между снижением уровня ХгА и увеличением ВБП и ОВ [30]. Существуют противоречивые данные: так, продукция данного маркера связана с функциональной активностью опухоли. Снижение его уровней на фоне терапии аналогами соматостатина отражает подавление секреторной активности, а не антипролиферативное действие [31]. Кроме того, в более поздних работах было показано, что измерение уровней ХгА не может быть надёжным у подавляющего большинства пациентов с НЭО ободочной и прямой кишки, поскольку его уровни редко повышаются при этих первичных локализациях НЭО и не связаны с выживаемостью и опухолевой нагрузкой [31]. Также к недостаткам применения ХгА относится ложное повышение при некоторых хронических заболеваниях — атрофическом гастрите, хронической болезни почек, воспалительных заболеваниях кишечника и на фоне терапии ингибиторами протонной помпы [31].

Определение 5-ГИУК в суточной моче обладает чувствительностью от 70 до 90% и специфичностью до 100% при КС, а также обладает большой диагностической значимостью при НЭО тощей и подвздошной кишки [31]. Ввиду своей прогностической значимости 5-ГИУК нередко используется в качестве одного из факторов в рамках оценки терапевтических опций при КС [5]. У пациентов с КБС было показано, что уровень 5-ГИУК >300 мкмоль/сутки является независимым предиктором прогрессирования КБС [32]. Отмечено также влияние 5-ГИУК на ОВ при НЭО тонкой кишки: так, превышение 10 верхних границ нормы связано с ухудшением выживаемости, в то время как остаются стабильно низкими показатели с её улучшением [32]. Недостаток определения 5-ГИУК — необходимость суточного сбора мочи, достаточно длительный процесс, который приводит к появлению ошибок на преаналитическом этапе. Проблему возможно нивелировать путём определения 5-ГИУК в плазме, однако данный метод является дорогим для применения в рутинной клинической практике [3, 32]. Кроме того, существует высокая зависимость уровня 5-ГИУК в моче от рациона питания: продукты с высоким содержанием триптофана (предшественника серотонина) — бананы, бобовые, кофе, шоколад, авокадо, орехи, рыба, сыры, вино, а также некоторые лекарственные препараты (глюкокортикостероиды и антидепрессанты) могут приводить к завышенным или ложноположительным результатам [3, 32]. Определение серотонина в плазме крови долгое время остаётся одним из самых простых и доступных методов в диагностике КС, в основном его определяют рутинно вместе с 5-ГИУК в моче, однако недостатки аналогичны 5-ГИУК. Вместе с этим отмечено, что в 12–26% случаев при НЭО с высокими значениями 5-ГИУК и серотонина клинически отсутствует [32].

Нейронспецифическая энзима (NSE) считается надёжным сывороточным онкомаркером у пациентов с гастропанкреатическими НЭО и МРЛ [33]. Он повышен у 30–50% пациентов с НЭО ЖКТ. Специфичность для данных образований составляет 73%, а чувствительность — 38% [33]. Повышение уровней NSE среди пациентов с НЭО ЖКТ оказывало статистически значимое влияние на медиану ОВ: при нормальных значениях данных показатель составил 161,8 месяцев, при повышении от 1–3 верхних границ нормы (ВГН) — 72,5, а при превышении 3-й верхней границы референсного диапазона нормальных значений ОВ была наименьшей — 27,8 [33]. Существует также корреляция между опухолевой нагрузкой, ответом на лечение и уровнем NSE при МРЛ [34].

Панкреатический полипептид (ПП) в норме вырабатывается клетками островков Лангерганса и относится ко вторичным онкомаркерам при панкреатических НЭО ввиду его ограниченной чувствительности и специфичности: его повышение отмечается в среднем у 45% пациентов [34]. В некоторых работах было показано, что повышение уровней ПП более чем на 50% коррелировало с прогрессированием НЭО [32].

Существуют более специфические серологические маркеры, используемые при диагностике редких гормональных синдромов Ф-НЭО. К ним относятся инсулин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), гастрин и соматостатин, обладающие 100% специфичностью в диагностике панкреатических Ф-НЭО с характерными клиническими синдромами [35].

Инструментальная диагностика

Эндоскопические методы

Эндоскопические методы исследования успешно применяют в диагностике НЭО в качестве малоинвазивных, высокоэффективных и относительно недорогих диагностических и терапевтических опций. Активное совершенствование эндоскопической визуализации — одна из причин роста заболеваемости НЭО из-за более ранней диагностики бессимптомных опухолей [5]. Современные эндоскопы с высокой чёткостью изображения и возможностью узкополосной визуализации (NBI) значительно повысили чувствительность и специфичность диагностики, а эндоскопическое ультразвуковое исследование или эндоультразвукография (эндоУЗИ/ЭУС) является передовым инструментом, способным выполнять минимально-инвазивные диагностические и терапевтические вмешательства при состояниях, которые обычно требуют традиционного хирургического вмешательства.

Основная диагностическая значимость эндоскопических исследований верхних и нижних отделов ЖКТ и колоноскопии заключается в выявлении локализации первичной опухоли и получении биопсийного материала, а также в исключении сопутствующих злокачественных новообразований, которые встречаются у 20% пациентов

с НЭО, что чаще, чем в общей популяции [7]. Для определения первичной локализации опухоли и выполнения биопсии бронхоскопия — ценный диагностический инструмент, так как примерно 75% НЭО лёгких имеют центральное положение [10].

Эндоскопическая ультразвуковая сонография (ЭУС) или эндоУЗИ приобретает всё большее диагностическое значение в связи с её ценностью для оценки глубины инвазии и размеров первичной опухоли [36]. Свою клиническую пользу ЭУС показала при опухолях поджелудочной железы. Чувствительность этого метода составляет 87,2%, а специфичность — 98% [36]. В метаанализе от 2015 г. также было показано, что ЭУС способна повысить общую выявляемость панкреатических НЭО на 25% после применения других инструментальных методов исследования. Особенно значимая роль была показана при панкреатических Ф-НЭО, отличающихся меньшими размерами [37]. В проспективном наблюдательном исследовании при оценке метастазов в лимфатических узлах в случае нефункционирующих НЭО поджелудочной железы ЭУС обладает специфичностью определения поражения до 98%, что превышает такие показатели для ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC [38]. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭУС — наиболее предпочтительный метод диагностики при опухолях поджелудочной железы, который даёт возможность получить цитологический образец, позволяющий выполнить исследование с чувствительностью от 80 до 90% и специфичностью до 96% с высокой конкордантностью результатов Ki-67 и митотического индекса с гистологическим материалом [37]. При других НЭО ЖКТ ЭУС остаётся также методом выбора для оценки местной распространённости и получения гистологического и цитологического материала. В ряде исследований было показано, что ЭУС не уступает пистолетной биопсии и рассечению тканей опухоли при получении гистологического материала в случае НЭО верхних отделов ЖКТ [39]. Диагностическая ценность ЭУС при оценке субэпителиальных поражений при НЭО верхних отделов ЖКТ имеет ряд ограничений, при НЭО желудка и тонкой кишки ЭУС не является оптимальным методом и требует комбинированного подхода [40]. ЭУС имеет высокую специфичность при оценке субмиллиметровой инвазии стенки бронхов при НЭО, её применение в целях контроля показано как до, так и после эндобронхиальной резекции. Вместе с этим данный метод имеет значение при оценке поражения лимфатических узлов [38].

Рентгенологические методы и ультразвуковое исследование

Компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) часто используют на начальном этапе визуализации и стадирования НЭО [41]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в основном применяют при постановке первоначального диагноза метастазов в печень и внутрибрюшные лимфатические узлы, а также

при опухолях поджелудочной железы. Вместе с этим, УЗИ с контрастированием может иметь преимущества при неясных данных КТ и МРТ, чувствительность и специфичность данного метода составляют 86 и 92% соответственно для НЭО поджелудочной железы, метастазов печени и брыжеечных лимфатических узлов [41].

