

Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра

А. В. Андросова^{1,2}, Р. В. Орлова^{1,2}, А. К. Иванова², Н. П. Беляк^{1,2}, С. И. Кутукова^{2,3}, Е. А. Каледина²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований. Алгоритм назначения того или иного вида лечения, в том числе системного, зависит от степени дифференцировки и распространенности опухоли на основании классификации ВОЗ (2010) и рекомендаций Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (НЭО) (ENETS, 2011). Данная нозология является относительно редкой (заболеваемость – от 2 до 5 случаев на 100 тысяч человек). Однако за последние 30 лет отмечается рост числа заболеваний НЭО на 720%, согласно данным регистра США SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). В данной статье представлены результаты анализа клинико-эпидемиологических характеристик нейроэндокринных опухолей ЖКТ у пациентов, получавших лечение в СПб ГБУЗ «ГКОД».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль, нейроэндокринный рак, нейроэндокринные опухоли, аналоги соматостатина, регистр.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and epidemiological features of neuroendocrine tumors on basis of single-centre registry

A. V. Androsova^{1,2}, R. V. Orlova^{1,2}, A. K. Ivanova², N. P. Belyak^{1,2}, S. I. Kutukova^{2,3}, E. A. Kaledina²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Neuroendocrine tumors (NET) are fairly heterogenous malignant tumors. The algorithm of choosing a particular type of treatment, including systemic therapy, depends on the degree of differentiation and tumor burden based on the WHO classification (2010) and the guidelines of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, 2011). This nosology is relatively rare (the incidence is 2 to 5 per 100 thousand population). However, over the past 30 years, there has been an increase in the number of NET diseases by 720% according to the US SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) register. This article presents the results of the analysis of the clinical and epidemiological characteristics of neuroendocrine gastrointestinal tumors in patients treated in the St. Petersburg City Clinical Oncology Centre.

KEY WORDS: neuroendocrine tumor, neuroendocrine cancer, neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, registry.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами.

В настоящее время существует несколько классификаций НЭО. Классификация по эмбриогенезу (Williams and Sandler, 1963): из передней кишки (foregut) – бронхи, желудок, поджелудочная железа (ПЖ), двенадцатиперстная кишка; из средней кишки (midgut) – тонкая кишка, слепая кишка, червеобразный отросток; из задней кишки (hindgut) – ободочная кишка, прямая кишка. По классификации ВОЗ для НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы различают три степени дифференциации: Grade I – высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (neuroendocrine

tumor [NET] G1); Grade 2 – высокодифференцированная опухоль (NET G2); Grade 3 – низкодифференцированный нейроэндокринный рак (neuroendocrine carcinoma, NEC G3); смешанная аденонейроэндокринная карцинома (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma, MANEC).

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификации ВОЗ (2010) и рекомендации Европейского общества по изучению НЭО (ENETS, 2011). ENETS и ВОЗ предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (grade) на три основные группы: G1 (Ki-67 < 2%), G2 (Ki-67 – 3–20%), G3 (Ki-67 > 20%), а также стадировать по системе TNM.

По функциональной активности выделяют функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Биологически активные НЭО ЖКТ клиниче-

ски чаще всего проявляются карциноидным синдромом, представляющим собой сочетание симптомов диареи, эмоциональной лабильности, бронхоспазмов, приливов и др. Однако в чистом виде карциноидный синдром встречается примерно у 10 % пациентов. Другие НЭО ЖКТ представляют собой довольно разнородную группу заболеваний, протекающую с изменчивыми и часто слабо различимыми симптомами. Подобная мимикрия симптомов крайне затрудняет раннюю диагностику опухоли и, соответственно, получение необходимого лечения. Интересно отметить, что, по данным Modlin с соавт., рассчитанное время до установления диагноза составляет 5–7 лет [2].

Для диагностики НЭО используется широкий спектр лабораторно-инструментальной диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ [^{111}In -октреотатом, основанное на экспрессии соматостатиновых рецепторов, в основном 2 типа {3}], ПЭТ КТ с Ga68-DOTA -октреотидом, а для НЭО Gr 3 – ПЭТ КТ с 18 ФДГ). При диагностике НЭО недостаточно проведение гистологического исследования опухолевого материала, особое значение имеет иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина А). Также имеется ряд специфических для диагностики НЭО биохимических маркеров метаболизма биологически активных веществ, например определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче, уровня серотонина в крови, уровня

нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови, уровня гастрина в крови и др. Также в некоторых ситуациях требуется проведение генетического исследования на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (MEN-1, MEN-2A, MEN-2B, синдром Хиппеля – Линдау, синдром Карни).

Основным методом лечения НЭО является хирургический (как с радикальной, так и с циторедуктивной целью). К сожалению, из-за позднего выявления опухоли этот метод часто оказывается неактуальным, так как заболевание диагностируется в метастатической стадии. Выбор тактики системного лечения зависит от степени дифференцирования опухоли. Так, пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО (G1, G2) с положительным статусом рецепторов соматостатина 2A и (или) 5 типов показано назначение аналогов соматостатина [4, 5, 6]. При неоперабельных высокодифференцированных НЭО (G1, G2) при отсутствии рецепторов соматостатина рекомендовано применение интерферона альфа-2b в качестве первой линии [7, 8, 9]. Пациентам с неоперабельными высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы (G1, G2) во второй линии после лечения аналогами соматостатина или в первой линии терапии при отсутствии рецепторов к соматостатину рекомендуется назначение таргетной терапии – сунитиниба (только при НЭО поджелудочной железы) совместно с аналогами соматостатина [10, 11, 12]. Также во второй линии используется назначение эверолимуса совместно с аналогами соматостатина при всех локализациях НЭО (G1, Ki-67 $\leq 2\%$) [13, 14–16].

В качестве первой линии лечения у пациентов с неоперабельными низкодифференцированными НЭО G3 используются следующие режимы химиотерапии: EP, EC, XELOX, TemCap, FOLFIRI, GEMOX, FOLFOX, темозоломид, капецитабин [16], а в качестве второй линии лечения возможно использование таких препаратов, как эверолимус и сунитиниб. Для контроля карциноидного синдрома рекомендуется назначать аналоги соматостатина (октреотид-депо, ланреотид).

Клинико-эпидемиологические особенности НЭО ЖКТ у пациентов в РФ согласно регистру СПб ГБУЗ «ГКОД»

Общая характеристика пациентов

Под нашим наблюдением находилось 298 пациентов с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)», получавших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с января 2015 по декабрь 2020 года.

При анализе базы данных наблюдаются следующие особенности: в исследуемой когорте больных женщин было значимо больше – 182 (61,08 %), чем мужчин – 116 (38,93 %); $p < 0,0001$. Среди всех возрастных групп преобладала доля пациентов пожилого возраста (60–74 года по классификации ВОЗ, 2016) – 136 (45,64 %); $p < 0,0001$.

Распределение больных по полу и возрасту (согласно классификации возрастных групп ВОЗ, 2016) представлено в *таблице 1*.

Таблица 1
Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ по полу и возрасту (n = 298)

Возраст	Пол	
	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
18–44 года (молодой возраст)	18 (6,04%)	25 (8,39%)
45–59 лет (средний возраст)	25 (8,39%)	50 (16,78%)
60–74 года (пожилой возраст)	54 (18,12%)	82 (27,52%)
75–90 лет (старческий возраст)	16 (5,36%)	25 (8,39%)
Старше 90 лет (долгожители)	3 (1,01%)	0
Итого	116 (38,93%)	182 (61,08%)

Таблица 2
Распределение согласно локализации первичной опухоли (n = 298)

Локализация первичной опухоли	Количество, абс. (%)
Поджелудочная железа	98 (32,89%)
Желудок	69 (23,15%)
Тонкая кишка	68 (22,82%)
Прямая кишка	16 (5,37%)
Двенадцатиперстная кишка	13 (4,36%)
Червеобразный отросток	12 (4,03%)
Толстая кишки	11 (3,69%)
Неясная первичная локализация	11 (3,69%)

У всех пациентов на этапе первичной диагностики был верифицирован нейроэндокринный характер злокачественного поражения органов ЖКТ (табл. 2).

У большинства пациентов – 98 (32,89%) – первичный опухолевый очаг локализовался в поджелудочной железе ($p = 0,0081$), у 69 (23,15%) – в желудке, у 68 (22,82%) – в тонкой кишке. Поражение других отделов ЖКТ встречалось значительно реже: прямая кишка первично была поражена у 16 (5,37%) пациентов, двенадцатиперстная кишка – у 13 (4,36%), червеобразный отросток – у 12 (4,03%), толстая кишка – у 11 (3,69%) больных. Следует отметить, что у 11 (3,69%) пациентов локализацию первичного опухолевого очага выяснить не удалось, однако гистологический и ИГХ-портрет опухоли свидетельствует о том, что опухоль происходит из ЖКТ.

Всем пациентам после верификации заболевания и инструментального обследования степени распространенности заболевания проводилось стадирование по классификации TNM (7-я, 8-я редакции). Учитывая существующие клинические рекомендации, стадирование по системе TNM осуществлялось в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Распределение пациентов по каждому дескриптору представлено в таблице 3.

При постановке диагноза у большинства пациентов первичный опухолевый очаг укладывался в категории T1 – 90 (30,20%) пациентов ($p = 0,0008$) и T2 – 88 (29,53%) пациентов ($p = 0,0016$). У 55 (18,46%) пациентов первичный опухолевый очаг был расценен как T3, а у 40 (13,42%) больных – как T4. У 25 (8,39%) пациентов определение дескриптора T было невозможно в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в стационарах неспециализированного профиля и отсутствием данных в первичной медицинской документации больных.

У большинства пациентов – 151 (50,67%) – поражения регионарных лимфатических узлов не было выявлено ($p < 0,0001$). У 93 (31,21%) больных поражение регионарного лимфатического аппарата соответствовало критерию N1. Регионарное поражение в объеме N2 было зарегистрировано только у 43 (14,43%) пациентов ($p < 0,0001$), а у 1 (0,34%) пациента – N3. У 10 (3,36%) больных поражение регионарных лимфоузлов на первичном этапе оценено не было.

Проведенное комплексное обследование позволило выявить у 111 (37,25%) больных наличие отдаленных метастазов; у 187 (62,75%) пациентов признаков диссеминации процесса не выявлено ($p < 0,0001$).