Спиральная КТ была стандартной методикой на протяжении многих лет, однако в последние годы мультисекторные томографы становятся более доступными и позволяют сократить время обследования и получить более качественные трёхмерные изображения [41]. Поскольку НЭО чаще всего имеют гипervasкуляризированную структуру, наиболее точные изображения КТ получаются при введении контрастного вещества. Согласно консенсусному соглашению Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS) от 2017 г., чувствительность КТ с контрастированием в среднем составляет 73%, а специфичность — 96%, однако результаты для различных локализаций НЭО значительно различаются. При метастазировании в лимфатические узлы чувствительность и специфичность составляют 60–70% и 87–100% соответственно [41]. К недостаткам КТ относятся невозможность окончательно дифференцировать метастазы в печени и лимфатических узлах при НЭО и других злокачественных опухолях, а также низкая чувствительность в отношении метастатического поражения костей [41]. МРТ имеет преимущества перед КТ при визуализации органов брюшной полости и костей [41]. МРТ значительно лучше подходит для выявления метастазов в печени при НЭО: количество выявляемых метастазов значительно выше, чем при КТ, за счёт визуализации очагов меньших размеров [41]. Точный диапазон чувствительности и специфичности МРТ не определён, в литературных источниках лучше всего описаны данные о чувствительности для панкреатических НЭО, гастриномы и метастатического поражения печени — от 70 до 95% [41].

Молекулярная визуализация

НЭО часто характеризуются небольшими размерами и низкой скоростью метаболизма, что делает затруднительным использование традиционных методов визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) недостаточно характеризуют распространённость, размеры и биологическую активность опухоли, а иногда не обнаруживают её вовсе [41]. Экспрессия ССР различных типов на клетках НЭО послужила молекулярной основой для радиодиагностики. Наиболее часто применяемые методы визуализации ССР включают в себя аналоги соматостатина (в основном октреотид), меченные галлием-68 (^{68}Ga) с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с хелатором (DOTA) и различными пептидными агонистами ССР (ТОС, NOC, TATE), или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с меченым технецием-99-м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) препаратом текротид (ранее использовался октреоскан, меченный ^{111}In) [42].

ССР-рецепторная скintiграфия (ОФЭКТ/КТ с текротидом) имеет существенные преимущества в сравнении со стандартными методами визуализации кросс-секционной томографии (КТ, МРТ). В ретроспективном анализе показано, что диагностическая точность скintiграфии с текротидом составила 83,3%, чувствительность — 82–94%, специфичность — 88–96%. Положительные результаты скintiграфии ассоциировали с лучшим прогнозом, вместе с этим данный метод является подходящим для отбора пациентов на терапию аналогами соматостатина и пептидную рецепторную радионуклидную терапию (ПРРТ) [43]. Октреоскан сегодня применяют гораздо реже, чем текротид, причём последний при непрямом сравнении показывает более высокую чувствительность (~80%) для высокодифференцированных НЭО, а для изготовления радиофармпрепарата используется генераторный изотоп (а не реакторный как в случае с приёмом октреоскана), что повышает доступность и удобство в работе с ним [44].

С появлением соматостатин-рецепторного ПЭТ/КТ (ССР-ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC/TATE/TOC) наблюдается тенденция к использованию данной технологии в качестве наиболее чувствительного метода молекулярной визуализации НЭО [45]. Во многих исследованиях рассматриваемый метод показал преимущества по сравнению с ОФЭКТ/КТ с текротидом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) и октреосканом (^{111}In), что принципиально важно при небольших размерах опухоли в случае диагностики субмиллиметровых метастазов скелета, печени, лимфатических узлов и при низкой плотности ССР [46], а также для более точного определения анатомического расположения НЭО. ССР-ПЭТ/КТ. Метод обладает следующими важными преимуществами по сравнению с ССР-ОФЭКТ/КТ: более высокое пространственное разрешение и возможность отбора пациентов на ПРРТ с оксодотреотидом лутецием (^{68}Ga -DOTA-TATE) [46]. Специфичность данного метода составляет практически 100% [46]. Важное достоинство ССР-молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) — высокая конкордантность результатов с иммуногистохимическим определением экспрессии ССР, что имеет диагностическую ценность в условиях малого или недостаточного объёма биопсийного материала при небольших размерах опухоли для определения показаний к терапии аналогами соматостатина и ПРРТ [46].

Алгоритмы лечения

Хирургические методы лечения

Хирургическое лечение НЭО планируется с учётом нескольких факторов, таких как первичная локализация, степень дифференцировки опухоли, поражение лимфатических узлов, функциональная активность и наличие наследственного синдрома. Вследствие гетерогенности и неоднородности биологического поведения возникает трудность в стандартизации показаний к хирургическому лечению.

Хирургическая резекция органа в подавляющем большинстве случаев — наиболее предпочтительная опция для локального лечения НЗО [47, 48]. Для большинства нефункциональных НЗО ЖКТ резекцию стоит рассматривать в случае размеров первичной опухоли более 2 см, степени злокачественности G2 или G3, в то время как вопрос о размерах внепанкреатических НЗО G1, подлежащих резекции, остаётся спорным [47, 48]. В зависимости от первичной локализации НЗО оптимальные объёмы хирургического лечения отличаются. В отношении НЗО бронхолёгочной системы предпочтительна анатомическая резекция — лобэктомия или билобэктомия. Показано, что онкологические результаты органосохраняющих операций не отличаются от пульмонэктомии, в то время как количество послеоперационных осложнений и тяжесть симптомов дыхательной недостаточности значительно уменьшились [48]. Атипичные резекции лёгкого — сегментэктомия, клиновидная резекция в реальной практике применяются значительно реже. Крупные проспективные исследования, сравнивавшие атипичную резекцию с анатомической, на настоящий момент отсутствуют. В ретроспективном одноцентровом исследовании было показано, что атипичная резекция может быть оправдана только при типичном карциноиде и размере не более 1 см [48]. Поражение ипсилатеральных (на стороне опухоли) лимфатических узлов встречается в 11,6% случаев при типичном карциноиде (ТК) и в 64,3% при атипичном (АК). Показано, что это является фактором неблагоприятного прогноза. При ТК 5-летняя ОВ составила 90,1%, в то время как для АК — 22,2%, в случае отсутствия поражения лимфатических узлов данный показатель составил 100% как для ТК, так и АК [48]. В силу этого профилактическая медиастинальная лимфодиссекция оправдана в большей степени для АК [48].

Хирургическая резекция с регионарной лимфодиссекцией остаётся основным методом локального лечения панкреатических НЗО и показана при размерах опухоли 2 см и более как для Ф-НЗО (за исключением инсулиномы), так и для нефункционирующих НЗО (НФ-НЗО), поскольку риск регионарных и отдалённых метастазов повышен [41, 47]. Проведение резекции показано также при меньших размерах опухоли в случае вовлечения главного панкреатического протока, желчного пузыря, лимфатических узлов [47]. Цели хирургического лечения различаются в том числе в зависимости от функционального статуса. Так, при Ф-НЗО клиническим успехом можно считать удаление достаточного объёма опухоли для уменьшения симптомов, в то время как при НФ-НЗО — удаление полного объёма опухоли [49]. В зависимости от типа расположения опухоли в поджелудочной железе резекция может быть выполнена в объёме энуклеации опухоли, центральной резекции, дистальной резекции поджелудочной железы с или без спленэктомии и панкреатодуоденальной резекции (операция Уиппла), при этом «щадящие» операции (энуклеация и центральная

резекция), с одной стороны, приводят к меньшему числу случаев развития хронической недостаточности поджелудочной железы, с другой — не позволяют обеспечить адекватную лимфаденэктомию [49].