После морфологической верификации диагноза у всех пациентов была определена степень дифференцировки опухолевого процесса, имеющая для рассматриваемой нозологии важное прогностическое и предиктивное значение. Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки опухолевого процесса представлено в таблице 4.

Большинство опухолевых образцов большинства пациентов были высокодифференцированными – 144 (48,32%) образца или умеренно-дифференцированными –

Таблица 3
Распределение нейроэндокринных опухолей ЖКТ по системе TNM (7-я, 8-я редакции) ($n = 298$)

T	Количество, абс. (%)
1	90 (30,2%)
2	88 (29,53%)
3	55 (18,46%)
4	40 (13,42%)
x (не определено)	25 (8,39%)
N	Количество, абс. (%)
0	151 (50,67%)
1	93 (31,21%)
2	43 (14,43%)
3	1 (0,34%)
x (не определено)	10 (3,36%)
M	Количество, абс. (%)
0	187 (62,75%)
1	111 (37,25%)

Таблица 4
Распределение больных НЭО ЖКТ по степени дифференцировки опухоли ($n = 298$)

G	Количество, абс. (%)
1	144 (48,32%)
2	115 (38,59%)
3	39 (13,09%)

Таблица 5
Наличие болевого синдрома у больных НЭО ЖКТ (на момент первичной постановки диагноза) ($n = 298$)

Болевой синдром	Количество, абс. (%)
Отсутствует	140 (46,98%)
Наличие болевого синдрома:	
– периодические боли	158 (53,02%)
– постоянные боли	99 (32,66%)
	59 (37,34%)

115 (38,59%). Только у 39 (13,09%) больных при морфологическом исследовании дифференцировка была определена как низкая ($p < 0,00001$).

При обследовании больных в рамках первичного приема в условиях ГКОД всем больным произведена оценка наличия болевого синдрома, связанного с основным заболеванием (табл. 5).

У 158 (53,02%) больных на момент постановки диагноза НЭО ЖКТ было зарегистрировано наличие болевого синдрома, причем у большинства пациентов – 99 (62,66%) боли носили периодический характер, а 59 (37,34%) больных боль ощущали постоянно ($p < 0,0001$).

А вот наличие признаков карциноидного синдрома на момент первичной постановки диагноза регистрировалось реже (табл. 6).

В исследуемой группе были оценены частота и выраженность карциноидного синдрома. У значимого большинства больных – 257 (86,24%) – на момент начала за-

Таблица 6
Наличие карциноидного синдрома у больных НЭО ЖКТ
(на момент первичной постановки диагноза) (n = 298)

Карциноидный синдром	Количество, абс. (%)
Отсутствует	257 (86,24%)
Наличие карциноидного синдрома	41 (13,76%)
• приливы	21 (51,22%)
• боли в животе	15 (36,59%)
• диарея	35 (85,37%)
Количество симптомов	18 (43,90%)
• один	18 (43,90%)
• два	18 (43,90%)
• три	5 (12,20%)

Таблица 7
Распределение больных нейроэндокринными опухолями ЖКТ
по методу инициального лечения (n = 298)

Вид инициального лечения	Количество, абс. (%)
Хирургическое лечение	239 (80,20%)
Лекарственная терапия	53 (17,78%)
Симптоматическая терапия	3 (1,01%)
Наблюдение	3 (1,01%)
Всего	298 (100%)

Таблица 8
Распределение больных НЭО ЖКТ, получивших хирургическое
лечение, по виду проведенного вмешательства (n = 239)

Объем оперативного вмешательства	Количество, абс. (%)
Радикальная операция	177 (74,06%)
Циторедуктивное хирургическое лечение	55 (23,01%)
Эксплоративная лапаротомия	7 (2,93%)
Всего	239 (100%)

Таблица 9
Распределение больных НЭО ЖКТ по схемам первой линии
терапии и степени дифференцировки

Схемы лекарственной терапии	Количество, абс. (%)	G1 (12)	G2 (27)	G3 (14)
Аналоги соматостатина	15 (28,3%)	8 (66,7%)	14 (51,9%)	2 (14,3%)
Пероральные фторпипимидины	6 (11,32%)		4 (14,8%)	2 (14,3%)
Интерферон-альфа + аналоги соматостатина	6 (11,32%)	2 (16,6%)	2 (7,4%)	3 (21,5%)
Интерферон-альфа	6 (11,32%)			
EP	4 (7,55%)		1 (3,7%)	3 (21,5%)
Аналоги соматостатина + пероральные фторпипимидины	3 (5,66%)			
FOLFOX	3 (5,66%)		2 (7,4%)	1 (7,1%)
Препараты платины (монотерапия)	1 (1,89%)			1 (7,1%)
Аналоги соматостатина + этопозид	1 (1,89%)			
GP	1 (1,89%)			1 (7,1%)
Другое	7 (13,21%)	2 (16,7%)	4 (14,8%)	1 (7,1%)

болевания никаких проявлений карциноидного синдрома зарегистрировано не было ($p < 0,0001$). Среди 41 (13,76%) приливы ощущали 21 (51,22%) пациент, боли в животе – 15 (36,59%), диарею – 35 (85,37%) больных. У 18 (43,90%) больных карциноидный синдром проявлялся только одним симптомом – приливами или диареей. У 18 (43,90%) было зарегистрировано сочетание двух симптомов: приливы и боли в животе были зарегистрированы у 2 (4,88%) пациентов, приливы в сочетании с диареей и боли в животе в сочетании с диареей – у 8 (19,51%) соответственно. У 5 (12,20%) пациентов на момент первичной диагностики НЭО ЖКТ карциноидный синдром проявлялся сочетанием всех трех симптомов. Проведенный нами анализ показал, что у больных НЭО ЖКТ на момент появления первых симптомов заболевания или выявления опухолевого процесса в ходе планового диспансерного обследования наличие карциноидного синдрома является редкостью.

Характеристика проведенного лечения

Распределение больных по методу лечения представлены в таблице 7.

Большинству пациентов с НЭО ЖКТ было проведено хирургическое лечение в качестве основного после верификации опухолевого процесса и установки клинического диагноза: доля пациентов, которые на первом этапе лечения были прооперированы, составила 80,20% ($p < 0,00001$). Эти данные коррелируют с таблицей 2, что говорит о том, что выявление опухолей на ранней стадии позволяет выполнить на первом этапе хирургическое лечение. Лекарственную терапию первым этапом лечения получили 53 (17,78%) пациента. Тех, кто получил только симптоматическую терапию или динамическое наблюдение, было значительно меньше: их доля составила 1,01% (3/298) и 1,01% (3/298) соответственно ($p < 0,00001$).

Несмотря на тот факт, что хирургический метод явился основным методом инициального лечения, характер проведенного оперативного вмешательства не всегда был радикальным (табл. 8).

Согласно проанализированным данным, радикальное хирургическое лечение было проведено у 177 (74,06%) из 239 пациентов, циторедуктивное хирургическое вмешательство – у 55 (23,01%). Только эксплоративная лапаротомия выполнена у 7 (2,93%) пациентов.

Те пациенты, которым выполнить хирургическое лечение не удалось, в рамках первой линии получили лекарственную терапию аналогами соматостатина, противоопухолевыми цитостатиками или их комбинациями. Распределение больных по схемам первой линии лекарственной терапии в качестве первичного лечения представлено в таблице 9.

Аналоги соматостатина на первом этапе специализированного лечения были назначены у большинства пациентов – 15 (28,30%); $p = 0,0554$. Пероральные фторпипимидины (тегафур, капецитабин), интерферон-альфа в сочетании с аналогами соматостатина и интерферон-альфа в монорежиме были назначены 6 пациентам соответственно каждой схеме, составив долю 11,32% (6/53). Четыре (7,55%) [4/53]

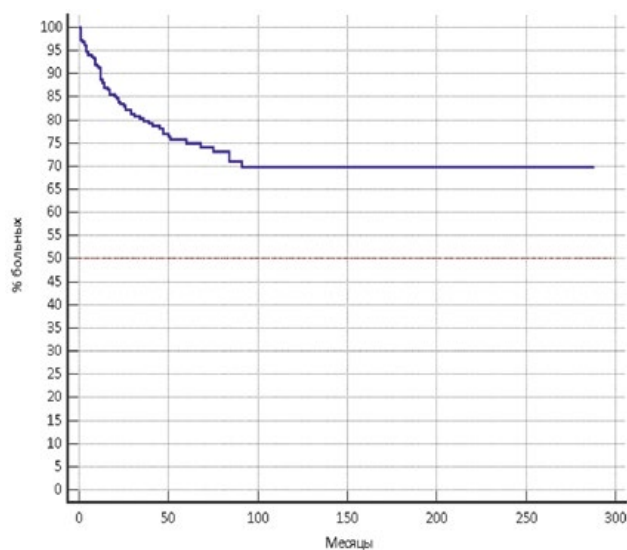


Рисунок 1. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ.

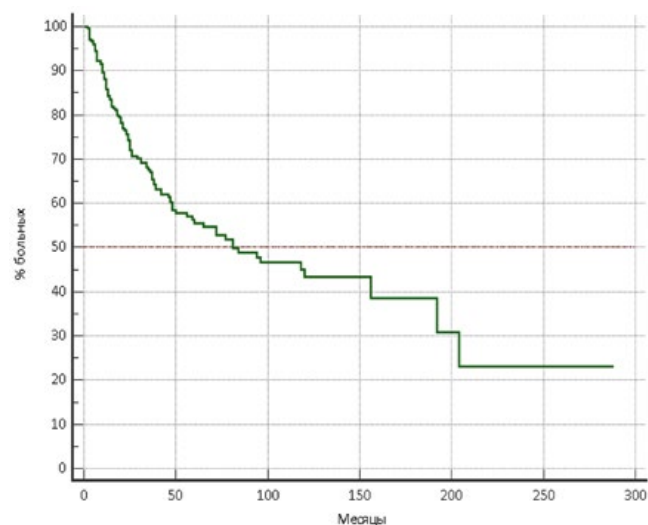


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ.