В ретроспективном исследовании, основанном на базе данных SEER, медиана ОВ для пациентов с нефункциональными НЗО (НФ-НЗО) и размерами опухоли более 2 см, у которых была проведена резекция, составила 114 месяцев, в то время как в группе без хирургического лечения данный показатель составил 35 месяцев [50]. Вопрос о хирургическом лечении панкреатических НЗО менее 2 см остаётся спорным. Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) и Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендуют тактику «watch and wait» в таких случаях [49, 51]. Данная стратегия подтвердила свою эффективность не только при спорадических НФ-НЗО, но и при наличии МЭН-1 синдрома, однако рекомендации основаны зачастую на ретроспективных исследованиях [49, 51]. В систематическом обзоре на основании 9 исследований было показано, что продолженный рост опухоли при тактике «watch and wait» наблюдался у 22% пациентов с НФ-НЗО и у 52% с МЭН-1. Хирургическая резекция потребовалась 12 и 25% соответственно, однако показатели выживаемости в данной подгруппе были сопоставимы, поэтому авторы делают вывод о том, что «watch and wait» безопасен для таких пациентов [52]. Существуют исследования, в которых хирургическая резекция в отношении опухолей с высоким злокачественным потенциалом оправдана, однако авторы этих работ не приводят данные о степени злокачественности таких панкреатических НЗО [4]. Согласно некоторым данным, медиана Ki-67 для панкреатических НФ-НЗО менее 2 см составляет 1%, что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания [4]. Новая стратегия лечения данной когорты пациентов основывается на результатах морфологического и иммуногистохимических исследований. При небольших панкреатических НФ-НЗО G3 следует проводить хирургическую резекцию вследствие более агрессивной биологии [21]. Малоинвазивные эндоскопические методики лечения панкреатических НЗО, такие как радиочастотная абляция (РЧА) и абляция этанолом под контролем ЭУС, могут давать преимущество перед тактикой наблюдения при размерах опухоли менее 2 см, но более 1 см с частотой достижения полных ответов от 60 до 100% по различным данным, однако широко в рутинной практике они ещё не применяются [21]. Кроме того, РЧА может рассматриваться в качестве приемлемой альтернативы для пожилых пациентов, не являющихся кандидатами для хирургической резекции. Несмотря на частое прогрессирование у пациентов, получивших РЧА, показатели выживаемости были сопоставимы [49]. Для внепанкреатических НЗО ЖКТ эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя во многих работах была оценена как оптимальный метод хирургического лечения при размерах опухоли менее 2 см [49].

Метастатическое поражение печени при НЭО возникает в общей популяции пациентов в 50–75% случаев [53]. Хирургические методы лечения метастазов в печени могут включать в себя полную резекцию, паллиативную циторедукцию и трансплантацию. Полная резекция метастазов — потенциально-излечивающий метод, однако её проведение возможно только у 7–15% пациентов [53]. Резектабельность метастазов зависит от технико-анатомических характеристик и биологии НЭО, но чёткие критерии не определены [53]. Для выполнения радикальной резекции печени необходимы и другие условия — возможность удаления первичной опухоли с поражёнными лимфатическими узлами, отсутствие КБС и сохранение достаточного количества здоровой ткани печени не менее 30–40% [53].

Согласно данным Кокрейновского обзора, 5-летняя ОВ пациентов с НЭО после полной резекции составляет от 61 до 70%, а 10-летняя — 35%, что сделало резекцию опцией выбора по сравнению с другими методиками (РЧА или трансартериальной химиоэмболизацией — ТАХЭ). Данных для сравнения указанных опций лечения с хирургической резекцией недостаточно [54]. При этом в систематическом обзоре на основе 30 исследований не было показано превосходства резекции печени в сравнении с другими локальными методами лечения [53]. Хирургическое удаление метастазов стоит проводить, если возможна операция в объёме R0, однако пациенты часто получают дополнительно какие-либо другие локальные методы лечения — РЧА или ТАХЭ, либо системную терапию — биотерапию аналогами соматостатина, химиотерапию или таргетную терапию, что влияет на выживаемость пациентов и требует осторожности в интерпретации таких данных [53]. Дополнение к хирургическому лечению РЧА или ТАХЭ может улучшать 5-летнюю ОВ до 72%, однако крупных сравнений комбинированных подходов с резекцией нет, кроме того, эти данные сопоставимы с историческим показателем выживаемости пациентов, получавших только хирургическую резекцию [53, 54].

Относительно применения трансплантации печени как лечебной опции существует мало исследовательских работ. В основном такой опыт был отражён в небольших работах на пациентах с НЭО ЖКТ, вследствие чего данный подход рутинно не рекомендуется, но мог бы считаться приемлемым для пациентов старше 50 лет с изолированными метастазами в печени, не являющимися кандидатами для резекции и Ki-67 <5% [53].

Лекарственная терапия

Аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина (АС) пролонгированного действия (октреотид и ланреотид) используют в качестве 1-й линии лечения и контроля симптомов КС при наличии в клетках опухоли ССР 2 и 5 подтипов. Показано, что АС могут облегчать также симптомы при других гормональных

синдромах, связанных с НЭО, таких как синдром Золлингера–Эллисона [55]. В метаанализе от 2019 г. показана сопоставимая эффективность между октреотидом и ланреотидом для купирования симптомов КС и частота контроля основных симптомов (диареи и приливов) составила 65–69% и 69–72% соответственно [55]. АС также достоверно снижают риск развития КБС [55].

Несмотря на то, что АС могут обеспечить контроль КС в течение многих лет, часто у пациентов наблюдается прогрессирование симптомов. В таких случаях эффективно могут применяться стратегии по переходу с одного АС на другой, эскалации доз и сокращению интервалов между введениями. В ретроспективном анализе показано, что увеличение стандартной дозы октреотида с 30 мг до 40–60 мг при рефрактерном КС позволяет добиться контроля основных симптомов — диареи, приливов, бронхоспазма и болей в животе в 66–70% случаев, при этом для многих пациентов была достаточной доза 40 мг [56]. Сокращение интервалов между введениями октреотида каждые 21 сутки при прогрессировании на стандартном введении раз в 28 суток приводило к полному и частичному контролю симптомов в 40 и 60% случаев соответственно [57]. Полученные результаты были аналогичны при эскалации доз октреотида до 40–60 мг [56]. Помимо антисекреторного действия в нескольких рандомизированных исследованиях была показана антипролиферативная активность АС.

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования PROMID исследователи изучали противоопухолевую активность октреотида-LAR в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней у пациентов с метастатическими НЭО средней кишки (тонкий кишечник, аппендикс) [58]. Одним из ключевых критериев включения был Ki-67 не более 2%, т. е. все включённые пациенты имели НЭО G1 [58]. Результаты по первичной конечной точке следующие: медиана времени до прогрессирования заболевания (мВБП) составила 14,3 и 6 месяцев для октреотида и плацебо соответственно [58]. В обновлённом анализе долгосрочных результатов в 2017 г. не было продемонстрировано преимуществ октреотида в отношении ОВ на общей популяции, медиана данного показателя составила 84,7 и 83,7 месяца для групп октреотида и плацебо соответственно [58]. В подгруппе пациентов с низкой опухолевой нагрузкой печени (<10%) наблюдалась тенденция к улучшению ОВ (медиана не достигнута против 87,2 месяцев) в группе октреотида, однако статистической значимости она не достигла. Данные об эффективности октреотида у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой не продемонстрированы [58].