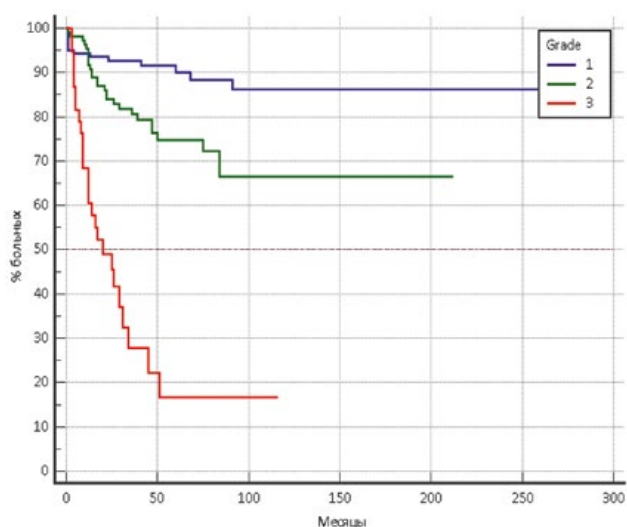


Рисунок 3. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

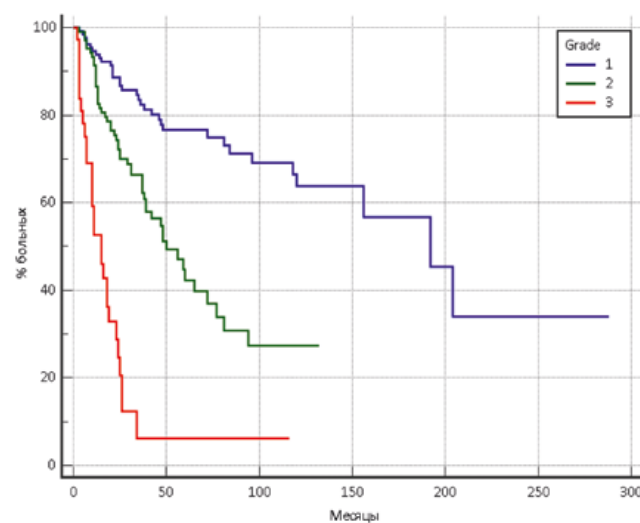


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

пациента получили в качестве первого этапа лечения режим ЕР (этопозид + препарат платинового ряда). Три пациента получили аналоги соматостатина в сочетании с пероральными фторпиримидинами – 5,66% (3/53). Оставшиеся три вида лекарственной терапии были назначены каждый у одного пациента, а именно – препараты платины, аналоги соматостатина в сочетании с этопозидом, режим GР (гемцитабин + цисплатин), составив долю 1,89% (1/53) для схем терапии соответственно. У 7/53 (13,21%) пациентов отсутствовала информация о назначенной схеме системной терапии в первичной документации.

Медиана ОВ больных НЭО ЖКТ на момент среза данных не достигнута (рис. 1).

Средняя продолжительность жизни больных рассматриваемой когорты составила $210,40 \pm 8,51$ месяца (95% ДИ: 193,72–227,08).

Медиана ВБП больных НЭО ЖКТ на момент среза данных представлена на рисунке 2.

Медиана ВБП в рассматриваемой когорте больных составила 81,00 месяца (95% ДИ: 59,00–156,00).

При анализе влияния клинико-морфологических факторов заболевания на показатели выживаемости больных были получены следующие результаты.

Анализ влияния степени дифференцировки опухоли на показатель общей выживаемости больных НЭО ЖКТ представлена на рисунке 3.

Медиана ОВ больных, опухоль которых соответствует высокой степени дифференцировки (Grade 1), на момент среза данных не достигнута и значимо ($p < 0,0001$) превышает медиану ОВ больных с умеренно-дифференцированными (ОР = 0,39; 95% ДИ: 0,24–0,65), которая на момент среза данных также не достигнута, и низкодифференцированными опухолями, которая составила 20,0 месяца (95% ДИ: 12,00–31,00) (ОР = 0,09; 95% ДИ: 0,04–0,21). Самой неблагоприятной группой являются больные, опухоль которых имеет низкую дифференцировку, поскольку показатель их ОВ значимо ($p < 0,0001$) хуже как показателя ОВ больных с высокодифференцированными процессами, так и ОВ больных с умеренно-дифференцированными НЭО ЖКТ (ОР = 4,48, 95% ДИ: 1,81–11,07).

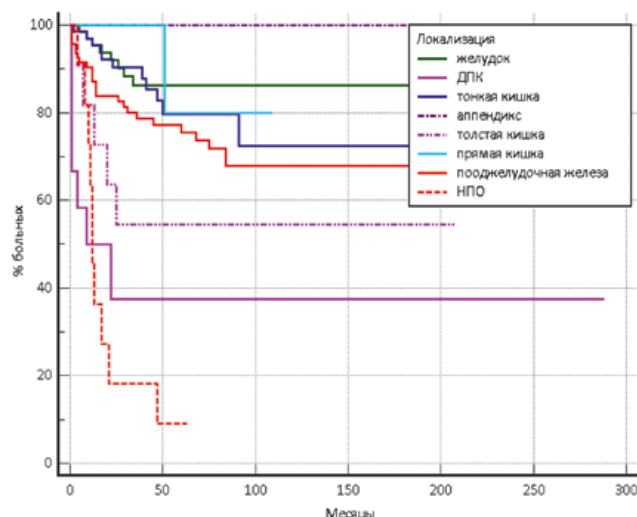


Рисунок 5. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

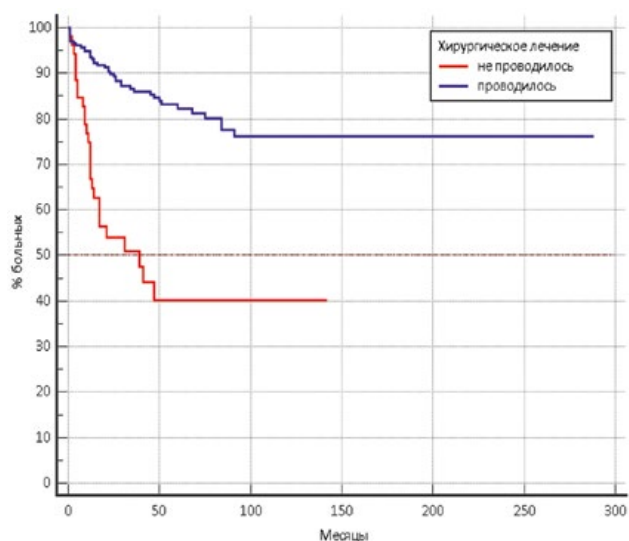


Рисунок 7. Общая выживаемость больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения.

В отношении оценки влияния степени дифференцировки опухолевого процесса на показатель выживаемости без прогрессирования больных НЭО ЖКТ прослеживается аналогичная тенденция (рис. 4).

Медиана ВБП больных, опухоль которых имеет высокую дифференцировку, составила 192,0 месяца (95 % ДИ: 156,0–204,0) и значимо (на 142,0 месяца) превысила медиану ВБП больных с умеренно-дифференцированными процессами, где она составила всего 50,0 месяца (95 % ДИ: 38,0–72,0) ($OR = 0,40$; 95 % ДИ: 0,27–0,59) ($p < 0,0001$). У больных, опухоль которых имела низкую дифференцировку, медиана ВБП составила всего 15,0 месяца (95 % ДИ: 10,0–19,0), а риск развития прогрессирования заболевания был самым высоким, даже при сравнении с больными, опухоль которых соответствовала Grade 2 ($OR = 3,59$; 95 % ДИ: 1,53–8,41) ($p < 0,0001$).

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 5.

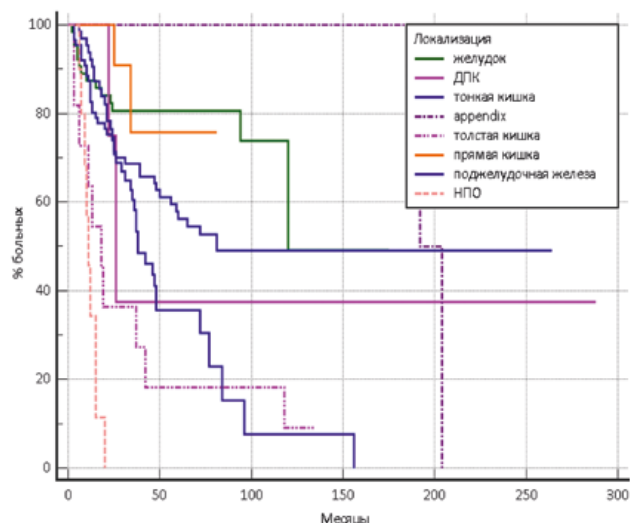


Рисунок 6. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Локализация первичной опухоли в области двенадцатиперстной кишки (ДПК) и НЭО без выявленного первичного очага оказались факторами, негативно влияющими на показатель ОВ больных. Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых определить так и не удалось (НПО), составила 12,0 месяца и была значимо ($p < 0,0001$) меньше всех остальных групп (за исключением больных, опухоль которых локализовалась в области ДПК) ($OR = 6,16$; 95 % ДИ: 1,20–31,68). Медиана ОВ больных, первичный опухолевый очаг у которых локализовался в области ДПК, оказалась равной только 9,0 месяца (95 % ДИ: 1,0–22,0) и значимо отличалась от медианы ОВ больных, с первичными опухолевыми очагами других первичных локализаций ($OR = 7,03$; 95 % ДИ: 1,28–38,76). У остальных подгрупп больных НЭО ЖКТ медианы ОВ на момент среза данных не достигнуты.

Влияние локализации первичного опухолевого очага на показатель ВБП больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 6.

На момент среза данных медиана ВБП не достигнута только в группе больных, первичный опухолевый очаг локализовался в области прямой кишки. Наибольшая медиана ВБП определена у больных, первичный опухолевый очаг у которых был локализован в области червеобразного отростка, где она составила 192,0 месяца (95 % ДИ: 192,0–204,0) и значимо ($p < 0,0001$) превысила медиану ВБП в группе больных с первичным очагом в области тонкой кишки (медиана ВБП – 38,0 месяца [95 % ДИ: 34,0–156,0]; $OR = 0,25$; 95 % ДИ: 0,10–0,64), толстой кишки (медиана ВБП – 18,0 месяца [95 % ДИ: 3,0–42,0]; $OR = 0,13$; 95 % ДИ: 0,0–0,51) и без выявленного первичного очага (медиана ВБП – 11,0 [95 % ДИ: 6,0–20,0]; $OR = 0,06$; 95 % ДИ: 0,01–0,38). Медиана ВБП больных с НЭО желудка составила 120,0 месяца (95 % ДИ: 120,0–120,0), НЭО поджелудочной железы – 81,0 месяца (50,0–81,0), НЭО ДПК – 26,0 месяца (95 % ДИ: 22,0–26,0).

Проведенное лечение, безусловно, оказывало значимое влияние на показатели выживаемости больных НЭО ЖКТ. Важное значение имел хирургический компонент лечения.