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование CLARINET, в рамках которого изучался противоопухолевый эффект ланреотида, включало более широкую когорту пациентов по сравнению с PROMID [59]. В исследование включались пациенты не только с НЭО средней, но и задней кишки (толстая

кишка, прямая кишка), а также с опухолями поджелудочной железы. Количество включённых пациентов составило 200 человек, а Ki-67 мог составлять до 10%, в отличие от PROMID, где выявлены пациенты с данным показателем до 2% [59]. Исследование было позитивным по первичной конечной точке: медиана ВБП не достигнута в группе ланреотида по сравнению с 18 месяцами в группе плацебо, 24-месячная ВБП составила 65,1 и 33,0% соответственно [59]. Было также продемонстрировано достоверное преимущество ланреотида во всех ключевых подгруппах — НЗО G1, G2 и с опухолевой нагрузкой в печени (<25% или >25%), однако не было достоверной разницы в группе пациентов с НЗО задней кишки, что обусловлено дисбалансом между этими группами и небольшим количеством включённых пациентов [59]. Ланреотид был связан с большим числом побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо и составил 50% против 25%. Среди нежелательных явлений, связанных с приёмом препарата, основными были гипергликемия и желчнокаменная болезнь, однако они не оценены как серьёзные [59]. В большинстве случаев на октреотиде и ланреотиде отмечается стабилизация заболевания (50–60% случаев), в то время как частота объективного ответа (ЧОО) составляет менее 10% [60]. Крупных проспективных сравнений противоопухолевой активности этих двух препаратов нет. В одной из ретроспективных работ, сравнивающих указанные препараты при НЗО тонкой кишки и поджелудочной железы G1, G2 с Ki-67 до 10% не было показано статистической разницы между этими препаратами в отношении ВБП (медиана 29,8 против 36 месяцев для ланреотида и октреотида соответственно [61]. В следующей работе также не было показано преимущество ланреотида над октреотидом для НЗО поджелудочной железы [61]. Полученные данные согласовывались с предыдущими ретроспективными исследованиями; авторы считают, что эти два препарата имеют сходную эффективность и могут быть взаимозаменяемыми, однако ретроспективный характер работ требует осторожности в интерпретации таких результатов [61]. На основании ретроспективных исследований в рекомендациях ENETS и Европейского сообщества медицинских онкологов (ESMO) отражено, что любой из двух АС может применяться как самостоятельное противоопухолевое средство при гастроэнтеропанкреатических НЗО G1, G2 с Ki-67 до 10% [49]. В клиническом исследовании II фазы CLARINET-FORTE было показано, что введение высоких доз ланреотида (120 мг 1 раз в 14 дней) может быть полезным для пациентов с НЗО поджелудочной железы и средней кишки при Ki-67 <10% при прогрессировании заболевания на стандартном режиме введения ланреотида [62]. На настоящий момент также проводятся исследования, в которых предпринята попытка расширить показания ланреотида в качестве противоопухолевого средства при Ki-67 до 14%, что может иметь клиническую пользу для пациентов [63]. Для НЗО лёгких не существует

отдельных исследований, оценивавших противоопухолевую роль АС, однако в рекомендациях ENETS отражено, что применение АС возможно при индолентном клиническом течении ТК [64]. В исследовании ATLANT II фазы показано, что комбинация ланреотида и темозоломида может быть действенной при НЗО грудной клетки [65]. В это исследование были включены пациенты с НЗО лёгких (90%), из них ТК был у 20% пациентов, АК — у 52%, НЗО тимуса — у 10% [65]. Исследование позитивное по первичной конечной точке — частота контроля заболевания составила 35% через 9 месяцев. [65]. Ещё одна опция лечения — пасиреотид — синтетический аналог соматостатина с расширенным аффинитетом к рецепторам соматостатина (sstr1, sstr2, sstr3, sstr5) исследуется для лечения нейроэндокринных опухолей (НЗО), особенно у пациентов с резистентностью к октреотиду или ланреотиду. В рандомизированном исследовании фазы III (2015 г.) пасиреотид продемонстрировал аналогичную эффективность октреотиду в контроле симптомов и стабилизации опухоли при метастатических НЗО ЖКТ, но с более выраженным подавлением уровня хромогранина А у части пациентов [66]. В другом исследовании (2016 г.) пасиреотид показал активность при прогрессирующих НЗО, не отвечающих на терапию аналогами соматостатина первого поколения, с медианой времени до прогрессии 11 месяцев [67]. Его применение, однако, ограничено высокой частотой гипергликемии (до 60% случаев), требующей коррекции [68]. Несмотря на отсутствие официального одобрения для НЗО пасиреотид может рассматриваться как опция второй линии при опухолях с сохранённой экспрессией рецепторов соматостатина (особенно с sstr5). Рекомендации Национальной ассоциации нейроэндокринных опухолей (NANETS, 2020 г.) подчёркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения его роли в терапии НЗО [69].

Интерфероны

Эффективность интерферона альфа-2b при контроле симптомов КС доказана в 1983 г. [70]. Стандартный режим введения интерферона при НЗО — от 3 до 9 МЕ подкожно от 3 до 7 раз в неделю [70]. Большинство исследований эффективности интерферона приходятся на период с 1982 по 2005 гг., в литературных источниках отмечена тенденция к комбинированной терапии с АС или другими биологическими агентами, что показывает сокращение рутинного применения интерферона в качестве монотерапии [70]. Субъективное улучшение самочувствия на фоне терапии интерфероном альфа отмечается примерно у 60–70% пациентов с КС. Для него также продемонстрирована противоопухолевая активность. Так, ЧОО составляет в среднем 11%, стабилизация — 39% [70]. Чаще всего в исследованиях интерферон сравнивают с режимом химиотерапии 5-фторурацил (5-ФУ) + стрептозотозин; медиана ОВ составила более 80 месяцев в группе интерферона и 8 месяцев в группе химиотерапии [71]. Следует отметить, что во время терапии у пациентов

часто развиваются побочные эффекты в виде гриппоподобного синдрома, лихорадки и астении, что может приводить к прерыванию лечения [71]. В проспективных исследованиях добавление интерферона к октреотиду и ланреотиду не показало улучшение ВБП и не улучшало результаты лечения пациентов [71]. В настоящее время интерферон альфа применяется редко, его назначение возможно в комбинации с АС при рефрактерном к ним КС для контроля симптомов, либо в качестве монотерапии с той же целью при отсутствии на клетках опухоли ССР и невозможности применения АС [71].

Телотристат

Телотристат — низкомолекулярный ингибитор фермента триптофангидроксилазы, лимитирующий скорость биосинтеза серотонина и представляющий собой сравнительно новый вариант биотерапии КС, рефрактерного к АС*. Данный препарат был одобрен FDA в 2017 г. в дозе 250 мг 3 раза в сутки в комбинации с АС для лечения диареи при КС, рефрактерной к октреотиду и ланреотиду, на основании исследования III фазы TELESTAR. В исследование включались пациенты с высокодифференцированными НЭО с КС, получавшие любой из доступных АС, у которых сохранялись не менее 3–4 актов дефекации в сутки, а уровни 5-ГИУК в моче были выше верхней границы нормы. Пациенты были рандомизированы на приём телотристата в дозе 250 мг или 500 мг 3 раза в сутки и плацебо с параллельным продолжением базовой терапии АС. Первичной конечной точкой было снижение частоты дефекации по сравнению с исходным уровнем на 12-ой неделе приёма, также оценивалась динамика уровней 5-ГИУК. Лечение телотристатом связано со статистически значимым снижением частоты актов дефекации на 30% и более у 44% и 42% участников в группах 250 мг и 500 мг по сравнению с плацебо. Уровни 5-ГИУК в моче снизились на 30% и более у 78% участников на фоне терапии телотристатом в любой дозировке, что свидетельствует об эффективном ингибировании триптофангидроксилазы. В качестве побочных эффектов наиболее часто встречались тошнота и повышение уровней гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), однако они были управляемы и не привели к прекращению терапии. В настоящий момент проводится дополнительное наблюдение OLE за пациентами из TELESTAR, в котором участники принимают дозу телотристата 500 мг 3 раза в сутки. Ранее в TELESTAR было высказано опасение, что телотристат может вызывать депрессию из-за ингибирования синтеза серотонина. Было показано, что в группе приёма дозы 500 мг частота депрессий была выше по сравнению с приёмом 250 мг. В рандомизированном исследовании III фазы TELECAST, изучавшем безопасность телотристата, это

предположение не подтвердилось [72]. Частота депрессий была выше при приёме плацебо, однако при промежуточном анализе OLE приём телотристата в дозе 500 мг после 12-й недели вызывал депрессию в 11,9% случаев по сравнению с 4% при стандартном наблюдении 12 недель, что говорит о необходимости учёта влияния времени приёма телотристата на риск развития депрессии [72].