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ОВ больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 7.

Медиана ОВ больных, которым было проведено хирургическое лечение, на момент среза данных не достигнута (средняя ОВ составила $228,49 \pm 8,80$ месяца (95 % ДИ: 211,25–245,74), а риск смерти больных при проведении хирургического пособия значимо уменьшался ($OR = 0,09$; 95 % ДИ: 0,04–0,19; $p < 0,0001$) по сравнению с группой больных, в комплекс лечебных мероприятий которых хирургическое лечение не входило – медиана ОВ в этой подгруппе составила 39,0 месяца (95 % ДИ: 13,0–47,0).

Влияние проведения хирургического лечения на показатель ВБП больных НЭО ЖКТ представлено на рисунке 8.

Медиана ВБП больных, в комплекс лечебных мероприятий которых был включен хирургический этап, составила 120,0 месяца (95 % ДИ: 81,0–204,0), что на 103,0 месяца превысило медиану ВБП больных, которым хирургическое лечение не проводилось – медиана ВБП 17,0 месяца (95 % ДИ: 12,0–37,0). Иными словами, проведение лечения значимо снижает риск прогрессирования НЭО ЖКТ ($OR = 0,12$; 95 % ДИ: 0,07–0,23; $p < 0,0001$).

Заключение

Нейроэндокринные опухоли представляют собой небольшую группу злокачественных образований, морфологическое строение и поведение которых значительно варьирует между собой. Несмотря на благоприятный прогноз высоко- и умеренно-дифференцированных нейроэндокринных опухолей, тактика ведения и терапия более агрессивных нейроэндокринных карцином до сих пор достаточно ограничена. Кроме того, для всех новообразований крайне необходимо назначение корректного и наиболее эффективного лечения для улучшения отдаленных прогнозов. Для накопления знаний о конкретных особенностях течения таких редких нозологий, как НЭО ЖКТ, безусловно, нужны одно- или многоцентровые регистры. Создание регистра на базе СПб ГБУЗ «ГКОД» внесло существенный вклад в развитие знаний о такой нозологии, как нейроэндокринные опухоли. Также посредством данного регистра был введен тариф КСГ, который позволил внести крайне важные в диагностике НЭО анализы на хромогранин А, серотонин и 5-ОИУК в тариф ОМС. Учитывая гетерогенность клинко-морфологических форм НЭО и различные подходы к их лечению в зависимости от морфологической формы, индекса пролиферации опухоли, а также наличие сложности дифференциальной диагностики, требуется особое внимания к данной нозологии, так как правильно выбранное лечение влияет на показатели общей выживаемости данной когорты пациентов.

Список литературы / References

1. Yao J. C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26 (18). P. 3063–3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

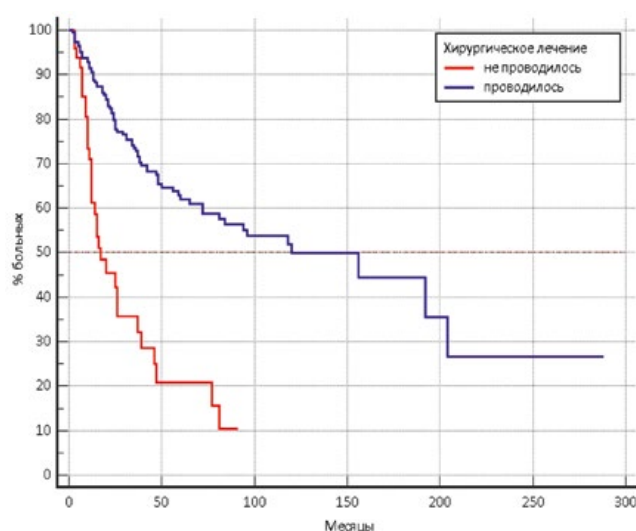


Рисунок 8. Выживаемость без прогрессирования больных НЭО ЖКТ в зависимости от проведения хирургического этапа лечения.