Влияние телотристата на биосинтез серотонина послужило основанием для проверки его эффективности при других симптомах рефрактерного КС. Существует гипотеза протективного действия данного препарата при КБС, также рассматривается возможность его применения в периоперационной профилактике карциноидного криза [3, 13, 73]. С 2021 г. проходит рандомизированное исследование III фазы TELEHEART, изучающее роль комбинации телотристата с АС при КБС у пациентов с метастатическими НЭО. Первичная конечная точка — снижение уровней NT-proBNP через 6 месяцев после начала терапии, первичная оценка результатов запланирована на 2025 г. (ClinicalTrials.gov, идентификатор — NCT04810091). Другое исследование, посвящённое оценке эффективности телотристата в периоперационной профилактике карциноидного криза, прекращено в связи с отсутствием финансирования (ClinicalTrials.gov, идентификатор — NCT04672876).

Изучается антипролиферативная активность телотристата. TELEACE было ретроспективным одноцентровым исследованием медицинских карт пациентов, получавших данный препарат в течение как минимум 6 месяцев [71]. В данном исследовании было продемонстрировано независимое от терапии АС влияние телотристата на размер опухоли у пациентов с НЭО G1, G2 и Ki-67 до 20%; в среднем размеры опухоли уменьшились на 8,5%, стабилизация заболевания наблюдалась у 81–97% пациентов в течение 6–9 месяцев после начала лечения [74]. Поскольку исследование носит ретроспективный характер и имеет множество ограничений, требуется проведение полноценных проспективных рандомизированных исследований для проверки противоопухолевого действия телотристата.

Таргетная терапия

В настоящий момент имеется несколько таргетных препаратов, одобренных в качестве противоопухолевого лечения НЭО. Первыми препаратами, показавшими свою эффективность были эверолимус и сунитиниб, одобренные в качестве терапии 2-й линии в комбинации с АС при НЭО G1, G2 и в монорежиме как 1-я линия противоопухолевой терапии НЭО при Ki-67 более 10%, но менее 20% или при отсутствии на клетках опухоли ССР и невозможности назначения АС как самостоятельного противоопухолевого препарата [35].

Мультикиназный ингибитор сунитиниб — первый одобренный таргетный препарат для лечения распространённых стадий высокодифференцированных НЭО

* medscape.com [Internet]. FDA Approves Xermelo for Carcinoid Syndrome Diarrhea, Feb 28, 2017. Режим доступа: <https://www.medscape.com/viewarticle/876454> Дата обращения: 26.05.2025.

поджелудочной железы на основании результатов исследования III фазы [75]. В общей сложности включён 171 пациент, все получали ранее не менее 1-й линии противоопухолевого лечения (в основном химиотерапию) [75]. В 2009 г. исследование было прекращено досрочно в связи с большим количеством смертей пациентов и серьёзных побочных эффектов в группе плацебо [75]. Показано статистически достоверное преимущество от назначения сунитиниба; медиана ВБП составила 11,4 месяца в группе сунитиниба по сравнению с 5,5 месяцами для плацебо [75]. Показатель ЧОО составил 9,3%, также в субанализе не продемонстрировано преимущество сунитиниба в отношении ВБП среди некоторых ключевых подгрупп — при Ki-67 >5% и при наличии внепечёночных метастазов, что вызывает дискуссии при назначении данного препарата в указанных когортах пациентов [75]. Медиана ОВ в обновлённом анализе 2017 г. составила 38,6 месяца в группе сунитиниба и 29,1 месяца в группе плацебо несмотря на видимое превосходство сунитиниба; статической значимости разницы показателей не подтверждено, что может быть обусловлено возможностью перехода (кроссовера) 69% пациентов из группы плацебо на терапию сунитинибом при прогрессировании или после закрытия исследования [75].

Эффективность ингибитора m-TOR эверолимуса при прогрессирующих НЭО изучалась в серии клинических исследований II/III фазы группы RADIANT. Впервые противоопухолевый эффект эверолимуса в дозе 5 и 10 мг в сутки курсом 28 дней был продемонстрирован в исследовании II фазы RADIANT-1 [75]. В отличие от исследования эффективности сунитиниба, в RADIANT-1 включались пациенты с НЭО не только поджелудочной железы, но и тонкой кишки, лёгких, средний Ki-67 также был выше и составлял от 3 до 20% [76]. ЧОО ответа на эверолимус составила 20%, стабилизация была отмечена у 70%. ВБП для всех пациентов через 6 и 12 месяцев составила 80 и 59% соответственно [76]. Многообещающие результаты II фазы привели к проведению исследования RADIANT-2 III фазы, в котором также изучалась комбинация эверолимуса в дозе 10 мг и октреотида при прогрессирующих НЭО ЖКТ [77]. Исследование не достигло первичной конечной точки ВБП, несмотря на численное превосходство в медиане ВБП в группе комбинации эверолимуса и октреотида по сравнению с приёмом только октреотида — 16,4 месяца против 11,3. Негативный результат исследования мог быть обусловлен переходом на эверолимус пациентов из группы плацебо при прогрессировании заболевания [77]. В исследовании III фазы RADIANT-3 изучалась эффективность эверолимуса при прогрессирующих НЭО поджелудочной железы. Первичная конечная точка — ВБП была достигнута, медиана составила 11 месяцев в группе эверолимуса против 4,6 для плацебо [78]. В объединённом анализе данных исследования III фазы сунитиниба и RADIANT-3 (эверолимус) была показана сопоставимая

эффективность между этими двумя препаратами при метастатических высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы. Риск прогрессирования заболевания снижался на 58% при приёме сунитиниба и на 65% для эверолимуса, однако эти отличия не были статистически значимыми, ВБП и ОВ здесь также сопоставимы [79]. В рамках исследования III фазы RADIANT-4 изучали монотерапию эверолимусом в дозе 10 мг в сутки и включали ранее предлеченных пациентов в основном с высокодифференцированными НЭО тонкой кишки и лёгких. Количество пациентов с НЭО G2 составляло до 40%, кроме того, не допускался переход пациентов из группы плацебо на эверолимус при прогрессировании заболевания [80]. Согласно результатам, отмечено достоверное улучшение ВБП для эверолимуса — медиана составила 11 месяцев в группе эверолимуса и 3,9 для плацебо. Приём эверолимуса был связан со снижением риска прогрессирования заболевания или смерти на 52% [80]. В сочетании с данными RADIANT-3 было показано, что эверолимус может использоваться в качестве таргетной терапии широкого спектра НЭО ЖКТ и лёгких G1 и G2.

Пазопаниб демонстрирует многообещающую противоопухолевую эффективность как в монорежиме, так и в комбинации с АС при прогрессирующих НЭО ЖКТ в исследованиях II фазы [81]. В одном из исследований II фазы, изучавших эффективность данного препарата при НЭО ЖКТ, показана ЧОО на пазопаниб 18,9%, а стабилизация отмечена у 56,8%; медиана ВБП составила 9,1 месяца, медиана ОВ не достигнута [81]. Важно отметить, что в данное исследование были включены пациенты с более агрессивным течением НЭО по сравнению с исследованиями сунитиниба и эверолимуса, количество пациентов с НЭО G2 составило 43%, G3 — 35% [82]. Объединённый анализ исследований II фазы пазопаниба при НЭО показал, что частота контроля над заболеванием составляет 91,3%; медиана ВБП и ОВ равна 11,6 и 24,4 месяца соответственно [82]. Ранее предшествующее лечение, в том числе таргетными агентами, не снижало эффективность пазопаниба, кроме того, добавление АС приводило к синергическому эффекту, повышая частоту контроля над заболеванием [82]. Вследствие этого пазопаниб может быть рассмотрен как перспективная опция лечения при прогрессировании на предшествующей химио- или таргетной терапии, а также как вариант терапии для пациентов с высокодифференцированных НЭО G2 и G3, однако требуется проведение исследований III фазы для проверки данных гипотез.

Белзутифан — первый в своём классе пероральный ингибитор индуцируемого гипоксией фактора HIF-2α. В 2021 г. данный препарат был одобрен FDA для пациентов с почечно-клеточным раком, гемангиобластомами ЦНС и НЭО поджелудочной железы с наследственным синдромом фон Гиппеля–Линдау [83]. Препарат получил одобрение по указанному показанию на основании исследования II фазы МК-6482-004. В поданализе

показана ЧОО 83% в когорте НЭО поджелудочной железы, а медиана продолжительности ответа не была достигнута [83]. Белзутифан — единственная эффективная лечебная опция помимо хирургии, которую возможно предложить пациентам, кроме того, лечение данным препаратом сопряжено со значительно меньшим количеством осложнений [83].

Химиотерапия

В последние годы в литературе появляется всё больше сведений об эффективности цитостатической химиотерапии (ХТ) при НЭО. Одной из причин стало выделение подгруппы высокодифференцированных НЭО G3 для опухолей ЖКТ, отличающихся меньшей агрессивностью от НЭК, но требующих более интенсивного лечения, чем НЭО G1 и G2. Клиническое испытание NORDIC NEC позволяет понять отличия биологических характеристик НЭО G3 и НЭК [85]. Согласно полученным данным ретроспективного анализа, группу НЭО G3 составляли опухоли с Ki-67 от 20 до 55%, имеющие меньшую агрессивность, но и меньшую ЧОО на платиносодержащую ХТ — 15% против 42% в группе НЭК при Ki-67 >55%, однако характеризовались лучшей ОВ (14 месяцев против 10). [84]. Первым режимом ХТ для лечения высокодифференцированных НЭО, одобренной для применения, была комбинация стрептозотоцина (или стрептозотоцина, STZ) и 5-ФУ, показавшей свою эффективность особенно при прогрессирующих НЭО поджелудочной железы [85]. ЧОО на данный режим составила 69%, при этом полный ответ был отмечен у 39%, а медиана ОВ составила 26 месяцев. Данный режим сопряжён с высокой токсичностью со стороны ЖКТ, но использован в качестве стандарта терапии [85]. В настоящее время комбинированный режим на основе капецитабина и темозоломида (CAPTEM) является предпочтительной опцией при высокодифференцированных НЭО во всех клинических рекомендациях, однако данные о его эффективности основаны на результатах ретроспективных анализов и 4-х исследований I–II фаз, изучавших его применение в основном для НЭО ЖКТ [86]. В самом крупном систематическом обзоре по оценке применения режима CAPTEM, включавшем исследования не только по НЭО ЖКТ, но и лёгких, показано, что ЧОО на данный режим ХТ составляет 34,8%. Полные ответы регистрировались в 2,3% случаев, а стабилизация была у 40% пациентов, медиана ВБП составила от 9,4 до 12 месяцев [86]. В данном систематическом обзоре продемонстрировано значительное преимущество CAPTEM по сравнению с платиносодержащими режимами FOLFOX; этопозид, цисплатин или карбоплатин при НЭО G3 с Ki-67 от 20 до 55%, поэтому указанный режим оптимален в качестве терапии 1-й линии [86]. Перспективным подходом можно считать неоадьювантное применение режима CAPTEM при резектабельных метастатических НЭО. В ретроспективном анализе показано,

что такой подход позволяет добиться ЧОО 43%; медиана ВБП составляет 28,2 месяца, а 5-летняя ОВ — 63%. Средний Ki-67 для включённых НЭО составил 3,5%, что свидетельствует о благоприятных биологических характеристиках опухоли, в связи с чем данный подход требует подтверждения в проспективных исследованиях [86]. Оксалиплатин по сравнению с цисплатином и карбоплатином показал значительное преимущество при высокодифференцированных НЭО. В настоящий момент комбинации с 5-ФУ (FOLFOX) и капецитабином (XELOX или CAPOX) одобрены в качестве терапии прогрессирующих НЭО G2, G3 ЖКТ и типичном карциноиде, однако применение данных режимов целесообразно после прогрессирования на терапии CAPTEM [85].

Режимы на основе этопозида с цисплатином (EP) или карбоплатином (EC), а также комбинация иринотекана с цисплатином (IP) являются стандартом 1-й линии терапии метастатических НЭК и позволяют добиться ЧОО 31–60% со средними медианами ВБП и ОВ 5–7 и 12–14 месяцев соответственно [85]. Альтернативным вариантом может стать триплет на основе 5-ФУ, оксалиплатина и иринотекана (FOLFIRINOX). В нескольких ретроспективных анализах демонстрируется объективный ответ у 46–70% пациентов при НЭК; медиана ОВ составляет от 18 до 20 месяцев, что превысило данные исторического контроля и привело к иницированию исследования III фазы, сравнивающего режимы FOLFIRINOX и EP/EC в 1-й линии НЭК [87].

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия

Визуализация экспрессии рецепторов к соматостатину с помощью ⁶⁸Ga-DOTA-TATE/TOC/NOС ПЭТ/КТ при НЭО послужила основой для развития радиотераностики — концепции применения таргетного лиганда, меченного диагностическим и терапевтическим радионуклидом в качестве противоопухолевого средства. Первые сообщения о потенциальном терапевтическом эффекте данного подхода появились в 1994 г. [88]. В 2017 г. ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE был одобрен FDA и ЕМА для применения у пациентов с прогрессирующими/метастатическими высокодифференцированными НЭО ЖКТ G1 и G2, экспрессирующими ССР, в качестве 2-й линии лечения на основании данных рандомизированного исследования III фазы NETTER-1 [88]. В исследование включались пациенты с метастатическими НЭО тонкой и толстой кишки G1 и G2 степени злокачественности с наличием экспрессии ССР и Ki-67 не более 20%, прогрессирующие на фоне терапии АС [88]. Пациенты получали 4 курса ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE с интервалом 8 недель совместно с введением 30 мг октреотида либо указанный АС в дозе 60 мг, первичная конечная точка — ВБП [88]. Среди включённых пациентов метастазы в печени были у 83%, в лимфатические узлы — 66%, кости и лёгкие — 11%, НЭО G1 были у 66 и 72% больных в группах ПРРТ

и АС соответственно [88]. Исследование положительное по первичной конечной точке; медиана ВБП не была достигнута при первичном анализе данных в группе ПРРТ с октреотидом и составила 8,4 месяца в группе, где применялся только октреотид. Статистически значимое преимущество ^{177}Lu -DOTA-TATE было продемонстрировано во всех важных клинических подгруппах. Риск прогрессирования заболевания или смерти в группе ПРРТ был на 79% ниже, чем в контрольной группе [88]. Объективный ответ и контроль заболевания более 20 месяцев отмечены у 18 и 65% пациентов в группе ^{177}Lu -DOTA-TATE против 3 и 10,8% для контрольной группы [88]. В окончательных результатах данных по ОВ медиана в группах ПРРТ с АС и монотерапии АС составила 48 и 36,3 месяца соответственно. Статистическая значимость не достигнута, возможно, в связи с допустимостью перехода пациентов из группы контроля на ПРРТ. Всего в исследовании терапию ^{177}Lu -DOTA-TATE получили 36% пациентов.