2. Modlin I. M., Moss S. F., Chang D. C. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. 100 (18). P. 1282–1289. DOI: 10.1093/jnci/djn275.
3. Oberg K., Modlin I. Carcinoid Tumors – Current Considerations in a Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. In: *Biology and Treatment*. 2007. P. 40–53.
4. Rinke A., Wittenberg M., Schade-Brittinger C., Aminossadati B., Ronicke E., Gress T. M. (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). P. 26–32. DOI: 10.1159/000443612.
5. Rinke A., Muller H. H., Schade-Brittinger C., Klose K. J., Barth P., Wied M. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009. 27 (28). P. 4656–4663.
6. Lee A., Chan D. L., Wong M. H., Li B. T., Lumba S., Clarke S. J. et al. Systematic review of the role of targeted therapy in metastatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2017. 104 (3). P. 209–222. DOI: 10.1159/000446115.
7. Öberg K. Interferon-α versus Somatostatin or the Combination of Both in Gastro-Enteropancreatic Tumours. *Digestion*. 1996. 57 (Suppl. 1). P. 81–83. <https://doi.org/10.1159/000201403>
8. Kølby L., Persson G., Franzen S., Åhrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Journal of British Surgery*. 2003. 90 (6). P. 687–693. DOI: 10.1002/bjs.4149.
9. Fazio N., de Braud F., Delle Fave G., Oberg K. Interferon- and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Annals of Oncology*. 2006. 18 (1). P. 13–19. DOI: 10.1093/annonc/mdl144.
10. Raymond E., Dahan L., Raoul J. L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011. 364 (6). P. 501–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.
11. Capdevila J., Sevilla I., Alonso V., Aparicio L. A., Fonseca P. J., Grande E. et al. Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumors in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis. *BMC Cancer*. 2015. 15 (495). P. 1–11. DOI: 10.1186/s12885-015-1512-6.
12. Bajetta E., Catena L., Fazio N., Pusceddu S., Biondani P., Blanco G. et al. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: An ITMO group study. *Cancer*. 2014. 120 (16). P. 2457–2463. DOI: 10.1002/cncr.28726.
13. Yao J. C., Shah M. H., Ito T. et al. RAD001 in Advanced neuroendocrine Tumors, 3 Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011. 364 (6). P. 514–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.
14. Panzuto F., Rinzivillo M., Fazio N. et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014. 19 (9). P. 966–974. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0037.
15. Kamp K., Gumb B., Feelders R. A. et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after (177) Lu-octreotate. *Endocr Relat Cancer*. 2013. 20 (6). P. 825–831. DOI: 10.1530/ERC-13-0254.
16. Орел Н. Ф., Артамонова Е. В., Горбунова В. А., Делекторская В. В., Емельянова Г. С., Любимова Н. В. и соавт. Практические рекомендации

по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020. 10 (3s2): 524–537. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-30.

Orel N. F., Artamonova E. V., Gorbunova V. A., Delektorskaya V. V., Emel'yanova G. S., Lubimova N. V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract,

pancreas and other localizations (in English). Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2020; 10 (3s2): 524–537. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-30.

Статья поступила: 13.09.21
Получена после рецензирования: 24.11.21
Принята в печать: 20.12.21

Сведения об авторах

Андросова Александра Валерьевна, аспирант¹, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10².

E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7111-1507

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии¹, гл. специалист по клинической онкологии². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Иванова Анастасия Константиновна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11².

E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии¹, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10².

E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

Каледина Екатерина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: kate199595@mail.ru. SPIN: 8925-3320. Author ID: 1020115. ORCID: 0000-0002-9628-7098

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Александра Валерьевна Андросова.
E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Для цитирования: Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Каледина Е.А. Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра. Медицинский алфавит. 2022; (5): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>

About authors

Androsova Aleksandra V., post-graduate student¹, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10².

E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7111-1507

Orlova Rashida V., DM Sci. (habil.), head of Chair for Oncology¹, chief specialist in Clinical Oncology². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Ivanova Anastasia K., medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

Belyak Natalia P., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology¹, head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

Kutukova Svetlana I., PhD Med, associate professor at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry³, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

Kaledina Ekaterina A., medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: kate199595@mail.ru. SPIN: 8925-3320. Author ID: 1020115. ORCID: 0000-0002-9628-7098

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Androsova Aleksandra V. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

For citation: Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Kaledina E.A. Clinical and epidemiological features of neuroendocrine tumors on basis of single-centre registry. Medical Alphabet. 2022; (5): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>

Олапариб одобрен в США в качестве адъювантной терапии HER2-отрицательного рака молочной железы с герминальными мутациями генов BRCA

Обновленные данные исследования OlympiA доказали преимущества олапариба в увеличении общей выживаемости при раннем раке молочной железы.

Олапариб, разработанный компаниями AstraZeneca и MSD, получил одобрение властей США на применение при адъювантной терапии раннего HER2-отрицательного рака молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA (gBRCAm) для пациентов, ранее получавших химиотерапию до или после операции.

Свое решение Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) вынесло на основе результатов исследования III фазы OlympiA, представленных в рамках ежегодного съезда Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Данные исследования опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine*.

В ходе исследования олапариб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение выживаемости без признаков инвазивного заболевания. По сравнению с плацебо, риск развития рецидивов инвазивного рака молочной железы, второго рака различных локализаций или летального исхода уменьшился на 42%.

Новые данные исследования OlympiA также показали, что олапариб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение в отношении ключевой вторичной конечной точки – общей выживаемости (ОВ): риск летального

исхода уменьшился на 32% по сравнению с плацебо. Профиль безопасности и переносимости препарата олапариб в указанном исследовании соответствовал данным предшествующих клинических исследований.

Теперь олапариб показан в качестве адъювантной терапии пациентам с ранним HER2-отрицательным раком молочной железы с высоким риском рецидива и gBRCAm, если эти пациенты ранее получали неоадъювантную или адъювантную химиотерапию. Определение мутаций BRCA1/2, наличие которых необходимо для проведения терапии олапарибом, будет определяться в США по сопутствующему диагностическому тесту, разработанному FDA.

В соответствии с результатами другого исследования III фазы OlympiAD олапариб одобрен в США, ЕС, Японии и некоторых других странах для лечения пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с gBRCAm, которые ранее получали химиотерапию. В странах ЕС показания к применению также включают местнораспространенный рак молочной железы.

Рак молочной железы – наиболее часто диагностируемый вид рака, в 2020 году он был выявлен приблизительно у 2,3 миллиона пациентов в мире. Примерно у 91% пациентов в США рак молочной железы выявляется на ранней стадии, приблизительно у 5–10% из них обнаруживаются мутации BRCA.