В 2024 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы NETTER-2, сравнивавшего эффективность монотерапии высоких доз пролонгированных АС со стандартными дозами в комбинации ^{177}Lu -DOTA-TATE в 1-й линии терапии высокодифференцированных метастатических НЭО ЖКТ G2 и G3 с Ki-67 более 10%, но не выше 55% [89]. В отличие от NETTER-1, в данное исследование включались пациенты с НЭО не только тонкой и толстой кишки, но и поджелудочной железы — 54%, НЭО G2 были у 66% участников, а НЭО G3 — у 33% [89]. Исследование — позитивное по первичной конечной точке (ВБП); медиана составила 22,8 против 8,5 месяца в группах ПРРТ и АС соответственно. Улучшение ВБП не зависело от первичной локализации опухоли и степени злокачественности [89]. ЧОО составила 43 и 9,3%, контроль болезни достигнут у 90,3%, получавших ^{177}Lu -DOTA-TATE и 66,7% пациентов на монотерапии АС [89]. В данном исследовании впервые была продемонстрирована эффективность ПРРТ при высокодифференцированных НЭО ЖКТ G3. Стоит отметить, что в реальной клинической практике в 1-й линии терапии применяются комбинации АС с таргетной терапией при НЭО G2 и химиотерапией при НЭО G3, вследствие чего сравнение ПРРТ с монотерапией АС может считаться неадекватным, однако полученные результаты ВБП в NETTER-2 превышают данные исторического контроля [89].

Диспансерное наблюдение пациентов с НЭО

Результаты, оценивающие клинические исходы пациентов с локализованными и местно-распространёнными стадиями высокодифференцированных НЭО ЖКТ после радикальных резекций, показывают, что в долгосрочной перспективе частота развития рецидивов или отдалённых метастазов составляет 50% [21]. На настоящий момент проспективных исследований по оценке стратегии наблюдения не проводилось. Согласно консенсусу

Североамериканского нейроэндокринного общества (NANETS) от 2018 г., наблюдать за пациентами после хирургического лечения стоит минимально до 5 лет [90]. Единого мнения о наблюдении до 10 лет нет, однако оно может рекомендоваться молодым пациентам или при наличии факторов высокого риска прогрессирования (множественное поражение лимфатических узлов, метастатические очаги в печени, подвергнутые радикальной резекции) [90]. Большинство членов экспертной группы пришли к мнению о том, что рентгенологическое обследование целесообразно проводить с интервалом 6 месяцев в течение первого года, а при отсутствии рецидива или прогрессирования — с интервалом 1 раз в год [90]. Кроме того, тактику наблюдения стоит рекомендовать пациентам с панкреатическими НФ-НЭО, бессимптомным течением и размерами опухоли менее 2 см, в том числе и при наследственном синдроме МЭН-1 [49, 51]. При выборе стратегии «наблюдай и ожидай» («watch and wait») пациентам следует рекомендовать более тщательное наблюдение, рентгенологическое обследование должно проводиться раз в 3–4 месяца. В случае ремиссии опухоли после первого года наблюдения разрешается проводить дальнейшее обследование с интервалом 6 месяцев [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭО — гетерогенная группа онкологических заболеваний, различающихся по своим биологическим характеристикам от индолентного до агрессивного течения. Современные алгоритмы ведения пациентов с НЭО ЖКТ и лёгких представляют собой многоэтапный процесс и требуют персонализированного подхода ввиду того, что на настоящий момент существует большое разнообразие опций лечения, которые возможно предложить пациентам. Внедрение в клиническую практику АС и телотристата значительно улучшило результаты лечения КС и позволило отсрочить его прогрессирование и формирование КБС. Выделение подгруппы высокодифференцированных НЭО G3 от НЭК, различающихся прогнозом, существенно повлияло на тактику лекарственного лечения и позволило уйти от платиносодержащей ХТ к бесплатиновым режимам и таргетной терапии. ПРРТ стала ещё одной важной лечебной опцией в арсенале противоопухолевой терапии НЭО.

Важная составляющая при выборе тактики ведения данной когорты пациентов — мультидисциплинарный подход. Пациенты с НЭО проходят обследование и лечение в референсных центрах, и часто заболевание выявляется на распространённых стадиях или с запущенными проявлениями КС. Повышение осведомлённости о НЭО среди онкологов, а также специалистов первичного звена здравоохранения может способствовать более раннему выявлению заболевания и улучшить результаты лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Приложение 1. Алгоритм диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и лёгких. doi: 10.17816/onco642734-4330053

Вклад авторов. Михеева Ю.В. — разработка концепции, курирование данных, написание рукописи; Румянцев П.О. — научное руководство,

административное руководство исследовательским проектом; Пузаков К.К., Слащук К.Ю., Омельчук Д.Д., Потапенко А.В., Медведев С.П. — написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION



Appendix 1: The diagnosis algorithm of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal system and lungs. doi: 10.17816/onco642734-4330053

Author contributions: Mikheeva YuV, Rumyantsev PO — conceptualization, supervision, data curation, project administration, original draft

preparation; Puzakov KK, Slashchuk KYu, Omelchuk DD, Potapenko AV, Medvedev SP — original draft preparation. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source: None.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* 2017;33(5):324–330. doi: 10.1159/000481390
2. Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Frontiers of Hormone Research.* 2015;44:1–23. doi: 10.1159/000381970
3. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2018;25(1):22–35. doi: 10.1097/MED.0000000000000376
4. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2022;28(10):1009–1023. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
6. Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2124750. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24750
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934–59. doi: 10.1002/cncr.11105
8. Clift AK, Kidd M, Bodei L, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):444–476. doi: 10.1159/000503721
9. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18:525–534. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9
10. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002
11. Russo S, Nielsen MM, Boon JC, et al. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;168:324–328. doi: 10.1007/s00213-003-1455-5
12. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, et al. Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology.* 2021;146(1):65–73. doi: 10.1159/000507847
13. Xu A, Suz P, Reljic T, et al. Perioperative Carcinoid Crisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):2966. doi: 10.3390/cancers14122966
14. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(16):2191–2205. doi: 10.1080/14656566.2016.1236916
15. Landry JP, Clemente-Gutierrez U, Pieterman CRC, et al. Management of adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumors and

- the role of bilateral adrenalectomy in ectopic Cushing syndrome. *Surgery.* 2022;172(2):559–566. doi: 10.1016/j.surg.2022.03.014
16. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1066–1081. doi: 10.1210/jc.2002-021314
17. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2022;28(10):1009–1023. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009
18. Rooper LM, Sharma R, Li QK, et al. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(11):1561–1569. doi: 10.1097/PAS.0000000000000916
19. Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):111–117. doi: 10.5603/NMR.2016.0022
20. Strosberg JR, Halldanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017;46(6):707–714. doi: 10.1097/MPA.0000000000000850
21. McCall CM, Shi C, Cornish TC, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(11):1671–1677. doi: 10.1097/PAS.0000000000000089
22. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770–1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y
23. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):1011–1017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0548
24. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol.* 2017;241(4):488–500. doi: 10.1002/path.4853
25. Wang F, Xu X, Ye Z, et al. Prognostic Significance of Altered ATRX/DAXX Gene in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2021;12:691557. doi: 10.3389/fendo.2021.691557
26. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.* 2020;96:8–33. doi: 10.1016/j.humpath.2019.12.002

27. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun*. 2015;6:6377. doi: 10.1038/ncomms7377
28. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75):75ra26. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003
29. Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(9):725–737. doi: 10.1038/s41416-019-0573-8
30. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):433–455. doi: 10.1016/j.hoc.2007.04.004
31. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol*. 2018;8126087. doi: 10.1155/2018/8126087
32. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. *Am. J. Cardiol*. 2011;107:1221–1226. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.12.025
33. Kalligeros M, Diamantopoulos L, Toumpanakis C. Biomarkers in Small Intestine NETs and Carcinoid Heart Disease: A Comprehensive Review. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):950. doi: 10.3390/biology10100950
34. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125–143. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9
35. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2305–2322. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2305
36. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(23):3678–3684. doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3678
37. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, et al. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:848–856.e1. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.031
38. Partelli S, Muffatti F, Andreasi V, et al. A Single-center Prospective Observational Study Investigating the Accuracy of Preoperative Diagnostic Procedures in the Assessment of Lymph Node Metastases in Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2022;276(5):921–928. doi: 10.1097/SLA.0000000000005615
39. Giri S, Afzalpurkar S, Angadi S, et al. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-assisted tissue acquisition for subepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2022;55(5):615–625. doi: 10.5946/ce.2022.133
40. Iabichino G, Di Leo M, Arena M, et al. Diagnosis, treatment, and current concepts in the endoscopic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022;28(34):4943–4958. doi: 10.3748/wjg.v28.i34.4943
41. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–245. doi: 10.1159/000471879
42. Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc Med*. 2017;33(5):358–366. doi: 10.1159/000480383
43. Saponjski J, Macut D, Petrovic N, et al. Diagnostic and prognostic value of 99mTc-Tektrotyd scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in a single-center cohort of neuroendocrine tumors. *Arch Med Sci*. 2021;19(6):1753–1759. doi: 10.5114/aoms/130996
44. Artiko V, Afgan A, Petrović J, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):99–103. doi: 10.5603/NMR.2016.0020
45. Sharma P, Singh H, Bal C, Kumar R. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68)Gallium-labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med*. 2014;29(1):2–12. doi: 10.4103/0972-3919.125760
46. Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of 99mTc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):905–911. doi: 10.1097/RLU.0000000000001877
47. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, et al. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12. doi: 10.1177/1179551419884058
48. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222
49. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(8):e13318. doi: 10.1111/jne.13318
50. Dumlu EG, Karakoc D, Ozdemir A. Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Advances in Diagnosis, Management, and Controversies. *Int Surg*. 2015;100(6):1089–1097. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00204.1
51. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127–145. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2627
52. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors — a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(4):310–320. doi: 10.1016/j.hpb.2016.12.010
53. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):17–22. doi: 10.1111/hpb.12225
54. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, et al. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(2):CD007060. doi: 10.1002/14651858
55. Phan AT. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): placing current findings into perspective. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(1):3–9. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.02.010
56. Al-Efrij K, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2015;4(6):864–870. doi: 10.1002/cam4.435
57. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, et al. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):326–331. doi: 10.3275/7869
58. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26–32. doi: 10.1159/000443612
59. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224–233. doi: 10.1056/NEJMoa1316158
60. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3049. doi: 10.3390/ijms20123049
61. Kiesewetter B, Pflugerr FF, Melhorn P, et al. Long-term experience with octreotide and lanreotide for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Transl Oncol*. 2024. doi: 10.1007/s12094-024-03732-w
62. Pavel M, Cwikla JB, Lombard-Bohas C, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 2021;157:403–414. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.056
63. Diamantopoulos LN, Laskaratos FM, Kalligeros M, et al. Antiproliferative Effect of Above-Label Doses of Somatostatin Analogs for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):650–659. doi: 10.1159/000509420
64. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–1620. doi: 10.1093/annonc/mdv041

65. Ferolla P, Berruti A, Spada F, et al. Efficacy and Safety of Lanreotide Autogel and Temozolomide Combination Therapy in Progressive Thoracic Neuroendocrine Tumors (Carcinoid): Results from the Phase 2 ATLANT Study. *Neuroendocrinology*. 2023;113(3):332–342. doi: 10.1159/000526811
66. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5075–5086. doi: 10.2147/DDDT.S84177
67. Cives M, Kunz PL, Morse B, et al. Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(1):1–9. doi: 10.1530/ERC-14-0360
68. Gadelha MR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:1–11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05805.x
69. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas*. 2021;50(4):469–493. doi: 10.1097/MPA.0000000000001792
70. Oberg K. Interferons in the management of neuroendocrine tumors and their possible mechanism of action. *Yale J Biol Med*. 1992;65(5):519–529
71. Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion*. 1994;55(3):64–69. doi: 10.1159/000201204
72. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):309–322. doi: 10.1530/ERC-17-0455
73. Herrera-Martínez AD, Fuentes-Fayos AC, Sanchez-Sanchez R, et al. Does Telotristat Have a Role in Preventing Carcinoid Heart Disease? *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2036. doi: 10.3390/ijms25042036
74. Morse MA, Liu E, Joish VN, et al. Antiproliferative Effects of Telotristat Ethyl in Patients with Neuroendocrine Tumors: The TELEACE Real-World Chart Review Study. *Cancer Manag Res*. 2020;12:6607–6614. doi: 10.2147/CMAR.S261257
75. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017;28(2):339–343. doi: 10.1093/annonc/mdw561
76. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4311–8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.7858
77. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X
78. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514–523. doi: 10.1056/NEJMoa1009290
79. Ishak KJ, Rael M, Hicks M, et al. Relative effectiveness of sunitinib versus everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: an updated matching-adjusted indirect comparison. *J Comp Eff Res*. 2018;7(10):947–958. doi: 10.2217/ce-2018-0020
80. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. 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. *Lancet*. 2016;387(10022):968–977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X
81. Ahn HK, Choi SH, Park SH, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1414–1419. doi: 10.1038/bjc.2013.470
82. Bongiovanni A, Liverani C, Recine F, et al. Phase-II Trials of Pazopanib in Metastatic Neuroendocrine Neoplasia (mNEN): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:414. doi: 10.3389/fonc.2020.00414
83. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022;28(22):4843–4848. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1054
84. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152–60. doi: 10.1093/annonc/mds276
85. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1189–1194. doi: 10.1056/NEJM198011203032101
86. Arrivi G, Verrico M, Roberto M, et al. Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs): A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancer Manag Res*. 2022;14:3507–3523. doi: 10.2147/CMAR.S372776
87. Borghesani M, Reni A, Lauricella E, et al. Efficacy and Toxicity Analysis of mFOLFIRINOX in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):e247005. doi: 10.6004/jnccn.2024.7005
88. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. NETTER-1 investigators. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1752–1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6
89. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. All the NETTER-2 Trial Investigators. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807–2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3
90. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017;46(6):707–714. doi: 10.1097/MPA.0000000000000850

ОБ АВТОРАХ

*** Михеева Юлия Вадимовна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125367, Москва, Ивановское ш., д. 3;
ORCID: 0009-0009-2644-3102;
eLibrary SPIN: 2298-1810;
e-mail: Yuliya.mikheeva@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, д-р. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7721-634X;
eLibrary SPIN: 7085-7976;
e-mail: pavelrum@gmail.com

Пузаков Константин Константинович;
ORCID: 0000-0001-8784-895X;
eLibrary SPIN: 5800-6834;
e-mail: k_kovalchik@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3220-2438;
eLibrary SPIN: 3079-8033;
e-mail: slashuk911@gmail.com

Омельчук Даниил Давидович;
ORCID: 0000-0002-2788-2352;
eLibrary SPIN: 6398-0656;
e-mail: lebedevlidd@gmail.com

Потапенко Анастасия Витальевна;
ORCID: 0000-0001-8903-7325;
eLibrary SPIN: 6774-4710;
e-mail: osipchukanastasiia@gmail.com

Медведев Сергей Петрович;
ORCID: 0009-0008-2395-3169;
eLibrary SPIN: 6815-3714;
e-mail: feelyou2017@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Yuliya V. Mikheeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 3 Ivankovskoe highway, Moscow, Russia, 125367;
ORCID: 0009-0009-2644-3102;
eLibrary SPIN: 2298-1810;
e-mail: Yuliya.mikheeva@gmail.com

Pavel O. Rumyantsev, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-7721-634X;
eLibrary SPIN: 7085-7976;
e-mail: pavelrum@gmail.com

Konstantin K. Puzakov;
ORCID: 0000-0001-8784-895X;
eLibrary SPIN: 5800-6834;
e-mail: k_kovalchik@mail.ru

Konstantin Yu. Slashuk, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-3220-2438;
eLibrary SPIN: 3079-8033;
e-mail: slashuk911@gmail.com

Daniil D. Omelchuk;
ORCID: 0000-0002-2788-2352;
eLibrary SPIN: 6398-0656;
e-mail: lebedevlidd@gmail.com

Anastasiya V. Potapenko;
ORCID: 0000-0001-8903-7325;
eLibrary SPIN: 6774-4710;
e-mail: osipchukanastasiia@gmail.com

Sergey P. Medvedev;
ORCID: 0009-0008-2395-3169;
eLibrary SPIN: 6815-3714;
e-mail: feelyou2017@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author